

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ENGENHARIA QUÍMICA  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO  
DESENVOLVIMENTO DE PROCESSOS BIOTECNOLÓGICOS

**PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE PARTÍCULAS DE  
HIDROGÉIS PARA APLICAÇÕES EM COSMÉTICOS**

Autora: Farm. Ana Paula Corrêa de Oliveira

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Helena Andrade Santana

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Engenharia Química como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia Química.

**Abril/2004**

**Campinas – São Paulo**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA ÁREA DE ENGENHARIA - BAE - UNICAMP

Oliveira, Ana Paula Corrêa de

OL4p      Produção e caracterização de partículas de hidrogéis para aplicações em cosméticos / Ana Paula Corrêa de Oliveira. --Campinas, SP: [s.n.], 2004.

Orientador: Maria Helena Andrade Santana.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química.

1. Cosméticos. 2. Estabilidade. 3. Partículas. 4. Alginatos. 5. Quitosana. I. Santana, Maria Helena Andrade. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia Química. III. Título.

Dissertação de Mestrado defendida por Ana Paula Corrêa de Oliveira e aprovada em 13 de abril de 2004 pela banca examinadora constituída pelos doutores:



Prof. Dra. Maria Helena Andrade Santana (orientadora)



Prof. Dr. Carlos Raimundo Ferreira Grosso

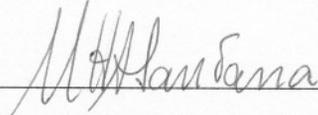


Prof. Dra. Marisa Masumi Beppu

200420846



Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado em Engenharia Química.



---

Profa. Dra. Maria Helena Andrade Santana

Dedico este trabalho à Vovó Vera, à  
minha mãe Leila, Márcio Antônio e  
Anderson pelo incentivo e apoio  
emocional, mostrando sempre que  
determinação, perseverança e paciência  
são as chaves para o sucesso.



Dedico este trabalho à Vovó Vera, à  
minha mãe Leila, Márcio Antônio e  
Enderson pelo incentivo e apoio  
emocional, mostrando sempre que  
determinação, perseverança e paciência  
são as chaves para o sucesso.



## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer:

- à Galena Química e Farmacêutica Ltda pela oportunidade e pelo apoio financeiro.
- à Prof. Dr. Maria Helena pela orientação.
- aos colegas do Laboratório de Desenvolvimento de Processos Biotecnológicos pelo apoio técnico e amizade, em especial ao Gilson e Amós.
- aos professores e colegas do Departamento de Processos Biotecnológicos.
- aos professores e colegas da Universidade Estadual de Campinas.
- a toda minha família pelo apoio emocional.



## RESUMO

Atualmente, o setor de produtos de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos vem mostrando grande expansão no mercado mundial sendo considerado um bom foco de investimento. Novas pesquisas vêm sendo desenvolvidas para melhorar o desempenho dos produtos cosméticos e sua aceitação pelo consumidor. Muitos agentes ativos presentes nos cosméticos são compostos instáveis, podendo reagir com outros componentes da formulação, ou são irritantes para a pele ou tecido. A encapsulação dos ativos torna-se uma alternativa viável para aumentar sua estabilidade no meio, protegendo-o de reações, além de permitir sua liberação controlada, realçando a sua presença na formulação.

Neste trabalho estudou-se processos de produção de partículas de hidrogéis (ágar, alginato e quitosana) encapsulando ativos, visando o desenvolvimento de novos produtos cosméticos para aplicações no tratamento capilar. As partículas foram preparadas em diferentes condições operacionais e caracterizadas quanto ao diâmetro médio, resistência mecânica relativa ao gel não particulado e estabilidade em água e em tensoativos de base shampoo. As partículas obtidas podem ser macias, facilmente rompidas por pressão com a ponta dos dedos, capazes de encapsular altas quantidades de ativos e estáveis durante a estocagem em água em base shampoo. As suas propriedades podem ser facilmente moduladas com a formulação e condições usadas nas preparações. Os resultados obtidos mostram a potencialidade da utilização de partículas de hidrogéis na encapsulação e liberação de agentes ativos para formulações cosméticas de uso capilar.

Palavras-chave: partículas de hidrogéis, ativos cosméticos, encapsulação, tensoativos, estabilidade.



## **ABSTRACT**

Nowadays, the products for personal hygiene, perfumery and cosmetics are in expansion in the world market being considered a good investment focus. New researches are being developed to improve the action of cosmetic products and its acceptance by the consumer. Many active agents present in cosmetics are unstable compounds, which react with other components in the formulation, or can cause irritations on skin. The encapsulation of the actives becomes a viable alternative in order to increase their stability, protecting them against undesirable reactions, allowing a controlled delivery and enhancing their presentation in the formulation. This work studied processes for preparation of hydrogel particles using agar, alginate and chitosan, and encapsulation of active agents for capillary treatment. The particles were prepared using different operational conditions and had their mean diameter, mechanical resistance of non-particulated gel and stability in water and shampoo basis characterized. The obtained particles could be soft, easily disrupted by finger pressure, able to encapsulate high amounts of actives and stable during storage in water and shampoo basis. Their properties can be easily modulated by the formulation and conditions used in the preparation. The results show the potentiality of hydrogels particles for encapsulation of active agents and applications in cosmetic formulations for capillary treatment.

Key words: hydrogels particles, cosmetics, encapsulation, surfactants.



**SUMÁRIO**

AGRADECIMENTOS.....	IX
RESUMO .....	XI
ABSTRACT .....	XIII
SUMÁRIO .....	XV
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS .....	5
3. PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE PARTÍCULAS DE ÁGAR.....	7
3.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	7
3.1.1. Composição Química.....	7
3.1.2. Massa molar .....	8
3.1.3. Propriedades da solução.....	8
3.1.4. Propriedades reológicas .....	9
3.1.5. Mecanismo de gelificação .....	10
3.1.6. Estabilidade dos géis.....	14
3.1.7. Caracterização do ágar .....	15
3.1.8. Força do gel .....	16
3.1.9. Manuseio e estocagem.....	17
3.1.10. Importância comercial.....	17
3.1.11. Partículas de ágar .....	18
3.2. MATERIAIS E MÉTODOS .....	20
3.2.1. Materiais.....	20
3.2.1.1. <i>Ágar</i> .....	20
3.2.1.2. <i>Fase Hidrofóbica</i> .....	20
3.2.1.3. <i>Agentes ativos</i> .....	20

3.2.1.4. <i>Polímero de Restrição</i> .....	22
3.2.2. Equipamentos.....	23
3.2.3. Métodos .....	23
3.2.3.1. <i>Preparação da solução de ágar</i> .....	23
3.2.3.2. <i>Preparação das partículas de ágar</i> .....	24
3.2.3.3. <i>Encapsulação dos ativos</i> .....	25
3.2.3.4. <i>Estudo da influência das variáveis operacionais nas propriedades das partículas</i> .....	26
3.2.3.5. <i>Planejamento experimental para preparação de partículas de ágar encapsulando agentes ativos</i> .....	28
3.2.3.6. <i>Encapsulação dos ativos Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25</i> .....	30
3.2.3.7. <i>Preparação de partículas de ágar incorporando polímero de restrição e ativos Extrato de Camomila e Hair Active</i> .....	30
3.2.3.8. <i>Rendimento do processo</i> .....	31
3.2.3.9. <i>Determinação da concentração dos ativos</i> .....	31
3.2.3.10. <i>Liberção dos ativos</i> .....	32
3.2.4. Caracterização das partículas de ágar .....	32
3.2.4.1. <i>Diâmetro médio e distribuição de tamanhos</i> .....	32
3.2.4.2. <i>Resistência relativa</i> .....	33
3.2.4.3. <i>Estabilidade física das partículas</i> .....	34
3.2.4.4. <i>Determinação da Permeabilidade das partículas através de Modelo Difusivo</i> .....	35
3.2.4.5. <i>Interação ativo-polímero</i> .....	37
3.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	38
3.3.1. Análise estatística da influência das variáveis operacionais na preparação de partículas de ágar vazias .....	38
3.3.1.1. <i>Estabilidade das partículas</i> .....	41

3.3.1.2. <i>Morfologia das partículas</i> .....	46
3.3.1.3. <i>Comparação das propriedades das partículas preparadas com a adição rápida e adição lenta da solução de ágar</i> .....	46
3.3.2. Caracterização e estabilidade de partículas de ágar preparadas em diferentes concentrações .....	47
3.3.3. Caracterização e estabilidade das partículas de ágar com D-Pantenol .....	49
3.3.4. Análise do Planejamento Fatorial 2 <sup>2</sup> para preparação de partículas de ágar encapsulando agentes ativos.....	50
3.3.4.1. <i>Caracterização e estabilidade das partículas</i> .....	53
3.3.4.2. <i>Rendimento do processo</i> .....	54
3.3.4.3. <i>Eficiência de encapsulação</i> .....	55
3.3.5. Encapsulação dos ativos Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25 .....	55
3.3.5.1. <i>Caracterização e estabilidade das partículas</i> .....	55
3.3.5.2. <i>Rendimento do processo</i> .....	57
3.3.5.3. <i>Eficiência de encapsulação e Perfil de liberação dos ativos</i> .....	58
3.3.6. Partículas de ágar e polímero de restrição encapsulando Extrato de Camomila e Hair Active .....	60
3.3.6.1. <i>Rendimento do Processo</i> .....	60
3.3.6.2. <i>Caracterização e estabilidade das partículas</i> .....	61
3.3.6.3. <i>Eficiência de encapsulação e Perfil de liberação dos ativos</i> .....	63
3.3.7. Difusividade e Permeabilidade dos ativos na matriz de ágar .....	64
3.3.8. Interação Camomila-ágar .....	69
3.3.9. Comparação entre as propriedades físicas das partículas de ágar vazias e contendo agentes ativos e os processos de preparação .....	69
3.4. CONCLUSÕES.....	71
4. PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE PARTÍCULAS DE ALGINATO..	73

4.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	73
4.1.1. Composição Química.....	73
4.1.2. Configuração da cadeia de alginato .....	74
4.1.3. Propriedades da solução de alginato .....	76
4.1.4. Propriedades reológicas .....	76
4.1.5. Mecanismo de gelificação .....	77
4.1.6. Técnicas de formação do gel .....	80
4.1.6.1. Método da gelificação interna.....	80
4.1.6.2. Método de difusão .....	81
4.1.7. Estabilidade dos géis.....	82
4.1.8. Força do gel .....	83
4.1.9. Manuseio e estocagem.....	83
4.1.10. Importância comercial.....	83
4.1.11. Partículas de alginato.....	84
4.1.12. Partículas de alginato e quitosana .....	86
4.2. MATERIAIS E MÉTODOS .....	88
4.2.1. Materiais.....	88
4.2.1.1. Alginato de sódio.....	88
4.2.1.2. Sal Gelificante.....	88
4.2.1.3. Agentes ativos .....	88
4.2.1.4. Quitosana.....	88
4.2.2. Equipamentos.....	88
4.2.2.1. Dispositivo para preparo de partículas poliméricas .....	89
4.2.3. Métodos .....	90
4.2.3.1. Preparação da solução de alginato de sódio.....	90
4.2.3.2. Preparação das partículas de alginato.....	90

4.2.3.3. Avaliação das condições de gelificação das partículas de alginato .....	92
4.2.3.4. Preparação de partículas de alginato em diferentes vazões .....	93
4.2.3.5. Preparação de partículas de alginato e ativo misturados homogeneamente .....	94
4.2.3.6. Partículas de ágar recobertas com alginato .....	95
4.2.3.7. Encapsulação dos ativos D-Pantenol, Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25.....	97
4.2.3.8. Partículas de alginato recobertas com quitosana .....	97
4.2.3.9. Rendimento do Processo.....	98
4.2.3.10. Determinação da concentração dos ativos .....	98
4.2.3.11. Eficiência de encapsulação e Liberação dos ativos.....	98
4.2.4. Caracterização das partículas de alginato .....	98
4.3. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	99
4.3.1. Análise estatística da influência das variáveis operacionais na gelificação das partículas de alginato.....	99
4.3.1.1. Caracterização e estabilidade das partículas .....	101
4.3.1.2. Morfologia das partículas .....	104
4.3.1.3. Rendimento do processo.....	105
4.3.1.4. Eficiência de encapsulação e Perfil de liberação do ativo .....	106
4.3.1.5. Perda de massa das partículas.....	109
4.3.2. Influência das vazões da solução na produção das partículas de alginato .....	110
4.3.3. Caracterização e estabilidade de partículas de alginato preparadas por extrusão em seringa.....	111
4.3.3.1. Eficiência de encapsulação e Perfil de liberação do ativo .....	112
4.3.4. Análise estatística da influência das variáveis operacionais na preparação de partículas de ágar recobertas com alginato .....	114

4.3.4.1. Caracterização e estabilidade das partículas .....	117
4.3.4.2. Rendimento do processo.....	119
4.3.4.3. Eficiência de Encapsulação e Perfil de liberação do ativo.....	119
4.3.4.4. Perda de massa das partículas.....	121
4.3.5. Encapsulação dos ativos D-Pantenol, Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25.....	123
4.3.5.1. Caracterização e estabilidade das partículas .....	123
4.3.5.2. Rendimento do processo.....	125
4.3.5.3. Eficiência de encapsulação e Perfil de liberação dos ativos.....	126
4.3.6. Partículas de alginato recobertas com quitosana.....	127
4.3.6.1. Caracterização e estabilidade das partículas .....	127
4.3.6.2. Rendimento do processo.....	130
4.3.6.3. Eficiência de encapsulação e Perfil de liberação dos ativos.....	130
4.3.6.4. Perda de massa das partículas.....	132
4.3.7. Difusividade e Permeabilidade dos ativos na matriz de alginato.	134
4.3.7.1. Valores da constante $k$ e da permeabilidade $P$ .....	138
4.3.8. Interação ativo-alginato .....	141
4.3.9. Comparação entre as propriedades físicas das partículas de alginato e os processos de preparação .....	142
4.4. CONCLUSÕES.....	144
5. CONCLUSÕES GERAIS .....	147
6. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS .....	149
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	151
ANEXOS .....	157
ANEXO 1: CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA O ATIVO EXTRATO DE CAMOMILA. ....	157
ANEXO 2: CURVA DE CALIBRAÇÃO PARA O ATIVO HAIR ACTIVE.....	158

## 1. INTRODUÇÃO

Desde o final do século XX a ciência dos cosméticos vem trabalhando não só no embelezamento do corpo, mas também contribuindo para a prevenção do envelhecimento cutâneo. Além do intuito de embelezar, os cosméticos apresentam também, com o surgimento de novas tecnologias e materiais, atributos de verdadeiros tratamentos para a preservação da juventude e conquista da beleza saudável.

Segundo dados da Associação Brasileira das Indústrias de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC, 2002), o setor de produtos de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos fechou o ano com faturamento de R\$ 9 bilhões, sendo considerado uma área em expansão e um bom foco de investimento.

Os produtos cosméticos contêm componentes com atividades específicas, os agentes ativos, responsáveis pela ação desejada e outros compostos com ação não específica que atuam como excipientes na formulação. Estes agentes ativos muitas vezes são compostos instáveis, podendo reagir com outros componentes da formulação, ou são irritantes para a pele ou tecido.

A encapsulação é uma estratégia atualmente usada para solubilizar ativos em meios hidrofílicos ou hidrofóbicos, aumentar sua estabilidade, separando-os dos componentes da formulação e protegendo-os da oxidação e outras reações, além de permitir a sua liberação controlada, e realçar a sua presença na formulação. Essas características melhoram o desempenho do produto cosmético e a sua aparência, valorizando-o e favorecendo a sua aceitação pelo consumidor.

Os agentes ativos podem ser veiculados de diferentes formas, cujas principais são: emulsões óleo/água ou água/óleo,

microemulsões, emulsões múltiplas, lipossomas, microcápsulas, sistemas de hidrogéis e complexos moleculares.

Os hidrogéis, constituídos principalmente de polímeros naturais (polissacarídeos), muito usados para a imobilização de enzimas e células, têm sido usados na última década para encapsulação de fármacos, e mais recentemente para ativos cosméticos. Esses sistemas apresentam vantagens como atoxicidade, biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixo custo, além de serem encontrados em abundância na natureza.

Partículas de hidrogéis podem ser preparadas para veicular uma grande variedade de ingredientes ativos utilizando vários polímeros tais como: gelatina, alginato, carragenato, pectina, colágeno, ágar, entre outros. Particularmente, o ágar como hidrogel produz partículas estáveis e difíceis de serem solubilizadas após a sua formação. Não perdem sua integridade quando aquecidas até a temperatura de 100°C, e permitem a incorporação de altas concentrações de ativos. Outro hidrogel bastante utilizado na encapsulação de agentes ativos é o alginato de sódio, cujas partículas produzidas possuem propriedades semelhantes às de ágar. A preparação de partículas utilizando quitosana é vantajosa por ser um polímero produzido no Brasil, com diversas aplicações.

Na literatura, o uso de partículas preparadas com alginato e quitosana é amplo, sendo, por exemplo, utilizados na imobilização de enzimas, na encapsulação de drogas farmacêuticas ou microorganismos e em preparações alimentícias.

A utilização de hidrogéis em fase homogênea em produtos cosméticos é antiga, e conta com literatura vasta sobre seu uso em formulações como estabilizantes, texturizantes e excipientes. Porém a sua utilização em fase heterogênea na encapsulação de agentes ativos para uso cosmético é relativamente recente, e a literatura sobre o assunto ainda é escassa, baseada em poucas patentes.

Ressalta-se que praticamente não existem estudos sistemáticos para a sua produção ou que relacione as propriedades do gel com a sua capacidade de encapsulação de ativos cosméticos.

Dentro desse contexto, este trabalho foi planejado para estudar sistematicamente processos de produção de partículas de hidrogéis, visando o desenvolvimento de novos produtos cosméticos. Os géis usados foram o ágar, alginato, quitosana e suas combinações, e os ativos encapsulados foram D-Pantenol, Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25, que se destinam principalmente ao uso capilar, em formulações de shampoos, podendo também ser usados como hidratantes em cremes e loções. Nestes casos a principal função da encapsulação é realçar a presença do agente ativo nas formulações, além de aumentar a sua estabilidade. As partículas produzidas devem ser estáveis no meio em que se encontram dispersas, devem reter o ativo durante a estocagem do produto, apresentarem resistência mecânica adequadas ao manuseio e serem macias o suficiente para facilmente se romperem quando pressionadas com a ponta dos dedos, para a liberação do ativo.

O estudo foi feito com ênfase na determinação da influência das variáveis dos processos nas propriedades mecânicas e físicas das partículas produzidas na capacidade de encapsulação e retenção dos ativos, buscando-se processos simples e escalonáveis de modo a conduzirem ao desenvolvimento de produtos eficientes e de baixo custo.

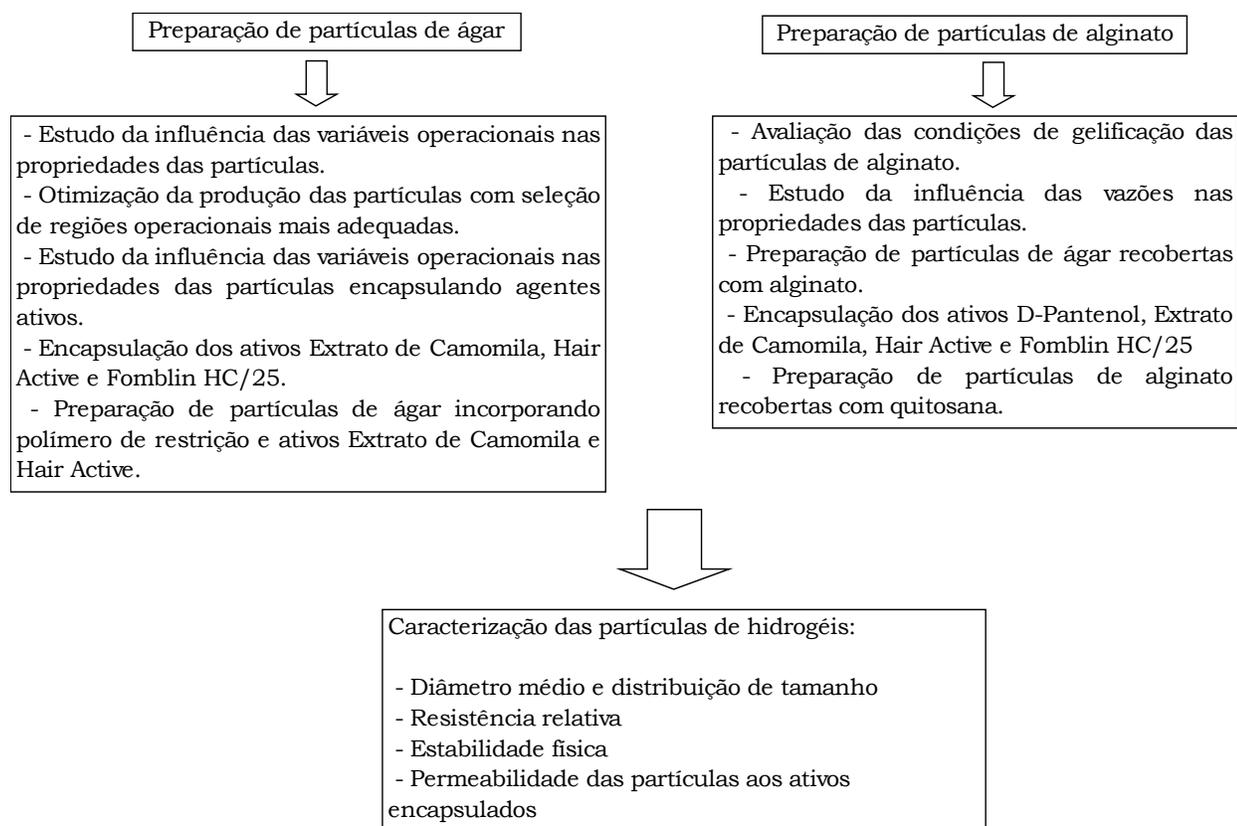
Os resultados deste estudo poderão ser estendidos para a encapsulação de grande variedade de agentes ativos nestes hidrogéis, e contribuirão para o desenvolvimento de uma nova geração de produtos cosméticos.



## 2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é estudar sistematicamente a influência de variáveis de processos sobre a produção, propriedades físicas das partículas de hidrogéis e encapsulação de ativos para aplicações em produtos cosméticos.

O estudo aborda os seguintes aspectos:





### **3. PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE PARTÍCULAS DE ÁGAR**

Neste capítulo será apresentada uma revisão bibliográfica relativa à produção e caracterização de partículas de ágar, com ênfase na encapsulação de ativos usados em produtos cosméticos, os materiais e métodos usados neste trabalho, os resultados obtidos, discussões e conclusões.

#### **3.1. Revisão Bibliográfica**

O ágar é um polissacarídeo presente na matriz intracelular de algumas espécies de algas vermelhas, cuja função básica nas células é estrutural. Possui grande importância comercial por formar géis firmes a baixas concentrações, sendo usado amplamente em ensaios microbiológicos, na indústria alimentícia e farmacêutica.

##### 3.1.1. Composição Química

Segundo Armisen (1997), o ágar é um polissacarídeo linear, sem ramificações, que contém pequenas quantidades de sulfatos em sua estrutura. É constituído principalmente por duas frações: agarose e agarpectina.

A agarose é formada basicamente por unidades repetidas e alternadas de unidades de  $\beta$ -D-galactopiranosil e 3,6 anidro- $\alpha$ -L-galactopiranosil, acopladas por ligações  $\alpha(1,3)$  e  $\beta(1,4)$ , as quais conferem resistência à hidrólise enzimática. Não contém grupos sulfatos, porém é responsável pelo poder de gelificação do ágar. A Figura 1 ilustra a unidade básica de agarose presente no ágar.

A agarpectina apresenta sulfatos em sua estrutura e seu poder de gelificação é baixo. Pode formar estruturas com alta

massa molar, devido a formação de pontes de cálcio entre grupos sulfatos de moléculas de agarpectinas adjacentes. Não tem valor comercial, sendo descartado durante a produção de agarose.

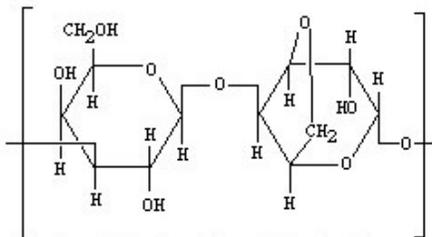


Figura 1: Unidade básica de agarose presente no ágar, composta por unidades de  $\beta$ -D-galactopiranosil e 3,6 anidro- $\alpha$ -L-galactopiranosil, unidas por ligações  $\alpha$ (1,3) e  $\beta$ (1,4) (Nussinovitch, 1997, i).

### 3.1.2. Massa molar

Polímeros, como os polissacarídeos, são considerados polidispersos por não apresentarem estruturas com cadeias uniformes, isto é, a sua massa molar é representada pela média ponderada de distribuição das espécies moleculares idênticas na estrutura. A viscosidade intrínseca e a força do gel são influenciados diretamente pela massa molar.

Stanley (1995) através de cromatografia de exclusão de tamanhos e espalhamento de luz de baixo ângulo determinou que a massa molar média do ágar está entre 80.000 e 140.000, com polidispersidade menor que 1,7.

### 3.1.3. Propriedades da solução

O ágar possui a característica de formar géis por mecanismo termotrópico, isto é, por simples resfriamento da solução na qual está disperso, sem necessidade de adição de sais, aditivos ou reações químicas. A concentração utilizada para formar géis é

relativamente baixa, entre 0,2% e 2%. É praticamente insolúvel em água a 25°C, porém é solúvel em etanolamida e formamida. Quando aquecido, de 80 a 97°C, forma uma solução homogênea, que após resfriamento forma um gel, em decorrência do aumento da sua viscosidade.

O processo de gelificação é reversível, isto é, o gel se funde com aquecimento, produzindo uma solução que quando resfriada retorna ao estado de gel. Esse processo de fusão-solidificação pode ser repetido, não interferindo nas propriedades do gel.

#### 3.1.4. Propriedades reológicas

A viscosidade da solução de ágar depende da espécie de algas da qual foi extraído, aumentando com a concentração de ágar e com a diminuição da temperatura da solução.

Segundo Stanley (1995), soluções de ágar apresentam baixa viscosidade quando comparadas a outros hidrocolóides. Isto se deve provavelmente à falta de grupos carregados na cadeia do polissacarídeo, resultando em uma molécula menos hidrofílica, com maior flexibilidade, que em solução oferece menor resistência ao escoamento. Se uma solução de ágar é resfriada, atingindo baixas temperaturas e então é reaquecida, exibirá uma viscosidade maior que a observada originalmente, devido ao desenvolvimento de estruturas secundárias e terciárias que persistem quando há reaquecimento a altas temperaturas. Porém, se a solução é mantida a altas temperaturas, ocorre a quebra gradual das estruturas agregadas e a viscosidade diminui, aproximando-se do valor original.

Lai e Lii (1997) estudaram a influência das condições de extração na qualidade do ágar e verificaram que a força do gel aumenta com a quantidade de resíduos 3,6 anidro- $\alpha$ -L-

galactopiranosil presentes no polímero e com a sua viscosidade intrínseca. A viscosidade é uma função direta do número de sítios de ligação por zona de junção presente na gelificação do ágar. A redução do conteúdo de sulfato na estrutura molecular de ágar reduz o número de sítios de ligações por zona de junção e desta forma a sua viscosidade. Pequenas quantidades de grupos sulfato auxiliam as cadeias moleculares na formação de duplas hélices, aumentando o número de sítios de ligação.

Segundo os mesmos autores, a temperatura de gelificação é definida como a temperatura para desenvolvimento inicial do gel através de formação das hélices e zonas de junção sob resfriamento. A temperatura de fusão corresponde à dissociação da maioria das ligações das zonas de junção do gel sob aquecimento. Portanto, as propriedades reológicas dos géis de ágar estão relacionadas com as características moleculares das zonas de junção formada pela ordenação das duplas hélices e com as temperaturas de gelificação e de fusão.

### 3.1.5. Mecanismo de gelificação

O processo de gelificação, segundo Stanley (1995), é feito através da separação do soluto linear da solução como uma cadeia reticular, carregando o solvente e produzindo um corpo aparentemente homogêneo – um gel. A gelificação ocorre pela associação molecular das cadeias em dupla hélice, as quais agregam-se formando uma cadeia reticular capaz de imobilizar água. Estudos da agregação da agarose, em solução diluída, mostraram que estas moléculas agregam-se em fibras lineares quase rígidas com grande comprimento de extensão, dependendo da concentração do polímero.

Para Nussinovitch (1997, i), em altas temperaturas as moléculas de agarose existem em solução na forma de espiral

randômico desordenado, que por resfriamento adotam um estado ordenado de dupla hélice, formando um gel resistente. Os átomos de hidrogênio equatorial do resíduo 3,6 anidro  $\alpha$ -L-galactose, por efeitos estéricos, forçam a molécula a formar dupla hélice, sendo os responsáveis pela gelificação.

Os anéis de açúcar adotam a configuração normal devido à ausência de pontes de anidrido. Ocorrem então interações entre as hélices nas zonas de junção, formando uma rede tridimensional capaz de imobilizar moléculas de água no seu interstício. Cada zona de junção ordenada envolve entre 7 a 11 duplas hélices.

Ng Ying Kin e Yaphe (1972) estudaram as propriedades físicas do ágar através de métodos espectrofotométricos, analisando a absorbância das soluções em função da temperatura. Eles sugeriram que a transição sol-gel envolve mudanças estereoquímicas da estrutura primária, que compreende espirais randômicos, para estrutura secundária, hélices simples, que dão origem à estrutura terciária de duplas hélices e finalmente a agregação de duplas hélices forma a estrutura quaternária.

Em temperaturas superiores a 40°C, as cadeias do polissacarídeo de ágar estão presentes na solução na forma de espirais randômicos. Com o abaixamento da temperatura, para manter o equilíbrio dinâmico, as cadeias se arranjam formando dupla hélice, configuração energeticamente mais favorável. A absorbância aumenta, pois as cadeias que estão livres se ligam na estrutura de dupla hélice por pontes de hidrogênio ou nos grupos sulfatos, contribuindo para aumentar a rede tridimensional. Neste ponto considera-se que há formação de um gel fraco. As duplas hélices podem se agregar e formar uma estrutura quaternária, mais compacta, contribuindo para aumento da absorbância e formação de um gel forte. A agregação das cadeias do polissacarídeo chega ao máximo com a temperatura de 25°C. Em soluções mais

concentradas, uma maior quantidade de cadeias do polissacarídeo em solução favorece a formação de duplas hélices e a interação entre elas, contribuindo para formação de géis fortes. A Figura 2 ilustra o processo de gelificação do ágar.

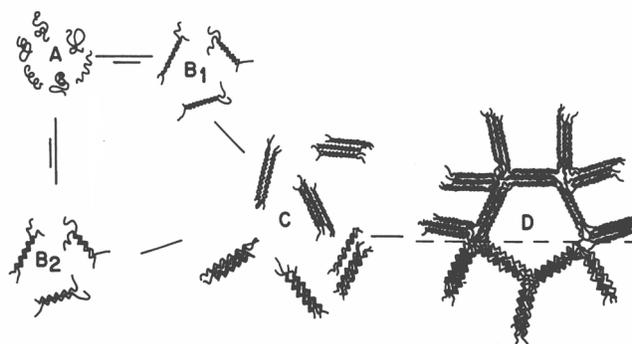


Figura 2: Esquema de gelificação do polissacarídeo ágar. Espirais randômicos (A) com resfriamento se agregam em duplas hélices (B), que agrupadas formam estrutura tridimensional (C), constituindo formação de gel fraco. A agregação destas estruturas forma um gel forte (D). (Armisen, 1997)

Lapropoulos e colaboradores (2002, i) verificaram que no interior da rede tridimensional, a qual se estende no eixo das hélices, contém grande quantidade de água, que pode ser verificada por ressonância magnética nuclear. A água retida confere estabilidade às duplas hélices. O resíduo de agarobiose contém quatro grupos hidroxila, dos quais três estão situados no exterior da molécula e participam de ligações de hidrogênio com moléculas de água que estão presentes no meio ou nas moléculas vizinhas. Estas pontes de hidrogênio permitem agregação de duplas hélices em uma montagem mais ordenada, denominada superfibra. Essa montagem pode conter até 10.000 duplas hélices, que aumentam a rigidez, podendo alterar as propriedades elásticas e reológicas do gel, dependendo da coesão entre as duplas hélices. As moléculas de ágar podem participar em mais de uma dupla hélice, e podem ser separadas sem quebra de ligações químicas.

Mohammed e colaboradores (1998) observaram as mudanças das propriedades dinâmicas dos géis de agarose durante sua fusão e constataram que há armazenamento e dissipação de energia durante a formação e fusão do gel respectivamente. Inicialmente o sistema é uma estrutura desordenada, com energia dissipada; com o abaixamento da temperatura ocorre separação de fase espinoidal, isto é, aparecem regiões com alta concentração de solvente e regiões com alta concentração de polímero, a partir daí acontece ordenação das cadeias e formação das zonas de junção, e o sistema passa a estocar energia.

Em temperaturas elevadas, moléculas de ágar estão presentes em conformação enovelada, com baixa rigidez das superfibras. À medida que a gelificação ocorre, as moléculas se associam umas às outras, formando duplas hélices com altas ordens estruturais de montagem denominadas superfibras. A flexibilidade diminui quando mais moléculas de ágar são agregadas, e mesmo em baixos estágios de gelificação, nenhuma flexibilidade é encontrada.

Lapropoulos e colaboradores (2000, ii) descreveram que a taxa de associação é proporcional ao número total de moléculas de ágar associadas e não associadas presentes na formação de rede. As moléculas de ágar associadas à rede aumentam sua densidade, aumentando a probabilidade que as moléculas não associadas se liguem na estrutura formada.

A variável que influencia a microestrutura do gel formado é a taxa de resfriamento. Um resfriamento rápido produz géis com microestrutura formada por superfibras finas e curtas, com tamanho de poros pequenos. Adicionalmente, aumenta a probabilidade de que moléculas não associadas se liguem na rede do gel, contribuindo para maior rigidez. Neste caso, as moléculas se associam de maneira randômica, e não formam estrutura em

equilíbrio, apresentando mobilidade diminuída. Um resfriamento lento resulta em géis com estrutura heterogênea constituída por superfibras longas e espessas, com poros grandes.

#### 3.1.6. Estabilidade dos géis

Géis de ágar são formados simplesmente por abaixamento da temperatura, sem adição de íons ou sais. Substituições de grupos na estrutura básica e adição de certos íons podem causar limitações estéricas, diminuindo a formação de duplas hélices e conseqüentemente a força do gel. Portanto ânions e cátions podem alterar a formação de hélices, afetando a estabilidade dos géis.

Segundo Selby e Whistler (1993), géis contendo somente água e ágar são relativamente estáveis, e após 1 hora a 25°C aumentam sua força cerca de 1%/hora por 8 horas, tornando-se estáveis em 15 horas.

Stanley (1995) descreve que os géis de ágar estão sujeitos a sinérese, isto é, saída de água do gel com o tempo. Isso ocorre devido à contração da cadeia reticular do polímero, atribuído à agregação das duplas hélices, diminuindo o espaço intersticial responsável pela retenção das moléculas de água. Este fenômeno é menos freqüente quando se utiliza ágar rico em grupo sulfato, o qual confere hidrofiliçidade ao gel, aumentando a retenção de água. Fatores como concentração, idade e força do gel também podem interferir na sinérese.

Nussinovitch (1997, i) descreveu que sulfato de potássio pode acelerar a gelificação, enquanto iodeto de potássio não produz o mesmo efeito. Sais ferrosos e férricos (1ppm) reduzem a transparência do gel de ágar a 1%. Sal de cloreto de sódio contribui aumentando a força do gel.

A adição de açúcares como sacarose, glicose, frutose, maltose, galactose, manose e ribose (em concentração mássica na ordem de 60%) contribuem para a força do gel. Como mostrado por Stanley (1995), a incorporação de açúcar no sistema aumenta a força do gel, pois este compete com o ágar pela água presente no sistema, aumentando a concentração de ágar nos agregados. A adição de açúcares contribui também para o aumento da temperatura de fusão, explicado pelo aumento das ligações de pontes de hidrogênio entre açúcares e agarose.

Armisen (1987) descreve que iodeto de potássio (KI), tiocianato de sódio (NaSCN), uréia e guanidina podem bloquear o processo de gelificação.

Segundo Nussinovitch (1997, i), a adição de alginato de sódio a géis de ágar antes do endurecimento contribui para diminuir a força do gel, pois a presença do ágar dificulta a gelificação do alginato.

A dissolução do ágar em soluções ácidas pode causar degradação do polissacarídeo, sendo a melhor estabilidade em solução alcançada em pH neutro, pouco maior que 7,0.

### 3.1.7. Caracterização do ágar

O ágar pode ser caracterizado e identificado por sua rotação óptica, pelo baixo conteúdo de sulfato e a presença de 3,6 anidro L galactose. Segundo Stanley (1995), possui rotação negativa em solução 1,5% (p/v) após filtração em membranas 0,45  $\mu\text{m}$ , com valor de  $-23,4^\circ$  para agarose, podendo variar com as diferentes fontes de origem.

O conteúdo total de sulfato pode ser determinado por mineralização da amostra com ácido nítrico concentrado aquecido.

A presença de 3,6 anidro L galactose pode ser determinada colorimetricamente em 555 nm com resorcinol-HCl (Reagente de Seliwanoff) na presença de acetaldeído. Análises de infravermelho e ressonância magnética nuclear são usadas para informar a composição do ágar.

### 3.1.8. Força do gel

Um parâmetro usado para descrever as propriedades dos géis de ágar é a força do gel, que pode ser definida como a força de ruptura dos agregados, isto é, a força compressiva requerida para fraturar o gel. A medida da profundidade que a fratura ocorre corresponde à complacência do gel.

Shelby e colaboradores (1993) descreveram outros testes que podem ser usados para avaliação das propriedades dos géis de ágar. Concentração limiar de gel ("TGC") é a determinação da concentração de ágar sólido necessário para formação de gel em condições padrões. O método de ruptura a tensão constante indica o máximo de tensão que é suportado por um gel até sua ruptura. O método que fornece informação sobre a força do gel, tenacidade e resistência é o método da tensão-deslocamento, onde deslocamento e profundidade da depressão do gel são registrados, em função da tenacidade e a flexibilidade dos géis.

Um método simples para determinação da força do gel é descrito por Meer (1980), e utiliza uma balança de dois pratos. Em um dos pratos se coloca um bécker contendo o gel a ser analisado e sobre sua superfície um pistão, no outro prato coloca-se um bécker vazio. Com uma bureta é adicionada água no bécker vazio até que o gel seja fraturado pelo pistão. A força do gel pode ser calculada pela Equação 1:

$$G = X \frac{W}{200} \quad (\text{Eq. 1})$$

Onde,

G= força do gel (gr/cm<sup>2</sup>)

X= volume de água necessário para quebrar o gel (mL)

W= massa do gel após 24 hs (gr)

### 3.1.9. Manuseio e estocagem

O ágar é reconhecido como um composto seguro pelo FDA, sendo permitido seu uso humano. Não apresenta valor nutritivo na dieta de seres humanos, pois não é metabolizável. Para aumentar a vida útil, sua estocagem deve ser feita entre 20 e 25°C; em temperaturas superiores e por períodos longos, a força do gel tende a reduzir. Não é inflamável e não requer nenhuma precaução especial para manuseio.

### 3.1.10. Importância comercial

Na indústria farmacêutica, por formar géis firmes e resistentes e exibir resistência a hidrólise enzimática, o ágar tem grande aplicabilidade na microbiologia, sendo usado como meio de preparação e meio de cultura para bactérias, leveduras e fungos.

Segundo Selby e Whistler (1993), ágar previne a entrada de oxigênio no meio líquido, tornando possível o cultivo de anaeróbicos em ambientes expostos ao ar. É usado como agente emulsificante, suspensor e tampão. Na indústria alimentícia é usado como estabilizante nas padarias e confeitarias.

Por ser um polissacarídeo de alta massa molar pode ser usado na floculação de proteínas com alto peso molecular e outros polissacarídeos.

Como outros agentes gelificantes, seu uso tem sido explorado como agente de imobilização de microrganismos e enzimas para utilização em reatores bioquímicos. É também amplamente usado em processos de eletroforese, filtração em gel e cromatografia por exclusão de tamanho.

Por estar presente na matriz intracelular de algas liga-se facilmente a proteínas e por esta razão é usado como matriz para encapsulação e liberação controlada de proteínas.

#### 3.1.11. Partículas de ágar

Partículas de ágar são amplamente usadas para imobilização de células e enzimas.

Lopez e colaboradores (1997) utilizaram gel de ágar na imobilização de células microbianas e enzimas, na qual a fase aquosa, constituída da mistura polímero-célula, é gotejada na fase oleosa, de menor densidade, formando partículas devido à natureza aquosa do polímero. Este processo de encapsulação é rápido, o que reduz o risco de contaminação e de danificar as células microbianas. As partículas esféricas obtidas têm tamanho homogêneo, o processo é simples, de baixo custo, podendo ser usado em grande escala.

A utilização de partículas de ágar para aplicações em cosméticos ainda é pequena, e na literatura há apenas algumas patentes que relatam este uso.

Delrieu e colaboradores (2001) prepararam partículas de ágar para veiculação de ativos como aminoácidos, extratos de plantas, minerais, vitaminas, antioxidantes e óleos. Utilizaram duas

técnicas de preparação: dispersão mecânica e extrusão. Na dispersão mecânica, a solução de ágar é vertida em líquido hidrofóbico imiscível, com temperatura abaixo do ponto de gelificação do ágar. Na extrusão a solução de ágar é injetada através de uma agulha com diâmetro adequado em um líquido hidrofóbico, com temperatura abaixo do ponto de gelificação, para formação das partículas. O tamanho das partículas produzidas é determinado pelo tamanho do diâmetro do orifício na extrusão ou da velocidade de agitação, no caso da dispersão mecânica. Altas velocidades e agitadores de alto cisalhamento produzem partículas menores.

Nestas partículas, os autores utilizaram juntamente com o ágar, outros polímeros disponíveis comercialmente como polissacarídeos quaternizados, poliquaternário, laurildiamônio hidroxietilcelulose, cocodiamônio hidroxietilcelulose, estearildiamônio hidroxietilcelulose. Estes polímeros têm massa molar entre 75.000 a 125.000 Daltons, suficiente para prevenir a saída dos agentes ativos das esferas de ágar, por isso são chamados de polímeros de restrição. O polímero é selecionado de acordo com agente ativo desejado, podendo ter um ou mais grupos de retenção que irão se ligar ao agente ativo e retardar sua liberação. A proporção utilizada entre polímero de restrição e ágar variou entre 0,01:1 até 10:1, porém os autores citaram que é preferível a utilização entre 0,1:1 a 5:1, para se obter ligação satisfatória do polímero de restrição com o ativo sem perturbar a formação e força do gel.

A vantagem da utilização do ágar para preparação de partículas para uso em cosméticos é o baixo custo relativo do polímero, a simplicidade do processo de gelificação e formação das partículas, cujos processos podem ser facilmente escalonados.

## **3.2. Materiais e Métodos**

### 3.2.1. Materiais

#### 3.2.1.1. Ágar

O ágar utilizado foi extraído de algas da espécie *Gelidium cartilagineum*, e fornecido pela empresa Galena Química e Farmacêutica Ltda.

#### 3.2.1.2. Fase Hidrofóbica

Para preparação e formação das partículas de ágar foi utilizada vaselina líquida, como fase hidrofóbica ou oleosa, fornecida pela empresa Galena Química e Farmacêutica Ltda.

#### 3.2.1.3. Agentes ativos

Foram utilizados nos ensaios de encapsulação agentes ativos destinados para uso cosmético tópico e capilar, fornecidos pela empresa Galena Química e Farmacêutica Ltda, descritos a seguir:

- D-Pantenol: pró vitamina B5. É um análogo ao ácido pantotênico, do grupo das vitaminas do complexo B. Caracteriza-se por ser um líquido viscoso, incolor, solúvel em água, álcool, propilenoglicol, clorofórmio e éter. Insolúvel em óleos. Age estimulando a proliferação celular, e auxilia na reparação de tecidos lesados, além de promover a queratinização normal e cicatrização de feridas. Atua como condicionador, retendo umidade, espessando e intumescendo os fios, evitando pontas bipartidas e

conferindo facilidade ao penteado. Repara danos provocados por tinturas, permanentes e outros agentes conferindo brilho e maciez.

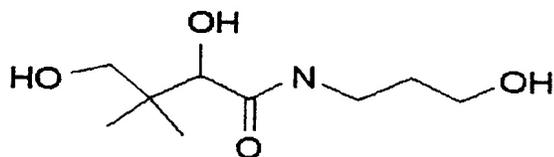


Figura 3: Estrutura química do D-Pantenol.

- Extrato Glicólico de Camomila: conhecida por suas propriedades carminativas, antiespasmódicas, levemente sedativa, antiinflamatória, anti-séptica e anti-secretória, a camomila é bastante utilizada em cosméticos. É constituída por óleos essenciais como sesquiterpenos (( $\alpha$ -bisabolol), azulenos (camazuleno) e proazuleno (matricina), flavonóides como apigenina (principal componente) e quercetina, cumarinas (dioxicumarina, umbeliferona e herniarina) e outros componentes como taninos, vitamina C, ácidos graxos, ácido salicílico, ácido antêmico, mucopolissacarídeos.

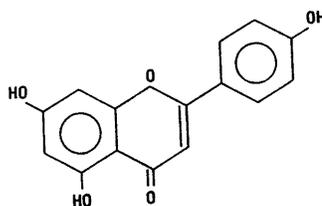


Figura 4: Estrutura química da apigenina, principal componente presente na camomila.

- Hair Active: ativo rico em peptídeos, vitaminas (principalmente nicotinamida) e oligoelementos obtido do tremoço. Favorece atividade mitótica de células, estimula capacidade de síntese celular de proteínas e aumenta microcirculação em nível do bulbo

capilar. Desta forma auxilia o crescimento capilar, melhora a resistência, devolve densidade capilar aos cabelos e atua como anti-queda.

- Fomblin HC/25: polímero fluído perfluorado, com propriedades de polímeros formadores de filme e protetores. Apresenta-se na forma fluida, apesar de possuir alta massa molar (3.200 Daltons), é hidrofóbico, lubrificante e insolúvel em água. É usado como emoliente e formador de filme protetor sobre a pele para melhorar a aparência, suavidade e maciez. Para os cabelos é indicado como condicionador, atuando como lubrificante, melhorando a penteabilidade e brilho dos fios.

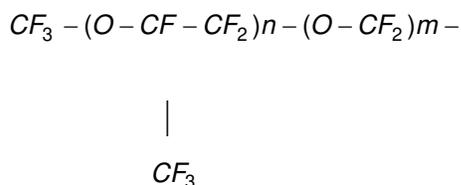


Figura 5: Estrutura química do agente ativo Fomblin HC/25.

#### 3.2.1.4. Polímero de Restrição

Foi utilizado, como polímero de restrição, hidroxietil celulose quaternizada com grupo alquil hidrocarboneto C18, que apresenta-se com nome comercial de Crodadel QS, marca Croda. Possui alta massa molar, aproximadamente 100.00 Daltons, capaz de prevenir a saída dos agentes ativos das esferas de ágar e carga positiva na sua estrutura, podendo se ligar a grupos presentes nos agentes ativos e retardar sua liberação. Apresenta propriedades condicionantes e compatibilidade aniônica com polímeros, aumentando sua afinidade com a queratina do cabelo.

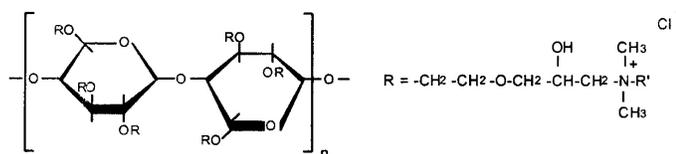


Figura 6: Estrutura química do polímero de restrição Crodacel QS (Croda, 1999).

### 3.2.2. Equipamentos

Os principais equipamentos utilizados foram:

- Bomba peristáltica, marca Cole Palmer, modelo 7553-20
- Bomba peristáltica, marca Cole Palmer, modelo 7554-20
- Placa aquecedora FANEM modelo 250
- Agitador Magnético Digital Tecnal TE-039/1
- Microscópio ótico, marca Leica, modelo DMCM
- Espectrofotômetro UV-Visível, marca Hitachi, modelo U-2001

### 3.2.3. Métodos

#### 3.2.3.1. Preparação da solução de ágar

Após pesagem do ágar, era adicionada água destilada e a solução aquecida, em placa aquecedora, até a temperatura de 95°C, para completa solubilização e formação de solução homogênea. A faixa de concentrações utilizada variou de 2 a 10%, conforme o objetivo dos ensaios.

Após preparação da solução, esta era utilizada na temperatura de 95°C ou era resfriada a 60°C, para incorporação de agentes ativos sensíveis ao aquecimento, uma vez que em temperaturas abaixo de 40°C ocorre gelificação da solução de ágar.

### 3.2.3.2. Preparação das partículas de ágar

As partículas de ágar foram preparadas pelo método da dispersão mecânica descrito por Delrieu e colaboradores (2001). A fase dispersa, solução de ágar, era adicionada à fase contínua, vaselina, à temperatura de 0°C, com agitação mecânica. Foi usado agitador de alto cisalhamento, do tipo disco dentado. As partículas eram formadas instantaneamente, quando o ágar entrava em contato com a vaselina. Ao término da adição de ágar as partículas eram peneiradas para separação da vaselina, e lavadas 5 vezes com água destilada. Em seguida eram caracterizadas quanto ao diâmetro médio e distribuição de tamanhos, e armazenadas em água ou em solução de tensoativo (base shampoo), para avaliação da sua estabilidade de estocagem.

As partículas de ágar foram preparadas vazias e encapsulando os ativos citados, em diferentes concentrações de ágar e ativos, razões volumétricas entre as fases dispersa e contínua, velocidade de agitação e temperatura da solução de ágar. Inicialmente foram feitos experimentos para verificar a influência da velocidade de adição do ágar na vaselina sobre as propriedades das partículas. Na adição rápida, a solução de ágar era vertida na vaselina, sob agitação mecânica, por aproximadamente 15 segundos e mantida sob agitação por mais 1 minuto. Na adição lenta, a solução de ágar foi bombeada, através de uma bomba peristáltica, e vertida na vaselina, sob agitação mecânica, com vazão aproximada de 3mL/min, de tal forma que a adição de 25mL de solução de ágar era alimentada de 7 a 10 minutos. A Figura 7 ilustra o processo de preparação das partículas de ágar pelos métodos de adição rápida e adição lenta.

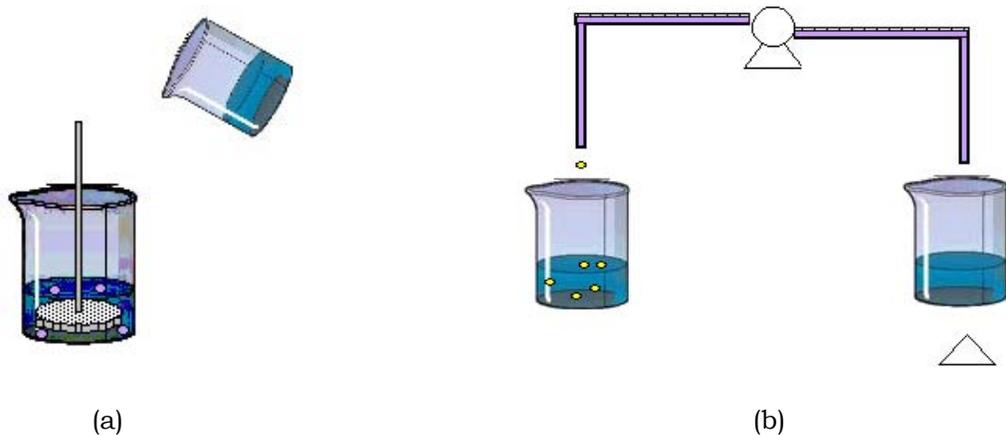


Figura 7: Esquema de preparação de partículas de ágar pelos métodos de adição rápida (a) e adição lenta (b).

### 3.2.3.3. Encapsulação dos ativos

Os ativos foram encapsulados durante a formação das partículas. Para isto, uma solução de ativo era misturada à solução de ágar, ambas em concentrações conhecidas, e adicionadas à vaselina sob agitação mecânica. A solução de ágar foi utilizada na concentração de 5% e os ativos foram usados nas concentrações de 50% e 80% em relação à massa de ágar. Os ativos foram adicionados na solução de ágar por simples mistura, de forma que os ativos hidrofílicos se solubilizaram e os hidrofóbicos ficaram dispersos. A preparação das partículas foi feita nas condições operacionais previamente selecionadas a partir do planejamento estatístico de experimentos: adição rápida da solução de ágar na temperatura de 60°C, razão entre fase contínua e fase dispersa de 5:1 e agitação mecânica a 500rpm.

A eficiência de encapsulação foi estimada para os ativos hidrossolúveis, considerando que, após a preparação das partículas, a formação de duas fases água/óleo indicaria a presença de ativo não encapsulado na fase aquosa.

#### 3.2.3.4. Estudo da influência das variáveis operacionais nas propriedades das partículas

A influência das variáveis operacionais nas propriedades das partículas foi estudada pela técnica de planejamento estatístico de experimentos. As variáveis operacionais estudadas foram: concentração e temperatura da solução de ágar, velocidade de agitação e razão entre as fases contínua e dispersa. As propriedades das partículas analisadas foram: diâmetro médio e distribuição de tamanhos, resistência relativa e estabilidade física. Os níveis das variáveis operacionais foram selecionados a partir de experimentos preliminares, de modo a resultar em partículas bem formadas, de geometria definida.

O Planejamento Estatístico escolhido foi do tipo Plackett-Burman, devido à necessidade de rastrear quais variáveis exerceriam influência no processo de preparação das partículas. Como foram estudadas 4 variáveis, a utilização de planejamento fatorial completo resultaria em 16 corridas de experimentos, já a utilização do planejamento Plackett-Burman resultou em 8 corridas de experimentos. Foram realizados experimentos com ponto central em triplicata para verificar a reprodutibilidade dos resultados encontrados. Em uma primeira etapa, foram feitos dois planejamentos Plackett-Burman com as mesmas variáveis operacionais, variando entre eles somente o método de adição do ágar (rápida e lenta) na fase oleosa. As variáveis operacionais e os níveis das variáveis usados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Variáveis operacionais e níveis usados no Planejamento Estatístico Plackett-Burman com ponto central.

	-1	0	+1
Velocidade de agitação (rpm)	100	300	500
Temperatura do ágar (°C)	60	77,5	95
Razão da fase contínua/fase dispersa	2:1	3,5:1	5:1
Concentração do ágar (% em m/v)	2	3	4

A Tabela 2 mostra a matriz com os valores codificados que foi utilizada no Planejamento Estatístico.

Tabela 2: Matriz com valores codificados utilizados no planejamento estatístico com ponto central.

	Velocidade de agitação	Temperatura do ágar	Razão entre fases	Concentração do ágar
Experimento 1	1	-1	-1	1
Experimento 2	1	1	-1	-1
Experimento 3	1	1	1	-1
Experimento 4	-1	1	1	1
Experimento 5	1	-1	1	1
Experimento 6	-1	1	-1	1
Experimento 7	-1	-1	1	-1
Experimento 8	-1	-1	-1	-1
Experimento 9 (C)	0	0	0	0
Experimento 10 (C)	0	0	0	0
Experimento 11 (C)	0	0	0	0

Em uma segunda etapa, as condições operacionais de agitação (500rpm), temperatura da solução de ágar (60°C) e razão volumétrica entre as fases (5:1) foram mantidas constantes, e as partículas foram preparadas nas concentrações 2%, 4%, 7% e 10%, para avaliação da máxima concentração de ágar viável para a operação do processo. A adição de ágar na vaselina foi também do tipo rápida.

A avaliação da influência da concentração do ativo na resistência relativa das partículas foi determinada utilizando a solução de ágar na concentração mais baixa (2%), e concentrações do ativo D-Pantenol: 5%, 10%, 20% e 50% em relação à massa de ágar. Os experimentos foram feitos com a solução de ágar aquecida a 95°C e resfriada a 60°C. Nesta temperatura, a solução de ativo foi misturada ao ágar, e adicionada à vaselina durante 8 minutos (vazão de 3mL/min), sob agitação de 300rpm.

Em ambos os casos, as partículas preparadas foram estocadas no meio aquoso e com tensoativos, e as suas propriedades (diâmetro e resistência relativa) caracterizadas após 30 dias.

#### 3.2.3.5. Planejamento experimental para preparação de partículas de ágar encapsulando agentes ativos

Para avaliar a capacidade de encapsulação efetiva das partículas de ágar foi feito um planejamento estatístico fatorial completo  $2^2$  com ponto central em triplicata, resultando em um conjunto de 7 experimentos. As variáveis estudadas foram concentração de ágar e do ativo, conforme descrito na Tabela 3.

Tabela 3: Variáveis operacionais e níveis estudados no Planejamento Fatorial  $2^2$  e ponto central.

	- 1	0	+ 1
Concentração do ágar (% em m/v)	2	5	8
Concentração de ativo (% em m/v)	5	42,5	80

Na Tabela 4 é apresentada a matriz com os valores codificados das variáveis.

Tabela 4: Matriz com valores codificados utilizados no planejamento estatístico e ponto central.

	Concentração do ágar (%)	Concentração de ativo (%)
Experimento 1	+1	+1
Experimento 2	-1	-1
Experimento 3	+1	-1
Experimento 4	-1	+1
Experimento 5 (C)	0	0
Experimento 6 (C)	0	0
Experimento 7 (C)	0	0

As variáveis resposta analisadas no planejamento foram o diâmetro, a resistência relativa das partículas e o rendimento do processo, conforme procedimento.

Nestes experimentos foi utilizado o ativo D-Pantenol. A velocidade de agitação foi de 500rpm, e a adição da solução de ágar foi do tipo rápida, permanecendo sob agitação por mais 1 minuto após a adição. A fase contínua foi utilizada na temperatura de 0°C,

e a solução de ágar foi resfriada a 60°C para incorporação do ativo. A razão entre a fase contínua e a dispersa foi de 5:1.

#### 3.2.3.6. Encapsulação dos ativos Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25

A encapsulação dos ativos Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25 foi realizada com concentração de ágar 5% e o ativo foi adicionado em 2 diferentes concentrações: 50% e 80% em relação à massa de ágar utilizada. A concentração da solução de ágar foi escolhida baseada nos resultados obtidos nos planejamentos realizados anteriormente, visando obtenção de partículas facilmente esmagáveis porém com boa estabilidade mecânica e bom rendimento de processo.

O método de preparação foi de adição rápida da solução de ágar contendo o ativo na temperatura de 60°C, com a vaselina a 0°C sob agitação mecânica de 500rpm. A razão entre fase contínua e fase dispersa foi de 5:1.

Nestas preparações foram avaliadas a eficiência de encapsulação, o rendimento do processo, a resistência relativa das partículas e a sua estabilidade no início e após 30 dias em água e tensoativos (base comercial shampoo). Foi traçado o perfil de liberação do ativo das esferas até completar o período de 30 dias.

#### 3.2.3.7. Preparação de partículas de ágar incorporando polímero de restrição e ativos Extrato de Camomila e Hair Active

Neste experimento foi utilizado polímero de restrição Crodacel QS na preparação das partículas de ágar, para avaliar a contribuição do polímero na retenção dos ativos Extrato de Camomila e Hair Active nas esferas.

A concentração de ágar utilizada foi 5% e do ativo foi de 80% em relação à massa de ágar. O polímero de restrição foi incorporado nas concentrações de 15%, 5% e 1,25%, isto é, em excesso, com a mesma concentração de ágar e em concentração 4 vezes menor que o ágar.

A solução de ágar juntamente com o polímero foi aquecida a 90°C e resfriada a 60°C para incorporação do agente ativo. A adição foi rápida, as partículas foram formadas em vaselina a 0°C na razão de 5:1 (vaselina : solução de ágar) e a velocidade de agitação foi de 500rpm.

Foram analisados a eficiência de encapsulação, o rendimento do processo, a resistência relativa das partículas, a sua estabilidade inicial e após 30 dias em água e tensoativos, e também o perfil de liberação do agente ativo.

#### 3.2.3.8. Rendimento do processo

O rendimento do processo foi determinado pela razão entre a massa das partículas produzidas (de geometria esférica) e a massa total de gel utilizada na preparação.

#### 3.2.3.9. Determinação da concentração dos ativos

A concentração dos ativos em solução aquosa foi feita por espalhamento de luz para os ativos Extrato de Camomila e Hair Active, ambos solúveis em água, usando um espectrofotômetro UV-visível. As leituras de absorvância das soluções foram feitas nos comprimentos de onda de absorção máxima de luz, 330 e 290 nm, determinados através do espectro de varredura para os ativos Extrato de Camomila e Hair Active respectivamente. As concentrações foram determinadas através de curvas de calibração previamente construídas (Anexos 1 e 2), relacionando a

absorbância versus a concentração das soluções. As soluções dos ativos D-Pantenol e Fomblin HC/25 não foram quantificadas por não terem sensibilidade significativa à absorção de luz. A quantificação destes ativos, pode ser feita por outros métodos tais como a cromatografia em fase líquida, ou por métodos colorimétrico ou fluorimétrico conforme descrito na literatura por Shehata e colaboradores (2002) para o ativo D-Pantenol. A implementação destes métodos no desenvolvimento deste trabalho demandaria o uso de equipamentos não disponíveis no laboratório, e por isto optamos por não caracterizar a sua concentração nos ensaios de liberação.

#### 3.2.3.10. Liberação dos ativos

Os experimentos de liberação dos ativos das partículas de ágar foram feitos colocando aproximadamente 2,5g de partículas em 5mL de água. Em intervalos de tempo pré-determinados os frascos contendo as partículas eram agitados manualmente de maneira suave, retirava-se alíquotas do meio aquoso e determinava-se a absorbância da solução aquosa. O meio aquoso retornava para o frasco contendo as partículas para medições posteriores. A concentração de ativo liberado foi determinada conforme descrito no item 3.2.3.9.. A liberação dos ativos foi caracterizada por perfis que relacionam a porcentagem liberada do ativo inicialmente encapsulado com o tempo.

#### 3.2.4. Caracterização das partículas de ágar

##### 3.2.4.1. Diâmetro médio e distribuição de tamanhos

As partículas formadas eram da ordem de milímetros, e para determinação do diâmetro médio foi usada a técnica de análise de

imagem ou medidas diretas usando um paquímetro. No primeiro caso, as imprecisões são resultantes de sombras nas imagens produzidas pelas bordas das partículas quando fotografadas por câmera digital. No segundo caso, procurou-se ajustar o paquímetro de maneira a não tensionar as partículas, para minimizar os erros. Ressalta-se que as medidas obtidas por ambas as técnicas foram semelhantes. A distribuição de tamanhos foi feita através da média ponderada entre os diâmetros médios de populações constituídas de 50 partículas.

#### 3.2.4.2. Resistência relativa

Neste trabalho, a determinação da resistência relativa das partículas foi feita adaptando-se o método descrito por Meer (1980). Para isto foi utilizada uma balança de dois pratos na qual em um dos pratos era colocado um pequeno recipiente de vidro, contendo um leito de 5mm de altura constituído de partículas de gel. Cobrindo toda a superfície do gel era colocado um pistão de área definida. No outro prato, em um bécker alimentava-se água proveniente de uma bureta, a uma taxa constante, até que houvesse o deslocamento de 2 mm do pistão, em relação à sua posição inicial, sobre o leito de gel. A Figura 8 ilustra o equipamento utilizado. Ensaio equivalente foi feito como controle, utilizando um leito compacto de gel, obtido com solução de ágar a 2%, gelificado por abaixamento lento de temperatura (aprox. 1h) de 95 °C a 25 °C, no qual o volume de água gasto para o mesmo deslocamento foi 1L.



Figura 8: Montagem utilizada para determinação da resistência relativa de partículas de hidrogéis.

A resistência relativa do leito de partículas de gel foi determinada pela razão entre as pressões hidrostáticas necessárias para deslocar 2 mm de altura do pistão no leito de partículas de gel de 5 mm de altura, e no leito compacto (1L), conforme a Equação 2.

$$R = \frac{P_L}{P_C} * 100 = \frac{V_1}{V_2} * 100 \quad (\text{Eq. 2})$$

Onde,

R: Resistência relativa (%)

$P_L$ : Pressão hidrostática para produzir deslocamento do pistão em um leito de partículas de gel [g/(cm.s<sup>2</sup>)]

$P_C$ : Pressão hidrostática para produzir deslocamento do pistão em um gel compacto [g/(cm.s<sup>2</sup>)]

$V_1$ : volume de água para exercer  $P_L$  (mL)

$V_2$ : volume de água para exercer  $P_C$  (mL)

#### 3.2.4.3. Estabilidade física das partículas

A estabilidade física foi avaliada através da determinação da resistência relativa das partículas, recém preparadas e após 30 dias

expostas ao meio aquoso e à solução de tensoativos (base comercial shampoo). Em ambos os casos a temperatura de estocagem foi mantida a 25°C.

#### 3.2.4.4. Determinação da Permeabilidade das partículas através de Modelo Difusivo

A permeação dos agentes ativos através das partículas de ágar foi representada matematicamente pelo modelo físico de difusão de solutos no interior de esferas sólidas, descrito pela lei de Fick. Em coordenadas esféricas e considerando somente a difusão na direção radial das partículas, o modelo de difusão pode ser representado pela Equação 3 (Welty e colaboradores, 1976).

$$\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left( r^2 \frac{\partial c}{\partial r} \right) = \frac{1}{D} \frac{\partial c}{\partial t} \quad (\text{Eq. 3})$$

A solução da Equação 3 com as condições de contorno especificadas abaixo, dá origem ao perfil de concentração estabelecido no interior da esfera em função do tempo, expresso pela Equação 4.

Condições de contorno:

cc1 → (condição inicial)  $t = 0$  e  $0 \leq r \leq R \Rightarrow c(r,t) = c_{int}$

cc2 →  $t > 0$  e  $r = R \Rightarrow c(R,t) = c_{\infty} = 0$

cc3 →  $c(r,t)$  é um valor finito para  $0 \leq r \leq R$

$$\frac{c(t)}{c_{\text{int}}} = \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp(-n^2 \pi^2 kt) \quad (\text{Eq. 4})$$

Expressando esse perfil em termos do fármaco liberado na solução, que é a variável medida experimentalmente, tem-se,  $\frac{c^*(t)}{c_{\text{int}}} = 1 - \frac{c(t)}{c_{\text{int}}}$ , resultando na Equação 5.

$$\frac{c^*(t)}{c_{\text{int}}} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp(-n^2 \pi^2 kt) \quad (\text{Eq. 5})$$

Onde  $c^*(t)$  é a concentração do ativo difundida para o meio aquoso num tempo  $t$ ,  $c_{\text{int}}$  a quantidade liberada após um tempo infinito, o que corresponde à quantidade total de ativo incorporado nas partículas no instante inicial do experimento, e  $k$  é a razão ( $D/R^2$ ), onde  $D$  é o coeficiente de difusão do ativo na estrutura e  $R$  o raio das partículas.

A partir do modelo proposto e dos dados experimentais obtidos foi ajustado o parâmetro de difusão  $k$  pelo método da máxima verossimilhança, utilizando “software” desenvolvido pelos pesquisadores Leonardo Machado de Rosa e José Roberto Nunhez (LCPD/FEQ/Unicamp) ([www.feq.unicamp.br/~nunhez/download/19313/19313.pdf](http://www.feq.unicamp.br/~nunhez/download/19313/19313.pdf)).

O coeficiente de permeabilidade das partículas,  $P$ , é definido pela razão entre o fluxo,  $J$ , e a diferença de concentração entre as soluções interna e externa à partícula,  $\Delta c$ , expresso pela Equação 6.

$$P = \frac{J}{\Delta c} \quad (\text{Eq.6})$$

Em termos da constante  $k$  usada na solução do modelo (Equação 5), a permeabilidade pode ser expressa considerando a razão entre volume e área da esfera, conforme Equação 7.

$$P = \frac{k V}{A} \quad (\text{Eq.7})$$

onde  $V$  e  $A$  são o volume e a área superficial das partículas, respectivamente. Nos cálculos, considerou-se o diâmetro médio das esferas de ágar.

#### 3.2.4.5. Interação ativo-polímero

A caracterização da interação entre o ativo Camomila e a matriz de ágar foi feita através de análise do termograma de Calorimetria Exploratória de Varredura (DSC). As medidas foram realizadas com as partículas de ágar vazias (5%) e contendo o ativo Camomila.

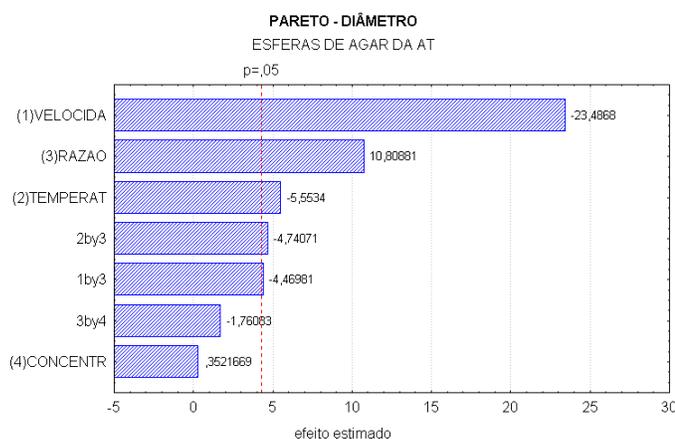
As condições nas quais foram realizadas as medidas de DSC das partículas foram as seguintes: atmosfera de nitrogênio com fluxo 55 cc/min, faixa de temperatura entre 0 a 200°C, com aquecimento de 10°C/minuto. Os espectros foram obtidos em equipamento DSC 2920 TA Instruments, utilizando porta-amostra de alumínio com fechamento hermético.

### **3.3. Resultados e Discussões**

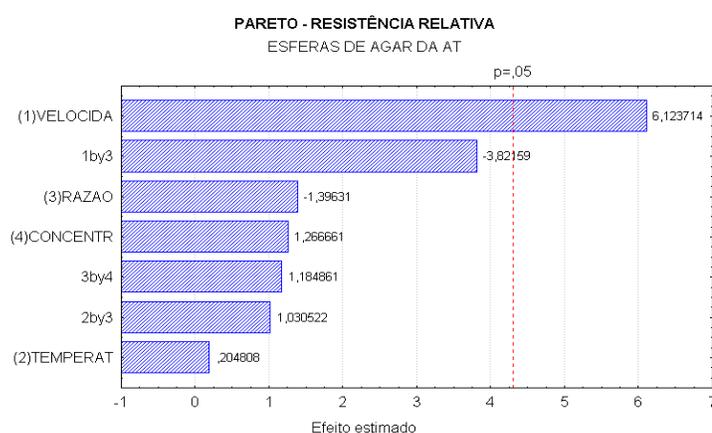
#### 3.3.1. Análise estatística da influência das variáveis operacionais na preparação de partículas de ágar vazias

Os resultados obtidos com o Planejamento Estatístico Plackett-Burman, cujas variáveis independentes foram velocidade de agitação, concentração e temperatura do ágar e razão entre fase contínua/fase dispersa, e as variáveis respostas foram o diâmetro e resistência relativa das partículas, são apresentados nas Figuras 9 e 10 , para a adição rápida e lenta da solução de ágar.

O gráfico de Pareto da Figura 9 nos mostra que com a adição rápida da solução de ágar, a variável mais significativa para o processo de preparação das partículas, tanto para diâmetro como para a resistência relativa, foi a velocidade de agitação. A razão entre as fases e a temperatura da solução de ágar também influenciam o diâmetro obtido das partículas, porém com efeito muito menor, ao nível de confiança de 95%.



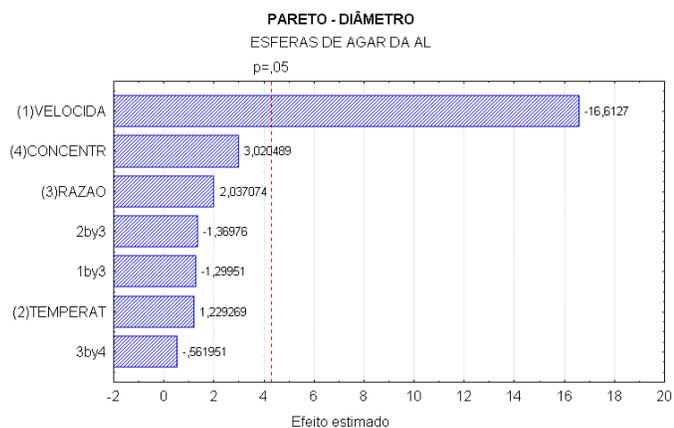
(a)



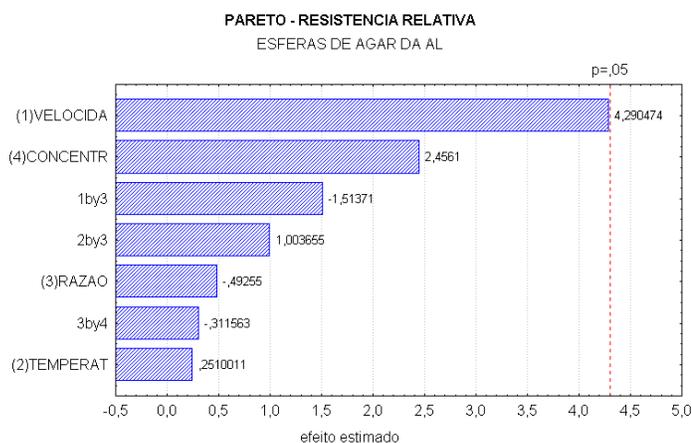
(b)

Figura 9: Gráfico de Pareto das variáveis respostas Diâmetro (a) e Resistência relativa (b) de esferas de ágar preparadas pelo método de adição rápida.

Com a adição lenta do ágar, os gráficos da Figura 10 mostram resultados semelhantes, com a velocidade de agitação como variável que mais influencia o diâmetro das partículas. Nos níveis das variáveis estudadas, a resistência relativa das partículas não é influenciada significativamente por nenhuma das variáveis.



(a)



(b)

Figura 10: Gráfico de Pareto das variáveis respostas Diâmetro (a) e Resistência relativa (b) de esferas de ágar preparadas pelo método de adição lenta.

Estes resultados mostram que, independente do método de preparação, o diâmetro das partículas é dependente principalmente da velocidade de agitação utilizada na preparação das partículas de ágar.

A resistência relativa foi influenciada pela velocidade de agitação, somente quando utilizado o método de adição rápida. Esse efeito porém foi muito menor quando comparado ao efeito da velocidade de agitação no diâmetro das partículas. A resistência relativa está relacionada, conforme a literatura, com a concentração

de ágar, porém pode-se observar que na faixa de concentração utilizada nos experimentos (2% a 4%) não produziu efeito significativo.

De maneira geral tem-se que quanto maior a velocidade de agitação, menor o diâmetro e ligeiramente maior a resistência relativa das partículas formadas.

Nos experimentos que foram realizados na menor razão entre a fase contínua e a fase oleosa, proporção 2:1, verificou-se formação de espuma durante a preparação das esferas de ágar, correspondendo a partículas que foram rompidas. Como o nível de vaselina é relativamente baixo, a adição da solução de ágar se faz próximo ao impelidor, e o alto cisalhamento aplicado no processo promove a ruptura da esfera de ágar. A formação de espuma não ocorre quando se utilizam maiores razões entre as fases contínua e dispersa, na proporção 3,5:1 e 5:1, pois, neste caso, com o nível da vaselina mais alto, as partículas se formam distantes do impelidor. A formação de espuma reduz o rendimento do processo.

A temperatura da solução de ágar não foi uma variável significativa para o processo, porém a formação das partículas, na temperatura de 60°C, permite a incorporação de agentes ativos sensíveis ao aquecimento sem que haja degradação dos mesmos.

A partir deste conjunto de resultados, selecionou-se para os experimentos subseqüentes as seguintes condições operacionais: adição rápida do ágar, velocidade de agitação de 500rpm, razão entre as fases 5:1, e temperatura da solução dispersa 60°C.

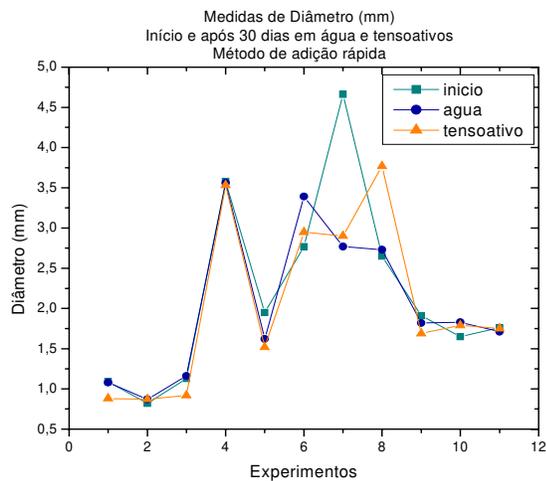
#### 3.3.1.1. Estabilidade das partículas

As partículas foram caracterizadas após a preparação e após 30 dias, quanto ao diâmetro e resistência relativa com exposição ao meio aquoso e na presença de tensoativos.

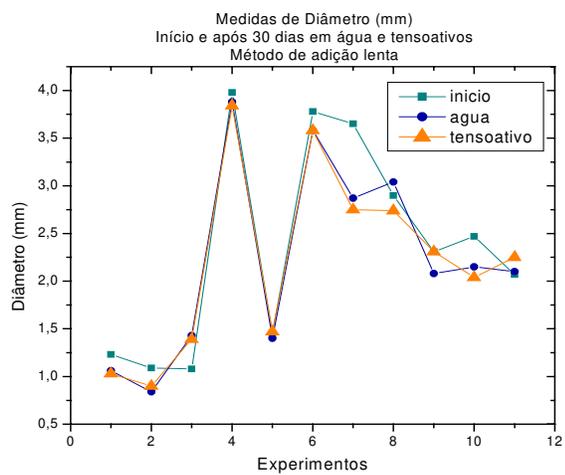
A Figura 11 e Tabela 5 apresentam os valores de diâmetro das partículas preparadas pelos métodos de adição rápida (a) e adição lenta (b). Pode-se notar que o diâmetro das esferas variou para cada experimento, devido às diferentes condições usadas na preparação, porém não sofreram alterações significativas de diâmetro e resistência relativa após o período de 30 dias, em ambos os meios.

Tabela 5: Valores de diâmetro médio (mm) das partículas de ágar preparadas pelos métodos de adição rápida e lenta.

	Adição rápida			Adição lenta		
	início	água	tensoativos	início	água	tensoativos
Exp. 1	1,09 ± 0,15	0,98 ± 0,22	0,88 ± 0,24	1,23 ± 0,29	1,06 ± 0,44	1,03 ± 0,4
Exp. 2	0,82 ± 0,2	0,87 ± 0,21	0,87 ± 0,27	1,09 ± 0,33	0,84 ± 0,31	0,90 ± 0,25
Exp. 3	1,13 ± 0,07	1,16 ± 0,4	0,93 ± 0,27	1,08 ± 0,26	1,43 ± 0,42	1,39 ± 0,46
Exp. 4	3,58 ± 0,88	3,56 ± 0,98	3,53 ± 1,21	3,98 ± 0,15	3,88 ± 0,22	3,84 ± 0,35
Exp. 5	1,95 ± 0,77	1,62 ± 0,55	1,52 ± 0,65	1,45 ± 0,43	1,40 ± 0,47	1,47 ± 0,43
Exp. 6	2,77 ± 0,68	3,39 ± 0,85	2,95 ± 0,70	3,78 ± 0,41	3,58 ± 0,46	3,58 ± 0,47
Exp. 7	4,66 ± 0,36	2,77 ± 0,6	2,90 ± 0,96	3,65 ± 0,42	2,87 ± 0,83	2,75 ± 0,77
Exp. 8	2,65 ± 0,86	2,73 ± 0,82	3,77 ± 1,25	2,90 ± 0,93	3,04 ± 0,55	2,74 ± 0,86
Exp. 9	1,91 ± 0,37	1,82 ± 0,51	1,69 ± 0,48	2,31 ± 0,52	2,08 ± 0,54	2,31 ± 0,57
Exp. 10	1,65 ± 0,45	1,83 ± 0,59	1,79 ± 0,62	2,47 ± 0,92	2,15 ± 0,47	2,04 ± 0,56
Exp. 11	1,76 ± 0,57	1,71 ± 0,61	1,75 ± 0,57	2,07 ± 0,54	2,10 ± 0,51	2,25 ± 0,63



(a)

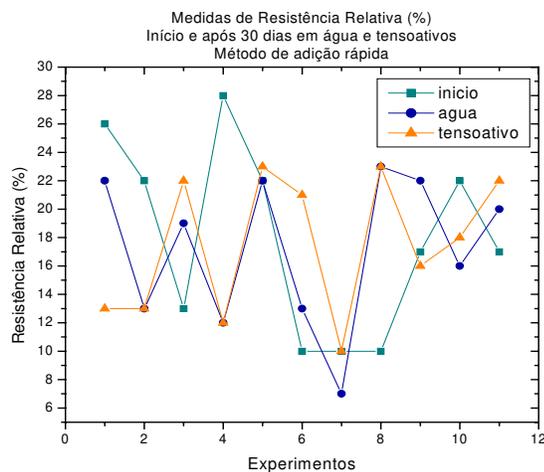


(b)

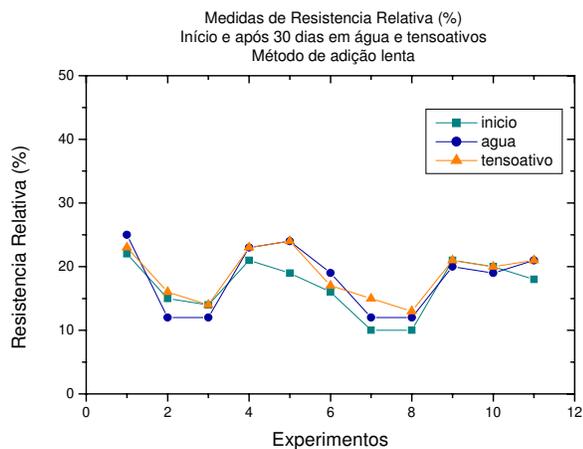
Figura 11: Variação do diâmetro de partículas de ágar no início do experimento e após 30 dias em meio aquoso e com tensoativos, preparadas pelo método de adição rápida (a) e adição lenta (b).

A Figura 12 mostra os valores de resistência relativa das partículas, no início do experimento e após 30 dias na água e na solução de tensoativos, pelos métodos de adição rápida (a) e pelo método de adição lenta (b). Aparentemente as partículas não sofreram alterações significativas nos valores de resistência relativa após o período de 30 dias na água e em tensoativos para os experimentos com adição lenta. Através de medidas repetidas da resistência relativa das partículas foi estimado um erro médio de 11% entre os valores obtidos, que é decorrente das limitações deste método de análise. Desta forma, variações de valores até 11% não devem ser consideradas significantes.

Variações significativas, maiores que o erro médio de 11%, podem ser observadas nas preparações com adição rápida. Estas variações podem ser decorrentes do controle prático na adição do polímero, o qual é mais difícil na adição rápida.



(a)



(b)

Figura 12: Resistência relativa (%) de partículas de ágar no início do experimento e após 30 dias em meio aquoso e com tensoativos, preparadas pelo método de adição rápida (a) e adição lenta (b).

Pode-se concluir que tanto na água quanto em tensoativos as partículas não sofrem deformações significativas, permanecendo esféricas, e com diâmetros semelhantes. Para as preparações com adição lenta, a resistência relativa permaneceu estável, indicando que estes meios não alteraram a estrutura das partículas de ágar. Nas preparações com adição rápida, a resistência relativa deve ser melhor investigada.

### 3.3.1.2. Morfologia das partículas

As partículas foram fotografadas imediatamente após a preparação e 30 dias após a sua exposição à água e solução de tensoativos. Na Figura 13 (a, b e c), pode-se observar que as partículas formadas são esféricas e mantêm esta forma após 30 dias na água e no tensoativo. Não sofrem deformações com o tempo, mantendo-se estáveis nos meios estudados.

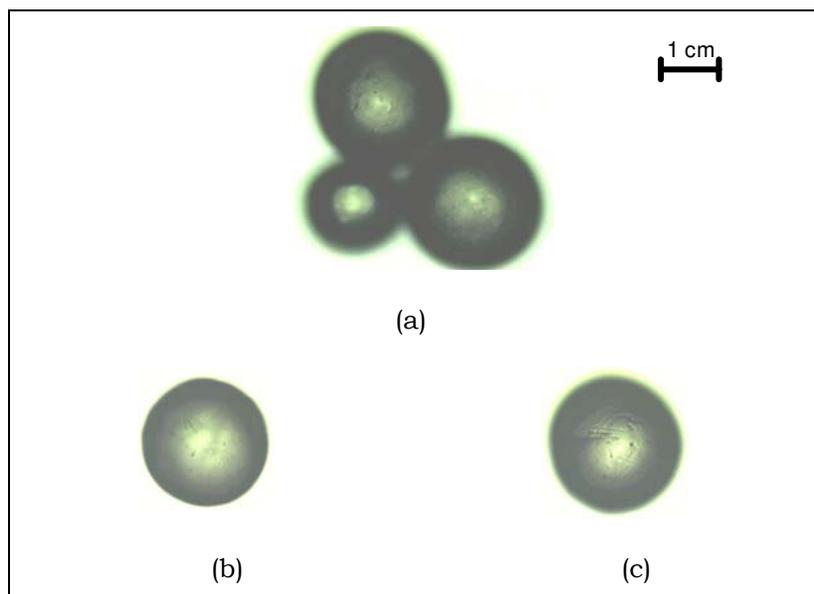


Figura 13: Partículas de ágar fotografadas no início do experimento (a) e após 30 dias na água (b) e em tensoativos (c).

### 3.3.1.3. Comparação das propriedades das partículas preparadas com a adição rápida e adição lenta da solução de ágar

Analisando os valores de diâmetro e resistência relativa das partículas preparadas pelos métodos de adição rápida e lenta, nota-se que não há diferença significativa nos resultados encontrados. Porém, para os experimentos seguintes, adotou-se o método de adição rápida da solução de ágar devido à formação de menor quantidade de espuma, gerando rendimento do processo maior.

### 3.3.2. Caracterização e estabilidade de partículas de ágar preparadas em diferentes concentrações

O diâmetro médio das partículas preparadas nas concentrações de ágar 2%, 4%, 7% e 10% foi bastante semelhante, conforme mostra a Tabela 6.

Tabela 6: Diâmetro das partículas de ágar preparadas nas concentrações de 2, 4, 7 e 10%.

Partículas de ágar	Diâmetro médio (mm)
2%	1,46 ± 0,48
4%	1,56 ± 0,52
7%	1,76 ± 0,58
10%	1,79 ± 0,56

A Figura 14 mostra os valores de resistência relativa versus a concentração de ágar. Pode-se observar que, à medida que aumenta a concentração de ágar, maiores são os valores de resistência relativa das partículas.

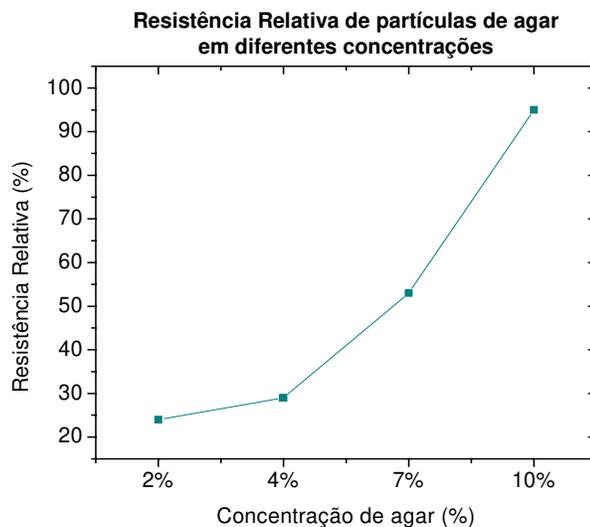


Figura 14: Influência da concentração de ágar na resistência relativa das partículas .

Observou-se que na concentração de 10% houve formação de poucas partículas e muitos pedaços de gel, indicando que provavelmente a alta viscosidade da solução interferiu na dispersão na fase oleosa.

A Figura 15 mostra que as partículas mantiveram-se praticamente estáveis após 30 dias em água e em tensoativos.

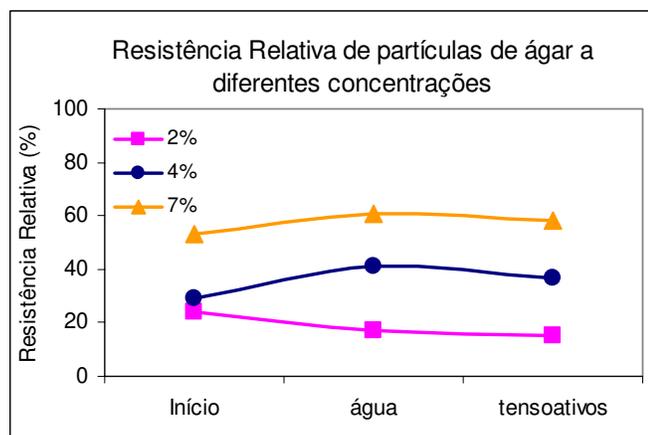


Figura 15: Resistência Relativa de partículas de ágar em diferentes concentrações no início e após 30 dias em água e com tensoativos.

As partículas formadas com concentração de ágar 4% apresentam boa esmagabilidade, porém as preparadas com concentração de ágar 7% foram bastante rígidas. Desta forma, optou-se utilizar nos experimentos de encapsulação, a concentração de ágar 5%, para a qual as partículas formadas foram macias e tiveram boa resistência e estabilidade. Estes são requisitos pretendidos para a aplicação destas partículas de ágar em produtos cosméticos principalmente para uso capilar.

### 3.3.3. Caracterização e estabilidade das partículas de ágar com D-Pantenol

Após a preparação, as partículas de ágar contendo ativo D-Pantenol apresentaram diâmetro médio de 1,50mm, com pequena distribuição de tamanhos. Não houve diferença significativa no diâmetro das partículas com aumento da quantidade de ativo. Após 30 dias, em água e em tensoativos, o diâmetro médio se manteve praticamente constante. A Figura 16 mostra os valores de diâmetro das partículas inicial e após 30 dias.

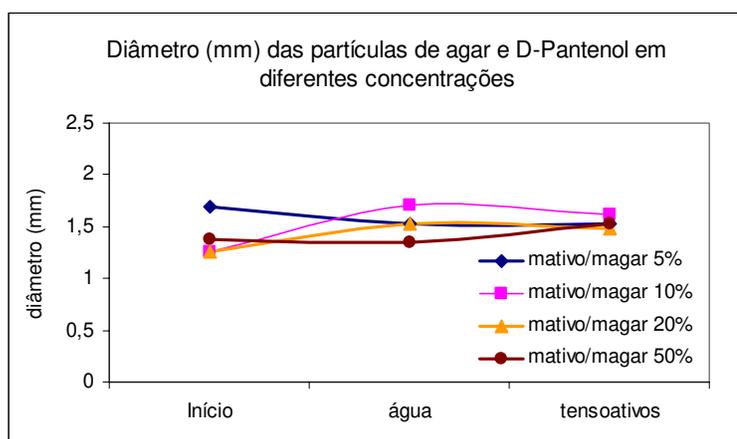


Figura 16: Diâmetro (mm) das partículas de ágar encapsulando D-Pantenol nas concentrações de 5%, 10%, 20% e 50%, no início e após 30 dias em água e tensoativos.

Os valores de resistência relativa das partículas (Figura 17) obtidos foram muito próximos para a faixa de concentrações de ativo estudada. Após 30 dias, tanto em água quanto em tensoativos, os valores sofreram redução de aproximadamente 30% em relação ao valor inicial, para concentrações de ativos maiores que 5%. Portanto, considerando as limitações do método de medida, pode-se concluir que o ativo não interfere significativamente na formação e estabilidade das partículas,

indicando que as partículas de ágar são capazes de incorporar altas concentrações de ativo, sem alterar sua estrutura e estabilidade.

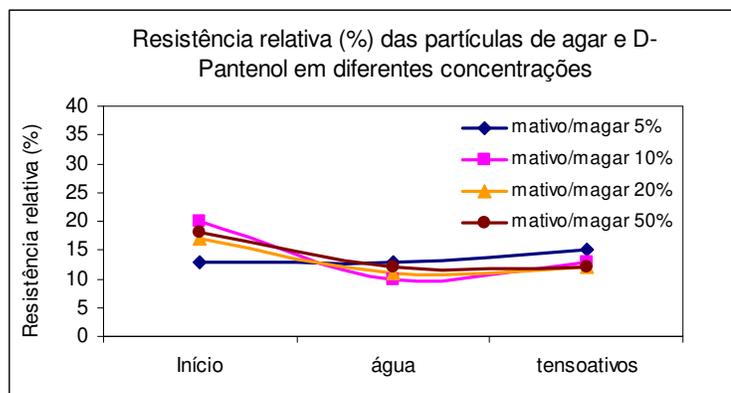
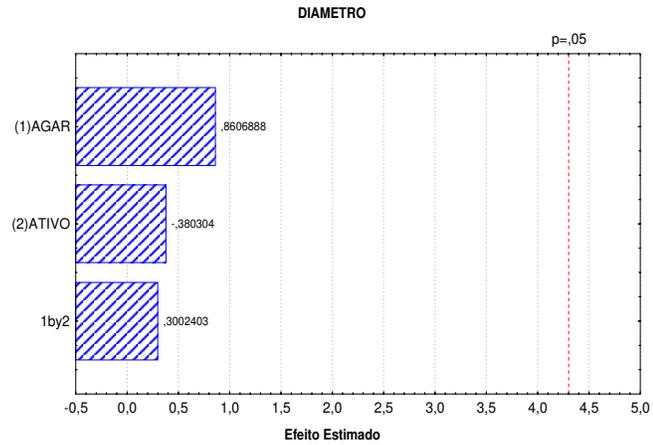


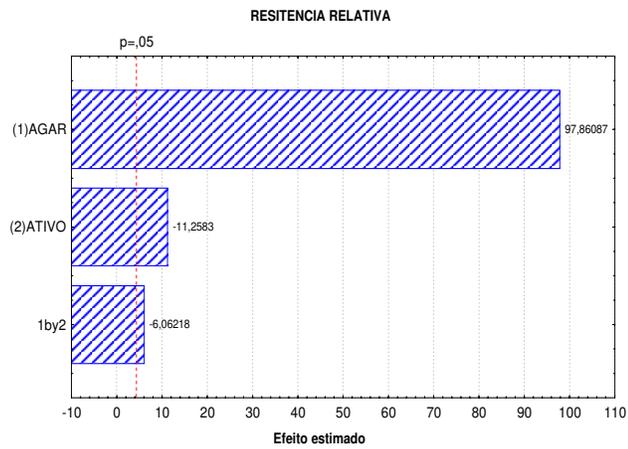
Figura 17: Resistência relativa das partículas de ágar encapsulando D-Pantenol nas concentrações de 5%, 10%, 20% e 50%, no início e após 30 dias em água e tensoativos.

#### 3.3.4. Análise do Planejamento Fatorial $2^2$ para preparação de partículas de ágar encapsulando agentes ativos

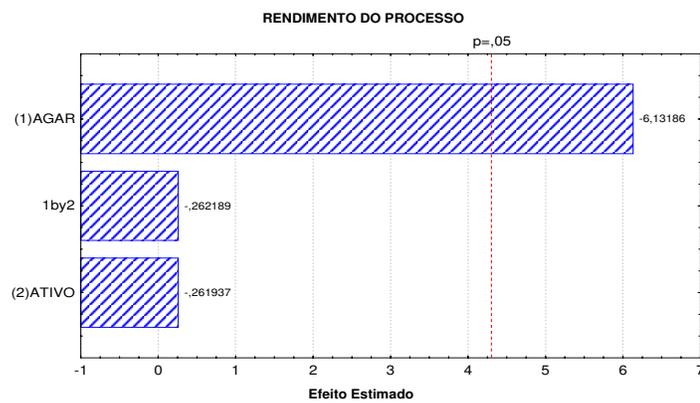
Os resultados obtidos a partir do planejamento fatorial  $2^2$  e ponto central, cujas variáveis independentes foram concentração de ágar e concentração de ativo e variáveis resposta o diâmetro, a resistência relativa e o rendimento do processo, são mostrados na Figura 18.



(a)



(b)



(c)

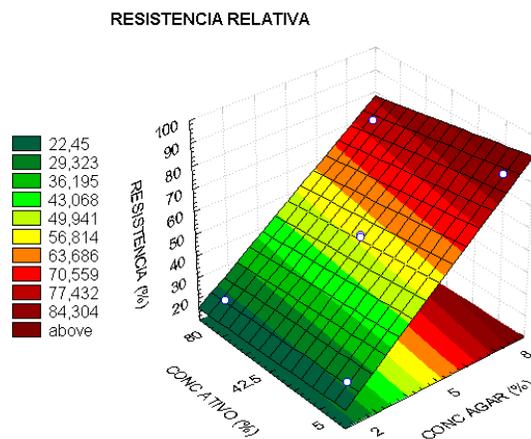
Figura 18: Gráficos de Pareto das variáveis respostas Diâmetro (a), Resistência relativa (b) e Rendimento do processo (c) de esferas de ágar preparadas encapsulando D-Pantenol.

Observa-se que as concentrações de ágar e ativo não influenciam significativamente o diâmetro das partículas formadas (gráfico a), com nível de confiança de 95%.

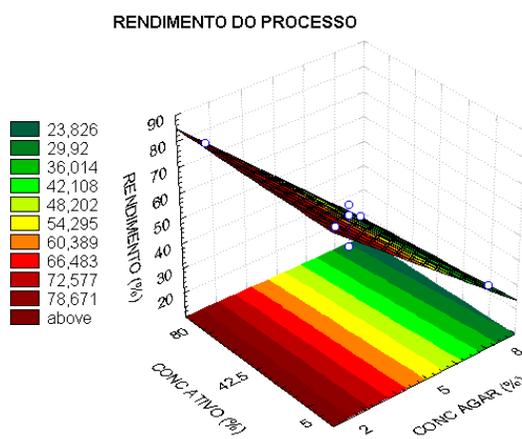
Analisando o gráfico (b) pode-se notar que a concentração de ágar é uma variável significativa que influencia a resposta resistência relativa das partículas. Quanto maior a concentração de ágar maior a resistência relativa das partículas, estando de acordo com os resultados encontrados na literatura e nos experimentos realizados anteriormente. A concentração de ativo também apresenta influência na resistência relativa das partículas, porém com efeito menor, sendo que quanto maior a concentração do ativo, menor os valores de resistência.

O gráfico (c) mostra que o rendimento do processo é influenciado pela concentração de ágar, e quanto maior a concentração de ágar, menor será o rendimento do processo.

As superfícies de respostas confirmam os gráficos de Pareto, sendo a concentração de ágar o principal fator que influencia as variáveis resistência relativa e rendimento do processo. De acordo com a Figura 19 (a e b), a resistência relativa aumenta com a concentração de ágar, porém diminui o rendimento do processo. A partir destes resultados, decidiu-se trabalhar na encapsulação dos outros agentes ativos com concentração de ágar a 5%, para que as partículas tivessem boa resistência, estabilidade, esmagabilidade aplicável para uso cosmético e rendimento do processo que não fosse muito baixo.



(a)



(b)

Figura 19: Superfícies de resposta para variáveis Resistência relativa (a) e Rendimento do processo (b) em função das concentrações de ágar e ativo.

A presença do ativo em diferentes concentrações nas partículas de ágar não influenciou o diâmetro, a resistência e o rendimento do processo, mostrando a possibilidade de encapsulação de grandes quantidades de ativo nestas partículas.

#### 3.3.4.1. Caracterização e estabilidade das partículas

O diâmetro médio das partículas de ágar obtido foi de 1,50mm, com partículas uniformes e distribuição de tamanhos pequena.

A resistência relativa das partículas variou com as condições experimentais. Foram analisadas após 30 dias na água e tensoativos e os resultados se encontram na Figura 20.

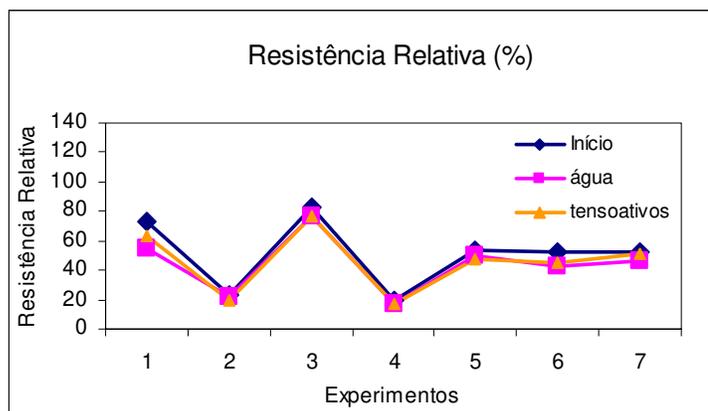


Figura 20: Resistência relativa das partículas de ágar encapsulando ativo D-Pantenol em diferentes condições.

Pode-se notar que, em todas as condições experimentais, as partículas de ágar contendo o ativo não sofreram mudanças significativas nas medidas de resistência relativa nos meios estudados após o período de 30 dias. A boa estabilidade das partículas provavelmente deve-se ao fato do ativo não interagir com as cadeias do gel, permanecendo somente no interior da matriz formada. Isto mostra a viabilidade de encapsulação de grandes quantidades de ativo nas partículas de ágar.

#### 3.3.4.2. Rendimento do processo

Na tabela 7 encontram-se os valores do rendimento do processo obtidos na preparação de partículas de ágar e ativo a partir do planejamento fatorial  $2^2$  e ponto central.

Tabela 7: Rendimento do processo (%) na preparação de partículas de ágar e ativo.

	Rendimento (%)
Experimento 1	25
Experimento 2	80
Experimento 3	29
Experimento 4	80
Experimento 5 (C)	59
Experimento 6 (C)	42
Experimento 7 (C)	54

#### 3.3.4.3. Eficiência de encapsulação

Durante a preparação das esferas de ágar e D-Pantenol, em todas as condições operacionais utilizadas, não se observou a presença de água na vaselina, o que leva a concluir que a eficiência de encapsulação foi de aproximadamente 100%.

#### 3.3.5. Encapsulação dos ativos Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25

##### 3.3.5.1. Caracterização e estabilidade das partículas

O diâmetro médio das partículas de ágar encapsulando os agentes ativos Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25 são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Diâmetro médio (mm) das partículas de ágar com ativos Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25.

	Ativo a 50%	Ativo a 80%
Ext. Camomila	1,38 ± 0,42	1,68 ± 0,41
Hair Active	1,22 ± 0,40	1,52 ± 0,41
Fomblin	1,42 ± 0,37	1,44 ± 0,5

Os valores obtidos mostram que a encapsulação dos ativos praticamente não alterou os diâmetros médios das partículas, que para partículas de ágar vazias preparadas nas mesmas condições foi aproximadamente 1,65mm.

Os valores de resistência relativa podem ser visualizados na Tabela 9 e na Figura 21. Observa-se que não houve diferença significativa de valores entre os diferentes ativos e concentrações, após o período de 30 dias, na água e tensoativos. Pode-se concluir que os ativos estudados não alteraram a formação da matriz das partículas formadas.

Tabela 9: Resistência relativa (%) de partículas de ágar com ativos Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25 nas concentrações de 50% e 80%.

	Início	Após 30 dias (água)	Após 30 dias (tensoativos)
Camomila (50%)	58	55	50
Camomila (80%)	58	50	51
Hair Active (50%)	43	49	48
Hair Active (80%)	48	53	53
Fomblin (50%)	48	53	50
Fomblin (80%)	43	54	52

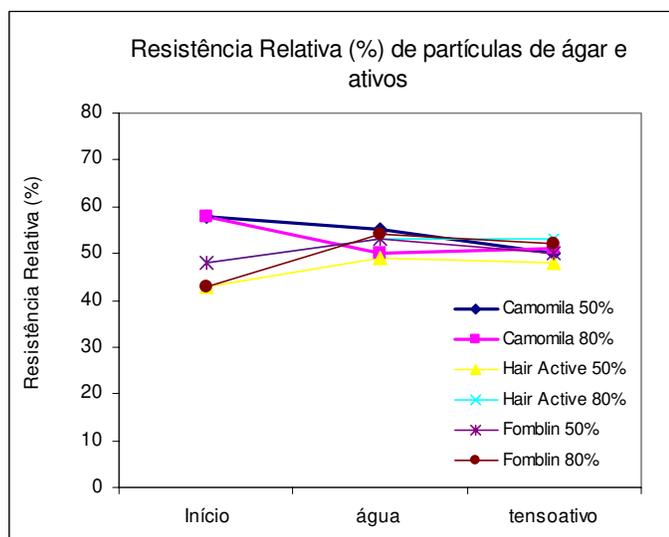


Figura 21: Resistência Relativa das partículas de ágar encapsulando Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25 nas concentrações de 50% e 80%.

### 3.3.5.2. Rendimento do processo

Na tabela 10 encontram-se os valores do rendimento do processo obtidos na preparação de partículas de ágar com os ativos Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25.

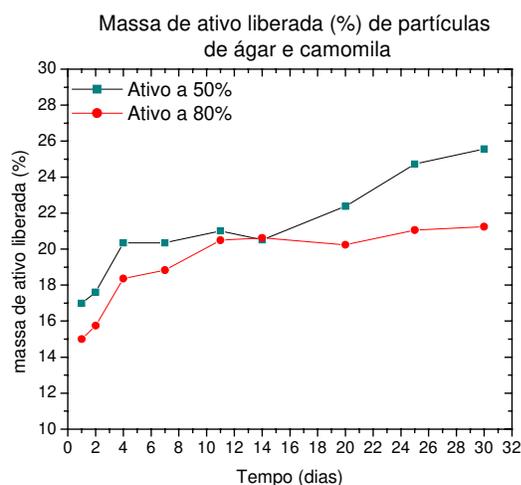
Tabela 10: Rendimento do processo (%) na preparação de partículas de ágar com ativos Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25.

	Ativo a 50%	Ativo a 80%
Camomila	53	56
Hair Active	64	53
Fomblin	52	63

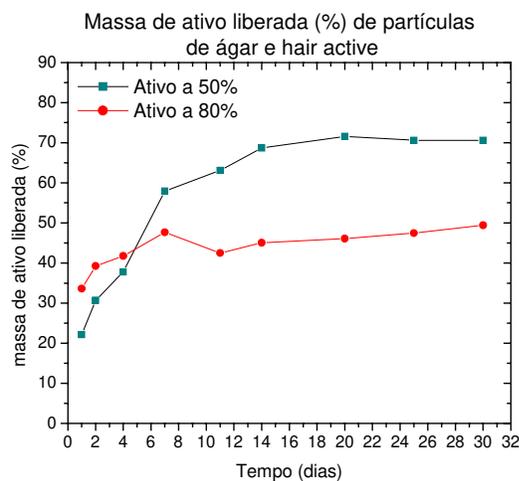
Estes valores estão dentro do esperado de acordo com os resultados obtidos na superfície de resposta do planejamento fatorial realizado anteriormente.

### 3.3.5.3. Eficiência de encapsulação e Perfil de liberação dos ativos

Durante a preparação das partículas de ágar encapsulando os ativos Extrato de Camomila e Hair Active não foi verificada presença de solução aquosa colorida no líquido hidrofóbico, desta forma pode-se estimar que a eficiência de encapsulação das esferas foi de aproximadamente 100%. A Figura 22 mostra os perfis de liberação do Extrato de Camomila (a) e Hair Active (b) com o tempo.



(a)



(b)

Figura 22: Perfil de liberação do Extrato de Camomila (a) e Hair Active (b) com o tempo no meio aquoso.

Os perfis foram semelhantes, havendo liberação maior nos primeiros dias, seguida por estabilização e equilíbrio. Esta maior liberação inicial deve-se provavelmente à liberação do ativo que estava na superfície da esfera, chamado efeito "burst" e a estabilização de valores mostra que parte do ativo ainda fica retido no interior das esferas, e não é liberado.

Este perfil de liberação é o desejável para uso em cosméticos, pois os ativos ficam retidos no interior das partículas sendo liberados somente no momento do uso com a ruptura das esferas utilizando a ponta dos dedos.

Apesar do comportamento de liberação ter sido semelhante, os ativos diferiram na porcentagem de massa liberada. No final de 30 dias, o Extrato de Camomila teve menor porcentagem de liberação que o Hair Active, cujos valores se encontram na Tabela 11.

Tabela 11: Porcentagem de massa de ativo liberada após 30 dias no teste de estabilidade.

	Ativo a 50%	Ativo a 80%
Camomila	26%	22%
Hair Active	71%	49%

A liberação e a retenção dos agentes ativos dependem das suas propriedades e da sua interação com a matriz de gel de ágar formado. O Extrato de Camomila é composto principalmente pelo flavonóide apigenina (Figura 4), caracterizado por ser uma molécula grande, com grupos aromáticos e grupos hidroxila. Segundo Stanley (1995) a incorporação de açúcar em géis de ágar contribui para aumentar a força do gel, pois ocorrem pontes de hidrogênio entre grupos hidroxila presentes no polímero e açúcares, com efeito

de aumento na concentração do polímero. Provavelmente ocorre formação de pontes de hidrogênio entre os grupos hidroxila presentes na molécula de apigenina e as cadeias do ágar, contribuindo pela baixa liberação do ativo após o período de 30 dias. A molécula de apigenina, por ser grande, deve ficar impedida de ter livre migração, aumentando sua retenção na matriz. O perfil de liberação foi semelhante para as concentrações de ativo a 50% e 80%, mostrando a capacidade das partículas de ágar encapsular altas concentrações de ativo.

O Hair Active é um ativo rico em peptídeos, vitaminas (nicotinamida) e oligoelementos. Segundo Stanley (1995), devido ao seu baixo conteúdo de sulfato, o ágar não mostra sinergismo alto com proteínas. Provavelmente devido a esta característica a liberação do ativo Hair Active foi alta, ficando pouco retido no interior das esferas de ágar. Houve menor liberação do ativo quando este estava presente na concentração de 80%, podendo ser explicado que a alta concentração contribui para redução da hidrofobicidade do gel, contribuindo para maior retenção.

Os resultados mostram que além da capacidade de encapsular altas concentrações de ativo, as partículas de ágar apresentam também capacidade de reter ativos na matriz de gel formada.

### 3.3.6. Partículas de ágar e polímero de restrição encapsulando Extrato de Camomila e Hair Active

#### 3.3.6.1. Rendimento do Processo

Quando se utilizou o polímero de restrição na concentração de 15%, o rendimento do processo foi praticamente zero, quase não houve formação de partículas, havendo somente pedaços de gel. Na

concentração de polímero a 5% forma-se algumas partículas, porém o rendimento do processo continuou baixo. Utilizando-se concentração de polímero 1,25% há formação de partículas e o rendimento do processo é consideravelmente maior, cujos valores podem ser visualizados na Tabela 12, para os ativos Camomila e Hair Active.

Tabela 12: Rendimento do processo (%) na preparação de partículas de ágar incorporando polímero de restrição na concentração de 1,25% e ativos Camomila e Hair Active.

	Rendimento (%)
Camomila	58
Hair Active	74

Estes resultados indicam que há uma concentração ótima de polímero de restrição para a formação das partículas. Utilizando polímero de restrição na concentração de 1,25% pode-se obter rendimento do processo semelhante à preparação de partículas sem a incorporação do polímero. A caracterização e teste de estabilidade foram realizados neste trabalho somente para as partículas de ágar com polímero na concentração de 1,25%.

#### 3.3.6.2. Caracterização e estabilidade das partículas

A presença do polímero de restrição não alterou significativamente o diâmetro das esferas de ágar. As partículas com Camomila e Hair Active tiveram diâmetro médio de  $1,31 \pm 0,49$  mm e  $1,49 \pm 0,47$  mm respectivamente.

A resistência relativa também não foi alterada com a presença do polímero de restrição nas esferas de ágar. Os valores

podem ser visualizados na Tabela 13 e Figura 23. Após o período de 30 dias, em água e tensoativos, os valores mantiveram-se praticamente constantes, mostrando que a presença do polímero de restrição não alterou a estabilidade das partículas formadas.

Tabela 13: Valores de resistência relativa (%) de partículas de ágar e polímero de restrição com Camomila e Hair Active.

	Início	Após 30 dias (água)	Após 30 dias (tensoativos)
Camomila	50	52	49
Hair Active	63	54	60

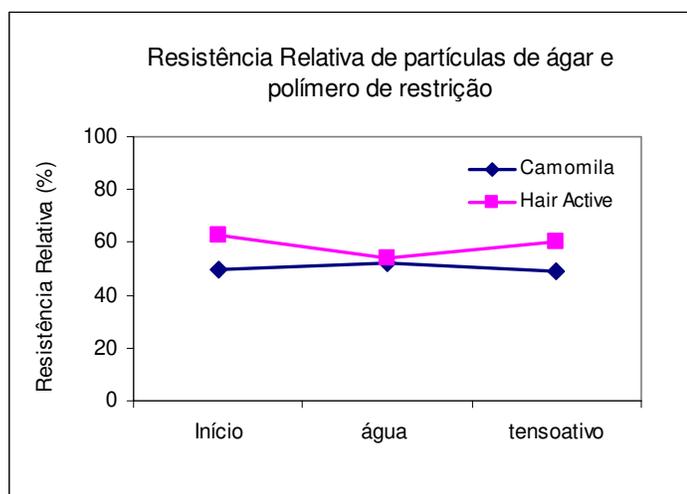
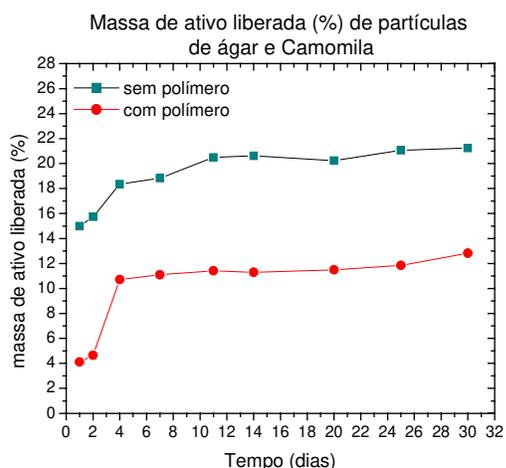


Figura 23: Resistência relativa das partículas de ágar e polímero de restrição encapsulando Camomila e Hair Active.

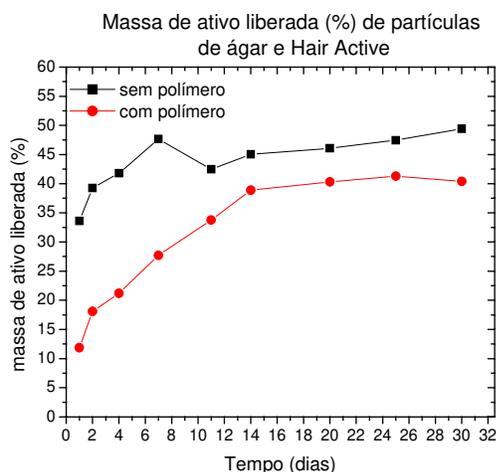
A presença do polímero de restrição (1,25%) não alterou a formação e estrutura das partículas quando comparadas com aquelas preparadas na ausência do polímero.

### 3.3.6.3. Eficiência de encapsulação e Perfil de liberação dos ativos

Como não foi verificada solução aquosa colorida na vaselina durante a preparação das partículas de ágar incorporando polímero de restrição e ativos, estima-se que a eficiência de encapsulação foi de aproximadamente 100%. A Figura 24 mostra os perfis de liberação da Camomila (a) e Hair Active (b) de partículas preparadas com e sem o polímero de restrição.



(a)



(b)

Figura 24: Perfil de liberação de partículas de ágar e ativos Camomila (a) e Hair Active (b) com e sem polímero de restrição.

A presença do polímero de restrição não alterou o perfil de liberação do ativo, havendo liberação maior nos primeiros dias, seguida por estabilização e equilíbrio. Porém contribuiu significativamente na redução da liberação dos ativos com o tempo.

Nas partículas de ágar e Camomila, o polímero promoveu significativa redução na liberação do ativo após o período de 30 dias no meio aquoso. O polímero de restrição possui carga positiva em sua estrutura, que provavelmente interage com grupos hidroxila presentes na apigenina, aumentando a retenção do ativo no interior das esferas de ágar. A contribuição da redução da liberação da camomila foi de quase 50% em relação à liberação do ativo sem o polímero.

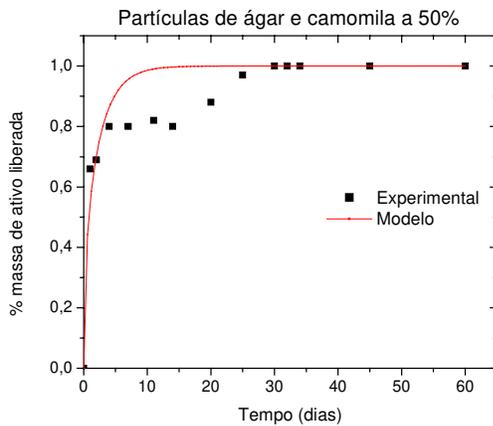
O ativo Hair Active, composto principalmente por peptídeos, não possui propriedades que permitem interação efetiva com o polímero de restrição, desta forma a presença do polímero praticamente não alterou sua liberação para o meio aquoso. Nem a alta massa molar do polímero de restrição foi suficiente para prevenir a saída do agente ativo do interior das moléculas de ágar.

### 3.3.7. Difusividade e Permeabilidade dos ativos na matriz de ágar

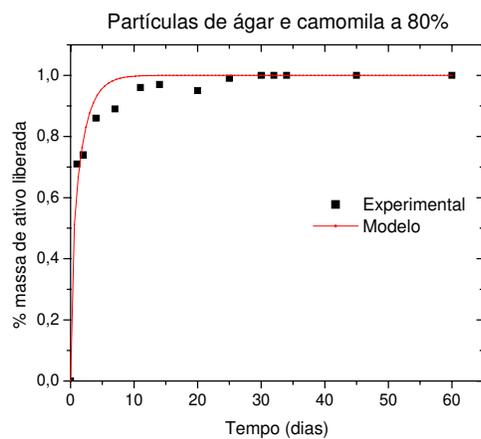
Os perfis de difusão dos ativos nas matrizes de gel, obtidos a partir da Equação 5, são apresentados nas Figuras 25 e 26. Observa-se que, neste caso, todas as curvas vão de 0 a 1 por considerar a relação entre a massa atual liberada (em um tempo  $t$ ) e a massa total liberada, correspondente ao patamar das curvas. O ajuste desses dados ao modelo difusivo permite determinar o parâmetro representativo da difusividade,  $k$ , e a permeabilidade dos ativos nas partículas. A análise desses parâmetros nos permite inferir sobre a facilidade com que o ativo é liberado da matriz, sem nos preocuparmos com a quantidade de massa transferida para a solução.

A Figura 25 apresenta os resultados obtidos para as partículas contendo Camomila. Para a concentração de 80%, com ou sem o polímero de restrição, o ajuste do modelo difusivo aos dados experimentais foi bom, demonstrando que a difusão é o principal mecanismo responsável pela liberação do ativo das matrizes de gel. Porém para o ativo na concentração de 50% o ajuste não foi satisfatório, indicando que além da difusão outros mecanismos interativos retardam a liberação do ativo.

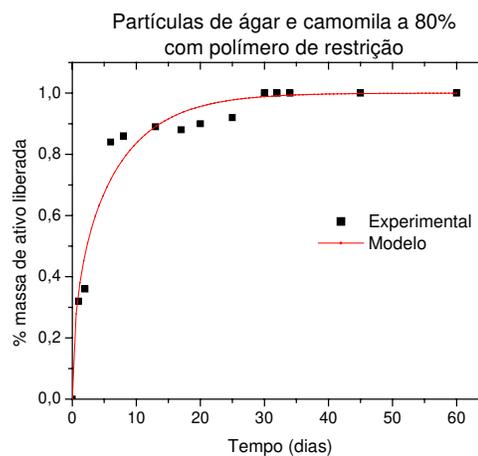
A Figura 26 mostra que para o ativo Hair Active o modelo difusivo apresentou um bom ajuste aos dados experimentais para ambas as concentrações (50 e 80%), bem como na presença do polímero de restrição.



(a)

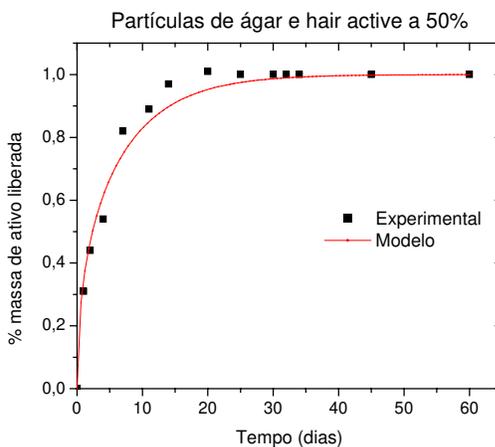


(b)

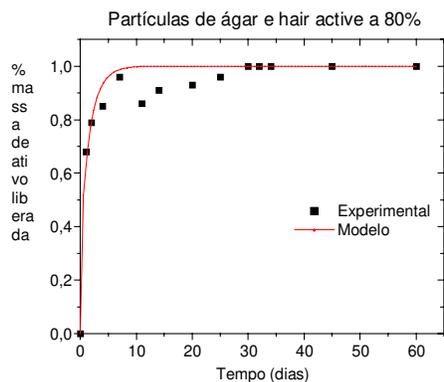


(c)

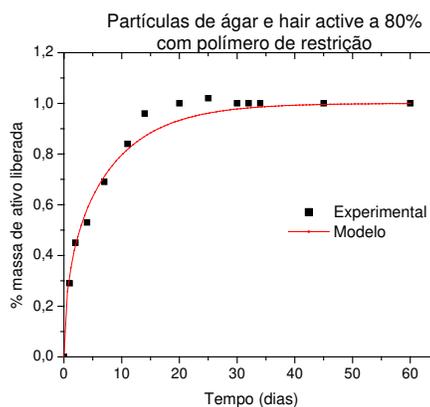
Figura 25: Ajustes do modelo difusivo aos dados de liberação do ativo Camomila nas partículas de gel para concentração de ativo a 50% (a), concentração de ativo a 80% (b) e concentração de ativo a 80% e polímero de restrição (c).



(a)



(b)



(c)

Figura 26: Ajustes do modelo difusivo aos dados de liberação do ativo Hair Active nas partículas de gel para concentração de ativo a 50% (a), concentração de ativo a 80% (b) e concentração de ativo a 80% e polímero de restrição (c).

Os valores da constante  $k$  determinada pelo modelo difusivo e da permeabilidade  $P$  para os ativos Extrato de Camomila e Hair Active presentes nas partículas de ágar se encontram na Tabela 14, juntamente com os valores de diâmetros das partículas.

Tabela 14: Constante  $k$  do modelo difusivo, ( $k=D/R^2$ ), permeabilidade  $P$  e diâmetro médio de partículas de ágar contendo os ativos Camomila e Hair Active.

<b>Ativo</b>	<b>Concentração mássica</b>	<b>Diâmetro médio (mm)</b>	<b>Constante <math>k</math> (dia<sup>-1</sup>)</b>	<b>Permeabilidade (mm/dia)</b>
Camomila	50%	1,38	-----	-----
	80%	1,68	0,054	0,015
	80% + polímero de restrição	1,31	0,014	0,003
Hair Active	50%	1,20	0,013	0,003
	80%	1,56	0,055	0,015
	80% + polímero de restrição	1,49	0,011	0,003

Em ambos os casos os valores de  $k$  e  $P$  decresceram com a presença do polímero de restrição, evidenciando a barreira imposta por este polímero à difusão dos ativos nas matrizes. Para o Hair Active, observa-se também que a permeabilidade foi maior a 80% do que a 50% de concentração de ativo. Isto se deve à interferência da maior quantidade de ativo no processo de gelificação, que limita o entrelaçamento das cadeias de polímero, produzindo um complexo ativo-polímero com uma matriz mais permeável, porém com maior resistência relativa como pode ser observado na Tabela 9. Essa complexação ativo-matriz deve envolver uma parte do polímero, que é responsável pela redução da quantidade de material liberado observada nos perfis da Figura 24. Para a Camomila, os valores de  $k$  e  $P$  não foram determinados a 50% devido à falta de ajuste ao modelo difusivo, como observado na Figura 25 (a).

### 3.3.8. Interação Camomila-ágar

Foram realizadas análises de DSC para caracterizar as interações existentes entre a Camomila e o gel de ágar. Porém para estas partículas o espectro de DSC não possibilitou uma análise conclusiva, provavelmente devido à presença de grande quantidade de água.

### 3.3.9. Comparação entre as propriedades físicas das partículas de ágar vazias e contendo agentes ativos e os processos de preparação

Neste item é apresentada uma comparação entre o desempenho dos processos usados na preparação das partículas de ágar e as propriedades físicas das partículas preparadas. Estes resultados estão resumidos na Tabela 15 que se refere às propriedades de partículas de ágar vazias e contendo o ativo D-Pantenol preparadas por adição lenta e rápida e na Tabela 16 que se refere às propriedades físicas de partículas de ágar contendo os ativos Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin em diferentes condições.

Tabela 15: Comparação entre as propriedades físicas de partículas de ágar vazias e contendo o ativo D-Pantenol e os métodos de preparação (adição lenta e rápida) utilizados.

		Preparação por adição lenta		Preparação por adição rápida	
		Partículas vazias*	Partículas com Pantenol a 50% **	Partículas vazias *	Partículas com Pantenol a 80% ***
Diâmetro médio (mm)	Início	1,95	1,38	1,45	1,30
	Água	1,62	1,35	1,40	-
	Tensoativos	1,52	1,53	1,47	-
Resistência relativa (%)	Início	22	18	19	20
	Água	22	12	24	17
	Tensoativos	23	12	24	17

\* Partículas de ágar a 4%, preparadas com velocidade de agitação de 500rpm. Refere-se às partículas preparadas no experimento 5 do Planejamento Estatístico Plackett-Burman.

\*\* Partículas de ágar a 2% com ativo D-Pantenol na concentração de 50%, preparadas com velocidade de agitação de 300rpm.

\*\*\* Partículas de ágar a 2% com ativo D-Pantenol na concentração de 80%, preparadas com velocidade de agitação de 500rpm. Refere-se às partículas preparadas no experimento 4 do Planejamento Estatístico Fatorial Completo 2<sup>2</sup> com ponto central.

Na preparação de todas as partículas a razão entre a fase contínua e a dispersa foi de 5:1 e a solução de ágar foi incorporada na temperatura de 60°C.

Tabela 16: Comparação entre as propriedades físicas das partículas de ágar contendo os ativos Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin preparadas em diferentes condições.

Propriedades		Extrato de Camomila			Hair Active			Fomblin	
		50%	80%	80% + polímero	50%	80%	80% + polímero	50%	80%
Resistência Relativa (%)	Início	58	58	50	43	48	63	48	43
	Água	55	50	52	49	53	54	53	54
	Tensoativos	50	51	49	48	53	60	50	52
Diâmetro médio (mm)		1,38	1,68	1,31	1,22	1,52	1,49	1,42	1,44
Rendimento do processo (%)		53	56	58	64	53	74	52	63
Eficiência de encapsulação (%)		Aprox. 100%			Aprox. 100%			-	-
Liberação do ativo (%) após 30 dias		26	22	13	71	49	40	-	-
Permeabilidade		-----	0,015	0,003	0,003	0,015	0,003	-	-

### 3.4. Conclusões

- As partículas de ágar mostraram-se viáveis para a encapsulação e liberação de agentes ativos com diferentes características para preparações em cosméticos.

- diâmetro das partículas é dependente principalmente da velocidade de agitação utilizada durante a preparação e independente do método de preparação, adição lenta ou rápida.

- Partículas de ágar, preparadas em diferentes condições, são estáveis quanto ao diâmetro e resistência relativa após período de 30 dias nos meios aquoso e com tensoativos.

- Quanto maior a concentração de polímero ágar utilizada nas preparações de partículas, maior a resistência relativa.
- Nas condições utilizadas nos experimentos de preparação de partículas de ágar, quanto maior a concentração de ágar menor é o rendimento do processo.
- Partículas de ágar são capazes de incorporar altas concentrações de ativo, 50% a 80% em relação à sua massa, sem alterarem sua estrutura e estabilidade.
- A eficiência de encapsulação dos ativos foi de aproximadamente 100% e a sua liberação após período de 30 dias no meio aquoso foi de 26% para a Camomila e 70% para o Hair Active contendo ativos na concentração de 50%.
- Para partículas com concentração de 80% de ambos os ativos, a massa liberada foi menor que para as partículas contendo ativo a 50%.
- A presença do polímero de restrição promoveu significativa redução na liberação do ativo após o período de 30 dias no meio aquoso, chegando a quase 50% em relação ao ativo liberado sem o polímero para as partículas contendo Camomila. Promoveu também decréscimo de 5 vezes nos valores da permeabilidade das partículas para ambos os ativos.
- O ajuste do modelo difusivo aos dados experimentais foi bom para ambos os ativos, exceto para a concentração de Camomila a 50%.
- Para o Hair Active a permeabilidade aumentou 5 vezes quando a concentração de ativo variou de 50% para 80%.

## 4. PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE PARTÍCULAS DE ALGINATO

Neste capítulo será apresentada uma revisão bibliográfica relativa à produção e caracterização de partículas de alginato, partículas de ágar recobertas com alginato e partículas de alginato recobertas com quitosana, com ênfase na encapsulação de ativos usados em produtos cosméticos, os materiais e métodos usados neste trabalho, os resultados obtidos, as discussões e conclusões.

### 4.1. Revisão Bibliográfica

Alginatos são polímeros lineares compostos por resíduos de  $\alpha$ -L-gulurônico(G) e  $\beta$ -D-manurônico (M) presentes em proporções e seqüência variável. São encontrados em algas marinhas marrons, onde agem como componente estrutural na parede celular e nos espaços intracelulares, promovendo rigidez e ao mesmo tempo flexibilidade às plantas. Podem ser encontrados também em algumas espécies de microrganismos, como bactérias *Azotobacter*, atuando como polissacarídeo capsular.

Ácido algínico é a forma livre do alginato, sendo um produto intermediário da manufatura de alginato. Por possuir baixa estabilidade, diferentes sais são incorporados em sua estrutura como sódio, cálcio, magnésio, potássio, para que seja possível sua comercialização.

#### 4.1.1. Composição Química

Alginatos são polímeros lineares de alta massa molar com regiões rígidas e flexíveis, constituídas por 2 tipos de açúcares, ácido  $\beta$ -D manurônico, usualmente chamado de M e ácido  $\alpha$ -L-

glulurônico, usualmente chamado de G, ligados por ligações glicosídicas (1,4). A Figura 27 ilustra os resíduos de açúcares presentes na composição do alginato.

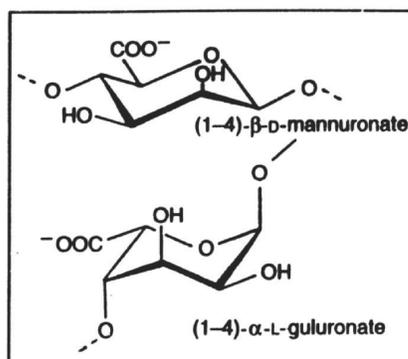


Figura 27: Resíduos de açúcares β-D manurônico e α-L-glulurônico presentes na composição de alginato.(Adaptado de Nussinovitch, 1997, ii)

Polímeros de alginato possuem alta massa molar, segundo Onsoyen (1997), entre 20.000 a 600.000, que corresponde a um grau de polimerização de 100 a 3.000.

#### 4.1.2. Configuração da cadeia de alginato

Os resíduos M e G podem estar dispostos continuamente, formando blocos homopoliméricos de M (MMMM) ou blocos homopoliméricos de G (GGGG). Podem também estar dispostos alternadamente, formando blocos heteropoliméricos de M e G.

Segundo Nussinovitch (1997, ii), os monômeros se dispõem para estabelecer uma estrutura energeticamente favorável. Para G-G, é a conformação cadeia <sup>1</sup>C<sub>4</sub> ligada por ligação glicosídica α; para M-M é a conformação em cadeia <sup>4</sup>C<sub>1</sub> por ligação glicosídica β. O grupo carboxílico é responsável pela ligação glicosídica equatorial/equatorial no M-M, a ligação glicosídica axial/axial em G-G e a ligação equatorial/axial em M-G. As geometrias de M, G e blocos alternados depende de formas particulares de monômeros e

seu modo de ligação no polímero. A Figura 28 mostra as configurações dos resíduos G e M presentes no alginato.

As regiões do bloco G geram um polímero denso e rígido, o bloco M um polímero flexível e as regiões de bloco GM alternadas forma polímeros com dureza intermediária, segundo Onsoyen (1997). A ligação glicosídica diaxial entre resíduos G exibe uma grande rotação posterior e gera blocos com natureza rígida e estendida. Esta ligação G-G em sequência forma estrutura de zig zag, com cavidades, que segundo Smidsrod e Draget (1997) são importantes na ligação de íons e formação de gel.

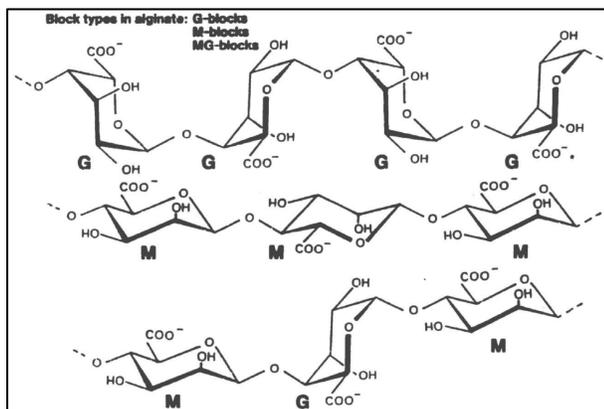


Figura 28: Estrutura molecular do alginato mostrando os blocos G, M e GM (Nussinovitch, 1997, ii).

A estrutura da distribuição dos blocos de alginato é determinada pela biosíntese do polímero. Smidsrod e Draget (1997) descreveram que a biosíntese de alginato é feita primeiramente com a formação de ácido polimanurônico. Com ação da epimerase C5, alguns resíduos de ácido manurônico são epimerizados a ácido gulurônico, resultando em um co-polímero. A principal diferença no nível do monômero entre bactérias e algas é a presença de grupos O-acetil nas bactérias.

#### 4.1.3. Propriedades da solução de alginato

O alginato é insolúvel em água na temperatura ambiente, pode intumescer, mas não forma facilmente uma solução homogênea. Portanto deve ser preparado dispersando o pó em água sob alta taxa de cisalhamento ou com aquecimento. A mistura do alginato com outros ingredientes da formulação como açúcares ou óleos vegetais promove a separação de partículas de alginato e facilita sua dissolução, segundo Nussinovitch (1997, ii).

Araújo (1995) preparou soluções de alginato adicionando o polímero em água sob agitação e aquecimento em banho Maria a 80°C.

#### 4.1.4. Propriedades reológicas

As propriedades reológicas do alginato de sódio são dependentes da concentração. A 2,5% (m/v) o fluido é considerado pseudoplástico, enquanto a 0,5% é considerado Newtoniano. Apesar da redução da temperatura resultar em aumento da viscosidade, não há a formação de gel. Após descongelamento, a viscosidade da solução retorna ao seu valor original. A adição de álcoois aumenta a viscosidade e a adição de agentes seqüestrantes e sais monovalentes promovem a sua redução, conforme Cottrell e Kovacs (1980).

Para Onsoyen (1997), a viscosidade é determinada pelo comprimento das moléculas de alginato envolvidas e pela dureza das moléculas hidratadas em solução. A velocidade de agitação também influencia a viscosidade. Quando a solução é submetida a condições de baixo cisalhamento, as moléculas de alginato se dispõem randomicamente, enquanto que com o aumento da taxa de cisalhamento, as moléculas começam a se alinhar em forma

paralela, oferecendo menor resistência ao escoamento e diminuindo a viscosidade aparente.

Uma pequena quantidade de cálcio na forma de sulfato, tartarato ou citrato pode ser adicionada para aumentar a viscosidade quando o alginato está presente em baixas concentrações. Os íons cálcio reagem com o alginato ligando as moléculas, aumentando a massa molar e a sua viscosidade.

#### 4.1.5. Mecanismo de gelificação

O alginato forma géis em temperatura ambiente, estáveis ao calor, através de reação com cátions divalentes. Para uso alimentício, o cálcio é o íon mais apropriado por não ser tóxico. Smidsrod e Draget (1997) relataram que a alta seletividade de alginatos com íons divalentes, como metais alcalinos terrosos ( $Mg < Ca < Sr < Ba$ ), indica que as interações entre alginatos e esses íons não são puramente eletrostáticas, mas ocorre também através de complexação nos blocos G.

A formação dos géis de alginato é independente da temperatura, porém uma mudança na temperatura pode influenciar o processo de gelificação, favorecendo a transição sol-gel na presença de íons cálcio.

A gelificação ocorre através da ligação iônica de íons cálcio com dois grupos carboxila presentes em resíduos adjacentes. A ligação química ocorre nos resíduos de ácido poligulurônico, que devem estar presentes em uma certa proporção e devem ocorrer em série. A ligação é feita por íons cálcio, em resíduos G presentes em moléculas adjacentes.

A Figura 29 mostra a ligação de dois resíduos G com o íon cálcio. Na literatura esta estrutura recebe o nome de 'egg box'.

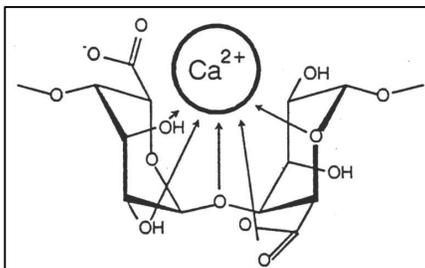


Figura 29: Esquema da ligação de resíduos G com o íon cálcio, em moléculas adjacentes de alginato (Moe e colaboradores, 1995).

Nussinovitch (1997, ii) descreveu que em alginato com segmentos de poliguluronatos com cadeias maiores que 20 resíduos ocorre aumento das ligações de íons cálcio, envolvendo um mecanismo de cooperação na gelificação. Podem ocorrer ligações entre dois grupos vizinhos presentes na mesma molécula ou em moléculas diferentes, resultando na formação de uma molécula maior, com estrutura tridimensional. A ligação dos íons cálcio com dois resíduos G ligados diaxialmente forma uma cavidade onde moléculas de água encontram-se retidas na rede, mas mantém sua habilidade de migração.

Blocos M também formam ligações intermoleculares, embora sejam menos efetivos que blocos G, portanto a formação e a força do gel estão diretamente ligados com a quantidade de resíduos G e comprimento médio destes blocos. Quanto maior o conteúdo e maior o comprimento dos blocos G, maior é o potencial de formação de gel e a sua força.

Segundo Onsoyen (1997), ligações moleculares do polímero formam zonas de junção, levando à gelificação da solução de alginato. O gel de alginato é considerado um material semi-sólido, cujas zonas de junção representam o estado sólido. A formação do gel de alginato de cálcio é considerada como um processo de troca iônica, onde o sódio do alginato é trocado com o cálcio presente no meio gelificante.

Cottrell e Kovacs (1980) mencionaram que a velocidade de adição do cálcio no sistema influencia as propriedades do gel. Quando a adição é feita rapidamente, a gelificação pode ocorrer em alguns pontos e promover uma estrutura de gel descontínua. O uso de um agente seqüestrante pode controlar a liberação dos íons e formar um gel homogêneo. Citam também as seguintes estratégias para formação dos géis de alginato:

- Quantidades muito pequenas de seqüestrantes de cálcio geram géis granulados, enquanto que quantidades maiores enfraquecem o gel.
- Pequenas quantidades de cálcio geram géis maleáveis, e grandes quantidades produzem géis firmes, embora o excesso de cálcio resulte em granulação do gel devido à precipitação de alginato de cálcio.
- A adição de ácido solúvel acelera o tempo de formação, mas pode render géis granulados.

Do exposto, tem-se que os fatores importantes na formação do gel são o tipo e concentração de alginato, composição química e seqüência de resíduos G, quantidade de íons gelificantes, e a presença de agentes complexantes como fosfato ou citrato. É interessante a adição de agentes sequestrantes na formação de géis, pois estes previnem reações dos resíduos do polímero com íons contaminantes da solução, ou com íons cálcio presentes no próprio alginato. Géis fortes e brilhantes são formados com alginato de alto conteúdo de resíduos G, e géis fracos e elásticos, que são menos propensos a sinerese, são formados com alginato de alto conteúdo M.

#### 4.1.6. Técnicas de formação do gel

A literatura descreve dois métodos convencionais de preparação de géis de alginato: difusão e gelificação interna.

##### 4.1.6.1. Método da gelificação interna

O método de gelificação interna é descrito por Smidsrod e Draget (1997), sendo baseado na liberação controlada de íon cálcio, proveniente da dissociação dos seus sais, promovida pela sua ligação no alginato e formação do gel. Para que a ligação não ocorra muito rapidamente, os íons cálcio são adicionados na forma de  $\text{CaCO}_3$  insolúvel,  $\text{CaSO}_4$  levemente solúvel ou complexados com agente quelante como EDTA ou citrato. A ativação do íon é mediada por mudanças no pH causada por adição de ácidos orgânicos. A Figura 30 ilustra a gelificação do alginato pelo método da gelificação interna. No processo de gelificação ocorre inicialmente a nucleação, com gelificação simultânea em várias posições, e após a formação da rede de gel primária, ainda existirão blocos G livres que podem criar novas zonas de junção. Neste método, a cinética de gelificação é controlada por mediadores como lactona ou polifosfatos e quase sempre há formação de géis homogêneos, porém mais susceptíveis a sinerese.

A força dos géis formados por gelificação interna depende mais da massa molar e da quantidade de cálcio presente no meio que os géis formados por difusão.

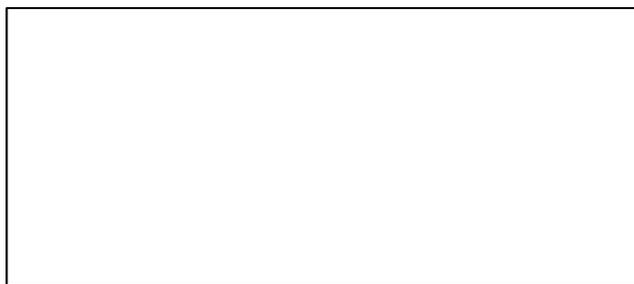


Figura 30: Esquema do processo de gelificação interna (Smidsrod e Draget, 1997).

#### 4.1.6.2. Método de difusão

A técnica de formação de géis por difusão é caracterizada por Smidsrod e Draget (1997) como sendo de gelificação rápida, onde a solução de alginato é gotejada em solução contendo os íons cálcio, formando esferas únicas e independentes. Nesta técnica é criada uma zona de gelificação da superfície em direção ao centro do gel. Moléculas de alginato difundirão da parte interna, não gelificada, rumo a região contendo os íons cálcio, e a concentração de alginato é considerada aproximadamente igual a zero no centro do gel. Assim, o gel formado não é homogêneo, com maior concentração de alginato na superfície em relação ao centro. A homogeneidade do gel pode ser alcançada com alginato de alta massa molar e altas concentrações de íons gelificantes. A Figura 31 ilustra este processo de gelificação.

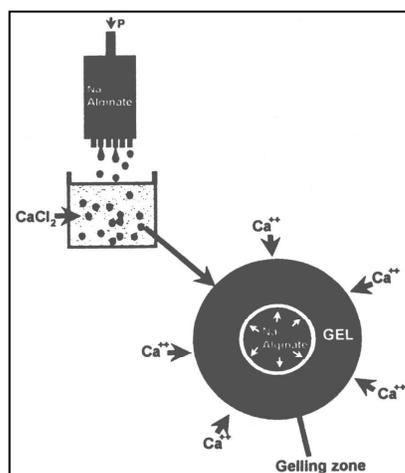


Figura 31: Esquema do processo de gelificação por difusão (Smidsrod e Draget,1997).

#### 4.1.7. Estabilidade dos géis

Nussinovitch (1997, ii) descreveu que géis de alginato são termoestáveis após a sua formação, não ocorrendo fusão quando submetidos a aquecimento. Pode ocorrer sinerese, porém em menor grau devido à disponibilidade de cálcio nas moléculas.

Segundo Cottrel e Kovacs (1980), alginatos são compatíveis com uma variedade de materiais, incluindo espessantes, resinas sintéticas, açúcares, óleos, gorduras, graxas, pigmentos, surfactantes e soluções de metais alcalinos. Apresentam incompatibilidades com metais pesados, amins quaternárias catiônicas, os quais podem causar degradação alcalina ou precipitação. A incompatibilidade pode ser evitada por seqüestro do íon do metal ou controle do pH da solução. A adição de solventes miscíveis em água como álcoois, glicóis ou acetonas, aumenta a viscosidade da solução e eventualmente causa precipitação de alginato.

O pH influencia a estabilidade do alginato de sódio, sendo estável a pH 5,0, porém não estável a pH em torno de 11,0. Sais monovalentes presentes na concentração até 0,1N diminuem a

viscosidade de soluções diluídas de alginato de sódio. Soluções de alginato apresentam boa compatibilidade com tensoativos aniônicos, não iônicos e anfotéricos, porém altas concentrações de tensoativos promovem diminuição da viscosidade, podendo haver precipitação do alginato na solução. São também compatíveis com sais, exceto com amônia, magnésio ou sais de metais alcalinos.

#### 4.1.8. Força do gel

A força do gel é definida como a força máxima, em Newtons, necessária para quebrar a sua estrutura. Os principais fatores que influenciam as suas propriedades são temperatura, pH e a presença de proteínas e polímeros neutros.

A força do gel pode ser medida usando gel de alginato com consistência uniforme e homogênea, conforme citado por Onsoyen (1997), utilizando técnicas elaboradas como medidas dinâmicas de reologia.

#### 4.1.9. Manuseio e estocagem

O alginato é considerado altamente seguro para uso alimentício. É higroscópico, devendo ser estocagem a seco, em temperaturas moderadas, em torno de 25°C.

#### 4.1.10. Importância comercial

Alginato possui capacidade de formar géis resistentes ao aquecimento, tendo numerosas aplicações alimentícias e industriais. Pode ser usado como estabilizante por formar uma fina camada de gel e prevenir a perda de água de alimentos. Em sistemas aquosos aumenta a viscosidade produzindo interface carregada, evitando coalescência e separação de fases. O uso em

sorvetes reduz o tamanho dos cristais de gelo, produzindo uma textura fina, além de prevenir sinerese e aumentar o ponto de fusão.

Tem aplicações em produtos alimentícios e farmacêuticos como agente espessante, conferindo resistência ao aquecimento e também estabilidade ao congelamento-descongelamento.

Pode ser usado na produção de adesivos, tintas para textos, papéis para revestimento explosivos, brinquedos, compostos ebulíveis, refrescantes de ar.

Fujihara e Nagumo (1992) citaram que devido às propriedades químicas do alginato, este pode desenvolver atividade antitumorígena, atividade relacionada com o alto conteúdo dos blocos MM.

#### 4.1.11. Partículas de alginato

Na literatura há vários trabalhos utilizando alginato na preparação de esferas para encapsulação de células, enzimas, drogas farmacêuticas, alimentos, etc.

Tanriseven e Dogan (2001) imobilizaram a enzima invertase em cápsulas de alginato. As cápsulas foram formadas por gotejamento, através de uma seringa, de uma solução contendo a enzima invertase e baixa quantidade de cloreto de cálcio em uma solução de alginato de sódio 1%, e mantidas nesta solução por 10 minutos. Para gelificação, as cápsulas foram colocadas em solução de cloreto de cálcio 1% por 30 minutos. O diâmetro das cápsulas variaram de 5 a 5,5 mm, o rendimento da imobilização foi de 87% e a atividade da enzima se manteve por 36 dias.

Hwang e colaboradores (1995) prepararam esferas de alginato contendo ibuprofeno. A droga foi adicionada à solução de alginato de sódio 2% juntamente com diferentes excipientes, e a

solução foi gotejada, utilizando uma bureta, em uma solução de cloreto de cálcio 0,1M, com leve agitação, pelo período de 1 hora para gelificação. As esferas obtidas foram esféricas e polidas, e a eficiência de encapsulação foi de 93%. A liberação da droga foi otimizada e controlada pela adição de excipientes.

Mofidi e colaboradores (2000) descreveram um método fácil para preparação de microesferas de alginato com tamanho controlado, resistentes ao aquecimento, esterilizáveis e secáveis. Enzimas ou microorganismos foram adicionados e misturados com solução de alginato 2 – 4% esterilizada. Esta solução foi vertida em um reator contendo uma fase não aquosa, como querosene, butano, óleo mineral ou vegetal, sob agitação. Após formação de uma suspensão homogênea de micro gotas de alginato foi adicionado cloreto de cálcio (coagulante), com velocidade de agitação controlada. Após 10 minutos de gelificação foram obtidas microesferas de alginato com diâmetro variável, podendo ser menores que as obtidas usualmente em solução aquosa. As partículas apresentaram baixa densidade e estabilidade mecânica, podendo ser esterilizadas e secas sem efeitos adversos. Este método permitiu a produção de microesferas uniformes com tamanho desejável usando suspensão de água-óleo e coagulação.

Araújo e Santana (1996) imobilizaram células de *Acetobacter* sp em partículas de densidades variadas para estudar a influência da densidade de partículas na fermentação em bioreator de leito fluidizado. As partículas foram obtidas por bombeamento simultâneo de solução de alginato de sódio (1% p/V) e  $\alpha$ -alumina em diferentes concentrações (1 a 40% p/V) através de uma seringa interna, e uma mistura de alginato de sódio (4% p/V) e cultura de células coletada após 27 horas de cultivo, na proporção de 1:1, através de uma seringa externa. As soluções

foram gelificadas em solução de cloreto de cálcio 0,2M por 20 minutos. As esferas obtidas tinham 3mm de diâmetro.

#### 4.1.12. Partículas de alginato e quitosana

Segundo Kas (1997) quitosana é um polímero hidrofílico obtido a partir da hidrólise alcalina de grupos amina da quitina, principal mucopolissacarídeo do exoesqueleto de caranguejos, camarões e insetos. É um polímero natural, de baixo custo relativo, produzido comercialmente também no Brasil.

Possui em sua estrutura alta densidade de carga positiva, interagindo fortemente com compostos carregados negativamente, sendo capaz de formar géis na presença de vários ânions e também glutaraldeído. A Figura 32 ilustra a estrutura química da quitosana.

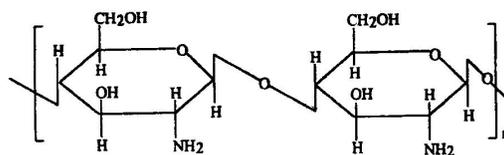


Figura 32: Estrutura química da quitosana. (adaptado de Kumar, 2000)

Conforme Kumar (2000), quitosana é um polímero não tóxico derivado da N-desacetilação de quitina, sendo solúvel em ácidos diluídos como acético e fórmico. O autor descreveu inúmeras aplicações da quitosana, como uso em fotografias, por ser resistente a abrasão, em cosméticos como compostos fungicidas e fungistáticos, como pele artificial em casos de queimaduras, na preparação de lentes de contato por formarem filme claro, com estabilidade mecânica permeabilidade de gás e compatibilidade imunogênica. Devido à baixa toxicidade e boa bioabsorção, quitosana está sendo recentemente utilizada como sistemas para liberação controlada de fármacos.

Quitosana, por possuir carga positiva, interage com alginato de sódio, composto carregado negativamente, formando géis estáveis. A Figura 33 ilustra a interação iônica que ocorre entre as cadeias de alginato e quitosana. Na literatura estão descritos uma grande variedade de artigos baseado na utilização da combinação de alginato de sódio e quitosana para formação de microesferas com grande variabilidade de aplicações.

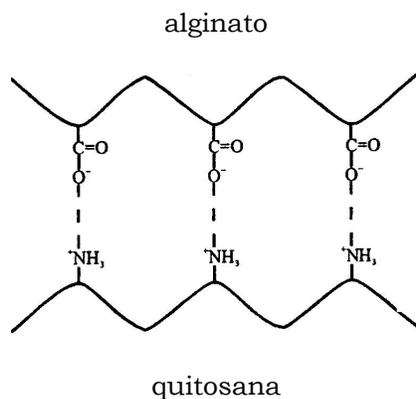


Figura 33: Representação esquemática da interação iônica que ocorre entre as cadeias de alginato e quitosana. (adaptado de Kumar, 2000)

Murata e colaboradores (1999) utilizaram polissacarídeos naturais como alginato e quitosana em preparações alimentícias ou drogas de administração oral, uma vez que estes polímeros não são absorvíveis pelo trato gastrointestinal fazendo parte de fibras na dieta. A uma solução de alginato em agitação foi adicionada uma solução de quitosana; e a mistura gotejada em solução de  $\text{CaCl}_2$  0,2M dissolvida em ácido fraco. O período de gelificação foi de 3 horas a  $37^\circ\text{C}$ .

González-Rodríguez e colaboradores (2002) prepararam partículas de alginato contendo diclofenaco de sódio gotejadas em solução de quitosana e íons cálcio ou alumínio. As partículas foram formadas imediatamente, porém permaneciam em leve agitação por 24 horas para completa maturação das esferas.

## **4.2. Materiais e Métodos**

### 4.2.1. Materiais

#### 4.2.1.1. Alginato de sódio

O alginato de sódio utilizado foi da marca Protanal RF 6650 produzido pela FMC Biopolymer, fornecido pela empresa Galena Química e Farmacêutica Ltda.

#### 4.2.1.2. Sal Gelificante

Foi utilizado para gelificação específica do alginato de sódio o sal cloreto de cálcio dihidratado ( $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), da marca Synth.

#### 4.2.1.3. Agentes ativos

Os agentes ativos usados nos ensaios de encapsulação nas partículas de alginato foram os mesmos utilizados na encapsulação das partículas de ágar, descritos no item 3.2.1.3..

#### 4.2.1.4. Quitosana

No recobrimento das partículas de alginato foi utilizada quitosana da marca Polymar (Fortaleza, Ceará) de massa molar 105.000 Daltons e grau de desacetilação de 81,61%.

### 4.2.2. Equipamentos

Os principais equipamentos utilizados foram:

- Bomba peristáltica, marca Cole Palmer, modelo 7553-20

- Bomba peristáltica, marca Cole Palmer, modelo 7554-20
- Placa aquecedora FANEM modelo 250
- Agitador Magnético Digital Tecnal TE-039/1
- Espectrofotômetro UV-Visível, marca Hitachi, modelo U-2001

#### 4.2.2.1. Dispositivo para preparo de partículas poliméricas

Na preparação de partículas de alginato de sódio utilizou-se um dispositivo de vidro constituído de dois tubos concêntricos, com as extremidades esmerilhadas formando um cone. O diâmetro do tubo interno era de 0,4mm e o externo 0,6mm. A distância entre as extremidades do tubo interno e externo era de 4mm, permitindo desta forma que a esfera pudesse ser formada pela solução do polímero do tubo interno e recoberta pela solução presente no tubo externo, durante a extrusão. A Figura 34 ilustra o dispositivo utilizado para a formação das esferas poliméricas. As soluções dos tubos interno e externo foram alimentadas por bombas peristálticas.

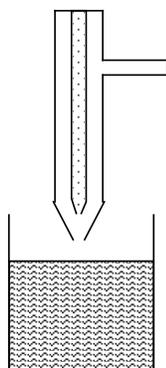


Figura 34: Dispositivo construído para produção de partículas poliméricas de hidrogéis.

### 4.2.3. Métodos

#### 4.2.3.1. Preparação da solução de alginato de sódio

A solução de alginato de sódio foi preparada adicionando água destilada ao pó previamente pesado. A solução era colocada em banho Maria a 80°C, com agitação para dissolução completa e formação de uma solução viscosa e homogênea. Após a dissolução, a solução era mantida em repouso, a temperatura ambiente, por 24 horas antes do uso para eliminação de bolhas de ar e estabilização. A faixa de concentrações utilizada variou de 0,5 a 2%, conforme o objetivo dos ensaios.

#### 4.2.3.2. Preparação das partículas de alginato

As partículas de alginato foram preparadas utilizando o dispositivo descrito no item 4.2.2.1.. O tubo interno foi alimentado com solução do ativo ou solução do ativo e ágar, a parte externa com solução de alginato nas concentrações descritas nos experimentos. Após formação das partículas, estas foram gelificadas em solução de cloreto de cálcio à 10°C, e gelificadas a temperatura ambiente (25°C), com tempos de gelificação variados. Ao término da gelificação, as partículas eram filtradas para separação da solução gelificante e lavadas 5 vezes com água. A Figura 35 ilustra o esquema da preparação das partículas poliméricas.

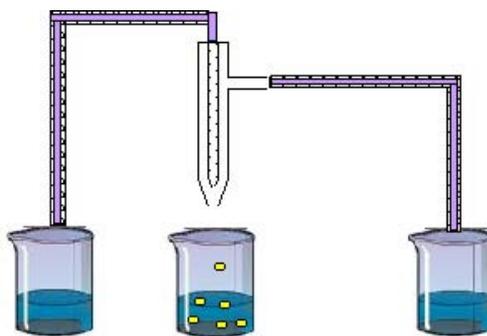


Figura 35: Esquema de preparação de partículas poliméricas.

Em seguida, as partículas foram caracterizadas quanto ao diâmetro médio e distribuição de tamanhos, e armazenadas em água ou em solução de tensoativo (base shampoo), para avaliação da sua estabilidade de estocagem.

Inicialmente foram feitos experimentos para verificar a influência da concentração de alginato, concentração de cloreto de cálcio e tempo de gelificação sobre as propriedades das partículas e eficiência de encapsulação. Posteriormente foram estudados o recobrimento das partículas de ágar e ativo com alginato e a influência das vazões das soluções na formação e encapsulação. Após a seleção de condições operacionais apropriadas, procedeu-se a encapsulação dos agentes ativos D-Pantenol, Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25.

Foram também preparadas partículas de alginato recobertas com quitosana encapsulando os ativos Extrato de Camomila e Hair Active, onde estes foram misturados homogeneamente na solução de alginato a 0,5% e as esferas recobertas com solução de quitosana a 0,5% contendo cloreto de cálcio a 0,1%, com objetivo de diminuir a liberação destes no meio.

4.2.3.3. Avaliação das condições de gelificação das partículas de alginato

Inicialmente foi realizado um Planejamento Fatorial  $2^3$  com objetivo de avaliar as melhores condições de gelificação das partículas de alginato. As variáveis estudadas neste planejamento foram: concentração de alginato e de cloreto de cálcio e tempo de gelificação. As variáveis operacionais usadas e os seus níveis podem ser visualizados na Tabela 17.

As variáveis respostas foram a resistência relativa das partículas, o rendimento do processo e a eficiência de encapsulação do agente ativo utilizado.

Tabela 17: Variáveis operacionais e níveis estudados no Planejamento Fatorial  $2^3$  e ponto central.

	- 1	0	+ 1
Concentração de alginato (%)	1	1,5	2
Tempo de gelificação (minutos)	15	38	60
Concentração de $\text{CaCl}_2$ (M)	0,1	0,25	0,4

A Tabela 18 mostra a matriz com os valores codificados.

Tabela 18: Matriz com valores codificados estudados no Planejamento Fatorial  $2^3$  e ponto central.

	Concentração de alginato (%)	Tempo de gelificação (minutos)	Concentração de $\text{CaCl}_2$ (M)
Experimento 1	-1	-1	-1
Experimento 2	1	-1	-1
Experimento 3	-1	1	-1
Experimento 4	1	1	-1
Experimento 5	-1	-1	1
Experimento 6	1	-1	1
Experimento 7	-1	1	1
Experimento 8	1	1	1
Experimento 9 (C)	0	0	0
Experimento 10 (C)	0	0	0
Experimento 11 (C)	0	0	0

Neste planejamento, a solução de alginato de sódio foi bombeada na parte externa do equipamento e na parte interna foi utilizado o ativo Hair Active puro. As vazões das soluções interna e externa não foram controladas. O ativo era gotejado no interior do equipamento e recoberto pela solução de alginato de sódio. As partículas eram recebidas em solução de cloreto de cálcio, sob leve agitação magnética, na temperatura de  $10^\circ\text{C}$ .

#### 4.2.3.4. Preparação de partículas de alginato em diferentes vazões

Nestes experimentos foram preparadas partículas de alginato e ativo Hair Active utilizando o dispositivo descrito no item 4.2.2.1., aumentando a vazão do capilar interno do equipamento, para avaliar a formação e encapsulação do agente ativo nas

partículas em diferentes condições. O tubo interno foi alimentado com o ativo e o tubo externo com solução de alginato na concentração de 1,5%; a solução gelificante foi cloreto de cálcio a 0,25M e o tempo de gelificação de 40 minutos. As vazões das soluções variaram de acordo com a Tabela 19.

Tabela 19: Valores de vazões (ml/min) utilizadas preparação de partículas de alginato e Hair Active.

	Vazão solução interna (ml/min)	Vazão solução externa (ml/min)
Experimento A	2	4
Experimento B	3	4
Experimento C	2	8
Experimento D	3	8

Foi verificada somente a possibilidade de formação de partículas em diferentes vazões e a eficiência de encapsulação do agente ativo.

#### 4.2.3.5. Preparação de partículas de alginato e ativo misturados homogeneamente

Para comparação, foram preparadas partículas de alginato com ativo Hair Active misturados homogeneamente e gotejados através de uma agulha de diâmetro interno 0,6mm em solução gelificante. A concentração da solução de alginato foi 1,5% e o ativo foi incorporado na concentração de 10% em relação ao volume da solução de alginato.

As partículas foram recebidas em solução de cloreto de cálcio a 0,25M e permaneceram neste meio por 40 minutos para completa gelificação.

O comportamento das partículas quanto à resistência relativa e liberação do ativo foi avaliado no teste de estabilidade, nos meios aquoso e com tensoativos até completar 30 dias.

#### 4.2.3.6. Partículas de ágar recobertas com alginato

Foi realizado um Planejamento Fatorial Completo  $2^2$ , com 2 pontos centrais, para avaliar a preparação de partículas de ágar e ativo recobertas com alginato e verificar a liberação do agente ativo nestas partículas. Neste planejamento as variáveis estudadas foram concentração de ágar e vazão da solução externa. A Tabela 20 mostra as variáveis e níveis estudados.

As variáveis respostas foram a resistência relativa, o rendimento do processo e a eficiência de encapsulação das partículas.

Tabela 20: Variáveis operacionais e níveis estudados no Planejamento Fatorial Completo  $2^2$  e ponto central.

	- 1	0	+ 1
Concentração de ágar (%)	0	1	2
Vazão solução externa (ml/min)	4	6	8

A Tabela 21 mostra a matriz com os valores codificados.

Tabela 21: Matriz com valores codificados utilizados no Planejamento Fatorial Completo  $2^2$  e ponto central.

	Concentração de ágar (%)	Vazão solução externa (ml/min)
Experimento 1	+1	+1
Experimento 2	-1	-1
Experimento 3	+1	-1
Experimento 4	-1	+1
Experimento 5 (C)	0	0
Experimento 6 (C)	0	0

A preparação das partículas foi feita através do dispositivo descrito no item 4.2.2.1. A solução interna, composta de ágar e ativo Hair Active, foi bombeada na vazão fixa de 1ml/min. A solução de alginato a 1,5% foi bombeada através do tubo externo, recobrando as gotas formadas da solução interna. As vazões das soluções de alginato variaram conforme as condições dos experimentos, descritos na Tabela 20.

As partículas formadas foram recebidas em solução de  $\text{CaCl}_2$  0,25M e permaneceram em agitação magnética por 40 minutos para completa gelificação. A concentração de cloreto de cálcio e o tempo de gelificação foram escolhidos a partir dos melhores resultados da eficiência de encapsulação obtidos do planejamento realizado anteriormente.

A quantidade de ativo variou conforme o experimento, de maneira que as massas de ágar e ativo fossem constantes (0,3g/ml) em todos os ensaios realizados.

#### 4.2.3.7. Encapsulação dos ativos D-Pantenol, Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25

Os agentes ativos D-Pantenol, Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25 foram encapsulados utilizando o dispositivo de extrusão. O tubo interno do dispositivo foi alimentado com o agente ativo puro e o tubo externo com solução de alginato a 1%. A razão entre as vazões das soluções interna e externa foi de 1:4 (mL/min). As partículas, após formação e extrusão, foram gelificadas em solução de cloreto de cálcio a 0,25M e o tempo de gelificação foi 40 minutos. As condições de gelificação foram selecionadas baseadas nos experimentos realizados anteriormente.

Foram avaliados a eficiência de encapsulação (somente para ativos Camomila e Hair Active), o rendimento do processo, a resistência relativa das partículas e a sua estabilidade no início e após 30 dias em água e tensoativos.

#### 4.2.3.8. Partículas de alginato recobertas com quitosana

Com objetivo de diminuir a liberação dos agentes ativos das esferas, foram preparadas partículas de alginato recobertas com quitosana. Os ativos Camomila e Hair Active, na concentração de 10% em relação à solução de alginato, foram misturados homogeneamente na solução de alginato 0,5% e gotejados através de uma agulha de diâmetro interno 0,8mm em uma solução de quitosana 0,5% e  $\text{CaCl}_2$  na concentração de 0,1%. As partículas formadas permaneceram em agitação magnética leve, pelo período de 30, 60 e 90 minutos para completa gelificação.

A solução de quitosana foi preparada em solução de ácido acético glacial a 0,5% e mantida em agitação magnética por 48 horas.

As partículas foram avaliadas quanto à eficiência de encapsulação, rendimento do processo, diâmetro médio, resistência relativa e liberação do ativo no teste de estabilidade nos diferentes tempos de maturação.

#### 4.2.3.9. Rendimento do Processo

O rendimento do processo foi determinado pela razão entre a massa das partículas produzidas (de geometria esférica) e a massa total de gel utilizada na preparação.

#### 4.2.3.10. Determinação da concentração dos ativos

A concentração dos ativos em solução foi feita conforme descrito no item 3.2.3.9..

#### 4.2.3.11. Eficiência de encapsulação e Liberação dos ativos

A eficiência de encapsulação dos agentes ativos foi calculada pela concentração de ativo residual presente na solução de  $\text{CaCl}_2$ , conforme descrito no item 3.2.3.9., após gelificação das partículas.

Os experimentos de liberação dos ativos das partículas de alginato foram realizados conforme item 3.2.3.10.

#### 4.2.4. Caracterização das partículas de alginato

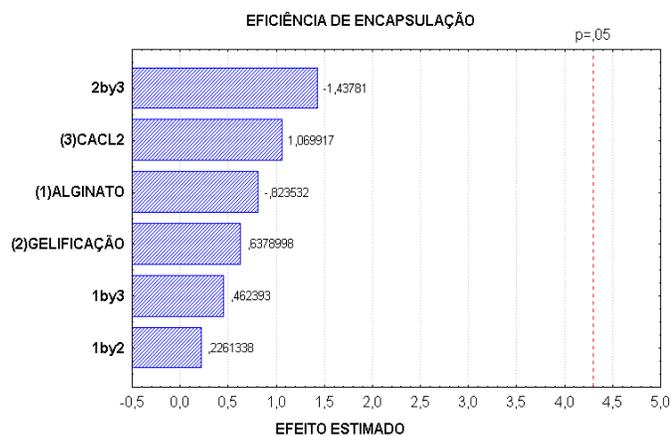
As partículas de alginato foram caracterizadas com os mesmos parâmetros utilizados na caracterização das partículas de ágar: Diâmetro médio e distribuição de tamanhos, Resistência relativa, Estabilidade física das partículas, Permeabilidade das partículas através de Modelo Difusivo e Interação ativo-polímero, cujos procedimentos estão descritos no item 3.2.4..

Na determinação da resistência relativa das partículas de alginato foi utilizado como controle um leito compacto de gel, obtido com solução de alginato a 2%, gelificado com solução de cloreto de cálcio a 0,4M por 60 minutos. O volume de água gasto foi 1L.

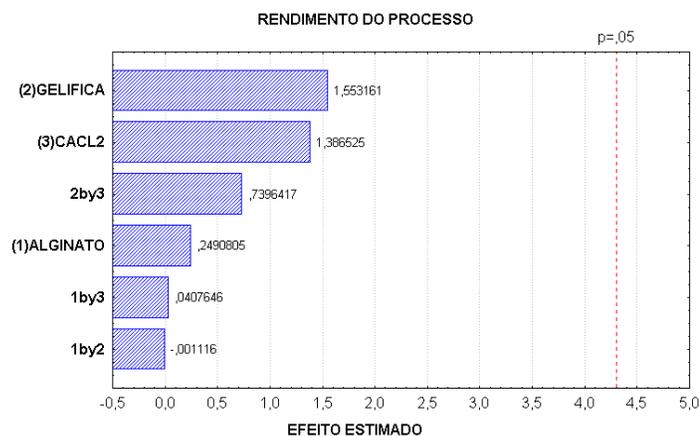
### **4.3. Resultados e Discussões**

#### 4.3.1. Análise estatística da influência das variáveis operacionais na gelificação das partículas de alginato

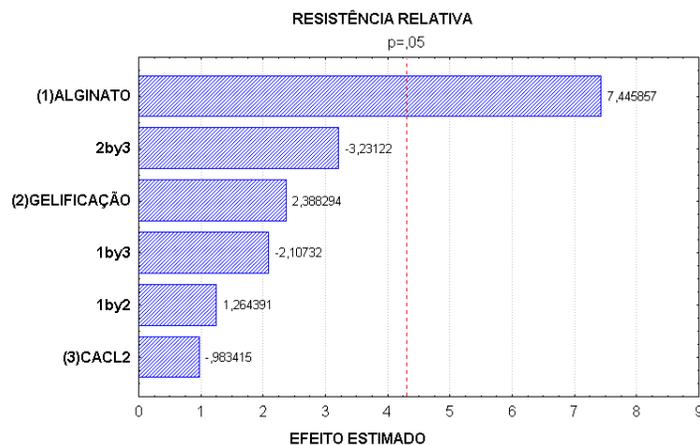
Através da Figura 36 (gráficos a, b e c) pode-se analisar os resultados obtidos no Planejamento Fatorial Completo, cujas variáveis independentes foram concentração de alginato e de cloreto de cálcio e tempo de gelificação, e variáveis respostas foram valores de resistência relativa das partículas, rendimento do processo e eficiência de encapsulação.



(a)



(b)



(c)

Figura 36: Gráficos de Pareto das variáveis respostas Eficiência de Encapsulação (a), Rendimento do Processo (b) e Resistência Relativa (c) de esferas de alginato e ativo.

Pode-se observar que nenhuma das variáveis estudadas influenciou significativamente a eficiência de encapsulação e o rendimento do processo na faixa estudada no planejamento, com nível de confiança de 95%. Porém a resistência relativa das partículas é influenciada pela concentração de alginato utilizada no processo.

Analisando a superfície de resposta da resistência relativa, Figura 37, pode-se concluir que quanto maior a concentração de alginato maior será a resistência relativa das partículas formadas, confirmando os valores encontrados nos gráficos de Pareto. A linha referente ao tempo de gelificação permanece constante, mostrando que este fator, nas condições utilizadas, não interfere na resistência relativa.

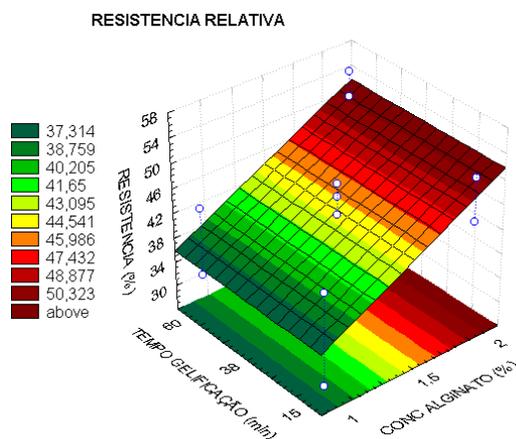


Figura 37: Superfície de resposta para a variável Resistência relativa.

#### 4.3.1.1. Caracterização e estabilidade das partículas

As partículas foram caracterizadas quanto ao diâmetro e resistência relativa após a preparação e novamente após 30 dias, no meio aquoso e com tensoativos.

Analisando a Figura 38 e Tabela 22 pode-se observar que inicialmente o diâmetro médio das partículas foi bastante semelhante, aproximadamente 2,5 mm. Após 30 dias, no meio

aquoso, os valores permaneceram praticamente constantes. No meio de tensoativos, os valores de diâmetro tiveram uma ligeira queda, mantendo-se na faixa de 2,1mm. Esta diminuição variou conforme as condições dos experimentos determinadas no planejamento fatorial: nos experimentos cuja concentração de alginato foi de 1% (1, 3, 5 e 7) a redução do diâmetro foi mais visível, já as partículas preparadas na concentração de 1,5% (9, 10 e 11) e 2% (2, 4, 6 e 8), os valores de diâmetro praticamente se mantiveram.

Tabela 22: Diâmetro médio(mm) das partículas de alginato e Hair Active.

	Início	Água	Tensoativos
Experimento 1	2,64 ± 0,31	2,10 ± 0,26	1,86 ± 0,43
Experimento 2	2,40 ± 0,26	2,46 ± 0,15	2,48 ± 0,20
Experimento 3	2,52 ± 0,10	2,28 ± 0,16	1,86 ± 0,43
Experimento 4	2,83 ± 0,04	2,71 ± 0,16	2,01 ± 0,31
Experimento 5	2,56 ± 0,26	2,20 ± 0,17	1,87 ± 0,26
Experimento 6	2,69 ± 0,03	2,51 ± 0,30	2,24 ± 0,28
Experimento 7	2,48 ± 0,27	2,19 ± 0,18	2,00 ± 0,11
Experimento 8	2,51 ± 0,20	2,31 ± 0,26	2,26 ± 0,14
Experimento 9 (C)	2,47 ± 0,16	2,37 ± 0,31	1,86 ± 0,43
Experimento 10 (C)	2,49 ± 0,11	2,53 ± 0,21	2,43 ± 0,22
Experimento 11 (C)	2,59 ± 0,21	2,54 ± 0,30	2,18 ± 0,19

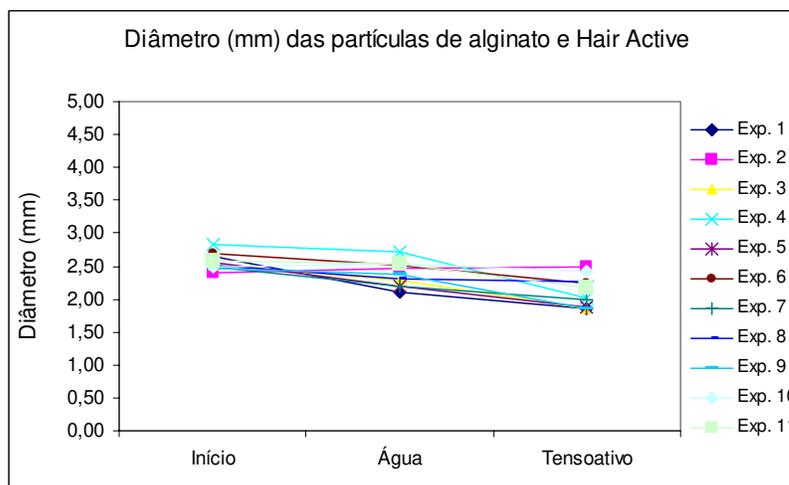


Figura 38: Diâmetro (mm) das partículas de alginato e Hair Active.

A Figura 39 mostra os valores de resistência relativa das partículas inicialmente e após 30 dias. Pode-se notar que novamente os valores variaram conforme as condições do experimento: as partículas com maior concentração de alginato tiveram maior resistência relativa.

No meio aquoso os valores de resistência relativa permaneceram praticamente constantes, mostrando boa estabilidade das partículas. Já no meio com tensoativos, os valores de resistência aumentaram significativamente, aproximadamente 50% em alguns experimentos.

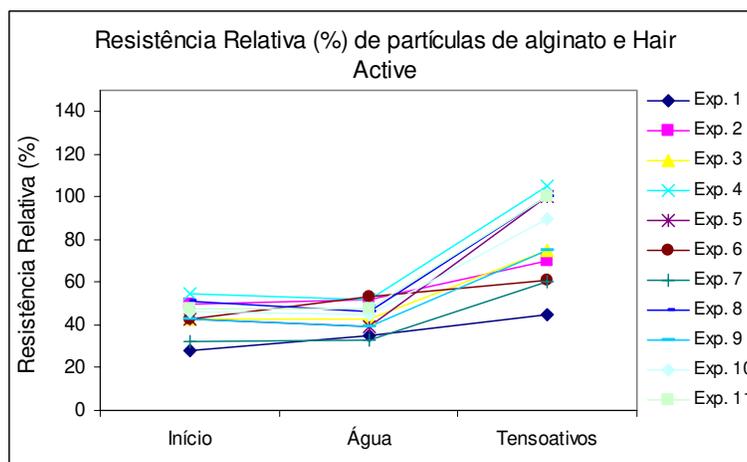


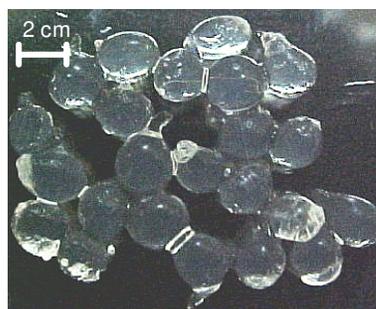
Figura 39: Resistência Relativa (%) das partículas de alginato e Hair Active.

Segundo Cottrel e Kovacs (1980), soluções de alginato apresentam boa compatibilidade com tensoativos, porém em altas concentrações os surfactantes promovem diminuição da viscosidade, podendo haver precipitação do alginato na solução. Provavelmente isto ocorre com as partículas de alginato presentes na base shampoo no teste de estabilidade, sendo responsável pela diminuição do diâmetro. Deve ocorrer também interação dos sais presentes no tensoativo com as cadeias poliméricas do alginato, levando à contração da matriz do gel, contribuindo para diminuir o diâmetro e aumentar a resistência relativa das partículas.

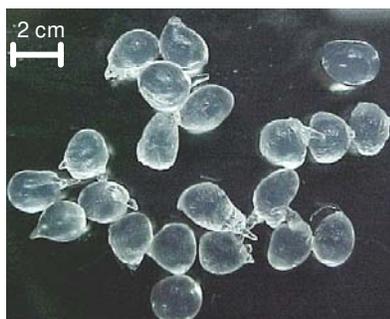
#### 4.3.1.2. Morfologia das partículas

Devido ao diâmetro das partículas, não foi possível analisar a morfologia através do microscópio óptico, e por isso foi usada uma câmera fotográfica digital.

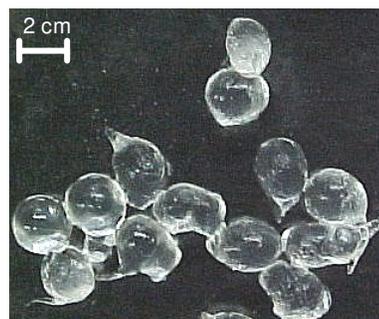
Pode-se observar, na Figura 40, que algumas partículas não são esféricas, apresentando forma ovóide. Porém pode-se notar que esta forma é mantida após o teste de estabilidade, nos meios aquoso (b) e com tensoativos (c). Esses resultados foram reproduzidos em todos os 11 ensaios realizados.



(a)



(b)



(c)

Figura 40: Partículas de alginato e Hair Active no início do experimento (a) e após 30 dias na água (b) e em tensoativos (c).

#### 4.3.1.3. Rendimento do processo

Durante a preparação de partículas de alginato utilizando o dispositivo de vidro houve poucas perdas resultando em alto rendimento. Os valores referentes ao rendimento do processo podem ser visualizados, para todos os experimentos, na Tabela 23.

Tabela 23: Rendimentos (%) do processo na preparação de partículas de alginato e Hair Active preparadas no Planejamento Fatorial Completo  $2^3$  com ponto central.

	Rendimento (%)
Experimento 1	69
Experimento 2	75
Experimento 3	79
Experimento 4	76
Experimento 5	78
Experimento 6	75
Experimento 7	89
Experimento 8	96
Experimento 9 (C)	94
Experimento 10 (C)	78
Experimento 11 (C)	96

#### 4.3.1.4. Eficiência de encapsulação e Perfil de liberação do ativo

Após gelificação das partículas, foi medida a absorvância da solução de cloreto de cálcio para determinar a eficiência de encapsulação do ativo nas partículas de alginato. A Tabela 24 mostra os valores referentes aos experimentos realizados.

Tabela 24: Eficiência de encapsulação (%) de partículas de alginato e Hair Active preparadas no Planejamento Fatorial Completo  $2^3$  com ponto central.

	Eficiência de Encapsulação (%)
Experimento 1	64
Experimento 2	56
Experimento 3	71
Experimento 4	68
Experimento 5	74
Experimento 6	71
Experimento 7	69
Experimento 8	68
Experimento 9 (C)	62
Experimento 10 (C)	75
Experimento 11 (C)	73

Não houve diferença expressiva nos valores de eficiência de encapsulação nos experimentos realizados, mostrando que, nas condições de preparação utilizadas, alterações na concentração de cloreto de cálcio, no tempo de gelificação e na concentração de alginato de sódio não resultariam em melhores valores de eficiência de encapsulação.

A determinação da concentração de ativo no meio aquoso permitiu traçar o seu perfil de liberação durante o teste de estabilidade. A Figura 41 refere-se à porcentagem de massa de ativo liberada em relação à massa inicial de ativo presente nas partículas de alginato.

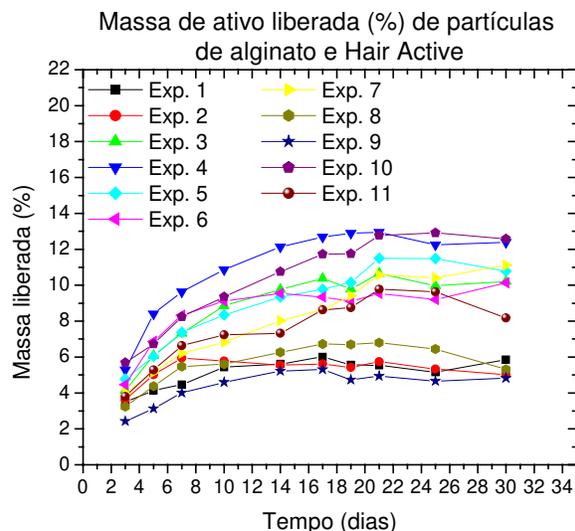


Figura 41: Perfil de liberação do ativo Hair Active nas partículas de alginato do Planejamento Fatorial  $2^3$  com ponto central.

Pode-se observar que o perfil de liberação dos ativos nas partículas foi bastante semelhante em todos os experimentos. Houve maior liberação nos primeiros dias de teste, seguido por estabilização. Após 30 dias, a menor porcentagem de massa liberada foi no experimento 9 (4,82%) e a maior liberação foi verificada no experimento 4 (12,39%).

Estes resultados mostram que as partículas de alginato são eficientes na encapsulação de ativos para uso cosmético, apresentando alta capacidade para reter o ativo no interior das partículas. Comparando os perfis de liberação das partículas de ágar e de alginato encapsulando Hair Active (Figuras 22 e 41), nota-se que as partículas de alginato liberam menos os ativos. Observando a cor do meio com tensoativos no qual as amostras estavam no teste de estabilidade, notou-se coloração intensa para os experimentos 1, 2, 5, 7, 8 e 11, indicando que praticamente todo o ativo encapsulado foi liberado. Os valores de massa liberada dos outros experimentos podem ser visualizados na Tabela 25.

Tabela 25: Massa de ativo liberada das partículas de alginato no meio contendo tensoativos.

	Massa de ativo liberada (%)
Experimento 3	69
Experimento 4	82
Experimento 6	22
Experimento 9 (C)	20
Experimento 10 (C)	30

#### 4.3.1.5. Perda de massa das partículas

No meio de tensoativos, no teste de estabilidade, foi observado que houve destruição de algumas partículas. Por isso foi medida a perda de massa destas partículas após o teste de estabilidade. Os valores se encontram na Tabela 26. A maior porcentagem de perda foi verificada neste meio, quando comparada com o meio aquoso.

Tabela 26: Valores de perda de massa (%) das partículas de alginato e Hair Active após teste de estabilidade na água e em tensoativos.

	Perda de massa na água (%)	Perda de massa no tensoativo (%)
Experimento 1	10	41
Experimento 2	15	24
Experimento 3	10	40
Experimento 4	9	14
Experimento 5	18	47
Experimento 6	19	37
Experimento 7	14	45
Experimento 8	23	30
Experimento 9 (C)	23	36
Experimento 10 (C)	15	28
Experimento 11 (C)	19	32

Os resultados mostram que as partículas de alginato são estáveis no meio aquoso e apresentam maior retenção de agentes ativos que as partículas de ágar. Porém a estabilidade não é a mesma no meio com tensoativos. Este meio interage com a matriz do alginato, desestabilizando as partículas contendo o ativo, alterando valores de diâmetro, resistência relativa e liberação do ativo. Algumas partículas foram destruídas após o teste de estabilidade, outras porém permaneceram íntegras.

#### 4.3.2. Influência das vazões da solução na produção das partículas de alginato

Um fator importante na formação das partículas é o controle das vazões interna e externa no dispositivo de extrusão. Nas

condições utilizadas nos experimentos descritos no item 4.2.3.4. somente no “experimento A”, onde as vazões foram 2ml/min para solução interna e 4 ml/min para solução externa, houve formação das partículas. Nessa condição, a eficiência de encapsulação do ativo foi de 53%.

Uma maior vazão interna em relação à vazão da solução externa não permite que a partícula se forme no interior do equipamento e seja recoberta com a solução externa, ocasionando a formação de gotas composta pelo ativo puro e não esferas de alginato. Uma menor vazão interna em relação à vazão externa favorece a formação de esferas de alginato sem ativo no seu interior.

#### 4.3.3. Caracterização e estabilidade de partículas de alginato preparadas por extrusão em seringa

As partículas de alginato com Hair Active preparadas misturadas homogeneamente tiveram diâmetro médio de 2,27mm, pouco menores que as preparadas na extrusora (2,60mm).

As partículas podem ser visualizadas na Figura 42.



Figura 42: Partículas de alginato e Hair Active preparados misturados homogeneamente.

O rendimento deste processo de preparação das partículas foi cerca de 90%.

A resistência relativa inicial destas partículas foi de 42%; após 30 dias no meio aquoso os valores tiveram ligeira queda (33%), porém no meio com tensoativos tiveram aumento significativo dos valores (73%), conforme Figura 43, seguindo o mesmo comportamento das partículas de alginato em meio contendo tensoativos.

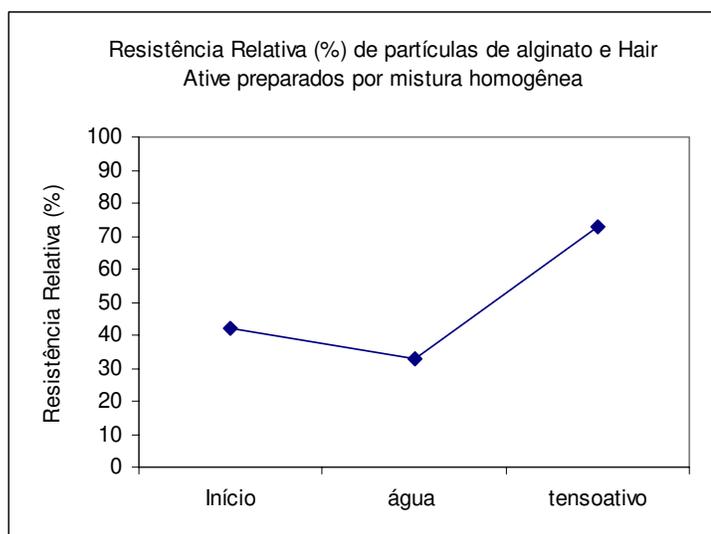


Figura 43: Resistência Relativa (%) de partículas de alginato e Hair Active preparados por mistura homogênea.

Novamente ocorre aumento dos valores de resistência relativa das partículas no meio contendo tensoativos após teste de estabilidade, reforçando a existência de interação entre sais presentes no shampoo com as cadeias do alginato.

#### 4.3.3.1. Eficiência de encapsulação e Perfil de liberação do ativo

Após preparação das partículas, a eficiência de encapsulação do agente ativo foi de 68% utilizando este método de preparação, se assemelhando com os valores de encapsulação obtidos utilizando dispositivo de vidro (Tabela 24). A Figura 44 mostra o perfil de liberação do ativo das partículas de alginato com o tempo.

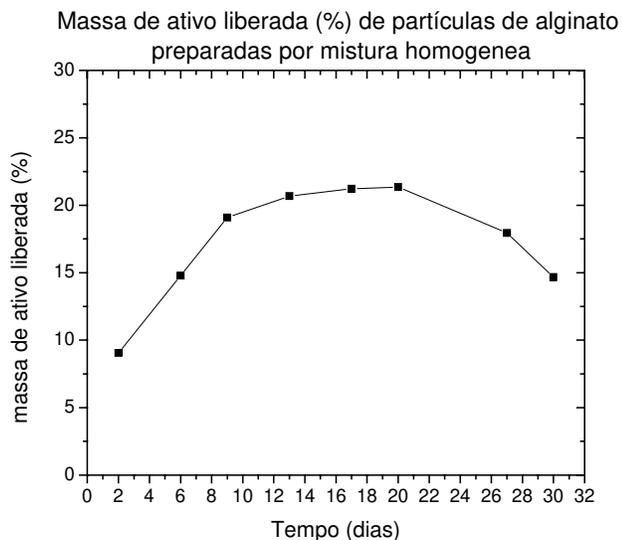


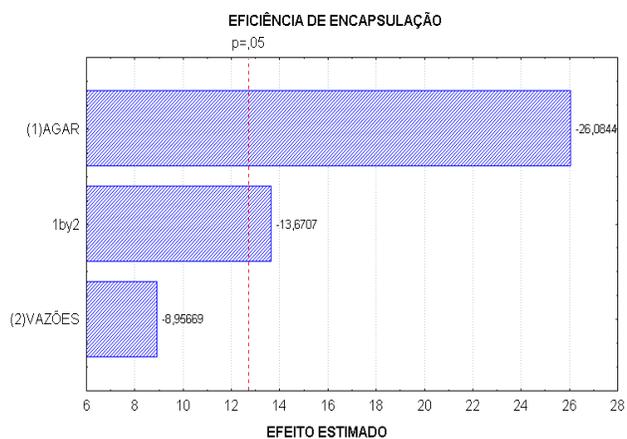
Figura 44: Perfil de liberação do ativo das partículas de alginato preparadas por mistura homogênea com extrusão em seringa.

Foi liberado 21% do ativo encapsulado após 30 dias no meio aquoso, uma quantidade maior que o liberado nas partículas preparadas com o dispositivo de vidro, onde o máximo de liberação foi 12%.

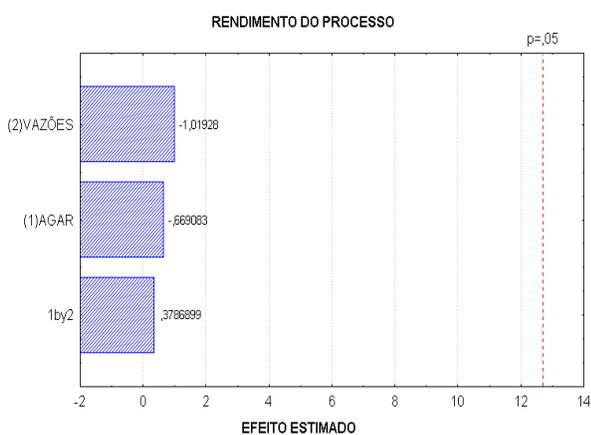
A eficiência de encapsulação das partículas de alginato preparadas por mistura homogênea foi bastante semelhante aos valores encontrados para as partículas preparadas através do dispositivo de vidro. Porém houve liberação de maior quantidade de massa de ativo encapsulado, provavelmente devido à maior quantidade de ativo presente na superfície das partículas, por estar disposto homogeneamente na matriz do gel, enquanto que nas partículas preparadas com o dispositivo o ativo encontra-se mais internalizado.

#### 4.3.4. Análise estatística da influência das variáveis operacionais na preparação de partículas de ágar recobertas com alginato

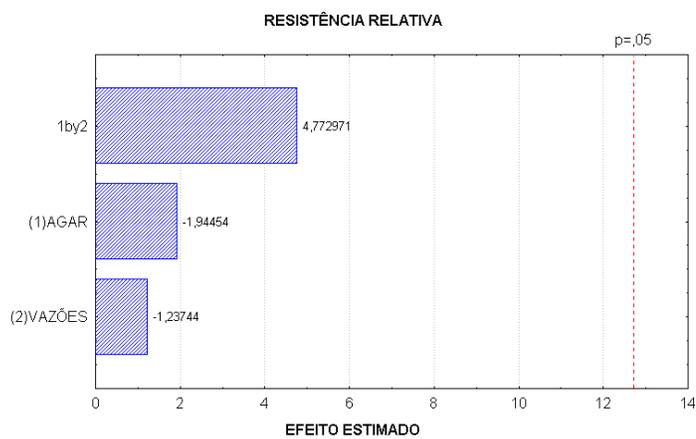
Os resultados do planejamento fatorial completo  $2^2$ , cujas variáveis independentes foram concentração de ágar e vazão da solução externa podem ser visualizados na Figura 45 (gráficos a, b e c). As variáveis respostas foram valores de resistência relativa das partículas, rendimento do processo e eficiência de encapsulação.



(a)



(b)



(c)

Figura 45: Gráficos de Pareto das variáveis respostas Eficiência de Encapsulação (a), Rendimento do Processo (b) e Resistência Relativa (c) de esferas de ágar e ativo recobertas com alginato.

Analisando os gráficos de Pareto, observa-se, ao nível de confiança de 95%, que a variável vazão da solução externa, nas condições estudadas, não afeta a eficiência de encapsulação, o rendimento e a resistência relativa das partículas.

Porém a concentração de ágar é um fator marcante na encapsulação do agente ativo, nas condições experimentais estudadas. A superfície de resposta para esta variável, Figura 46, mostra que quanto maior a concentração de ágar, menor é a eficiência de encapsulação.

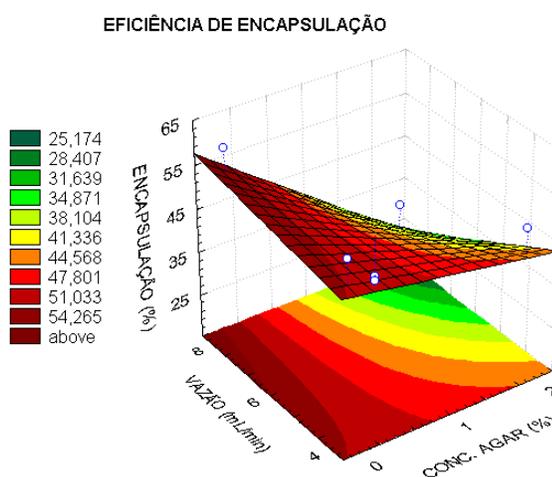


Figura 46: Superfície de resposta da variável Eficiência de encapsulação.

O recobrimento das partículas de ágar com alginato utilizando o dispositivo de vidro diminuiu a eficiência de encapsulação do ativo em relação aos valores encontrados nas partículas constituídas somente de alginato e ativo puro. Shelby e colaboradores (1993) citam que existe incompatibilidade entre os polímeros ágar e alginato de sódio, com a interferência de um na gelificação do outro, resultando em redução na força do gel. Provavelmente isto explica os resultados encontrados, onde a presença do polímero ágar afeta a formação das partículas de alginato diminuindo a eficiência de encapsulação.

#### 4.3.4.1. Caracterização e estabilidade das partículas

A Figura 47 e Tabela 27 mostram que os valores de diâmetro foram semelhantes em todos os experimentos realizados, aproximadamente 3,00 mm, não sofrendo alterações após 30 dias no meio aquoso. No meio com tensoativos houve uma redução nos valores, porém pouco significativa.

Tabela 27: Diâmetro médio(mm) das partículas de ágar recobertas com alginato.

	Início	Água	Tensoativos
Experimento 1	3,25 ± 0,11	3,04 ± 0,19	2,74 ± 0,20
Experimento 2	2,99 ± 0,17	2,78 ± 0,23	2,34 ± 0,19
Experimento 3	3,20 ± 0,20	2,97 ± 0,16	2,79 ± 0,09
Experimento 4	2,91 ± 0,27	2,84 ± 0,11	2,67 ± 0,14
Experimento 5 (C)	3,00 ± 0,11	2,79 ± 0,17	2,48 ± 0,06
Experimento 6 (C)	3,15 ± 0,12	2,75 ± 0,15	2,62 ± 0,18

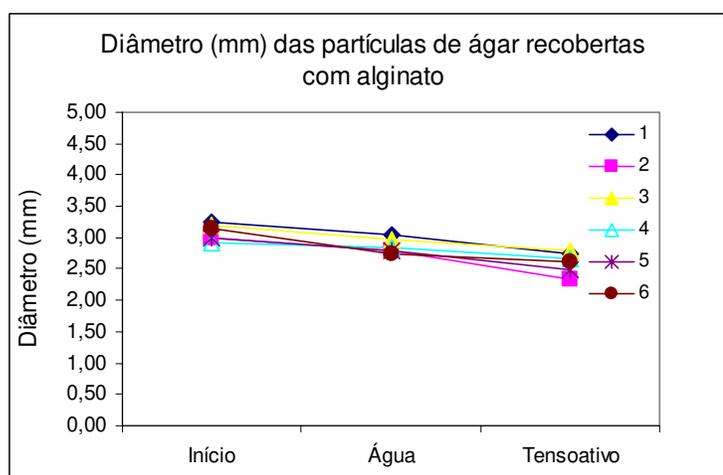


Figura 47: Diâmetro médio(mm) das partículas de ágar recobertas com alginato inicialmente e após 30 dias.

A resistência relativa das partículas também foi semelhante já que as condições de gelificação foram as mesmas em todos os experimentos. O valor médio determinado foi 57%. A Figura 48 representa os valores de resistência relativa das partículas inicialmente e após 30 dias.

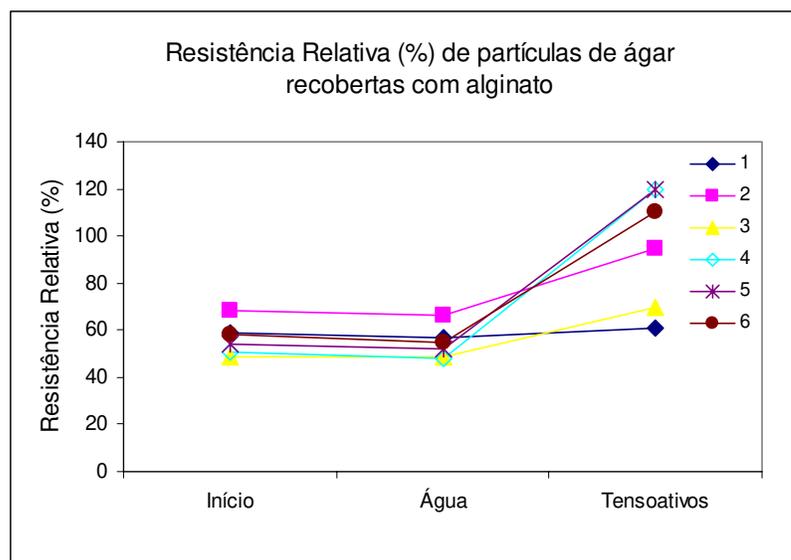


Figura 48: Resistência Relativa (%) das partículas de ágar recobertas com alginato inicialmente e após 30 dias.

Os valores permaneceram constantes no meio aquoso; porém no meio com tensoativos os valores aumentaram significativamente, mostrando novamente a interação que existe entre os sais presentes no tensoativo com as cadeias do alginato, levando a um aumento da resistência relativa das partículas.

Os resultados encontrados mostram que, apesar da baixa eficiência de encapsulação, as partículas de ágar recobertas com alginato apresentam boa estabilidade, em relação ao diâmetro e resistência relativa, após o período de 30 dias nos meios aquoso e com tensoativos.

#### 4.3.4.2. Rendimento do processo

Utilizando o dispositivo extrusor, tem-se novamente bom rendimento do processo na preparação das partículas de ágar e ativo recobertas com alginato. Esses valores encontram-se na Tabela 28.

Tabela 28: Rendimento do processo na preparação de partículas de ágar recobertas com alginato.

	Rendimento (%)
Experimento 1	88
Experimento 2	98
Experimento 3	92
Experimento 4	90
Experimento 5 (C)	85
Experimento 6 (C)	94

#### 4.3.4.3. Eficiência de Encapsulação e Perfil de liberação do ativo

A Tabela 29 apresenta os valores de encapsulação do ativo Hair Active nos experimentos realizados.

Tabela 29: Eficiência de encapsulação (%) do ativo Hair Active em partículas de ágar recobertas com alginato.

	Eficiência de Encapsulação (%)
Experimento 1	32
Experimento 2	56
Experimento 3	48
Experimento 4	60
Experimento 5 (C)	33
Experimento 6 (C)	32

Os experimentos com maior eficiência de encapsulação foram os experimentos 2 e 4, na ausência de ágar na solução interna. Estes valores reforçam que não é interessante a preparação de partículas de ágar recobertas com alginato, oferecendo uma boa perspectiva para a encapsulação do ativo puro nas partículas de alginato.

O perfil de liberação do ativo durante o teste de estabilidade no meio aquoso pode ser visto na Figura 49, e refere-se à porcentagem de massa de ativo liberada em relação à massa inicial de ativo presente nas partículas de alginato.

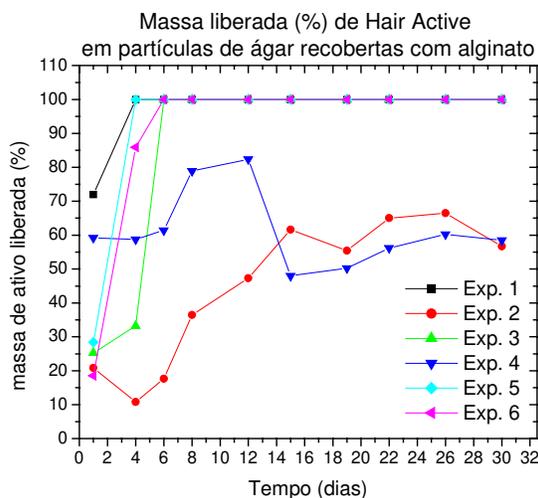


Figura 49: Perfil de liberação do ativo Hair Active nas partículas de ágar recobertas com alginato.

O perfil de liberação dos ativos nas partículas foi bastante diferente nos vários experimentos. Nos experimentos com a presença de ágar (1,3,5 e 6) houve liberação total do ativo, porém nos experimentos com ausência de ágar, experimentos 2 e 4, a máxima liberação encontrada foi de 65% e 82% respectivamente.

Os resultados mostraram que o recobrimento de partículas de ágar com alginato desestabiliza as partículas, diminuindo a eficiência de encapsulação e promovendo liberação de até 100% do ativo encapsulado.

#### 4.3.4.4. Perda de massa das partículas

Foi medida a perda de massa das partículas após o teste de estabilidade, no meio aquoso e com tensoativos, cujos valores se encontram na Tabela 30. As maiores porcentagens de perda foram verificadas no meio com tensoativos.

Tabela 30: Valores de perda de massa (%) das partículas de ágar recobertas com alginato.

	Perda de massa na água (%)	Perda de massa no tensoativo(%)
Experimento 1	12	31
Experimento 2	9	25
Experimento 3	17	37
Experimento 4	11	29
Experimento 5	9	36
Experimento 6	13	35

As partículas de ágar recobertas com alginato mostraram boa estabilidade no meio aquoso, com baixa perda de massa após 30 dias, porém no meio com tensoativos as partículas chegaram a perder até 37% de massa.

Em geral, analisando os resultados encontrados, pode-se concluir que os polímeros ágar e alginato não apresentam boa compatibilidade na formação de partículas de hidrogéis. A combinação e utilização dos dois polímeros dificultou a formação e gelificação das partículas, diminuindo a eficiência de encapsulação e a retenção dos ativos, havendo liberação de até 100% do ativo encapsulado após período de 30 dias. As partículas mostraram boa estabilidade, porém o recobrimento apresentou-se pouco eficiente. Portanto, estas partículas não são interessantes para veiculação de agentes ativos para uso cosmético, sendo preferível a encapsulação destes formando núcleo de ativo puro nas partículas de alginato.

#### 4.3.5. Encapsulação dos ativos D-Pantenol, Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25

##### 4.3.5.1. Caracterização e estabilidade das partículas

A Figura 50 e Tabela 31 apresentam os valores do diâmetro médio das partículas de alginato encapsulando os ativos D-Pantenol, Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin HC/25 inicialmente e após 30 dias nos meios aquoso e com tensoativos. Os valores de diâmetro foram semelhantes nos experimentos realizados, aproximadamente 3,00mm, não sofrendo alterações após 30 dias no meio aquoso. A maior redução de diâmetro foi verificada com os ativos D-Pantenol e Extrato de Camomila, sendo considerada pouco significativa.

Tabela 31: Diâmetro médio (mm) das partículas de alginato com ativos D-Pantenol, Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin.

	Início	Água	Tensoativos
Pantenol	3,11 ± 0,26	3,25 ± 0,25	2,43 ± 0,27
Camomila	2,36 ± 0,45	1,79 ± 0,25	1,66 ± 0,15
Hair Active	2,67 ± 0,54	2,16 ± 0,23	2,01 ± 0,19
Fomblin	2,72 ± 0,30	3,00 ± 0,19	2,69 ± 0,19

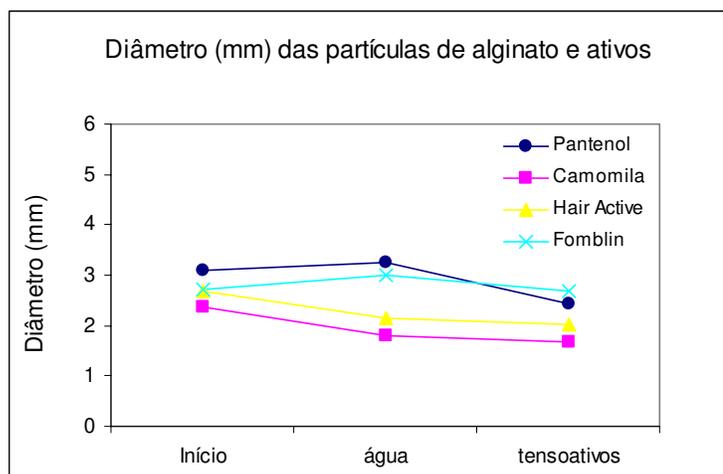


Figura 50: Diâmetro médio (mm) das partículas de alginato com ativos D-Pantenol, Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin.

Os valores de resistência relativa podem ser visualizados na Figura 51. A encapsulação dos diferentes ativos não alterou significativamente os valores iniciais da resistência relativa. Após 30 dias no meio aquoso, para os ativos Camomila e Hair Active, os valores permaneceram praticamente constantes, porém para os ativos Pantenol e Fomblin os valores foram ligeiramente reduzidos. No meio com tensoativos a resistência relativa aumentou significativamente, exceto para o ativo Pantenol, que permaneceu constante. Isso sugere que, independente do ativo, existe interação entre os sais presentes no meio contendo tensoativos com as cadeias do alginato, aumentando os valores de resistência relativa das partículas.

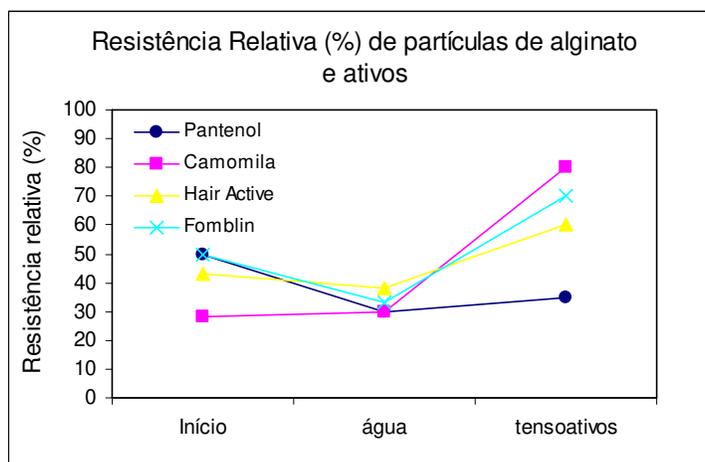


Figura 51: Resistência relativa (%) de partículas de alginato e ativos D-Pantenol, Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin.

#### 4.3.5.2. Rendimento do processo

Os valores do rendimento do processo na preparação de partículas de alginato encapsulando ativos D-Pantenol, Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin encontram-se na Tabela 32.

Tabela 32: Rendimento do processo(%) na preparação de partículas de alginato e ativos D-Pantenol, Extrato de Camomila, Hair Active e Fomblin.

	Rendimento (%)
Pantenol	86
Camomila	98
Hair Active	91
Fomblin	100

Utilizando o dispositivo de extrusão, com todos os ativos encapsulados, o rendimento do processo foi alto, mostrando boa perspectiva para aumento de escala na preparação de partículas para utilização em produtos cosméticos.

#### 4.3.5.3. Eficiência de encapsulação e Perfil de liberação dos ativos

A Tabela 33 mostra os valores de encapsulação dos ativos Extrato de Camomila e Hair Active nas partículas de alginato.

Tabela 33: Eficiência de encapsulação de partículas de alginato e ativos Extrato de Camomila e Hair Active.

	Eficiência de Encapsulação (%)
Camomila	43
Hair Active	53

Os perfis de liberação dos ativos durante o teste de estabilidade no meio aquoso podem ser vistos na Figura 52, que se refere à porcentagem de massa de ativo liberada em relação à massa inicial de ativo presente nas partículas de alginato.

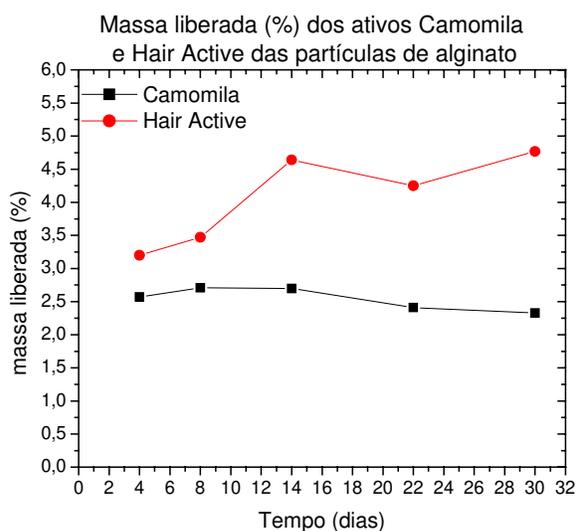


Figura 52: Perfis de liberação dos ativos Camomila e Hair Active das partículas de alginato.

Os perfis de liberação foram diferentes para os ativos, sendo que a máxima liberação encontrada, após 30 dias no meio aquoso, foi de 2,7% para a Camomila e 5% para o Hair Active. A camomila é composta principalmente pela apigenina, uma molécula grande com grupos aromáticos e hidroxilas; provavelmente o tamanho da molécula limitou a migração destas na matriz do gel, sendo responsável pela baixa liberação após o período do teste de estabilidade. Já o ativo Hair Active é composto por peptídeos, que são moléculas menores, de fácil migração, facilitando desta forma sua liberação. Apesar da eficiência de encapsulação ter sido relativamente baixa, estas partículas, nas condições de processo utilizadas, com vazões das soluções controladas, liberaram baixa quantidade de ativo, mostrando alta capacidade de retenção de ativos no período de 30 dias.

Foi também determinada a liberação dos ativos no meio com tensoativos no teste de estabilidade. Houve liberação de 100% do ativo Hair Active que inicialmente estava presente nas partículas, porém não houve liberação da Camomila. Estes resultados reforçam que as moléculas de ativo migram de maneira diferente na matriz do gel de alginato, sendo o tamanho destas moléculas o principal fator responsável por esta interação.

As partículas de alginato portanto são eficientes na encapsulação de diferentes ativos para uso cosmético, apresentando boa estabilidade, principalmente no meio aquoso.

#### 4.3.6. Partículas de alginato recobertas com quitosana

##### 4.3.6.1. Caracterização e estabilidade das partículas

Neste experimento as partículas foram preparadas nas mesmas condições, resultando desta forma em valores de diâmetro

bastante semelhantes para os ativos utilizados (Camomila e Hair Active) e os diferentes tempos de gelificação das esferas (30, 60 e 90 minutos), conforme mostra Tabela 34 e Figura 53. Após 30 dias no meio aquoso os valores permaneceram constantes, não sofrendo alterações. As partículas que estavam no meio contendo tensoativos, após 30 dias se desestruturaram, não restando quantidade suficiente para realização dos ensaios de estabilidade neste meio.

Segundo Kas (1997), quitosana é solúvel em soluções ácidas e insolúvel em soluções com pH maior que 6,5 e na maioria de solventes orgânicos. A base shampoo utilizada tinha pH de 5,93, pH no qual ocorre dissolução da quitosana. Provavelmente as partículas se desfizeram devido ao pH do meio com tensoativos, que promoveu dissolução da quitosana e solubilização das esferas de alginato.

Tabela 34: Diâmetro médio(mm) das partículas de alginato e ativos Camomila e Hair Active recobertas com quitosana nos diferentes tempos de gelificação.

	Início	Água
Camomila (30 min)	2,28 ± 0,22	2,37 ± 0,12
Camomila (60 min)	2,32 ± 0,17	2,30 ± 0,05
Camomila (90 min)	2,33 ± 0,13	2,22 ± 0,10
Hair Active (30 min)	2,82 ± 0,15	2,56 ± 0,15
Hair Active (60 min)	2,88 ± 0,11	2,71 ± 0,10
Hair Active (90 min)	2,91 ± 0,11	2,84 ± 0,13

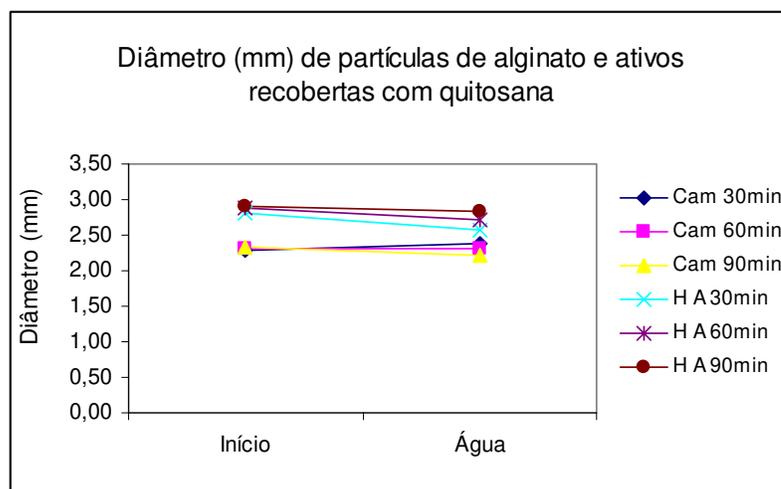


Figura 53: Diâmetro médio(mm) das partículas de alginato e ativos Camomila (Cam) e Hair Active (H A) recobertas com quitosana nos diferentes tempos de gelificação.

Os valores de resistência relativa, inicialmente e após 30 dias no meio aquoso, podem ser visualizados na Figura 54. Os valores foram semelhantes para os ativos nos diferentes tempos de maturação.

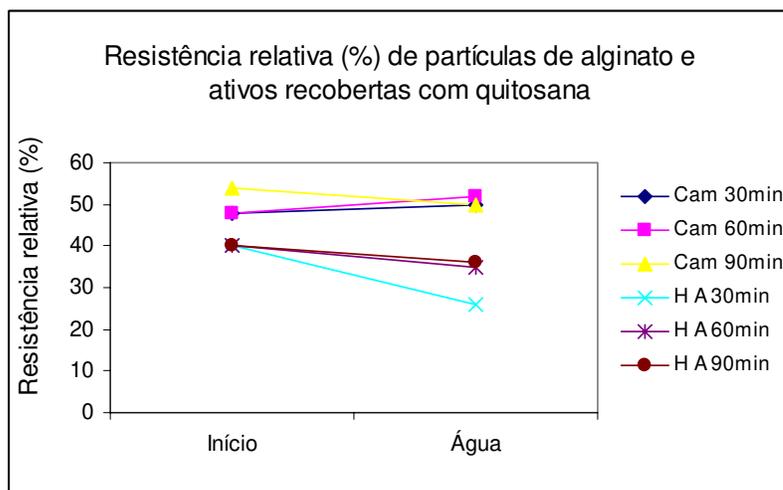


Figura 54: Resistência Relativa (%) das partículas de alginato e ativos Camomila (Cam) e Hair Active (H A) recobertas com quitosana nos diferentes tempos de gelificação.

Os valores de diâmetro e de resistência relativa permaneceram constantes no meio aquoso após 30 dias, exceto para o ativo Hair Active com 30 minutos de gelificação, cujo valor de resistência relativa teve ligeira redução. Esses resultados mostram a boa estabilidade das esferas de alginato recobertas com quitosana neste meio, sugerindo sua utilização em produtos cosméticos para uso tópico livre de tensoativos.

#### 4.3.6.2. Rendimento do processo

As partículas foram preparadas utilizando seringa, resultando em um processo com bom rendimento, cujos valores encontram-se na Tabela 35.

Tabela 35: Rendimento do processo na preparação de partículas de alginato e ativo recobertas com quitosana.

	Rendimento (%)
Camomila (30 min)	97
Camomila (60 min)	96
Camomila (90 min)	80
Hair Active (30 min)	89
Hair Active (60 min)	88
Hair Active (90 min)	83

#### 4.3.6.3. Eficiência de encapsulação e Perfil de liberação dos ativos

Os valores da eficiência de encapsulação dos ativos Camomila e Hair Active nas partículas de alginato recobertas com quitosana encontram-se na Tabela 36. Não houve diferença na eficiência de encapsulação com os diferentes tempos de gelificação,

porém a utilização do ativo Hair Active resultou em melhores valores de encapsulação.

Tabela 36: Eficiência de encapsulação de partículas de alginato e ativo recobertas com quitosana.

	Eficiência de Encapsulação (%)
Camomila (30 min)	48
Camomila (60 min)	47
Camomila (90 min)	45
Hair Active (30 min)	72
Hair Active (60 min)	64
Hair Active (90 min)	62

Os perfis de liberação dos ativos durante o teste de estabilidade no meio aquoso podem ser visto na Figura 55.

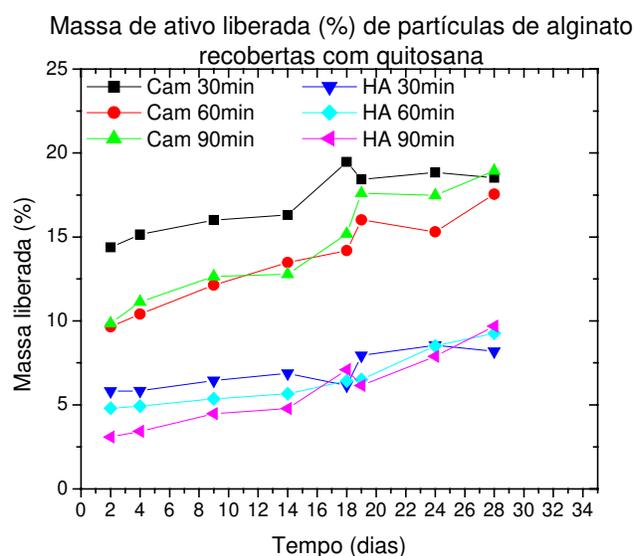


Figura 55: Perfis de liberação dos ativos Camomila (Cam) e Hair Active (HA) nas partículas de alginato recobertas com quitosana nos diferentes tempos de gelificação.

Os perfis de liberação foram semelhantes para os ativos com os diferentes tempos de gelificação, porém os valores de liberação máxima encontrados foram diferentes para Camomila e Hair Active, alcançando 19% e 10% respectivamente. Os tempos de gelificação estudados, 30, 60 e 90 minutos, não alteraram os valores de liberação dos ativos nas partículas. As partículas de alginato recobertas com quitosana contendo o Hair Active tiveram valores liberação mais baixos que os valores encontrados para as partículas contendo camomila. Provavelmente ocorreram interações eletrostáticas entre os peptídeos presentes no Hair Active e as moléculas da matriz de alginato/quitosana, resultando em maior retenção destes nas partículas de hidrogel, o que não ocorreu com as moléculas de apigenina presentes na camomila.

As partículas de alginato recobertas com quitosana foram eficientes na encapsulação dos ativos, mostrando estáveis no meio aquoso após 30 dias.

#### 4.3.6.4. Perda de massa das partículas

Nos meios aquoso e com tensoativos, após 30 dias, foi medida a perda de massa das partículas, conforme Tabela 37. Os valores encontrados para o meio contendo tensoativos são valores de massa residual, e não estavam na forma de esferas.

Tabela 37: Valores de perda de massa (%) das partículas de alginato e ativo recobertas com quitosana.

	Perda de massa na água (%)	Perda de massa no tensoativo(%)
Camomila (30 min)	2	57
Camomila (60 min)	0	44
Camomila (90 min)	0	37
Hair Active (30 min)	5	90
Hair Active (60 min)	1	66
Hair Active (90 min)	8	100

No meio aquoso, as partículas de alginato recobertas com quitosana mantiveram-se estáveis após o período de 30 dias, com valores irrelevantes de perda de massa. No meio com tensoativos, devido ao pH da base shampoo, as partículas se solubilizaram e desfizeram, alcançando valores elevados, chegando a 100% de perda de massa das esferas.

Em geral, as partículas de alginato e ativo recobertas com quitosana mostraram-se estáveis no meio aquoso, quanto ao diâmetro e resistência relativa. Apresentaram bons valores de eficiência de encapsulação e baixos valores de liberação dos ativos após 30 dias, mostrando alta capacidade de retenção dos agentes ativos. No meio com tensoativos ocorre dissolução das partículas devido ao pH da solução. Estes resultados mostram a promissora utilização destas partículas para uso em cosméticos cuja formulação tenha pH superior a 6,5.

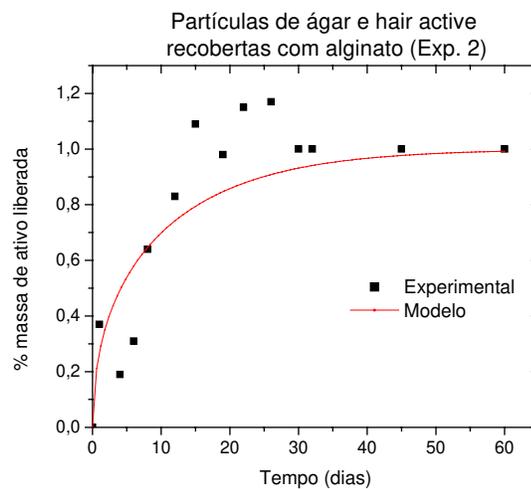
#### 4.3.7. Difusividade e Permeabilidade dos ativos na matriz de alginato

As Figuras 56, 57 e 58 apresentam os perfis de difusão dos ativos nas matrizes de gel, obtidos através da Equação 5. Observe-se que também neste caso todas as curvas vão de 0 a 1 por considerar a relação entre a massa atual liberada (em um tempo  $t$ ) e a massa total liberada, correspondente ao patamar das curvas. O ajuste desses dados ao modelo difusivo permite determinar o parâmetro representativo da difusividade,  $k$ , e a permeabilidade dos ativos nas partículas. A análise desses parâmetros nos permite inferir sobre a facilidade com que o ativo é liberado da matriz, sem nos preocuparmos com a quantidade de massa transferida para a solução.

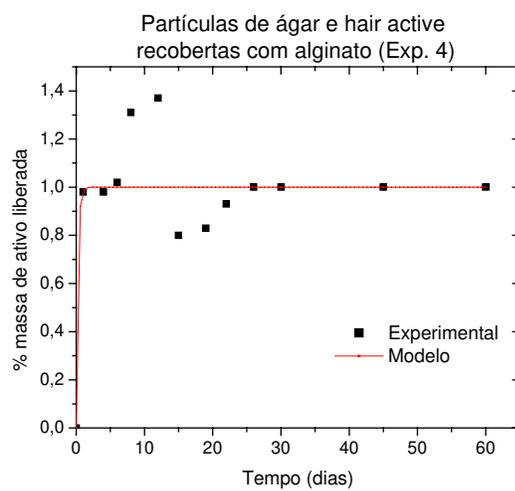
A Figura 56 apresenta os resultados do ajuste do modelo difusivo aos dados experimentais para partículas de ágar e Hair Active recobertas com alginato. Nota-se que o ajuste não foi satisfatório, indicando que além da difusão outros mecanismos interferem na liberação do ativo nas partículas.

A Figura 57 mostra que o modelo difusivo apresentou um bom ajuste aos dados experimentais para as partículas de alginato contendo Camomila e Hair Active nas partículas preparadas pelo dispositivo de vidro ou através de mistura homogênea.

O ajuste do modelo difusivo aos dados experimentais para partículas de alginato recobertas com quitosana podem ser visualizados na Figura 58. Para tempos de gelificação maiores que 30 minutos o ajuste foi bom, indicando que a difusão é responsável pela liberação do ativo das matrizes de gel. Porém para tempos de gelificação de 30 minutos o ajuste não foi satisfatório.

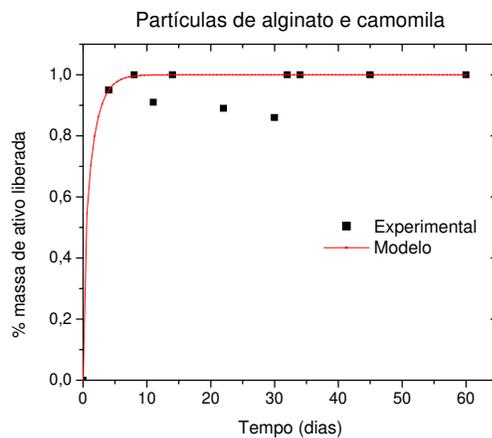


(a)

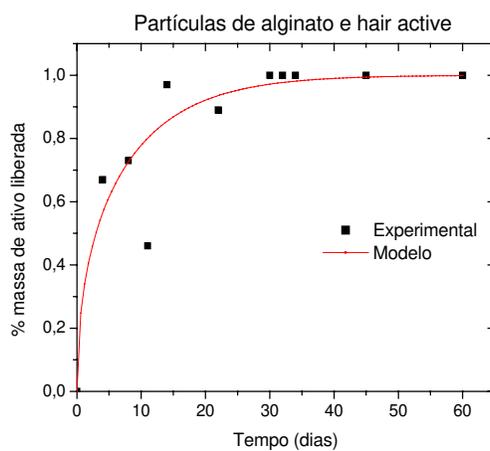


(b)

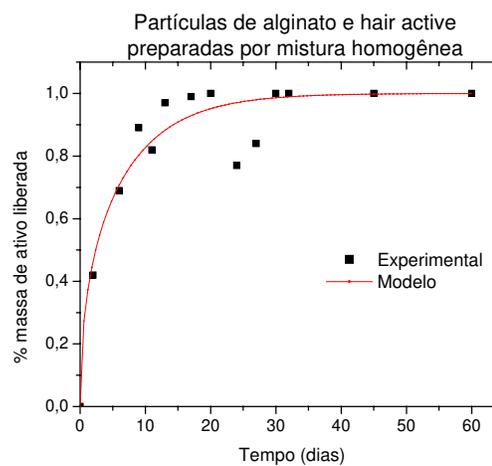
Figura 56: Ajustes do modelo difusivo aos dados de liberação do ativo Hair Active de partículas de ágar recobertas com alginato para os experimentos 2 (a) e 4 (b).



(a)

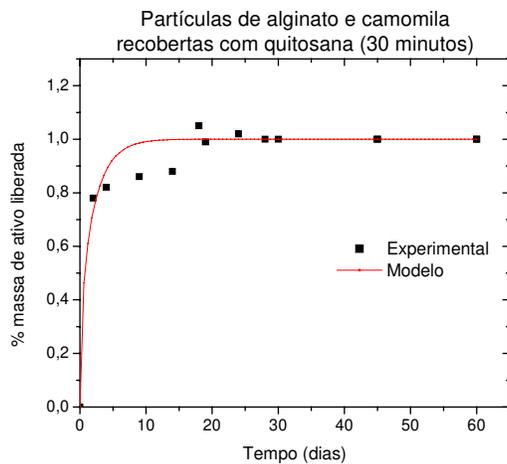


(b)

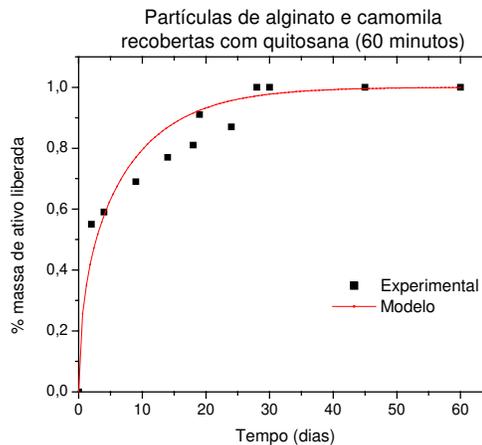


(c)

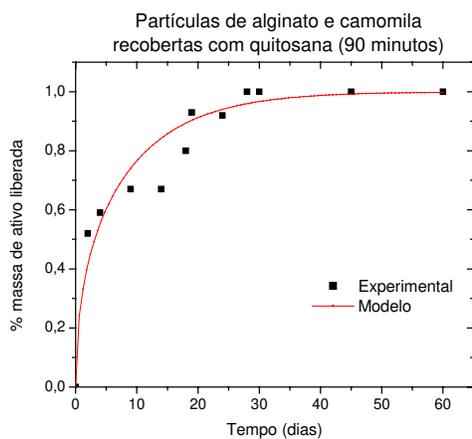
Figura 57: Ajustes do modelo difusivo aos dados de liberação dos ativos de partículas com Camomila (a), de partículas com Hair Active preparadas com dispositivo de vidro (b) e de partículas com Hair Active preparadas através de mistura homogênea (c).



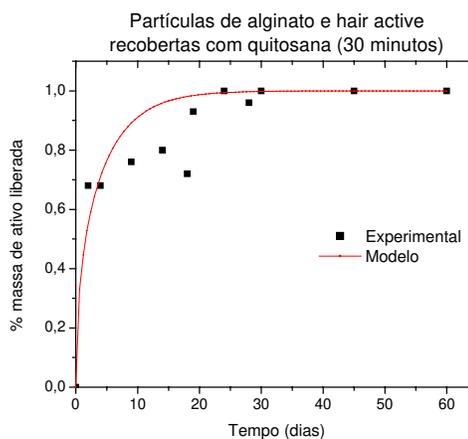
(a)



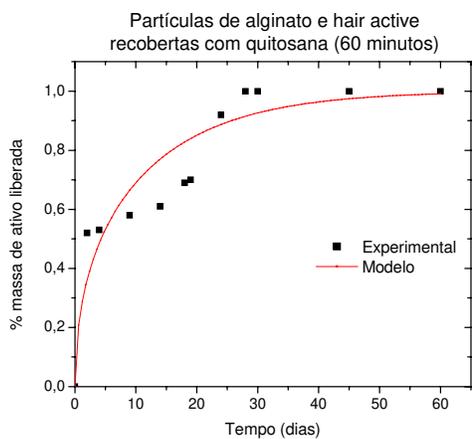
(b)



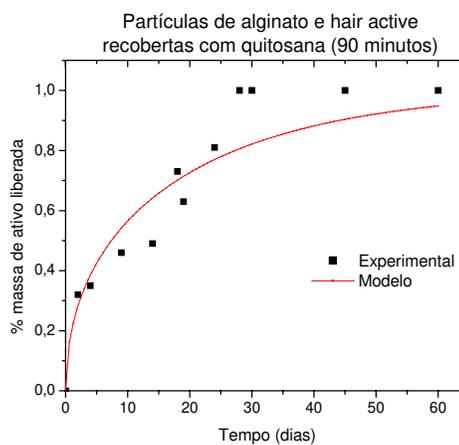
(c)



(d)



(e)



(f)

Figura 58: Ajustes do modelo difusivo aos dados de liberação do ativo Camomila nas partículas de alginato recobertas com quitosana nos tempos de gelificação de 30 minutos (a), 60 minutos (b) e 90 minutos (c) e do ativo Hair Active nas recobertas com quitosana nos tempos de gelificação de 30 minutos (d), 60 minutos (e) e 90 minutos (f).

Em geral, para as partículas de alginato e ativos Camomila ou Hair Active preparadas com dispositivo de vidro, as partículas de alginato e Hair Active preparadas através de mistura homogênea e as partículas de alginato e ativos recobertas com quitosana (para tempos maiores que 30 minutos), houve um bom ajuste do modelo matemático de difusão de soluto aos pontos experimentais, sugerindo que é o fenômeno de difusão que governa a liberação dos agentes ativos do interior das partículas. Esta mesma observação não pode ser feita para as partículas de ágar recobertas com alginato, cujo ajuste não foi satisfatório. Para os casos que não apresentaram um bom ajuste, os parâmetros  $k$  e  $P$  não foram determinados.

#### 4.3.7.1. Valores da constante $k$ e da permeabilidade $P$

A Tabela 38 mostra os valores da constante  $k$  determinada pelo modelo difusivo e da permeabilidade  $P$  para partículas de alginato e ativos Camomila ou Hair Active preparadas com dispositivo de vidro e partículas de alginato e Hair Active preparadas através de mistura homogênea.

Tabela 38: Constante  $k$  do modelo difusivo, ( $k=D/R^2$ ), permeabilidade  $P$  e diâmetro médio de partículas de alginato contendo ativos.

	<b>Diâmetro médio (mm)</b>	<b>Constante <math>k</math> (1/dia)</b>	<b>Permeabilidade (mm/dia)</b>
Camomila	2,36	0,063	0,025
Hair Active	2,38	0,010	0,004
Hair Active (preparadas por mistura homogênea)	2,27	0,013	0,005

O valor da permeabilidade das partículas contendo Camomila foi maior que o encontrado para as partículas com Hair Active, embora a quantidade de massa liberada tenha sido menor (Figura 52). Estes resultados mostram que a maior interação entre a Camomila e o alginato se dá através de outros mecanismos que não o difusivo. No caso do Hair active, embora a massa liberada seja maior, a facilidade de liberação caracterizada pela permeabilidade é menor, havendo portanto uma liberação mais gradativa, característica de interações difusivas. Os valores da permeabilidade das partículas de alginato contendo Hair Active foram maiores para as partículas preparadas através do dispositivo de vidro comparado à mistura homogênea e gotejamento em seringa, mostrando que há diferença na formação da matriz do gel pelos métodos utilizados.

A Tabela 39 mostra os valores da constante  $k$  determinada pelo modelo difusivo e da permeabilidade  $P$  para partículas de alginato e ativos Camomila ou Hair Active recobertas com quitosana em diferentes tempos de gelificação.

Tabela 39: Constante  $k$  do modelo difusivo ( $k=D/R^2$ ), permeabilidade  $P$  e diâmetro médio para as partículas de alginato e ativos recobertas com quitosana em diferentes tempos de gelificação.

<b>Ativo</b>	<b>Tempo de gelificação</b>	<b>Diâmetro médio (mm)</b>	<b>Coefficiente de difusão (1/dia)</b>	<b>Permeabilidade (mm/dia)</b>
Camomila	60 min	2,32	0,011	0,004
	90 min	2,33	0,010	0,004
Hair Active	60 min	2,89	0,007	0,003
	90 min	2,91	0,004	0,002

Os resultados mostram que no caso da Camomila, não houve diferença significativa entre o parâmetro difusivo  $k$ , resultando nos mesmos valores de permeabilidade para os tempos de 60 e 90 minutos. Isto deve-se provavelmente às interações entre a Camomila e o alginato, já demonstradas anteriormente, reduzindo portanto as interações eletrostáticas entre o alginato e a quitosana.

Para o Hair Active, os valores de permeabilidade diminuíram com o aumento do tempo de gelificação, alcançando menor permeabilidade em partículas com gelificação de 90 minutos. Apesar dos perfis de liberação terem sido semelhantes para os diferentes tempos de gelificação (Figura 55), partículas com maior tempo de gelificação apresentaram menores valores para o parâmetro difusivo e permeabilidade, evidenciando a presença de estrutura mais consolidada.

Comparando os valores de permeabilidade dos ativos em 90 minutos, observa-se que a permeabilidade da Camomila é o dobro da permeabilidade do Hair Active, demonstrando a maior interação da Camomila com o alginato, prejudicando interações mais fortes entre o alginato e a quitosana. No caso do Hair Active, a menor permeabilidade indica a predominância das interações entre o

alginato e a quitosana, em relação às interações entre o ativo e os polímeros.

#### 4.3.8. Interação ativo-alginato

Os termogramas de DSC para partículas de alginato vazias e contendo ativos (Camomila ou Hair Active) são mostrados na Figura 59.

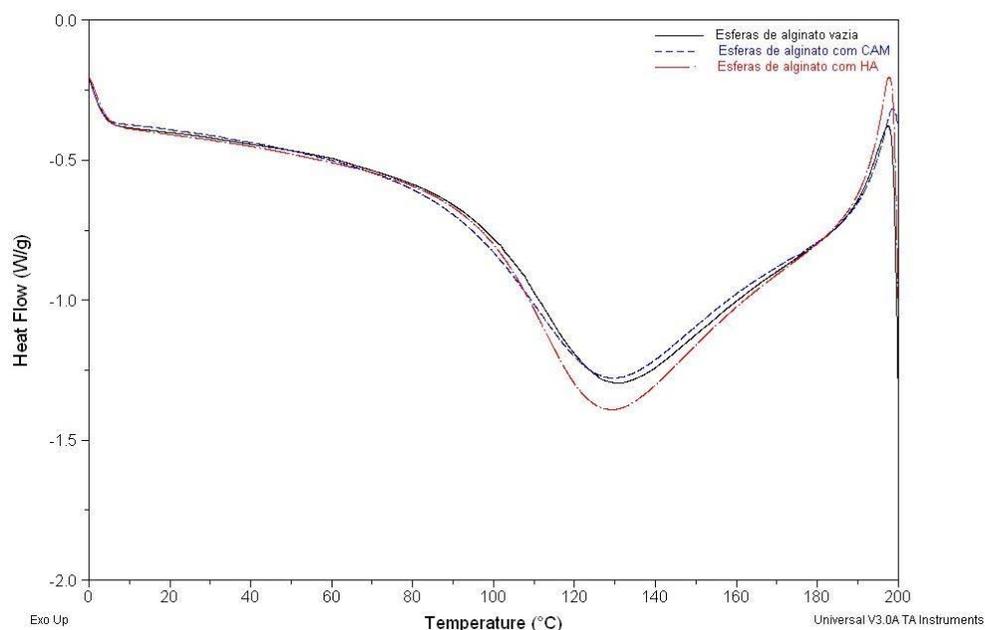


Figura 59: Termogramas de DSC para partículas de alginato vazias e partículas de alginato contendo camomila (CAM) e Hair Active (HA).

Para realização das medidas de DSC com maior precisão, as partículas de alginato foram secas em estufa a 40°C por 12 horas para retirar água que estava presente na matriz do gel.

O termograma manteve-se linear até temperatura de 80°C. Entre as temperaturas de 80 a 190°C ocorreu transição endotérmica, porém com banda muito larga, característica do processo de gelatinização e não da fusão do polímero. A forma dos termogramas é semelhante para todas as partículas, porém as

diferenças no fluxo de calor demonstram interações distintas dos ativos com o polímero.

Embora esses termogramas de DSC não sejam conclusivos devido à largura das bandas de transição, eles sugerem que os ativos estão presentes e interagindo com a matriz do gel de alginato.

#### 4.3.9. Comparação entre as propriedades físicas das partículas de alginato e os processos de preparação

Neste item é apresentada uma comparação entre as propriedades físicas das partículas de alginato e os processos usados na preparação. Os resultados estão resumidos na Tabela 40 que se refere às propriedades de partículas de alginato preparadas pelo dispositivo de vidro e extrusão em seringa e partículas contendo agentes ativos e na Tabela 41 que se refere às propriedades das partículas de ágar recobertas com alginato e partículas de alginato recobertas com quitosana nos tempos de maturação de 30 e 90 minutos.

Tabela 40: Comparação entre as propriedades físicas de partículas de alginato preparadas pelo dispositivo de vidro e por extrusão em seringa e partículas de alginato com agentes ativos.

Propriedades		Partículas de alginato e Hair Active		Partículas de alginato e ativos			
		Dispositivo de vidro*	Mistura homogênea	Pantenol	Camomila	Hair Active	Fomblin
Resistência relativa (%)	Início	48	42	50	28	46	50
	Água	48	33	30	30	38	33
	Tensoativos	100	73	35	80	60	70
Diâmetro médio (mm)	Início	2,59	2,27	3,11	2,36	2,67	2,72
	Água	2,54	-	3,25	1,79	2,16	3,00
	Tensoativos	2,18	-	2,43	1,66	2,01	2,69
Rendimento do processo (%)		96	90	86	98	91	100
Eficiência de encapsulação (%)		73	68	-	43	53	-
Liberação do ativo (%) após 30 dias		10	21	-	2,7	5	-
Permeabilidade		-	0,005	-	0,025	0,004	-
Perda de massa (%)	Água	48	-	12	9	19	7
	Tensoativos	100	-	29	28	30	44

\*Partículas de alginato a 1,5%, referente às partículas preparadas no experimento 11 do Planejamento Estatístico Fatorial Completo 2<sup>3</sup> com ponto central.

Tabela 41: Comparação entre as propriedades físicas de partículas de ágar recobertas com alginato e de partículas de alginato recobertas com quitosana.

Propriedades		Partículas de ágar recobertas com alginato*		Partículas de alginato recobertas com quitosana			
		Exp. 2	Exp. 3	Camomila (30min)	Camomila (90min)	Hair Active (30min)	Hair Active (90min)
Resistência relativa (%)	Início	68	49	48	54	40	40
	Água	66	49	50	50	26	36
	Tensoativos	95	70	-	-	-	-
Diâmetro médio (mm)	Início	2,99	3,20	2,28	2,33	2,82	2,91
	Água	2,78	2,97	2,37	2,22	2,56	2,84
	Tensoativos	2,34	2,79	-	-	-	-
Rendimento do processo (%)		98	92	97	77	89	83
Eficiência de encapsulação (%)		56	48	48	45	72	62
Liberação do ativo (%) após 30 dias		65	100	20	19	8	10
Permeabilidade		-	-	-	0,004	-	0,002
Perda de massa (%)	Água	9	17	2	0	5	8
	Tensoativos	25	37	57	37	90	100

\*Os resultados referem-se às partículas de alginato preparadas nos experimentos 2 (ágar a 0%) e 3 (ágar a 2%) do Planejamento Fatorial Completo 2<sup>2</sup> com ponto central.

#### 4.4. Conclusões

- Partículas de alginato, com ou sem recobrimento de quitosana, mostraram-se viáveis para a encapsulação de agentes ativos para aplicações em cosméticos.
- Após 30 dias, no meio com tensoativos, as partículas de alginato tiveram ligeira diminuição de tamanho e os valores de resistência relativa tiveram um aumento significativo, aproximadamente 50% em relação ao valor inicial.

- A utilização do dispositivo de vidro resultou em um processo com bom rendimento, mostrando boa perspectiva para aumento de escala na preparação de partículas de hidrogéis para utilização em produtos cosméticos.
- A eficiência de encapsulação do ativo Hair Active em partículas de alginato, sem controle de vazão, foi de até 75%, com liberação máxima, após 30 dias no meio aquoso, de aproximadamente 14%.
- Na preparação das partículas de alginato, utilizando dispositivo de vidro, um fator importante é a razão das vazões da solução interna e externa. Vazão da solução interna maior que 2ml/min não favorece a formação das partículas.
- Na preparação de partículas de ágar e ativo recobertas com alginato, a incompatibilidade dos polímeros afeta a formação e gelificação das partículas, diminuindo a eficiência de encapsulação e promovendo liberação de até 100% do ativo encapsulado.
- Partículas de alginato na forma de cápsulas, nas quais o ativo puro é localizado no núcleo e recoberto com o polímero, podem ser preparadas utilizando o dispositivo de extrusão.
- Nas partículas de alginato preparadas com vazões controladas, a eficiência de encapsulação foi de 43% para Camomila e de 53% para Hair Active, com valores de liberação máxima após 30 dias de 2,7% e 5% respectivamente, mostrando que, apesar da baixa eficiência de encapsulação, as partículas apresentam alta capacidade de retenção dos ativos.
- Independente do agente ativo encapsulado ocorrem interações entre os sais presentes no tensoativo com as cadeias do alginato, resultando em aumento dos valores de resistência relativa das partículas após período de 30 dias no meio contendo tensoativos.
- As partículas de alginato e ativo recobertas com quitosana mostraram-se estáveis no meio aquoso, quanto ao diâmetro e

resistência relativa, porém ocorreu dissolução das partículas após 30 dias no meio contendo tensoativos devido ao pH da base shampoo utilizada.

- Nas partículas de alginato recobertas com quitosana a eficiência de encapsulação foi aproximadamente 46% para Camomila e 66% para Hair Active, com valores de liberação máxima após 30 dias de 19% e 10% respectivamente.
- Os diferentes tempos de gelificação estudados, 30, 60 e 90 minutos, não alteraram os valores de encapsulação.
- Os resultados mostraram uma promissora utilização de partículas recobertas com quitosana para uso em cosméticos em formulações com pH superior a 6,5.
- O modelo matemático de difusão de soluto em esferas sólidas ajustou-se bem aos pontos experimentais para o caso das partículas de alginato e alginato recobertas com quitosana para tempos de 60 e 90 minutos de gelificação, indicando que é o fenômeno de difusão que governa a liberação dos agentes ativos do interior das partículas de hidrogéis para o meio aquoso.

## 5. CONCLUSÕES GERAIS

- De modo geral, as partículas de hidrogéis, ágar, alginato e alginato-quitosana mostraram-se viáveis para a encapsulação de agentes ativos com diferentes características para aplicações em cosméticos.
- As partículas obtidas podem ser macias, facilmente rompidas por pressão com a ponta dos dedos, capazes de encapsular altas quantidades de ativos e estáveis durante a estocagem em água e solução de tensoativos (base shampoo). As suas propriedades podem ser facilmente moduladas com as condições usadas nas preparações.
- A capacidade de retenção dos ativos durante a estocagem em água foi muito maior para as partículas de alginato do que para as de ágar. A permeabilidade das estruturas foi fortemente influenciada pela interação dos ativos com os polímeros. De modo geral a Camomila interagiu mais com os polímeros estudados que do que o Hair Active.
- Os hidrogéis ágar, alginato e alginato recoberto com quitosana apresentam-se como materiais promissores para a encapsulação de ativos cosméticos, em particular para aplicações em produtos de ação capilar para os quais as partículas deste trabalho foram projetadas.
- Em geral, os processos apresentaram bons rendimentos, são factíveis para escalonamento, com grande potencialidade para a produção industrial.



## 6. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Encapsulação de outros agentes ativos cosméticos nas partículas de hidrogéis.
- Estudo da estabilidade das partículas de hidrogéis por tempos superiores a 30 dias e em condições variadas de temperatura.
- Estudo do aumento de escala na preparação de partículas de hidrogéis.
- Preparação de partículas de alginato recobertas com quitosana em diferentes condições para utilização em shampoos.



## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIHPEC/sipatesp. O Mercado brasileiro de cosméticos está em franca expansão. *Cosméticos e Perfumes*. n.22, p. 14, dez 2002/jan 2003.

Araújo, A. A. *Preparação e caracterização de biocatalisadores constituídos de células aeróbias viáveis imobilizadas em partículas de alginato de densidade variada*. Campinas: Faculdade de Engenharia Química, UNICAMP, 1995, 97 p. Dissertação (Mestrado).

Araújo, A. A. e Santana, M. H. A. Aerobic immobilized cells in alginate gel particles of variable density. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. Vol. 57/58, p. 543-550, 1996.

Armisen R. in Imeson, A. *Thickening and gelling agents for food*. 2.ed. Cap.1: Agar, p.1 – 21, 1997.

Chen, J.; Jo, S; Park, K. Polysaccharide hydrogels for protein drug delivery. *Carbohydrate Polymers*. n. 28, p. 69-76, 1995.

Cottrell, I. W.; Kovacs, P. in Davidson, R. L. *Handbook of water soluble gums and resins*. Cap 2: Alginates, p. 2.1 – 2.43, 1980.

Crodacels, DS-108R-2. Croda. September 21, 1999.

Delrieu, P. E.; Ding, L. *Agar gel bead composition and method*. US Patent & Trademark Office, US n.6,319,507. Nov, 2001.

Fujihara, M.; Nagumo, M. F. The effect of the content of D-mannuronic and L-guluronic acid blocks in alginates on antitumor activity. *Carbohydrate Research*. n. 224, p. 343-347, 1992.

González-Rodríguez, M.L., Holgado, M.A., Sánchez-Lafuente, C., Rabasco, A.M., Fini, A. Alginate/chitosan particulate systems for sodium diclofenac release. *International Journal of Pharmaceutics*, 232, p. 225-234, 2002.

Hwang, S.; Rhee, G. J; Lee, K. M; Oh, K.; Kim, C. Release characteristics of ibuprofen from excipient-loaded alginate gel beads. *International Journal of Pharmaceutics*. n.116, p. 125-128, 1995.

Kas, H.S. Chitosan: properties, preparations and application to microparticulate systems. *Journal of Microencapsulation*, 14 (6), p. 689-711, 1997.

Kumar M.N.V.R. A review of chitin and chitosan applications. *Reactive & Functional Polymers*, 46, p. 1-27, 2000.

Labropoulos, K. C.; Niesz, D. E.; Danforth, S. C.; Kevrekidis, P. G. Dynamic rheology of agar gels: theory and experiments. Part I: Development of a rheological model. *Carbohydrate Polymers*. n. 50, p. 393-406, 2002. (i)

Labropoulos, K. C.; Niesz, D. E.; Danforth, S. C.; Kevrekidis, P. G. Dynamic rheology of agar gels: theory and experiments. Part II: gelation behavior of agar sols and fitting of a theoretical rheological model. *Carbohydrate Polymers*. n. 50, p. 407-415, 2002.  
(ii)

Lai, M. F.; Lii, C. Rheological and thermal characteristics of gel structures from various Agar fractions. *International Journal of Biological Macromolecules*. n. 21, p. 123-130, 1997.

López, A.; Lázaro, N.; Marqués, A. M. The interphase technique: a simple method of cell immobilization in gel-beads. *Journal of Microbiological Methods*. n. 30, p. 231-234, 1997.

Magdassi, S. Delivery systems in cosmetics. *Colloids and Surfaces – A: Physicochemical and Engineering Aspects*. n.123-124, p.671-679, 1997.

Meer, W. in Davidson, R. L. *Handbook of water soluble gums and resins*. Cap. 7: Agar, p.7.1 – 7.19, 1980.

Moe, S. T.; Draget, K. I.; Skjak-Brek, G.; Smidsrod, O. in Stephen, A. M. *Food polysaccharides and their applications*. Cap. 9: Alginates, p.245 – 286, 1995.

Mofidi, N.; Aghai-Moghadam, N.; Sarbolouki, M. N. Mass preparation and characterization of alginate microspheres. *Process Biochemistry*. n.35, p. 885-888, 2000.

Mohammed, Z. H.; Hember, M. W. N.; Richardson, R. K.; Morris, E. R. Kinetic and equilibrium processes in the formation and melting of agarose gels. *Carbohydrate Polymers*. n. 36, p. 15-26, 1998.

Murata, Y.; Toniwa, S.; Miyamoto, E.; Kawashima, S. Preparation of alginate gel beads containing chitosan salt and their function. *International Journal of Pharmaceutics*. n. 176, p. 265-268, 1999.

Ng Ying Kin, N. M. K. ; Yaphe, W. Properties of agar: Parameters affecting gel formation and the agarose iodine reaction. *Carbohydrate Research*, v. 25, n. 2, p. 379-385, 1972.

Nussinovitch, A. *Hydrocolloid applications – Gum technology in the food and other industries*. Cap. 1: Agar, p.1 – 18, 1997. (i)

Nussinovitch A. *Hydrocolloid applications – Gum technology in the food and other industries*. Cap. 2: Alginates, p.19 – 39, 1997. (ii)

Onsonyen, E. in Imeson, A. *Thickening and gelling agents for food*. 2.ed. Cap. 2: Alginates, p.22– 244, 1997.

Selby, H. H.; Whistler R. L. in Whistler R. L; Bemiller J. N. *Industrial Gums – Polysaccharides and their derivatives*. Cap. 5: Agar, p. 87 – 103, 1993.

Shehata, M. A. M., Tawakkol, S. M., Fattah, L. E. A. Colorimetric and fluorimetric methods for determination of panthenol in cosmetic and pharmaceutical formulation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical analysis*. n.27, p. 729-735, 2002.

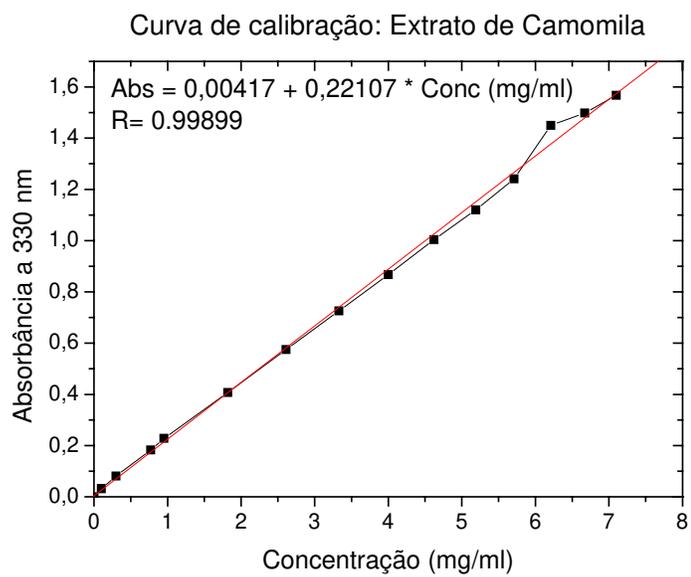
Smidsrod, O.; Draget, K. I. in Berghstahl, E. D. *Food Colloids – proteins, lipids and polysaccharides*. Alginate Gelation Technologies, p.279 – 293, 1997.

Stanley, N. F. in Stephen, A. M. *Food polysaccharides and their applications*. Cap. 7: Agars, p.187 – 204, 1995.

Tanriseven, A.; Dogan, S. Immobilization of invertase within calcium alginate gel capsules. *Process Biochemistry*. n.36, p. 1081-1083, 2001.

Welty, J.R., Wilson, R.E. and Wicks, C.G. *Fundamentals of Momentum, Heat and Mass Transfer*, New York, John Wiley, 1976.



**ANEXOS****Anexo 1: Curva de Calibração para o ativo Extrato de Camomila.**

**Anexo 2: Curva de Calibração para o ativo Hair Active.**