

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**PROPRIEDADES REOLÓGICAS DE COMPÓSITOS SOL-GEL DE
QUITOSANA/GLICEROL/NANOELEMENTOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aline Costa Dressler

Porto Alegre, dezembro de 2008.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**PROPRIEDADES REOLÓGICAS DE COMPÓSITOS SOL-GEL DE
QUITOSANA/GLICEROL/NANOELEMENTOS**

ALINE COSTA DRESSLER
Química Industrial

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre
em Química.**

Porto Alegre, dezembro de 2008.

A presente dissertação foi realizada entre junho/2007 e novembro/2008, no Instituto de Química da UFRGS, sob orientação de Nádyá Pesce da Silveira, inteiramente pelo autor.

Aline Costa Dressler

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Nádyá Pesce da Silveira

Comissão Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Márcia Martinelli
Instituto de Química - UFRGS

Fábio Fernandes Mota
Braskem S.A.

Marcela Guiotoku
EMBRAPA

“... Cada escolha uma renuncia, isto é a vida...”

Alexandre Magno

Para meus pais, Dirceu e Janice

Agradecimentos

À Nadya pela orientação, compreensão e amizade.

Aos professores Aloir Merlo e Silvia Guterres pelo apoio e auxílios.

À Capes pela bolsa;

À Maria Lionzo pelas ajudas em diversos experimentos.

À Yasmine Micheletto pela amizade e auxílio em diversos momentos.

À Karina Paese pela simpatia e instrução no aparato de espalhabilidade.

Ao Isaiás Thoen pelos préstimos e sua sempre disposição em ajudar.

Ao professor Cláudio Radtke pela orientação durante o estágio docente sempre com muito carinho.

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

À Nizangela Reis pelos ensinamentos no tratamento de resíduos e pela alegria.

Ao colega Rafael Guzatto por todas as ajudas e conversas filosóficas.

Às amigas Keila Portal, Daniela Laguna e Gabriela Pereira por inesquecíveis momentos durante e depois da graduação.

Aos amigos Leticia Gomes, Caroline Guterres, Bruno Vaz e Miriam Roza pela amizade, carinho, compreensão e acima de tudo lealdade em todas as situações.

Ao Dian Paiani pelo carinho, companheirismo e cumplicidade em todos os momentos.

Aos meus pais e meu irmão por todo amor e confiança em mim depositado..

Ao meu primo querido, Felipe Roos Costa, que durante a elaboração deste trabalho nos deixou. Que fique em sua homenagem a conclusão desta dissertação.

Índice Geral

1. Introdução	1
2. Estado da arte: Hidrogéis de Quitosana.....	3
2.1. Quitosana.....	3
2.2. Hidrogéis de Quitosana	6
2.2.1. Hidrogéis de quitosana covalentemente interligados (com adição de interligantes):	7
2.2.2. Hidrogéis de quitosana ionicamente interligados (com adição de interligantes):.....	8
2.2.3. Complexos de polieletrólitos (sem adição de interligantes)	9
3. Objetivos.....	10
3.1. Objetivo geral.....	10
3.2. Objetivos específicos.....	10
4. Materiais e métodos.....	11
4.1. Quitosana.....	11
4.1.1. Propriedades.....	11
4.1.2. Determinação da massa molar média da quitosana	11
4.1.3. Determinação do grau de desacetilação (GD) por RMN de ¹ H.....	13
4.2. Nanovesículas lipossômicas.....	14
4.3. Nanoamidos de trigo	14
4.4. Cristais líquidos.....	14
4.5. Pseudogel de Quitosana	15
4.5.1. Preparação do Pseudogel de Quitosana	16
4.5.2. Caracterização dos Pseudogéis de Quitosana	17
4.5.2.1. Viscosimetria.....	17
4.5.2.2. Microscopias óptica e eletrônica	21
4.5.2.3. Espalhamento de luz.....	21
4.5.2.4. Espalhabilidade.....	21
4.5.2.5. Avaliação sensorial.....	22
5. Resultados e discussão	23
5.1. Quitosana.....	23
5.1.1. Determinação da massa molar média da quitosana	23

5.1.2. Determinação do grau de desacetilação	24
5.2. Viscosimetria.....	25
5.3. Microscopia óptica e eletrônica.....	34
5.4. Espalhamento de luz (DLS)	38
5.5. Espalhabilidade	38
5.6. Avaliação sensorial	44
6. Conclusão	45
7. Referências Bibliográficas.....	47
8. Anexos.....	51

Índice de Figuras

Figura 1: Reação de obtenção da quitosana a partir da quitina.	1
Figura 2: Representação da desacetilação das unidades monoméricas da quitina	3
Figura 3: Fórmula estrutural do anel glicopiranosídico, na unidade monomérica representativa da quitosana.	4
Figura 4a: Representação ilustrativa de cadeias de quitosana interligadas	7
Figura 4b: Representação ilustrativa de cadeias de quitosana interligadas com outro polímero.....	7
Figura 4c: Representação ilustrativa de cadeias de quitosana interligadas entre si contendo outro polímero.....	7
Figura 5: Representação ilustrativa de um hidrogel de quitosana ionicamente interligado	8
Figura 6: Representação ilustrativa de um hidrogel com formação de complexos de polieletrólitos	9
Figura 7: Representação esquemática da reação de obtenção da quitosana a partir da quitina.	11
Figura 8: Representação esquemática e molecular dos cristais líquidos	15
Figura 9: Ilustração da organização entre as moléculas de quitosana e glicerol no hidrogel formado (sistema S1).	16
Figura 10: Representação do monômero da quitosana antes e depois de protonado e a estrutura proposta das ligações de hidrogênio entre as unidades monoméricas da quitosana e o glicerol... ..	16
Figura 11a: Representação ilustrativa dos sistemas S2 e S3	17
Figura 11b: Representação ilustrativa das interações existentes no sistema S4.....	17
Figura 12: Gráfico de Zimm para a quitosana em solução tampão.	23
Figura 13: Espectro de RMN ¹ H (D ₂ O, 300 MHz, ppm) da amostra de quitosana comercial de média massa molecular.	24
Figura 14: Gráficos representativos de fluidos Newtonianos.....	25
Figura 15: Gráficos representativos de fluidos não-Newtonianos pseudoplásticos.	26
Figura 16: Gráficos representativos de fluidos não-Newtonianos plásticos	26
Figura 17: Gráficos representativos de fluidos não-Newtonianos dilatantes.	27
Figura 18: Médias das viscosidades do pseudogel puro, S1 (20 °C ± 0,35).	28
Figura 19: Médias das viscosidades do pseudogel contendo vesículas lipossômicas, S2 (20 °C ± 0,35).	28

Figura 20: Médias das viscosidades do pseudogel contendo nanoamidos, S3 (23 °C± 0,5).	29
Figura 21: Média das viscosidades do pseudogel contendo cristais líquidos, S4 (23 °C± 0,5).....	29
Figura 22: Tensão de cisalhamento (τ) em função da taxa de cisalhamento (γ) referente a primeira medida de viscosidade do pseudogel puro (S1).....	33
Figura 23: Gráfico da tensão de cisalhamento (τ) em função da taxa de cisalhamento (γ) referente a décima medida de viscosidade do pseudogel puro (S1).	34
Figura 24: Vesículas lipossômicas, observadas por microscopia óptica.....	34
Figura 25: Nanoamidos de trigo ao vigésimo quinto dia de tratamento, observados por microscopia óptica.....	35
Figura 26: Micrografia do sistema S4 num aumento de 10 vezes.....	36
Figura 27: Micrografia do sistema S4 num aumento de 40 vezes.....	36
Figura 28: Imagens de amidos de trigo micrométricos através de microscopia eletrônica de varredura em aumentos de 100 e 500 vezes.	37
Figura 29: Imagens de amidos de trigo após 25 dias de tratamento em meio alcalino através de microscopia eletrônica de varredura em aumentos de 100 e 500 vezes.	37
Figura 30: Espalhabilidade do pseudogel puro, S1, em função do peso adicionado.....	39
Figura 31: Espalhabilidade do pseudogel contendo lipossomas, S2, em função do peso adicionado.....	40
Figura 32: Espalhabilidade do pseudogel contendo nanoamidos, S3, em função do peso adicionado.....	40
Figura 33: Espalhabilidade do pseudogel contendo cristais líquidos, S4, em função do peso adicionado.....	41
Figura 34: Espalhabilidade (E_i) dos sistemas em estudo em função do peso adicionado.....	41
Figura 35: Relação entre a média da espalhabilidade (mm^2) em função das viscosidades médias (mPa.s) para os sistemas S1, S2, S3 e S4.	43
Figura 36: Opiniões relatadas pelo público sobre o pseudogel	44

Índice de tabelas

Tabela I: Principais aplicações para a quitosana	5
Tabela II: Média das viscosidades medidas diariamente dos sistemas estudados.....	28
Tabela III: Média das viscosidades dos sistemas estudados e do hidrogel comercial.....	32
Tabela IV: Raios hidrodinâmicos da base pseudogel e seus componentes	38
Tabela V: Valores médios das espalhabilidades dos sistemas em estudo	42
Tabela VI: Relação das análises viscosimétricas em relação com a espalhabilidade	43

Principais Símbolos Utilizados

FC: fosfatidilcolina

LUV: vesículas unilamelares grandes

M_w : massa molar média

SLS: espalhamento de luz estático

SLD: espalhamento de luz dinâmico

GD: grau de desacetilação

GA: grau de acetilação

IV: infravermelho

UV: ultravioleta

MEV: microscopia eletrônica de varredura

RMN: ressonância magnética nuclear

MR: micelas reversas

R_g : raio de giro (raio de giração)

LFC: vesículas lipossômicas de fosfatidilcolina

S1: sistema 1 - pseudogel

S2: sistema 2 - pseudogel contendo lipossomas

S3: sistema 3 - pseudogel contendo nanoamidos de trigo

S4: sistema 4 - pseudogel contendo cristais líquidos

POM: microscopia óptica polarizada

η : viscosidade

τ : tensão de cisalhamento

γ : taxa de cisalhamento

ppt: precipitado

I: intensidade

Ei: espalhabilidade

Resumo

A quitosana, proveniente de casca de crustáceos, é um polímero catiônico biodegradável. Interpenetrações e/ou reticulações entre as cadeias poliméricas individuais deste polímero na presença de água permitem a formação de hidrogéis. Com o intuito de desenvolver uma nova formulação nanotecnológica, o principal objetivo deste trabalho é a elaboração de um hidrogel de quitosana e glicerol, denominado pseudogel, e incorporar a este diferentes nanoelementos de utilização em distintas aplicações cosmeceúticas.

O pseudogel proposto neste trabalho é composto por uma solução tampão, o polímero quitosana de média massa molecular e glicerol, todos em diferentes proporções. Os nanoelementos incorporados no pseudogel, visando a elaboração de três diferentes sistemas de base pseudogel, são vesículas lipossômicas, nanoamidos de trigo e cristais líquidos. A estrutura molecular dos nanoelementos são diferentes entre si, proporcionando propriedades distintas aos pseudogéis, quando comparados ao pseudogel puro.

Para o estudo das propriedades dos diferentes sistemas aqui propostos, foram investigados principalmente o seu comportamento viscosimétrico e de espalhabilidade, a fim de concluir-se sobre a estabilidade das formulações elaboradas.

Abstract

The chitosan, derived from the bark of crustaceans, is a biodegradable cationic polymer. Interrelationships and/or entanglements between the individual polymeric chains in the presence of water allow the formation of hydrogels. In order to develop a new formulation applicable in nanotechnology, the main objective of this work is the preparation of a hydrogel containing chitosan and glycerol, called pseudogel, and incorporate into in this different nanoelements for application incosmeceutics.

The pseudogel proposed in this work is composed of a buffer solution, the polymer chitosan of average molecular weight and glycerol, all in different proportions. The nanoelements incorporated in the pseudogel, aiming at the development of three different systems, are liposomes, wheat nanostarchs and liquid crystals. Since the molecular structure of the nanoelements are different, they will given different properties to the pseudogels, when compared to pure pseudogel.

To study the properties of the different systems, their viscous and spreadability behaviors were mainly investigated, in order to know about the stability of the formulations.

1. Introdução

A quitosana é um derivado da quitina presente na carapaça de crustáceos e insetos ou nas paredes celulares de fungos¹. A quitosana é obtida pela desacetilação parcial ou total da quitina (Figura 1) através de refluxo em solução alcalina sob aquecimento. O produto é um polímero amino-substituído solúvel em soluções aquosas ácidas, que nesta condição pode ser caracterizado como um polieletrólito pois conterá grupos amino protonados². Deste modo a quitosana pode ligar-se fortemente a moléculas de caráter aniônico possibilitando a sua utilização no desenvolvimento de diversos materiais. As descobertas mais recentes giram em torno de suas aplicações, tais como floculante, clarificador, espessante, fibra, filme, matriz para coluna cromatográfica, membrana seletiva de gás e produção materiais para a área biomédica^{3,4}.

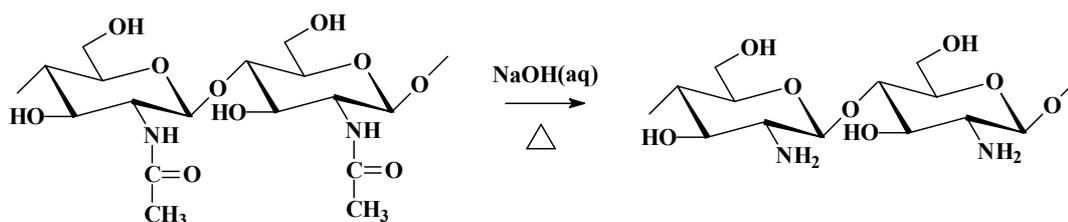


Figura 1: Reação de obtenção da quitosana a partir da quitina.

A quitosana também é bastante utilizada na preparação de hidrogéis. Estes são redes tridimensionais que absorvem grandes quantidades de água enquanto permanecem insolúveis devido a interligações entre as cadeias individuais do polímero^{5,6}, de grande uso na indústria cosmecêutica. A união da quitosana com o glicerol forma hidrogéis onde as interações que prevalecem são as ligações de hidrogênio entre os grupos hidroxila de ambos compostos⁶.

O objetivo maior deste trabalho é a elaboração de uma base cosmética com matérias primas naturais com características viscosimétricas e de espalhabilidade semelhantes a hidrogéis comerciais conhecidos. Para tal, a união da quitosana com o glicerol foi primeiramente estudada tendo em vista diferentes proporções dos constituintes, bem como a preparação de um tampão ácido eficaz na solubilização do polímero. Para elaboração deste tampão, diversos testes foram realizados, com a finalidade de encontrar-se um bom meio solubilizante para a quitosana, bem

como um meio aquoso apropriado para receber os nanoelementos que posteriormente serão adicionados.

A mistura dos três componentes, quitosana, glicerol e solução tampão, proporcionou uma formulação aqui denominada de pseudogel. O mesmo pode ainda ser denominado de pseudohidrogel. Este material pode apresentar diferentes viscosidades, uma vez que pode-se variar as quantidades de quitosana e glicerol nas formulações. Este produto final constitui uma base sol-gel (pseudogeleificada) para diversos fins.

Neste estudo, o hidrogel usado como comparação foi o Carbopol® (ácido prop-2-enoico).

Finalmente, e devido ao fato do trabalho aqui desenvolvido estar inserido na rede Nanocosméticos CNPq/MCT, coordenado pela Prof^a. Sílvia Guterres, a fim de verificar o impacto de nanoelementos utilizados na indústria farmacêutica e cosmética sobre a viscosidade do pseudogel, o mesmo foi enriquecido com três diferentes nanosistemas, nomeadamente lipossomas, nanoamidos e cristais líquidos.

2. Estado da arte: Hidrogéis de Quitosana

2.1. Quitosana

A quitosana é um polissacarídeo pseudonatural obtido pela desacetilação alcalina, total ou parcial, da quitina. O polissacarídeo quitina (poli(β -(1 \rightarrow 4)-*N*-acetil-D-glucosamina) é oriundo de cascas e carapaças de crustáceos, principalmente camarão e caranguejo. Foi primeiramente identificado em 1884 e é o polímero natural de maior importância depois da celulose⁷. Este biopolímero é biodegradável devido à ação de quitinases, enzimas que quebram as ligações glicosídicas da molécula. Outras características atribuídas a quitina e, conseqüentemente à quitosana, são baixa toxicidade, capacidade bacteriostática e propriedades formadoras de gel.

O processo de obtenção industrial da quitina baseia-se na extração das cascas dos crustáceos que são dissolvidos em carbonato de cálcio (CaCO₃) e solubilizados em meio alcalino para posterior adição de descolorante. As aplicações da quitina são encontradas em inúmeras áreas como tratamento de efluentes⁸, biosensores⁹ e indústria farmacêutica^{10,11}, sendo que pode ser utilizada na forma de filme, fibra ou pó.

Considera-se que a quitina converteu-se a quitosana quando mais de 50% das unidades monoméricas apresentam-se desacetiladas¹², ou seja, quando há a conversão de mais de 50% de grupos acetil a grupamentos amino (Figura 2). A proporção entre o número de unidades desacetiladas e o número de unidades acetiladas em uma mesma macromolécula é denominada grau de desacetilação (GD).

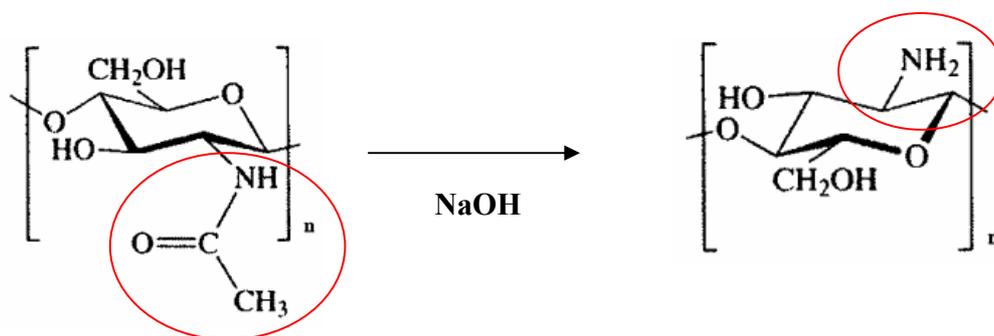


Figura 2: Representação evidenciando o grupo acetila na unidade monomérica da quitina (esquerda) e o grupo amino na unidade monomérica da quitosana (direita).

Sendo portanto polissacarídeos semelhantes, a quitina e a quitosana são polímeros lineares contendo unidades 2-acetamida-2-deoxi-D-glucopiranosose e 2-amino-deoxi-D-glucopiranosose, respectivamente, unidas por ligações glicosídicas β (1 \rightarrow 4)¹³ (Figura 3).

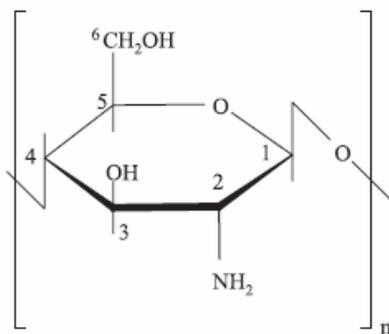


Figura 3: Fórmula estrutural do anel glicopiranosídico, na unidade monomérica representativa da quitosana.

A quitosana é preparada por refluxo alcalino da quitina por várias horas, utilizando-se normalmente NaOH 50%, e sob aquecimento. Variando-se o tempo de refluxo pode-se obter quitosanas de diferentes massa molares e diferentes GDs¹². Após resfriamento, o precipitado é lavado até que a água residual atinja pH 8. Segue então a dissolução deste precipitado em solução de ácido acético 0,001 mol/L (pH 3) afim de solubilizar a quitosana. O líquido é filtrado sob vácuo em filtros de diâmetros de poro de 8 μ m e 0,45 μ m, respectivamente. O sólido remanescente é descartado e o líquido tem seu pH ajustado com NaOH 10% até que atinja o valor de 8,5, o que fará com que a quitosana flocule e precipite, devido à desprotonação do grupamento amino. Em seguida a quitosana é separada através de nova filtração. O sólido é lavado com água ultrapura (MiliQ) até que a condutividade de 5 mS seja alcançada, refletindo um valor mínimo de interferentes. Sua secagem é dada em dessecador de sílica.

A quitosana é insolúvel na maioria dos solventes orgânicos, mas dissolve em soluções aquosas de ácidos orgânicos e inorgânicos onde os átomos de nitrogênio dos grupos amino são protonados à valores de pH inferiores a 5,5.² Cargas positivas nos nitrogênios tornam o polímero um polieletrólito catiônico capaz de se ligar fortemente a moléculas de caráter aniônico, o que o torna passível de ser utilizado no desenvolvimento de novos materiais nas mais diversas áreas de aplicação. Evidentemente esta propriedade está diretamente ligada ao grau de desacetilação, pois

quanto mais grupos amino estiverem presentes ao longo das cadeias poliméricas, maior será a sua solubilidade e o conseqüente “poder catiônico”.

Outra importante característica a ser considerada a respeito da quitosana é a sua massa molecular. Comercialmente, a massa molar da quitosana varia entre 80.000 a 180.000 g/mol¹⁴ e está dividida em polímero de baixa massa molecular (entre 80.000 a aproximadamente 110.000 g/mol), média massa molecular (entre 120.000 e 150.000 g/mol) e alta massa molecular (acima de 150.000 g/mol).

As aplicações da quitosana em suas diversas formas (gel, filme, pó ou fibras) englobam distintas áreas e suas principais propriedades determinam sua possibilidade de uso. É possível relacionar as principais características do polímero com sua área de aplicação (Tabela I)¹⁸.

Tabela I: Principais aplicações para a quitosana

Área de aplicação	Característica
Agricultura	Mecanismos defensivos de plantas. Revestimento de sementes. Modulador do tempo de liberação de fertilizantes e/ou nutrientes no solo.
Água e tratamento de lixo	Clarificante e floculante. Removedor de íons metálicos. Polímero ecológico: elimina o uso de sintéticos. Redutor de odores.
Comidas e bebidas	Não digestivo (fibras dietéticas). Lipídeos – redutores de colesterol. Estabilizante e espessante para molhos. Conservante, bacteriostático e revestimento para frutas.

Área de aplicação	Característica
Cosméticos e higiene	Umectante para pele.
	Tratamento de acne.
	Redutor de eletricidade do cabelo.
	Tonificante da pele.
	Higiene bucal (creme dental e gomas de mascar).
Bio-farmacêuticos	Imunológicos.
	Antitumorais.
	Hemostáticos e anti-coagulantes.
	Cicatrizantes.
	Bacteriostáticos.

2.2. Hidrogéis de Quitosana

A quitosana é usada em biomateriais cosméticos na forma de hidrogel, principalmente devido à sua biocompatibilidade^{7,16}. Entretanto, a estabilidade destes materiais pode variar devido ao seu caráter hidrofílico, especialmente relacionado ao pH do meio.

Hidrogéis são redes poliméricas tridimensionais que absorvem grandes quantidades de água enquanto permanecem insolúveis devido a interligações entre as cadeias individuais do polímero⁵. A quantidade de água retida depende de fatores como a hidrofília das cadeias do polímero e a densidade de interligações. Estas ligações podem ser devido a uma união covalente ou podem ser formadas por forças físicas entre os segmentos do polímero (forças iônicas ou ligações de hidrogênio)¹⁷.

Diferentemente de redes poliméricas hidrofóbicas, as quais apresentam pequena capacidade de absorção de água, os géis hidrofílicos podem apresentar propriedades físico-químicas únicas, como sensibilidade às variações de pH e ausência de interações hidrofóbicas, que os tornam vantajosos para diversas aplicações, como liberação controlada de fármacos e ativos cosméticos e a

incorporação de macromoléculas. As grandes vantagens dos hidrogéis são o fato de que podem ser preparados a temperatura ambiente em solvente aquoso, prevenindo a utilização de solventes orgânicos⁵.

Os hidrogéis poliméricos podem ser classificados conforme a origem do polímero (naturais, sintéticos, ou mistos), segundo o tipo de ligação entre as cadeias poliméricas (químicas ou físicas) e a necessidade de interligante entre as cadeias do polímero¹⁷. Os hidrogéis químicos são formados por ligações covalentes irreversíveis e os físicos, por sua vez, são formados por interações iônicas ou interações secundárias. Nos hidrogéis de quitosana obtidos por meio da solubilização do biopolímero em meio aquoso ácido, e posterior agitação, interações secundárias são estabelecidas entre as cadeias do polímero. Este método, que é considerado o mais simples para preparar um hidrogel de quitosana, determina a formação de géis caracterizados por ausência de resistência mecânica, tendência à dissolução e insensibilidade a variações do pH e da temperatura¹⁸. Em decorrência destas limitações, tipos distintos de hidrogéis de quitosana, com características diferenciadas, estão sendo estudados.

2.2.1. Hidrogéis de quitosana covalentemente interligados (com adição de interligantes):

Hidrogéis de quitosana nos quais a ligação covalente é a principal interação formadora da rede polimérica podem ser de três diferentes tipos: quando as cadeias de quitosana estão interligadas (Figura 4a), quando as cadeias de quitosana estão interligadas com outro polímero (Figura 4b) e quando as cadeias de quitosana estão interligadas entre si contendo um segundo polímero ligante (Figura 4c).

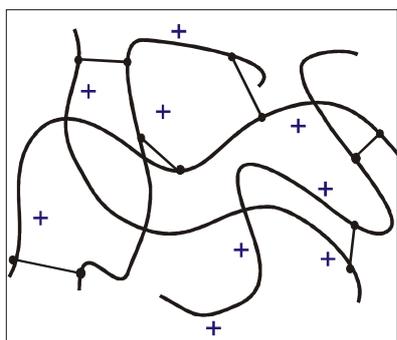


Figura 4a: Representação ilustrativa de cadeias de quitosana interligadas

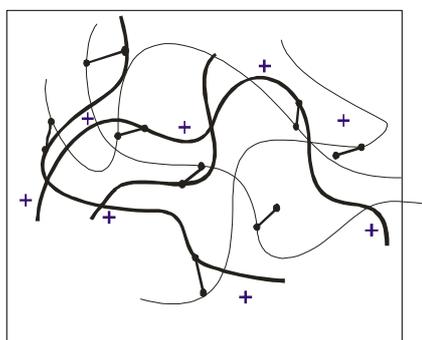


Figura 4b: Representação ilustrativa de cadeias de quitosana interligadas com outro polímero

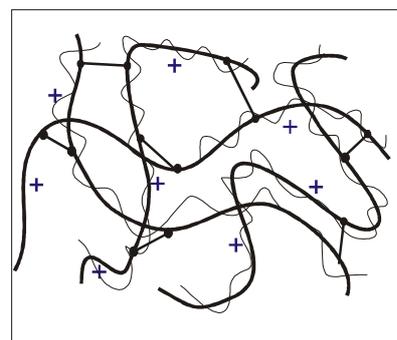


Figura 4c: Representação ilustrativa de cadeias de quitosana interligadas entre si contendo outro polímero

Um hidrogel de quitosana deste tipo é composto por quitosana, interligante e solvente. Os interligantes são moléculas que possuem pelo menos dois grupos funcionais e atuam como pontes entre as cadeias de polímeros. Entre os ligantes mais usados nas formulações de géis de quitosana covalentemente interligados encontram-se os dialdeídos como o glioxal e o glutaraldeído. O grupamento aldeído forma ligações imina covalentes com o grupamento amino da quitosana¹⁹. Interligações covalentes levam à formação de redes porosas rígidas e perenes.

2.2.2. Hidrogéis de quitosana ionicamente interligados (com adição de interligantes):

Sendo a quitosana um polímero policatiônico, reações com íons ou moléculas negativamente carregados (interligantes) podem levar à formação de uma rede por pontes iônicas entre cadeias poliméricas (Figura 5). Para este tipo de sistema, os interligantes mais comuns são os ânions metálicos, o β -glicerol-fosfato e o tripolifosfato²⁰. O β -glicerol-fosfato é o interligante mais usado nestes sistemas, uma vez que a adição deste sal em uma solução de quitosana, permite o ajuste de valor do pH do gel entre 6 e 7^{10,21} sem que ocorra separação de fases durante a preparação.

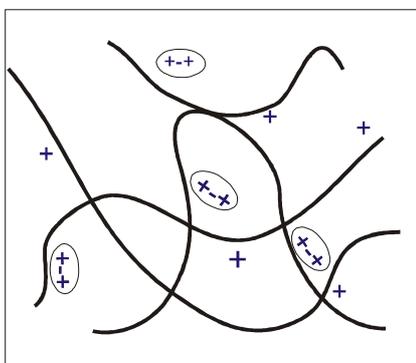


Figura 5: Representação ilustrativa de um hidrogel de quitosana ionicamente interligado

Redes poliméricas porosas e sensíveis a variações de pH são formadas quando os hidrogéis apresentam interações iônicas. Tal fato faz com que, dependendo do pH ao qual o hidrogel é exposto, ocorra a diminuição do número de interligações e repulsão entre as cadeias dos polímeros, facilitando a incorporação de água¹⁶.

2.2.3. Complexos de polieletrólitos (sem adição de interligantes)

Quando dois polieletrólitos de cargas opostas são misturados numa solução aquosa, um complexo polieletrólito altamente hidrofílico é formado por interações eletrostáticas (Figura 6). A união da quitosana com polímeros aniônicos na preparação destes complexos vem sendo estudada. Os polímeros aniônicos de maior utilização neste tipo de sistema são alginatos, carboximetilcelulose, colágeno, xantana, entre outros²².

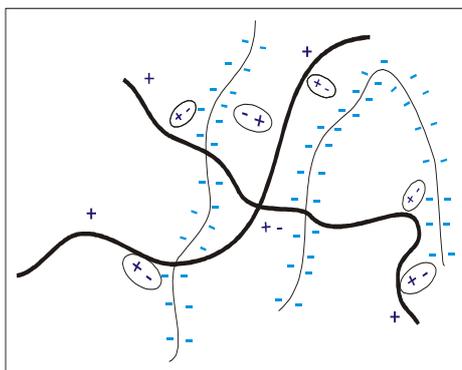


Figura 6: Representação ilustrativa de um hidrogel com formação de complexos de polieletrólitos

Os hidrogéis de quitosana formados pela complexação com outros polieletrólitos são de difícil preparo, uma vez que fatores como pH da solução, temperatura, ordem de mistura, flexibilidade do polímero e grau de desacetilação da quitosana podem influenciar no resultado final²³. Todos estes fatores devem ser levados em consideração no momento do preparo do sistema para que não ocorra precipitação e para que as interações entre as cadeias poliméricas formadas entre os diferentes polímeros do sistema sejam alcançadas com sucesso.

3. Objetivos

3.1. Objetivo geral

- Obtenção de um pseudogel formulado a partir de quitosana e glicerol com características viscosimétricas e de espalhabilidade melhores ou semelhantes a hidrogéis comerciais, contendo nanoelementos.

3.2. Objetivos específicos

- Obtenção de um tampão ácido apropriado para a solubilização eficaz da quitosana;
- Elaboração de uma formulação com proporções convenientes de quitosana/tampão ácido/glicerol;
- Determinação do grau de desacetilação e da massa molecular da quitosana comercial utilizada;
- Incorporação de nanoelementos no pseudogel:
 - Lipossomas de fosfatidilcolina da lecitina de soja
 - Nanoamidos de trigo
 - Cristais líquidos
- Caracterização do diâmetro de partícula dos nanoelementos;
- Determinação das propriedades viscosimétricas e de espalhabilidade dos diferentes sistemas;
- Avaliação da eficácia sensorial de um pseudogel para aplicação cosmeceútica.

4. Materiais e métodos

4.1. Quitosana

4.1.1. Propriedades

A quitina é inerte, insolúvel e possui grupos acetila laterais (Figura 7a). A modificação dos grupos acetila da quitina por N-acetilação origina a quitosana (Figura 7b) a qual é reativa e solúvel em soluções aquosas de ácidos orgânicos e inorgânicos onde os átomos de nitrogênio dos grupos amino são protonados à valores de pH inferiores a 5,5². Neste trabalho foi utilizada quitosana de médio peso molecular, ($M_w \cong 150.000$ g/mol, Aldrich) solubilizada em tampão ácido sob agitação magnética durante aproximadamente vinte minutos. O tampão ácido usado neste trabalho foi obtido através de diferentes testes fim de obter-se um bom solubilizante para a quitosana, com pH adequado para garantir a viscosidade alta do sistema. O pH final deve ser ainda compatível com o da pele, que é em torno de 5²⁴. A formulação deste tampão não será citada neste trabalho pois é parte de um sistema hidrogel de quitosana que está em fase de patenteamento.

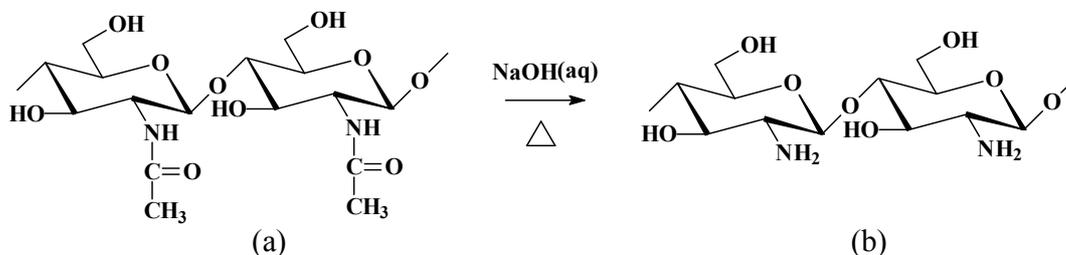


Figura 7: Representação esquemática da reação de obtenção da quitosana a partir da quitina, onde (a) ilustra a quitina e (b) a quitosana.

4.1.2. Determinação da massa molar média da quitosana

Para a determinação da massa molar média da quitosana utilizou-se o método de espalhamento de luz, o qual é um método absoluto para determinação de massa molar ponderal média (M_w) de macromoléculas. Caso as espécies em estudo apresentem comportamento

associativo há possibilidade de formação de agregados macromoleculares, o que dificulta a obtenção e interpretação dos resultados. Para que este problema não ocorra é necessário escolher faixas de concentrações e solventes adequados no processo de diluição do polímero. Para a quitosana, preparam-se soluções aquosas de ácido acético²⁵ ou HCl²⁶ e soluções tampão de acetato de pH em torno de 4,5 e força iônica conhecida²⁷.

A presença de impurezas como contaminantes, tais como poeira, fibras e particulados prejudica as medidas de espalhamento de luz, e por isso as amostras em solução devem ser cuidadosamente filtradas e/ou centrifugadas.

No espalhamento de luz elástico (onde a parte dominante da radiação espalhada possui frequência idêntica à da luz incidente), considera-se apenas a quantidade média da luz espalhada em uma determinada direção, sem levar em conta a modificação ou distribuição de frequências da luz espalhada. Neste caso, tem-se o espalhamento de luz estático (SLS)²⁸ onde mede-se o excesso de intensidade (I) da luz espalhada por uma solução comparada à I de luz espalhada pelo solvente puro. Dados como a M_w podem ser obtidos analisando-se a I da luz espalhada em função do ângulo de observação desta mesma luz. Um dos métodos mais empregados é a relação de Zimm,²⁹ :

$$\frac{Kc}{R_\theta} = \frac{1}{M_w} \left[1 + \frac{16\pi^2 n_o^2}{3\lambda_o^2} \langle R_g^2 \rangle \text{sen}^2\left(\frac{\theta}{2}\right) \right] + 2A_2c \quad (1)$$

Onde K = constante óptica calculada a partir do incremento no índice de refração específico das amostras em solvente ($\delta n/\delta c$) no mesmo comprimento de onda da radiação incidente na amostra; R_θ = razão de Rayleigh dada pela relação entre o excesso de luz espalhada pela amostra em relação à luz espalhada pelo solvente e levando-se em consideração a distância do volume de espalhamento até o detector; M_w = massa molar média; n_o = índice de refração do solvente; λ_o = comprimento de onda do feixe de luz incidente; R_g = raio de giro; θ = ângulo de medida da luz espalhada em relação ao feixe de luz incidente e A_2 = segundo coeficiente virial.

A intensidade média da luz espalhada pelas macromoléculas em soluções de diferentes concentrações a diferentes ângulos de espalhamento, extrapolada a $\theta \rightarrow 0$ e $c \rightarrow 0$, fornece o valor absoluto da M_w , bem como R_g , através do gráfico de Zimm.

Neste trabalho foram preparadas oito soluções de quitosana (0,1 a 1,5 mg/mL) por dissolução em 10 mL de solução tampão de acetato de sódio (Aldrich) 0,02 M / ácido acético (Merck) 0,02 M (pH 4,5) e 0,1 M NaCl (Nuclear) sob agitação por 16 h e filtração (0,45 μ m) para cubetas ópticas livres de poeira..

O experimento foi feito utilizando os ângulos de observação da luz espalhada de 35°, 40°, 45°, 60°, 75°, 90°, 95°, 105°, 110°, 120° e 135° para cada amostra. A I de espalhamento de uma amostra de tolueno foi usada como I padrão. Para o cálculo da constante óptica K, o incremento no índice de refração foi obtido refractometricamente (Brookhaven Instruments BI-DNDCW) para as mesmas concentrações a 633 nm como $\delta n/\delta c = 0.1980 \text{ mL/g}$.

4.1.3. Determinação do grau de desacetilação (GD) por RMN de ^1H

O processo de obtenção da quitosana através da quitina pode ocorrer com variações das condições reacionais, o que influencia nas características do produto final. A principal característica afetada é o grau de desacetilação do polímero, ou seja, a proporção de grupos acetila que são substituídos.

O GD da quitosana tem sido determinado por técnicas como potenciometria e condutometria ou por métodos espectroscópicos como UV, IV e RMN.² O fato da quitosana ser hidrofílica torna algumas técnicas mais difíceis de serem executadas, uma vez que a absorção de água pelo polímero pode afetar os resultados obtidos³⁰.

O método de RMN de ^1H foi escolhido neste trabalho devido a sua simplicidade, sem que haja a necessidade de preparar uma curva de calibração ou utilizar amostras de alta pureza.

Os espectros de RMN de ^1H foram obtidos em um espectrômetro *Variam-INOVA* 300MHz e obtidos em triplicata. Os mesmos foram obtidos baseados no procedimento de Signini e Campana Filho³². Neste trabalho, aproximadamente 10 mg de quitosana comercial foram solubilizados em 1 mL de D₂O. Posteriormente, adicionou-se gotas de HCl concentrado para potencializar a solubilização da quitosana. A amostra foi acondicionada em tubos de 5 mm de diâmetro e os espectros RMN de ^1H foram obtidos a 22°C.

4.2. Nanovesículas lipossômicas

As nanovesículas lipossômicas utilizadas como nanoelementos foram preparadas pelo método da evaporação em fase reversa (LFC)³⁴. É considerado nanoestrutura na área farmacêutica estruturas com tamanho igual ou inferior a 100 microns.. Para a preparação de LFCs, uma porção de 60 mg de FC de lecitina de soja 99% em pó (Purex) foi dissolvida em 10 mL de acetato de etila (Merck). Posteriormente, duzentos µL de água (MilliQ) foram adicionados à solução, que em seguida foi submetida ao ultrassom (2 min) fornecendo dispersões opalescentes e homogêneas de micelas reversas (MR). O solvente orgânico foi evaporado em evaporador rotatório a 25 - 30° C sob vácuo, formando um organogel que reverteu em nanovesículas lipossômicas pela adição de 5 mL de água e agitação manual.

O diâmetro das nanovesículas lipossômicas foi determinado através de espalhamento de luz dinâmico, em triplicata, onde a média dos diâmetros encontrada foi de $329,4 \pm 5,3$ nm.

4.3. Nanoamidos de trigo

Os nanoamidos[®] de trigo utilizados como nanoelemento foram preparados por lixiviação alcalina do amido de trigo obtido da empresa Solae do Brasil. O processo de obtenção dura seis semanas e ao final são obtidos nanoamidos semi-cristalinos (portanto conservando as mesmas características do grânulo de amido original) com diâmetros médios em torno de $674\text{nm} \pm 108$, conforme determinado por espalhamento de luz dinâmico, em triplicata.

4.4. Cristais líquidos

Os cristais líquidos utilizados neste trabalho como nanoelementos foram sintetizados no grupo do Prof. Aloir Merlo, do Instituto de Química da UFRGS. A estrutura química dos mesmos está representada na Figura 10. Trata-se de moléculas com dois grupos carboxílicos nas extremidades, os quais em meio ácido apresentarão dissociação, favorecendo a interação com o pseudogel de quitosana, mais especificamente com os seus grupos amino protonados.

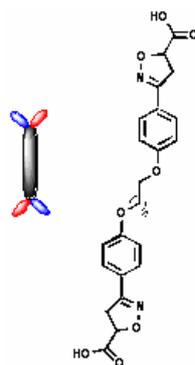


Figura 8: Representação esquemática (esquerda) e molecular dos cristais líquidos $((C_{10}H_8NO_3)_n)$.

4.5. Pseudogel de Quitosana

Os sistemas sol-gel, que aqui denominamos pseudogel, em especial os hidrogéis, são alvo de estudos de aplicabilidade. Os hidrogéis de quitosana, principalmente, mostram-se de ampla utilização devido às características do polímero bem como sua abundância.

O sistema pseudogel proposto neste trabalho, constitui-se de uma mistura do polímero quitosana com o glicerol em temperatura ambiente, em condição específica de pH, no qual o sistema torna-se viscoso. Isto ocorre devido às diferentes interações intra e intermoleculares que ocorrem entre os diferentes constituintes.

O grupamento amino do polímero é protonado em meio ácido, tornando maior o poder catiônico da quitosana, e com isso, há a possibilidade de interações eletrostáticas entre o sítio catiônico da quitosana com os grupos hidroxila do glicerol, bem como interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio entre os diferentes constituintes^{18,21}. O pseudogel proposto neste trabalho constitui-se, portanto de um pseudo-hidrogel, o qual uma vez obtido, é estabilizado principalmente através das ligações de hidrogênio.

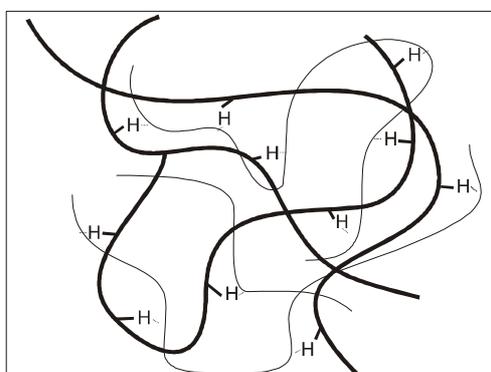


Figura 9: Ilustração da organização entre as moléculas de quitosana (linha escura) e glicerol (linha clara) no hidrogel formado. O glicerol está representado através de uma linha contínua, que significa uma grande concentração destas moléculas no meio.

4.5.1. Preparação do Pseudogel de Quitosana

A quitosana é pesada e solubilizada em tampão ácido (fase aquosa) sob agitação magnética, na proporção de aproximadamente 1,5% em massa. Deste processo origina-se a protonação dos grupos amino do polímero e, conseqüentemente, sua solubilização. Posteriormente, o glicerol é adicionado lentamente, na proporção de aproximadamente 20% em volume, e homogeneizado por agitação manual (Figura 10). Após, a amostra é analisada por viscosimetria, ao longo de 10 dias, conforme descrito em 4.5.2.1. Para análises viscosimétricas, o volume necessário para as medidas é de 600 mL como descrito no manual do aparelho.

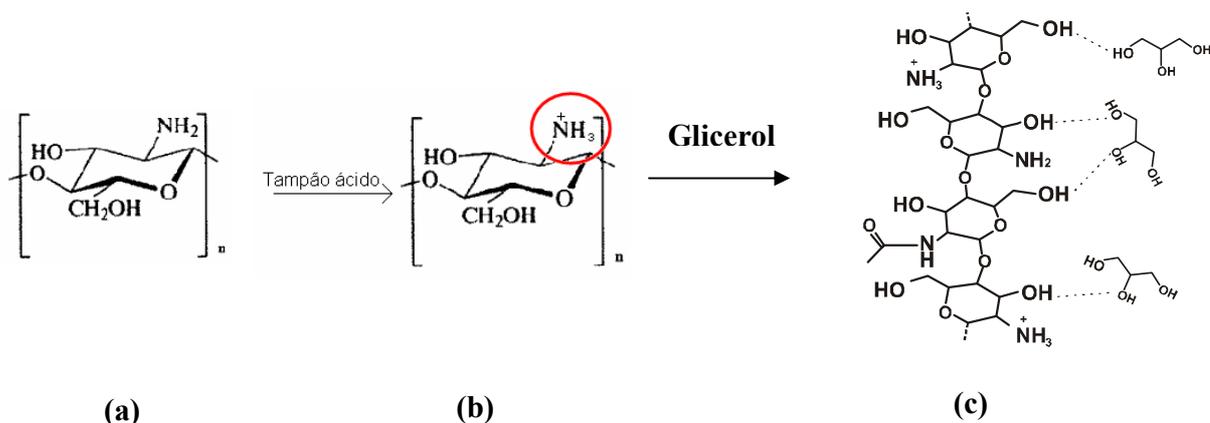


Figura 10: (a) monômero da quitosana; (b) monômero protonado com adição da solução tampão ácida e (c) estrutura proposta das ligações de hidrogênio entre as unidades monoméricas da quitosana e o glicerol.

A composição ideal do pseudogel foi obtida após inúmeras tentativas de composição, onde a proporção quitosana/glicerol era variada, na presença de um tampão ácido com pH adequado. O tampão em questão deveria ser eficaz na solubilização e potencialização de algumas das características da quitosana, bem como da base final obtida.

A fim de testar algumas aplicabilidades do pseudogel, foram preparados pseudogéis de quitosana com diferentes constituintes. O pseudogel foi denominado sistema 1 (S1); o sistema 2 (S2) corresponde ao pseudogel contendo lipossomas, o sistema 3 (S3) corresponde ao pseudogel contendo nanoamidos de trigo e o sistema 4 (S4) corresponde ao pseudogel contendo cristais líquidos.

Todos os nanoelementos (lipossomas, nanoamidos e cristais líquidos) são incorporados ao pseudogel na fase aquosa, durante a solubilização da quitosana, na proporção de até 1%. A concentração dos nanoelementos é determinada de acordo com o seu potencial de uso. Por exemplo, as vesículas lipossômicas foram incorporadas em uma concentração que corresponde àquela necessária para a liberação de um ativo cosmético do tipo protetor solar (melatonina)³⁵.

Os lipossomas presentes em S2 bem como os nanoamidos em S3 não interagem com as cadeias poliméricas do meio, apenas estão presentes na composição (Figura 11a). Entretanto, para o sistema S4, há interações entre as unidades monoméricas protonadas da quitosana e os cristais líquidos ionizados (Figura 11b).

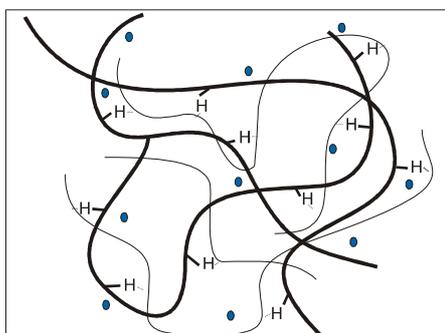


Figura 11a: Representação ilustrativa dos sistemas S2 e S3

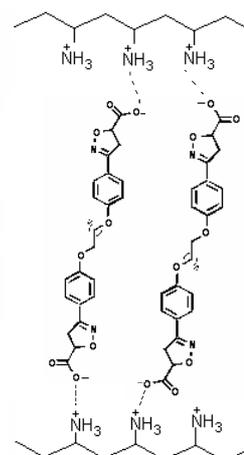


Figura 11b: Representação ilustrativa das interações existentes no sistema S4

4.5.2. Caracterização dos Pseudogéis de Quitosana

4.5.2.1. Viscosimetria

As medidas viscosimétricas foram feitas com o equipamento Viscometer Brookfield DV-II+Pro, utilizando-se o *spindle* LV4 com rampas de variação de velocidade, durante 10 dias

consecutivos. A escolha do *spindle* foi feita com base nas orientações de uso do equipamento, onde está indicado que *spindles* cilíndricos são os mais apropriados para amostras de maior viscosidade.

Com a amostra dos pseudogéis em um béquer de 600mL, o *spindle* é conectado ao viscosímetro, após o mesmo é imerso no pseudogel e o sistema é deixado em repouso por aproximadamente 20 minutos a fim de evitar-se a influência da tensão de cisalhamento no sistema.

As velocidades de rotação do *spindle* foram selecionadas com base em determinações preliminares. O método escolhido para a determinação da viscosidade das amostras neste trabalho consiste em um aumento de velocidade de 5 rpm a cada 60 segundos, iniciando-se em 5 rpm, até atingir 80 rpm. As primeiras quinze medidas foram denominadas “rampa de ida”. Ao alcançar 80 rpm a velocidade decresce 5 rpm a cada 60 segundos. Estas catorze medidas foram denominadas “rampa de volta”. Com o aparelho utilizado é possível obter o torque, o que permite calcular a tensão de cisalhamento e a taxa de cisalhamento através das equações (2) e (3).

Além das medidas de viscosidade, a avaliação do comportamento reológico do pseudogel também foi realizada analisando-se a tensão de cisalhamento do fluído (τ) e a taxa de cisalhamento (γ), através de expressões que levam em questão a velocidade angular do *spindle* e o torque gerado pelo instrumento. A tensão de cisalhamento (τ), onde a unidade é dynes/cm² (10⁻¹Pa.s), é dada por:

$$\tau = \frac{M}{2 \pi R_b^2 L} \quad (2)$$

onde M = torque gerado pelo sistema; R_b = raio do *spinde* (cm); L = comprimento efetivo do *spindle* (cm).

A determinação da taxa de cisalhamento (γ) foi estabelecida pela equação 3 e tem como unidade s⁻¹:

$$\gamma = \frac{2 \omega R_c^2 R_b^2}{x^2 (R_c^2 - R_b^2)} \quad (3)$$

onde ω = velocidade angular do *spindle* (rad/s); R_c = raio do becker usado na medida (cm); R_b = raio do *spindle* (cm); x = raio no qual a taxa de cisalhamento esta sendo calculada.

4.5.2.2. Microscopias óptica e eletrônica

Lamínulas contendo a amostra de pseudogel/cristal líquido foram examinadas à temperatura ambiente, através de um microscópio óptico BX4-Olympus, com aumento de 10x e 40x. Os resultados foram avaliados relativamente às propriedades birrefringentes do material.

Para a Microscopia Eletrônica de Varredura foi utilizado um microscópio Hitachi TM-1000 tabletop a baixo vácuo. Os aumentos utilizados foram de 100 e 500 vezes.

4.5.2.3. Espalhamento de luz

O diâmetro das nanovesículas lipossômicas, bem como dos nanoamidos (antes e após a incorporação do pseudogel) foi determinado por Espalhamento de Luz Dinâmico a um ângulo de 90° com a utilização do Espectrofotômetro de Espalhamento de Luz Brookhaven Instruments 9000. As medidas foram feitas em triplicatas em cubetas livre de pó.

4.5.2.4. Espalhabilidade

Para a determinação da espalhabilidade dos pseudogéis, foi empregada a metodologia proposta por Münzel e colaboradores³⁶ (1959), modificada por Knorst³⁷ em 1991.

Uma placa-molde circular de vidro (diâmetro de 20 cm e espessura de 0,2 cm), com orifício central de 1,2 cm de diâmetro, foi colocada sobre uma placa suporte de vidro (20 cm x 20 cm). Sob essas placas, posicionou-se uma folha de papel milimetrado e uma fonte luminosa. A amostra foi introduzida no orifício da placa e a superfície nivelada com espátula a fim de retirar o excesso. Após, a placa-molde foi cuidadosamente retirada na vertical. Sobre a amostra foi colocada uma placa de vidro de peso conhecido. Decorrido um minuto, foram anotados os diâmetros atingidos pelo gel, através da medição dos mesmos em duas direções opostas, com auxílio da escala presente no papel milimetrado. Posteriormente calculou-se o diâmetro médio. Este procedimento foi repetido acrescentando-se sucessivas outras placas de vidro de pesos conhecidos, em intervalos de um minuto, registrando-se após cada determinação a superfície abrangida pela amostra. As medidas foram feitas em triplicatas a fim de diminuir o desvio padrão.

A espalhabilidade (E_i), determinada a $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$, foi calculada através da equação:

$$Ei = \frac{d^2\pi}{4} \quad (4)$$

Onde Ei é a espalhabilidade da amostra para um determinado peso i (mm^2) e d corresponde ao diâmetro médio da região espalhada (mm).

Os valores da espalhabilidade em função da massa de carga adicionada foram graficados e correspondem à média das medidas. A espalhabilidade máxima foi considerada como sendo o ponto no qual a adição de massa não ocasionou alterações significativas nos valores de espalhabilidade.

4.5.2.5. Avaliação sensorial

Foi disponibilizado um recipiente de 10 mL contendo uma formulação cosmecêutica (pseudogel) a um público de 20 pessoas as quais deveriam experimentar o produto levando em consideração que a formulação era direcionada a pessoas de pele seca. Foi solicitado que respondessem à seguinte pergunta:

“Após utilizar o gel, você diria que em relação aos seus produtos de consumo usuais ele é:”

Péssimo Ruim Regular Bom Ótimo

5. Resultados e discussão

5.1. Quitosana

5.1.1. Determinação da massa molar média da quitosana

Através do espalhamento de luz estático foi possível medir a intensidade média de luz espalhada pelas macromoléculas em soluções de diferentes concentrações a distintos ângulos. Pela extrapolação do ângulo a zero ($\theta \rightarrow 0$) e da concentração a zero ($c \rightarrow 0$), obtemos através do gráfico de Zimm o valor absoluto da M_w , bem como o R_g distintas concentrações

Os resultados obtidos pelo gráfico de Zimm (Figura 8) forneceram $M_w = 2,74 \cdot 10^5$ g/mol ($\pm 7,8\%$ para concentração e $\pm 37,4\%$ para ângulo), $R_g = 84,1$ nm e segundo coeficiente virial $A_2 = 1,54 \cdot 10^{-3}$ cm³.mol/g², indicando que a quitosana apresenta o comportamento de um polieletrólito do tipo bastão³⁰ com boa interação com o solvente (solução tampão).

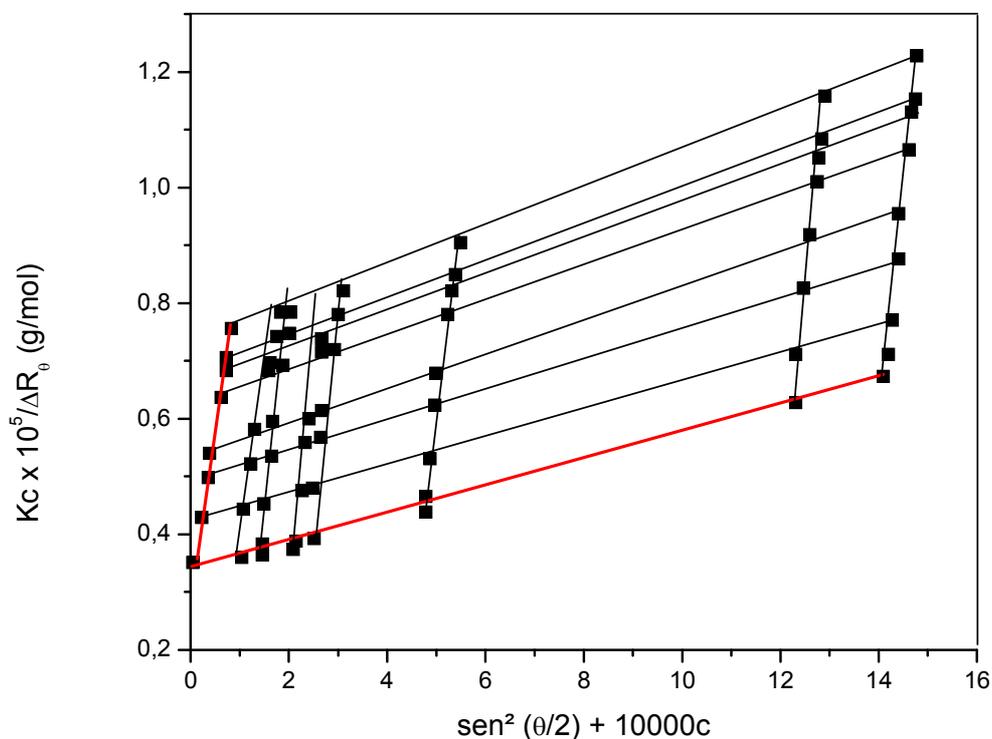


Figura 12: Gráfico de Zimm para a quitosana em solução tampão.

5.1.2. Determinação do grau de desacetilação

Um espectro de RMN de ^1H típico da quitosana está representado na Figura 13. O GD médio da amostra investigada foi obtido utilizando-se a área do pico na região de 2 ppm atribuídos aos núcleos de hidrogênio da metila do grupo acetamido (ACH_3) e a área do pico próximo a 3,2 ppm atribuído ao núcleo de hidrogênio na posição 2 do anel de glicosamino (AH_2) (Figura 13)³³.

$$\text{GA (\%)} = \left(\frac{\text{ACH}_3}{3 \text{ AH}_2} \right) \times 100 \quad (5)$$

Com a Equação (2), obteve-se o grau de acetilação (GA), sendo que para encontrarmos GD, GA foi subtraído de 100. Para a amostra comercial de quitosana utilizada neste trabalho, o GD obtido foi de $72\% \pm 7$, como resultado médio de uma análise em triplicata.

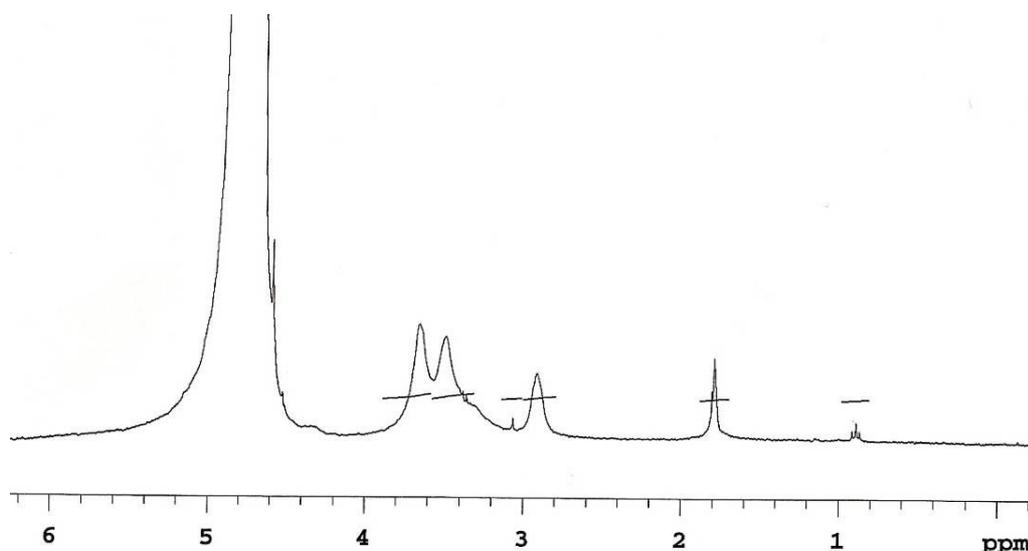


Figura 13: Espectro de RMN ^1H (D_2O , 300 MHz, ppm) da amostra de quitosana comercial de média massa molecular.

A escolha da relação de áreas representadas pela Equação 2 deve-se ao fato de que as áreas relativas a núcleos dos grupos metila presentes no grupo acetamido e ao núcleo na posição 2 do anel de glicosamino, estão relativamente livres das influências do pico de HOD ($\delta = 4,8$ ppm)³³.

5.2. Viscosimetria

A viscosidade é a medida da fricção interna de um fluido, a qual torna-se aparente pela existência de movimento entre diferentes camadas do fluido. A força necessária para provocar este movimento recebe o nome de cisalhamento. Quanto maior for a viscosidade do fluido, maior será a força de cisalhamento.

A viscosidade pode ser definida pela força de cisalhamento, através da equação abaixo:

$$\eta = \tau / \gamma, \quad (6)$$

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

Relacionando-se tensão de cisalhamento e taxa de cisalhamento é possível definir o tipo de fluido em movimento. Para fluidos Newtonianos (Figura 14.a), a relação entre estes dois parâmetros origina uma reta com origem em $x = 0, y = 0$. Neste caso a relação entre viscosidade e taxa de cisalhamento origina uma reta de valor constante (Figura 14.b).

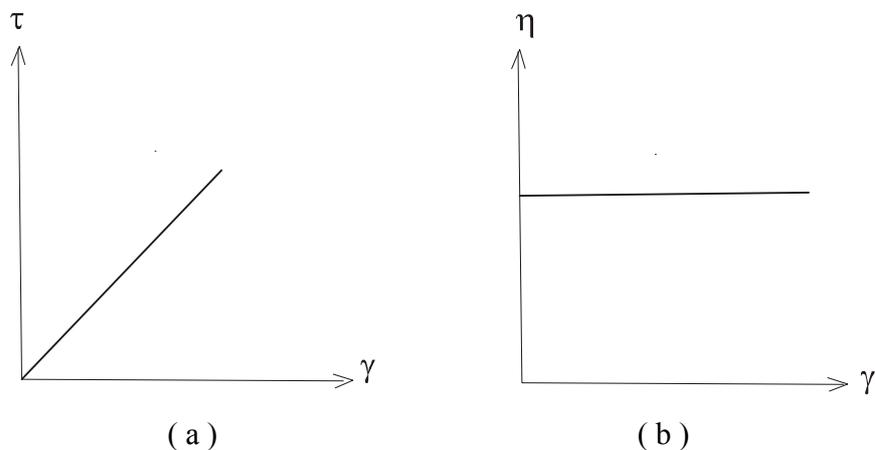


Figura 14: Gráficos representativos de fluidos Newtonianos, onde (a) representa a relação linear entre tensão de cisalhamento e taxa de cisalhamento e (b) a relação entre viscosidade e taxa de cisalhamento, onde a viscosidade (η) se mantém constante a medida que aumenta a taxa de cisalhamento.

Entretanto, se a curva obtida não tiver caráter linear, o fluido é do tipo não-Newtoniano. Ainda dentro desta categoria podemos classifica-los como: i) pseudoplástico (Figura 15), no qual a viscosidade diminui com aumento da taxa de cisalhamento; ii) plástico (Figura 16), onde o fluido

se comporta como sólido sob condições estáticas; e iii) dilatante (Figuras 17), onde a viscosidade aumenta com a taxa de cisalhamento.

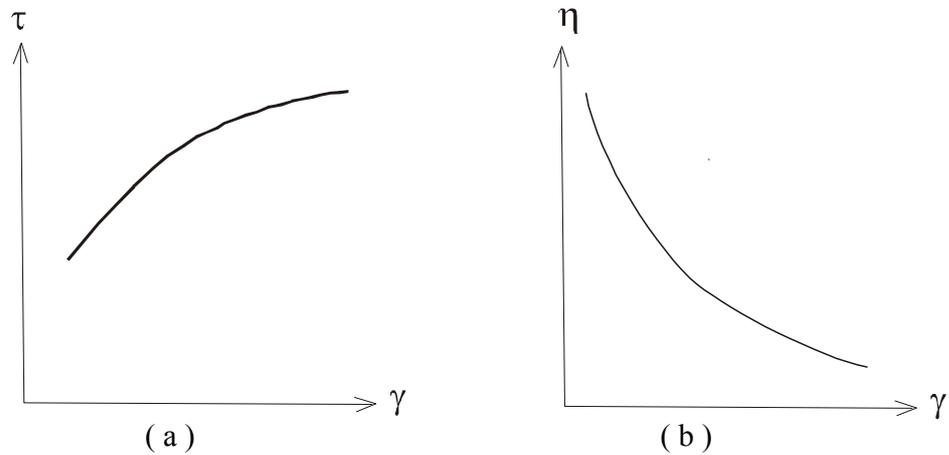


Figura 15: Gráficos representativos de fluidos não-Newtonianos pseudoplásticos, caracterizados pela relação não linear entre tensão de cisalhamento (τ) e a taxa de cisalhamento (γ), onde τ aumenta com o aumento de γ (a) e pela diminuição da viscosidade com aumento da taxa de cisalhamento (b).

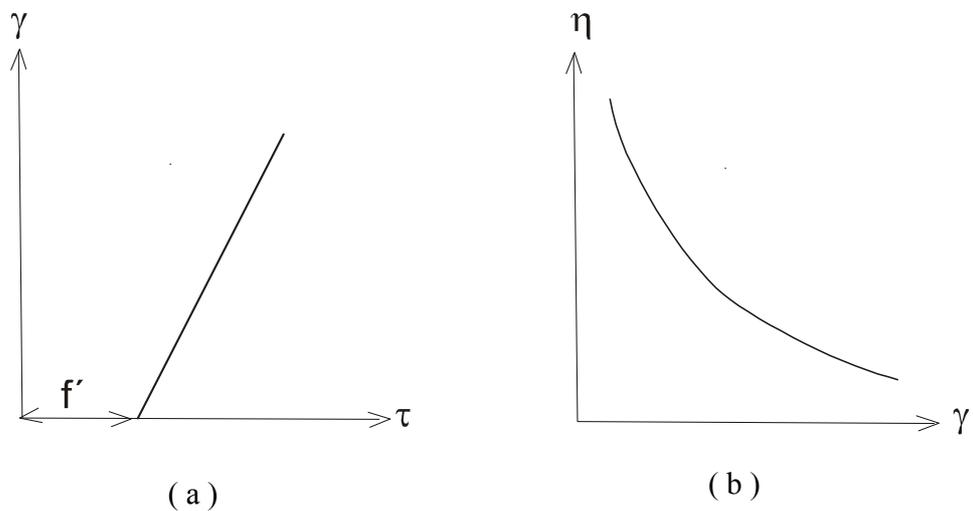


Figura 16: Gráficos representativos de fluidos não-Newtonianos plásticos. (a) aplicação de tensão antes de que qualquer fluxo seja induzido(f'). (b) Diminuição da viscosidade η em função da taxa de cisalhamento γ .

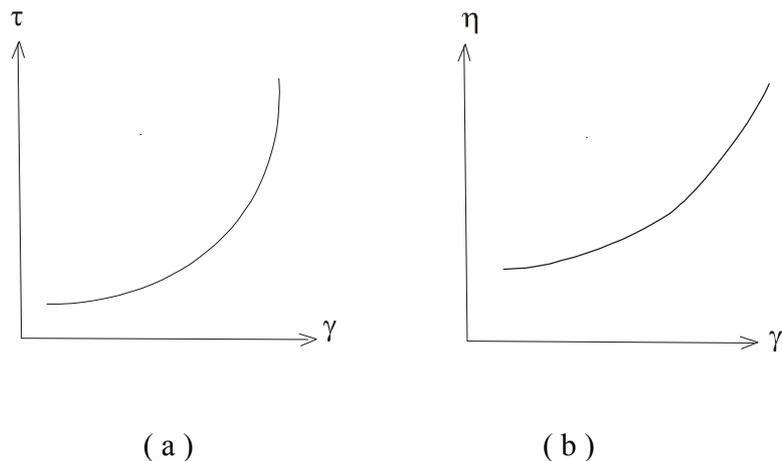


Figura 17: Gráficos representativos de fluidos não-Newtonianos dilatantes, caracterizados pela relação não linear entre tensão de cisalhamento e a taxa de cisalhamento, onde τ (a) e η (b) aumentam exponencialmente com o aumento da taxa de cisalhamento γ .

Para sistemas cosmeceúticos a viscosidade é o fator determinante para caracterizar a estabilidade do sistema e sua aplicabilidade. A busca por sistemas viscosos do tipo gel dá-se pelo fato de que são mais fáceis de preparar do que sistemas emulsionados, os quais ainda são de maior uso nas bases cosméticas e cosmeceúticas.

As análises viscosimétricas foram realizadas durante dez dias consecutivos a fim de observar-se o comportamento do pseudogel desde a sua preparação até o momento em que adquire estabilidade estrutural (não apresenta mais alteração significativa na viscosidade). A estabilidade dá-se no momento em que a solução adquire o caráter pseudogel, e a viscosidade torna-se constante em função do tempo³⁸.

A partir das médias das viscosidades medidas a cada dia, foram construídos gráficos relacionando a média das viscosidades em função do dia de medida. O sistema 1 (S1) corresponde ao pseudogel puro (Figura 18), o sistema 2 (S2) corresponde ao pseudogel contendo lipossomas (Figura 18), o sistema 3 (S3) corresponde ao pseudogel contendo nanoamidos de trigo (Figura 19) e o sistema 4 (S4) correspondo ao pseudogel contendo cristais líquidos (Figura 20).

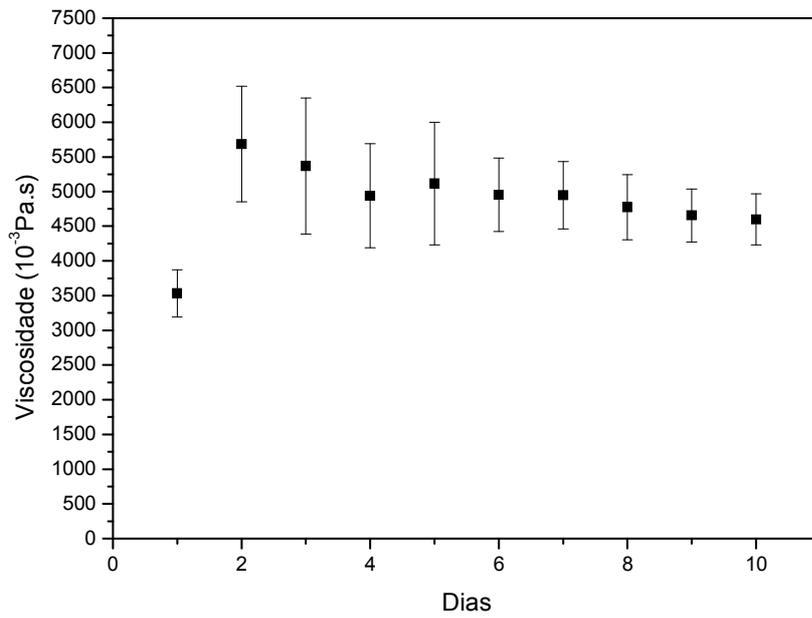


Figura 18: Médias das viscosidades do pseudogel puro, S1 (20 °C ± 0,35).

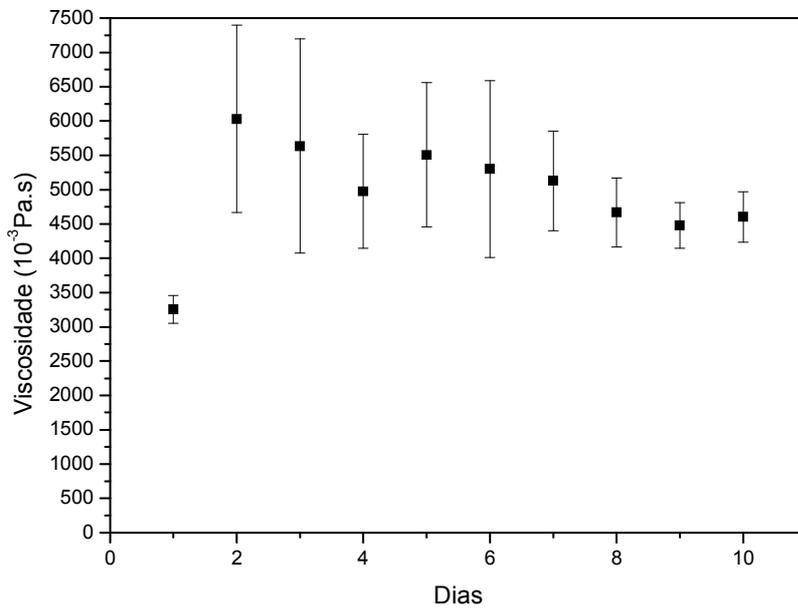


Figura 19: Médias das viscosidades do pseudogel contendo vesículas lipossômicas, S2 (20 °C ± 0,35).

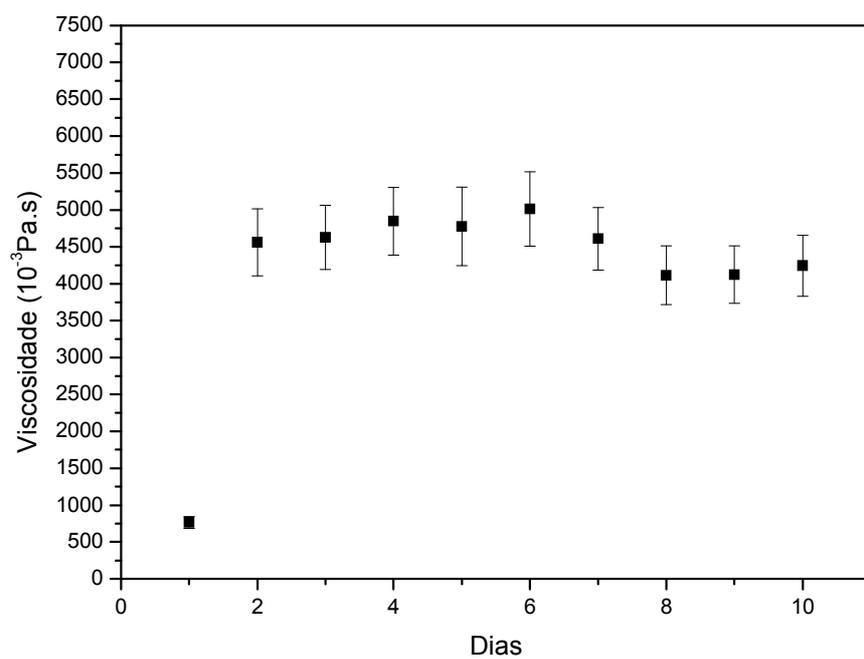


Figura 20: Médias das viscosidades do pseudogel contendo nanoamidos, S3 (23 °C± 0,5).

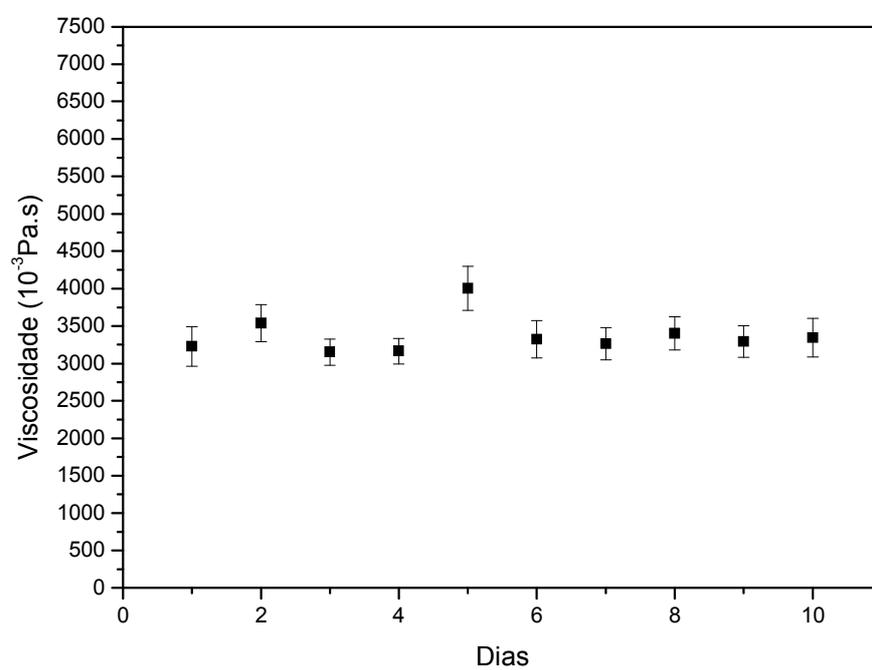


Figura 21: Média das viscosidades do pseudogel contendo cristais líquidos, S4 (23 °C± 0,5)

Os gráficos das medidas referentes a cada dia, onde as coordenadas são velocidade (rpm) e viscosidade (10^{-3}Pa.s), encontram-se em ANEXO enquanto que a Tabela II traz a viscosidade média de cada sistema por dia de medida.

Através da elaboração dos gráficos é possível entender o comportamento dos sistemas até a estabilização da viscosidade do pseudogel, seja ele puro ou com nanoelementos. Esta estabilização de viscosidade está diretamente relacionada com a estabilização dos sistemas em estudo. Consideramos que a estabilidade do sistema foi atingida quando os valores das medidas da viscosidade não sofrem grandes oscilações, confirmados pela diminuição do valor do desvio padrão para aquela medida. Ou seja, estabelecemos o tempo que o pseudogel leva para se estabilizar através de sucessivas medidas de viscosidade. A partir da medida na qual as viscosidades não sofrem altas variações e o desvio padrão para aquele valor de viscosidade torna-se menor, então neste ponto, é determinado o dia em que o pseudogel torna-se estável. O perfil encontrado dos gráficos segue um mesmo modelo, onde a viscosidade aumenta à medida que a velocidade de rotação proporcionada ao sistema diminui.

Tabela II: Média das viscosidades medidas diariamente dos sistemas estudados

Medida	Viscosidade (mPa.s)			
	S1	S2	S3	S4
1	3533 ± 343	3253 ± 201	766,02 ± 80,7	3280 ± 262
2	5686 ± 832	6032 ± 1365	4560 ± 456	3538 ± 246
3	5370 ± 892	5635 ± 1560	4628 ± 434	3153 ± 175
4	4949 ± 751	4976 ± 829	4845 ± 459	3165 ± 170
5	5116 ± 883	5506 ± 1053	5037 ± 474	4006 ± 295
6	4954 ± 530	5301 ± 1290	5013 ± 502	3322 ± 249
7	4948 ± 485	5127 ± 723	4610 ± 423	3263 ± 214
8	4774 ± 466	4669 ± 503	4124 ± 390	3403 ± 224
9	4657 ± 381	4480 ± 330	4243 ± 415	3293 ± 209
10	4600 ± 367	4601 ± 367	4776 ± 533	3344 ± 255

Ao analisarmos o gráfico referente ao sistema S1 (Figura 18) visualizamos que a viscosidade a partir do oitavo dia de medida começa a ter pequenas variações, bem com seu desvio padrão torna-se menor. Podemos então definir que a estabilização deste sistema é dada no nono dia, pois nos dias anteriores tanto a viscosidade do sistema como os desvios padrões para cada valor referente a viscosidade média da medida realizada sofre grandes alterações.

A semelhança entre os perfis dos gráficos dos sistemas S1 e S2 indica que a adição de vesículas lipossômicas não é determinante para a estabilização do pseudogel. Entretanto a análise do gráfico do sistema S2 (Figura 19) possibilita estabelecer ao nono dia a estabilização do sistema, devido a menores variações de valores viscosidade e desvios padrões por medida, igualmente ao sistema S1.

A adição dos lipossomas levou a uma variação discreta na viscosidade média do sistema quando comparado aos demais. Comparando-se aos demais sistemas, a viscosidade média do sistema S2 é superior, como mostra a Tabela III a qual relaciona os valores de viscosidade média dos sistemas. É importante salientar que o sistema S2 foi o que atingiu a maior viscosidade durante o processo de estabilização, o valor de $6032 \text{ mPa.s} \pm 1365$ (Tabela III). Este valor foi obtido ao segundo dia de medida onde, tanto para o sistema S1 e S2, os maiores valores médios de viscosidade foram encontrados. Os desvios padrões nos primeiros dias de medida para o sistema S2 também foram relativamente superiores em comparação aos demais sistemas. Esta grande variação ocorre devido à estrutura da vesícula lipossômica. Sua estrutura não possui rigidez e por isso tende-se a adaptar ao meio, sofrendo agregações das cadeias poliméricas da quitosana presente em sua estrutura³⁹.

Já o pseudogel com nanoamidos (S3) apresentou a menor viscosidade inicial entre todos os sistemas. Durante o processo de preparação do sistema S3 houve uma leve opacificação que atribuímos aos nanoamidos, os quais correspondem a grânulos com estrutura mais rígida do que os nanolipossomas. Entretanto, a viscosidade deste sistema não apresentou grandes variações e, conseqüentemente, desvios gerados pelas médias das viscosidades quando comparados aos outros sistemas. Tal fato nos permitiu caracterizá-lo com um pseudogel estável a temperatura ambiente. Sua estabilização foi estabelecida ainda nas primeiras medidas, entre o segundo e quarto dia de medida.

Os nanoamidos foram escolhidos para este trabalho devido à sua potencial aplicação como encapsuladores de fragrâncias e corantes na indústria cosmética, bem como de ativos na área de fármacos, tal como já ocorre com amidos naturais⁴⁰.

O sistema que é composto pelo pseudogel contendo cristais líquidos (S4) apresentou a menor viscosidade média entre os sistemas estudados. O comportamento do sistema S4 foi o mais distinto em relação à curva de viscosidade quando comparado aos demais sistemas. O gráfico de viscosidades deste sistema (Figura 21) mostra que houve uma certa linearidade dos valores de viscosidade ao longo das medidas viscosimétricas, diferentemente dos outros sistemas, os quais apresentaram uma variação bastante significativa entre as viscosidades obtidas entre o primeiro e segundo dia de medida. Tal fato ocorre devido à homogeneidade molecular do sistema S4, no qual as interações entre a quitosana e o glicerol, que ocorrem ao longo do tempo no sistema S1, são minimizadas. Em substituição à interação em S1, no sistema S4 ocorrem interações do tipo ligações de hidrogênio, entre o cristal líquido e a quitosana. Desta forma, explica-se também a menor viscosidade observada ao longo dos experimentos para o sistema S4, quando comparado aos outros sistemas investigados. A viscosidade média do sistema S4 é inclusive inferior à viscosidade média de um hidrogel comercial (Carbopol®) o qual possui uma viscosidade de $3994 \pm 245,2$ mPa.s³⁸ como esta exposto na Tabela III.

Com base nestes resultados, podemos sugerir que o pseudogel proposto neste trabalho pode vir a ser uma opção para a substituição de polímeros comerciais, como o gel de Carbopol® em formulações cosmeceúticas baseadas em hidrogéis.

Tabela III: Média das viscosidades dos sistemas estudados e do hidrogel comercial

Amostra	Viscosidade (mPa.s)
S1	4886,4
S2	4958
S3	4247
S4	3376,6
Carbopol®	3994

Para definirmos a qual classe de fluido o pseudogel pertence é necessário relacionar graficamente os valores de tensão de cisalhamento (τ) e taxa de cisalhamento (γ).

Através das equações (3) e (4) determinamos os valores das tensões de cisalhamento e taxa de cisalhamento, respectivamente, para cada medida de viscosidade. A partir daí são elaboradas representações gráficas onde temos a tensão de cisalhamento (τ) em função taxa de cisalhamento γ em rampas determinadas para a ida e para a volta. Para esta determinação utilizou-se apenas os valores referentes ao pseudogel puro, sistema S1, uma vez que a base pseudogleificada é a mesma para todos os sistemas, o que define que os sistemas em estudo pertencem ao mesmo tipo de fluido.

A fim de comparações e definições, foram utilizadas apenas os valores referentes a primeira (Figura 22) e a última (Figura 23) medida viscosimétrica.

A análise dos comportamentos das medidas averiguadas mostra que ambas seguiram um mesmo perfil gráfico, onde há um decréscimo na viscosidade à medida que a taxa de cisalhamento aumenta devido ao aumento da velocidade de rotação proporcionada ao sistema conforme mostrado anteriormente na Figura 15a. Com base nestes gráficos pode-se caracterizar os pseudogéis de quitosana preparados neste trabalho como fluidos pseudoplásticos não-Newtonianos.

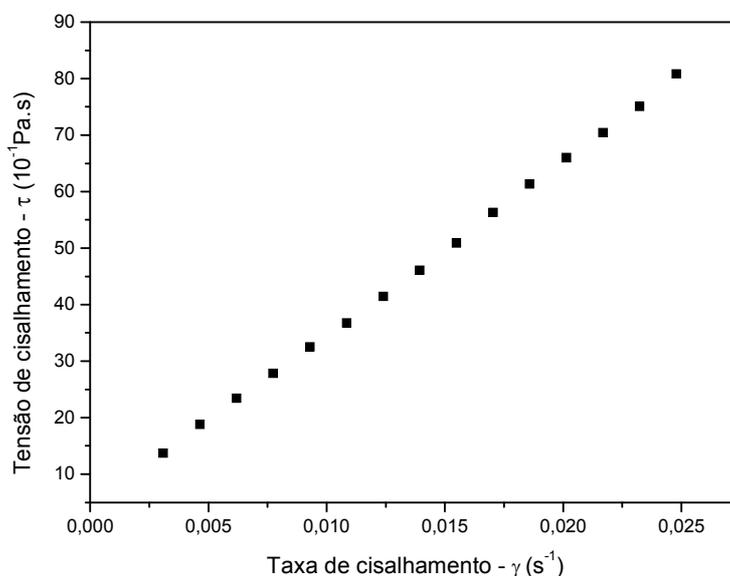


Figura 22: Tensão de cisalhamento (τ) em função da taxa de cisalhamento (γ) referente a primeira medida de viscosidade do pseudogel puro (S1).

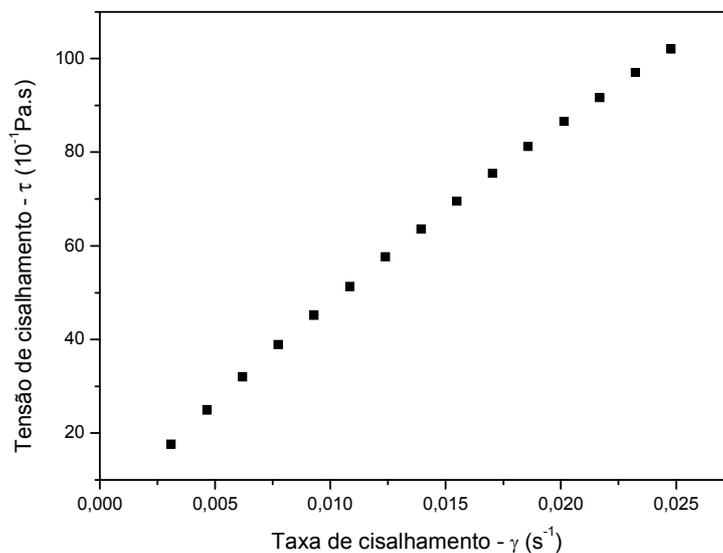


Figura 23: Gráfico da tensão de cisalhamento (τ) em função da taxa de cisalhamento (γ) referente a décima medida de viscosidade do pseudogel puro (S1).

5.3. Microscopia óptica e eletrônica

As figuras 24 e 25 representam micrografias obtidas por microscopia óptica para as vesículas lipossômicas e os nanoamidos, respectivamente, antes da incorporação ao pseudogel.

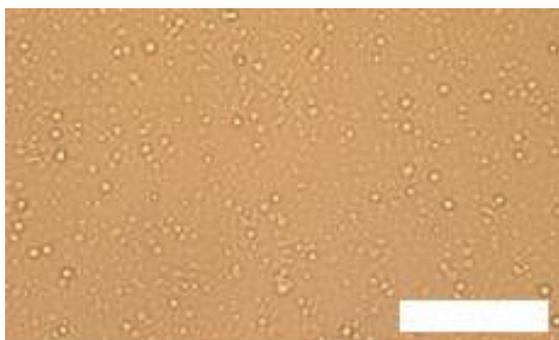


Figura 24: Vesículas lipossômicas, observadas por microscopia óptica, onde a barra corresponde a 10 microns antes da incorporação ao pseudogel.

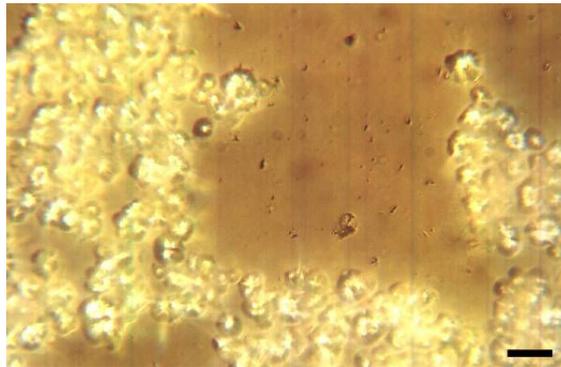


Figura 25: Nanoamidos de trigo ao vigésimo quinto dia de tratamento, observados por microscopia óptica, onde a barra corresponde a 15 microns.

Com bases nas micrografias pôde-se concluir que os nanolipossomas apresentam-se nanométricos, com distribuição estreita de tamanho, e forma esférica. No que diz respeito aos nanoamidos, pôde-se concluir que após 30 dias de tratamento os mesmos encontram-se nanométricos (o que foi determinado por espalhamento de luz), mantendo ainda a sua birrefringência, como pode ser observado na Figura 25. Este fato garante que a partícula em observação corresponde ainda a um amido, no caso constituindo-se de um nanoamido devido ao seu tamanho, que deve manter as suas propriedades originais como poder de gelificação em função da temperatura e estabilidade granular em solução aquosa.

Para o sistema S4, foi realizada POM (microscopia óptica e luz polarizada), com diferentes intensidades de luz e dois tipos de aumentos (10x e 40x). Distintas regiões foram fotografadas, mostrando o comportamento do cristal líquido dentro do pseudogel.

As micrografias do sistema S4 obtidas por (Figura 26 e 27) indicam que há interações entre os cristais líquidos e o pseudogel, levando ao aparecimento de estruturas ordenadas que provocam a birrefringência observada. Portanto, os cristais líquidos tendem a dispersar-se durante a preparação do pseudogel, entretanto dispersam-se como grupos de moléculas e por isso apresentam características líquido cristalinas. Desta forma pode-se atribuir ao sistema 4 (S4) a possibilidade de proporcionar uma espécie de filme birrefringente ao ser aplicado por exemplo sobre a pele, agregando uma homogeneidade à superfície cutânea e fazendo com que ocorra uma excelente refração da luz. Na cosmeceutica tal propriedade é altamente valorizada, uma vez que proporciona uma melhor translucidez da região de aplicação e portanto uma melhor aparência da pele.

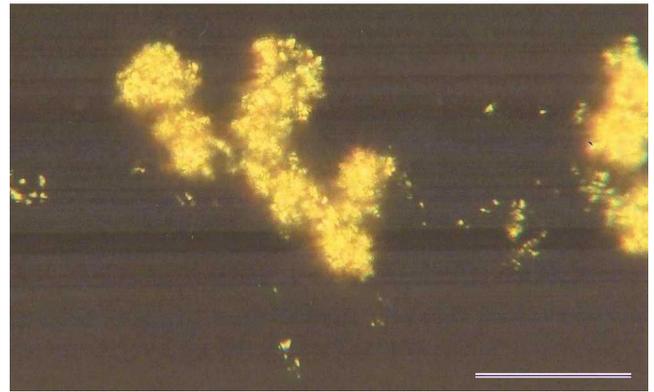
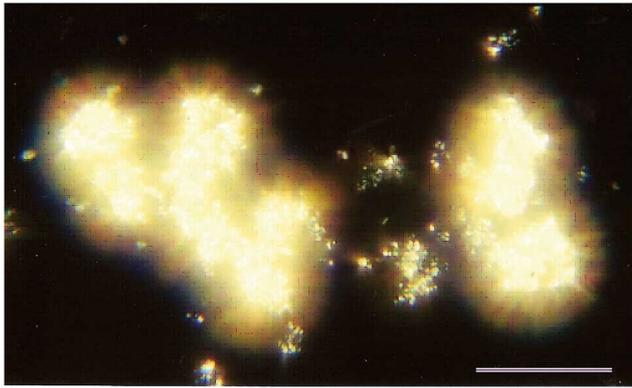


Figura 26: Micrografia do sistema S4 num aumento de 10 vezes onde a barra corresponde a 50 microns.

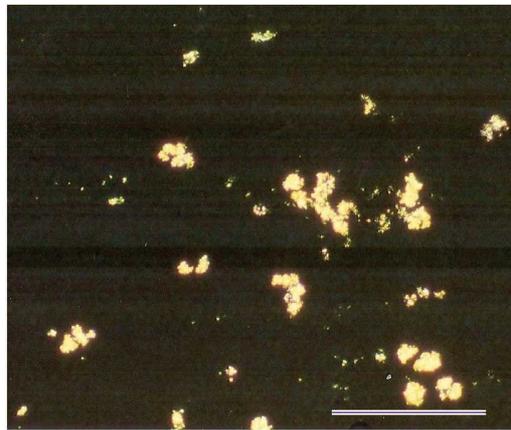
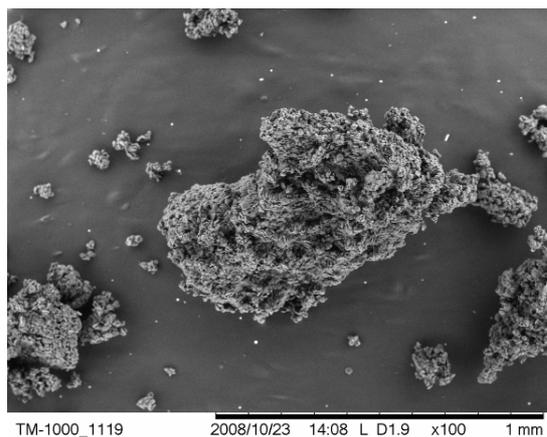


Figura 27: Micrografia do sistema S4 num aumento de 40 vezes onde a barra corresponde a 50 microns.

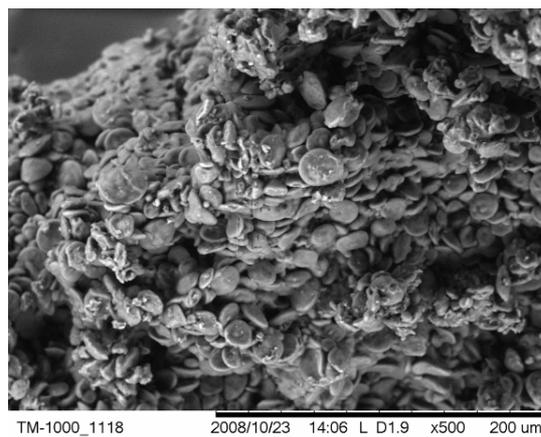
Realizou-se ainda experimentos de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) para os amidos micrométricos (Figura 28) fornecidos pela Solae do Brasil e para os amidos modificados (Figura 29) obtidos por lixiviação alcalina dos grânulos de amido, após 20 dias. Observa-se que durante o tratamento ocorre uma espécie de descamação das camadas mais externas do amido original, resultando na separação dos grânulos com a conseqüente diminuição do diâmetro dos mesmos em função do tempo. As imagens obtidas após 20 dias indicam ainda que nesta etapa a maioria dos grânulos ainda são micrométricos, havendo o aparecimento de alguns grânulos nanométricos. As imagens dos amidos após mais de 20 dias de tratamento não foram obtidas por MEV devido a problemas resultantes da degradação de amostras estocadas. Porém, como pôde-se

observar por microscopia óptica (POM) e por espalhamento de luz (DLS), tivemos a confirmação de que os mesmos correspondem a nanoamidos após 6 semanas de tratamento por lixiviação alcalina.

As barras de representação de tamanho são de 1 mm para as figuras representadas por (a) e de 200 μm para a figura (b).

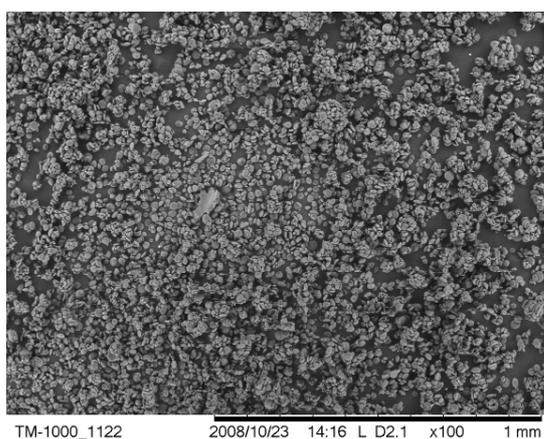


(a)

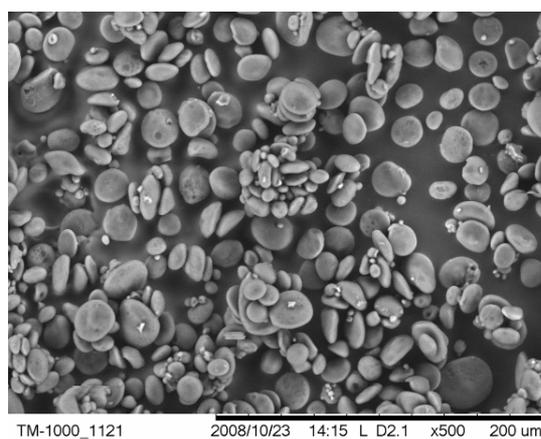


(b)

Figura 28: Imagens de amidos de trigo micrométricos através de microscopia eletrônica de varredura em aumentos de 100 (a) e 500 (b) vezes.



(a)



(b)

Figura 29: Imagens de amidos de trigo após 25 dias de tratamento em meio alcalino através de microscopia eletrônica de varredura em aumentos de 100 (a) e 500 (b) vezes.

5.4. Espalhamento de luz (DLS)

Ao realizar este experimento obteve-se os diâmetros para os nanoelementos, antes e em alguns casos, depois da incorporação no pseudogel. (Tabela IV)

Tabela IV: Raios hidrodinâmicos da base pseudogel e seus componentes

Amostra	Comprimento de correlação (em nm) (diâmetro)
Lipossomas	$329,4 \pm 5,3$
Nanoamidos® de trigo	674 ± 108
Cristais Líquidos	Não determinado
Pseudogel + Lipossomas (S2)	$679 \pm 28,2$
Pseudogel + Nanoamidos® de trigo (S3)	Não determinado
Pseudogel + Cristais Líquidos (S4)	Não determinado

Os dados obtidos para as medidas do sistema S3 e S4 foram imprecisos, logo não foram utilizados. No caso do sistema contendo nanoamido (S3), os grânulos tendem a interagir mais fortemente com a quitosana, o que torna mais difícil a desagregação por solubilização que deve ser feita para liberar o grânulo do pseudogel após a preparação, com vistas à determinação de seu diâmetro. No caso do sistema S4, contendo os cristais líquidos, não é de se esperar que estruturas nanométricas coloidais sejam formadas, neste caso, espera-se que haja a formação de estruturas organizadas com comprimentos de correlação nanométricos, as quais possam ser identificadas apenas no pseudogel (S4) e nunca para as moléculas mesógenas (diácidos) isoladamente.

5.5. Espalhabilidade

Uma das características essenciais das formas cosméticas semi-sólidas, do tipo gel ou pseudogel, é a espalhabilidade. Esta está intimamente relacionada com a aplicação destas formulações no local de ação ou absorção⁴¹. Através dos valores obtidos com equação (5) foi

possível determinar o diâmetro médio espalhado dos sistemas com o peso de fricção adicionado ao sistema. Para cada sistema foi elaborado um gráfico da espalhabilidade em função do peso adicionado a cada uma das amostras durante o experimento (Figuras 30, 31, 32 e 33). De uma forma geral a espalhabilidade de um sistema tende a ser maior quanto menor for a viscosidade da amostra. Para a determinação da espalhabilidade máxima a ser atingida, foram acrescentadas placas de vidro de peso previamente estabelecidos. Assim, as placas de vidros são adicionadas até que não haja mais espalhamento do pseudogel. A massa das placas utilizadas são somadas e assim determina-se o peso necessário para que ocorra a máxima espalhabilidade do sistema em questão.

A fim de comparar o comportamento dos resultados nas medidas de espalhabilidades dos diferentes sistemas, S1, S2, S3 e S4, uniu-se as informações obtidas para cada sistema num só gráfico (Figura 34)

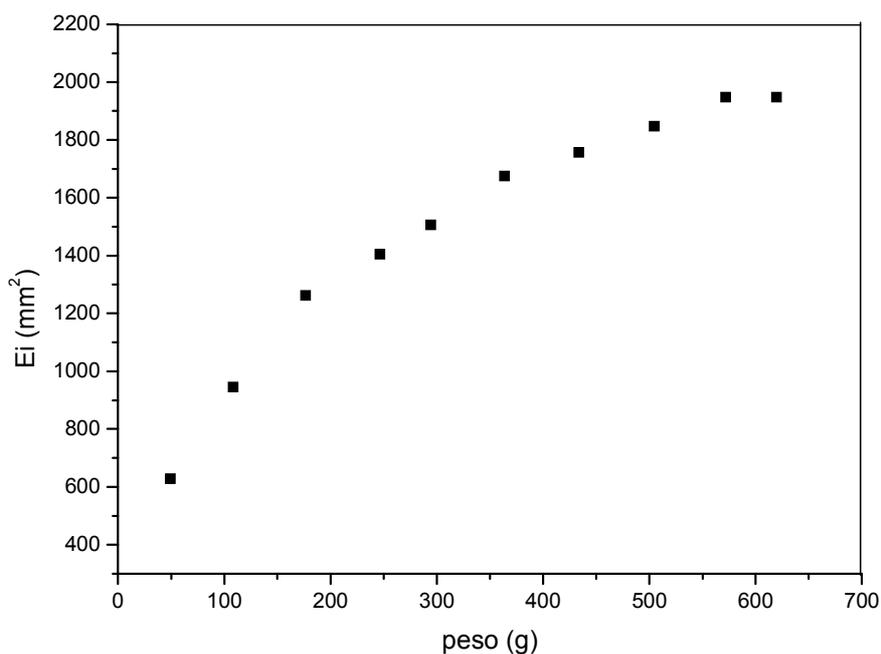


Figura 30: Espalhabilidade do pseudogel puro, S1, em função do peso adicionado.

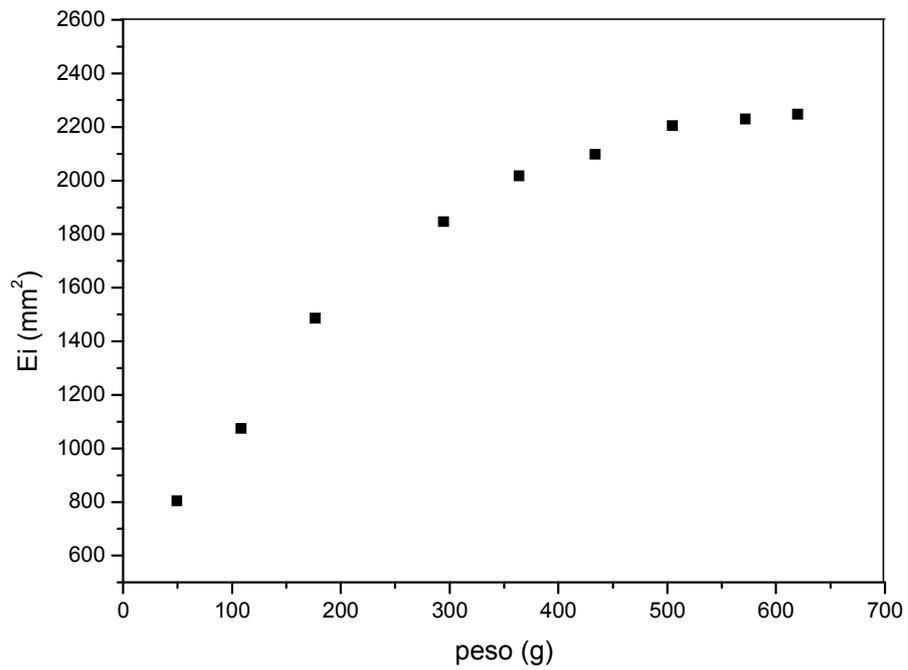


Figura 31: Espalhabilidade do pseudogel contendo lipossomas, S2, em função do peso adicionado.

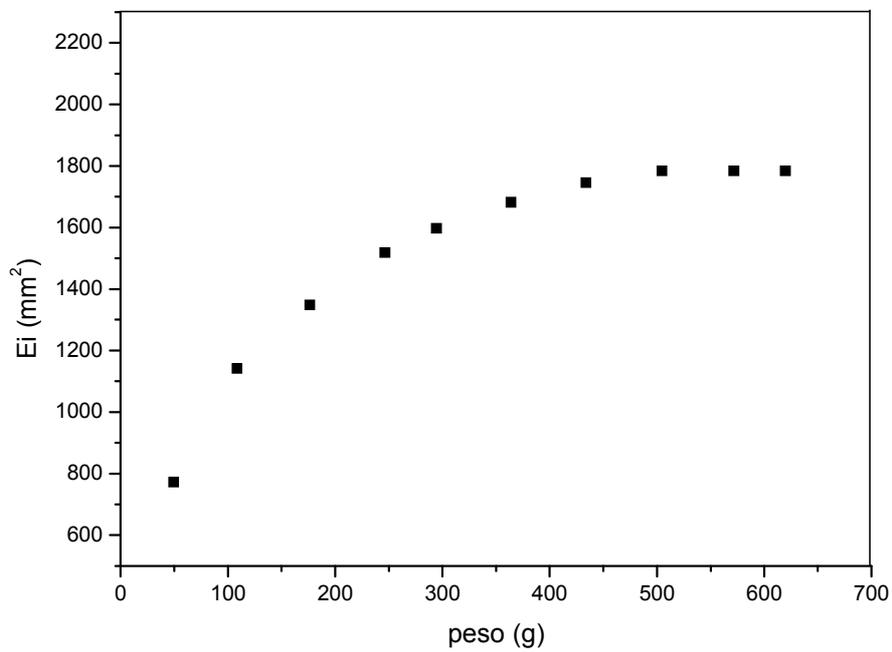


Figura 32: Espalhabilidade do pseudogel contendo nanoamidos, S3, em função do peso adicionado.

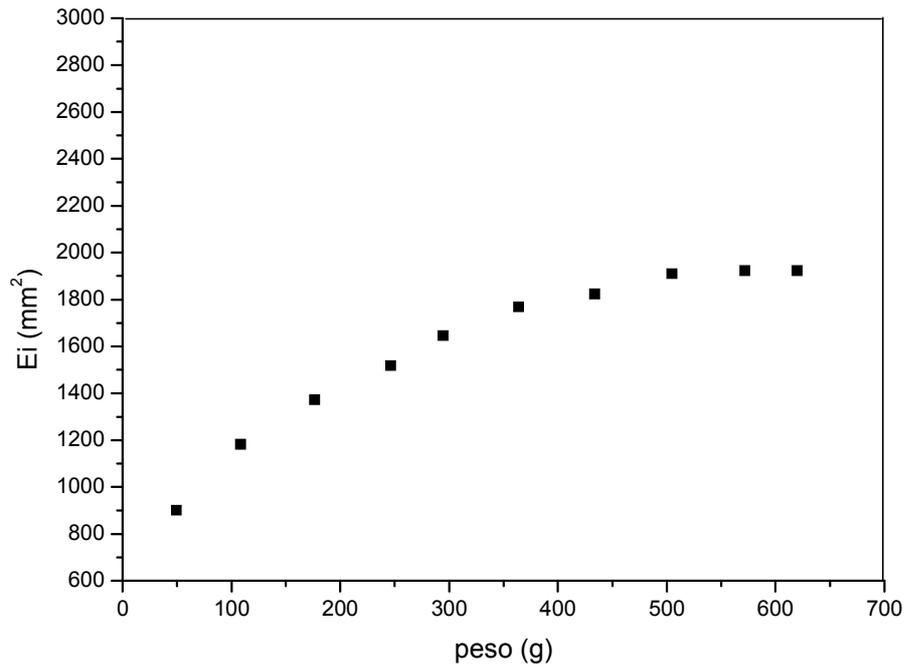


Figura 33: Espalhabilidade do pseudogel contendo cristais líquidos, S4, em função do peso adicionado.

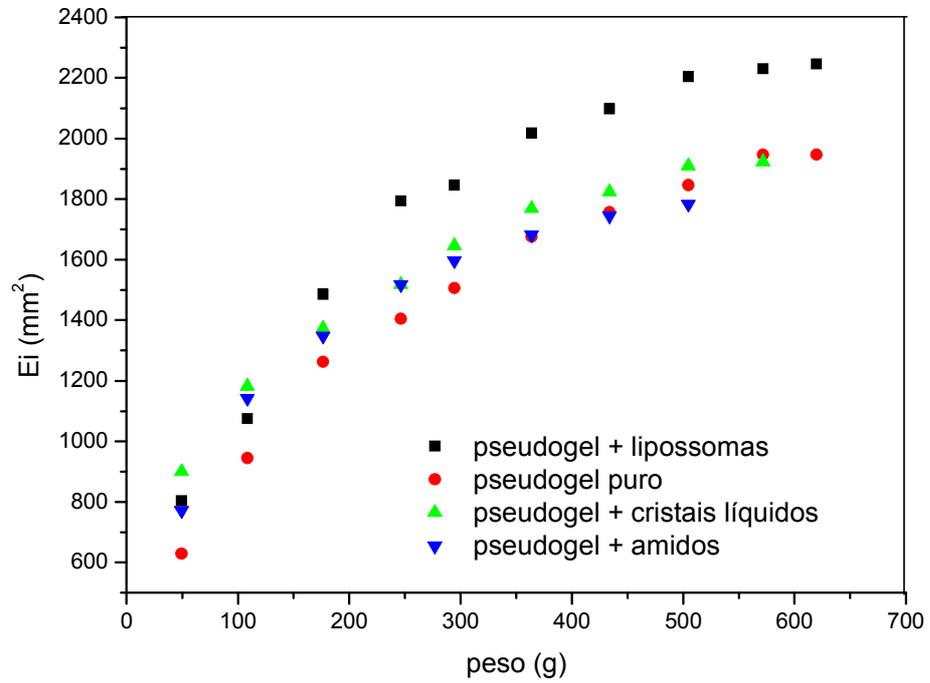


Figura 34: Espalhabilidade (Ei) dos sistemas em estudo em função do peso adicionado.

É possível concluir que a adição de lipossomas ao pseudogel proporcionou um aumento na espalhabilidade do mesmo e em ambos os casos a espalhabilidade máxima é adquirida após a adição de um peso de aproximadamente 619,8g. A espalhabilidade máxima obtida pelo pseudogel puro foi de 1946,83mm², o que corresponde a uma área de 3,14 mm²/g e do pseudogel com adição de vesículas lipossômicas foi de 2246,87 mm², ou seja, 3,62 mm²/g. Entretanto, os sistemas contendo pseudogel com nanoamidos (S3) e com cristais líquidos (S4) tiveram comportamentos distintos, ambos atingiram a espalhabilidade máxima com um menor peso adicionado. O sistema pseudogel com cristais líquidos (S4) a espalhabilidade máxima obtida foi de 1923,577mm² com adição de aproximadamente 572g, logo, 3,36mm²/g. Já para o sistema pseudogel com adição de nanoamidos (S3) obteve-se a espalhabilidade máxima com o menor peso adicionado: 1783,06mm² com 504,83g, o que representa uma área limite de 3,53mm²/g.

É importante salientar que as espalhabilidades dos sistemas com nanoelementos apresentaram-se maior do que a espalhabilidade do pseudogel puro. Entretanto, todas as medidas de espalhabilidade obtidas foram melhores quando comparadas com os resultados obtidos com um hidrogel comercial (Carbopol®) onde a espalhabilidade máxima, segundo a literatura, é de 2,01 mm²/g³⁷ em mesma proporção, como mostra a Tabela V.

Tabela V: Valores médios das espalhabilidades dos sistemas em estudo

Amostra	Diâmetro máximo de espalhabilidade em relação ao peso adicionado (mm²/g)
Pseudogel puro (S1)	3,14
Pseudogel + Lipossomas (S2)	3,62
Pseudogel + Nanoamidos® de trigo (S3)	3,53
Pseudogel + Cristais líquidos (S4)	3,36
Carbopol®	2,01

É possível relacionar os resultados de espalhabilidade média (Tabela V) com os resultados obtidos através da viscosimetria (Tabela VI). A correlação destes resultados indica que não há uma relação linear entre a viscosidade e a espalhabilidade, entretanto, a espalhabilidade aumenta a medida que a viscosidade diminui. Todavia, a não linearidade é comprovada pelo sistema pseudogel com cristais líquidos (S4), uma vez que este apresentou a menor viscosidade mas não a

maior espalhabilidade. O sistema S2 demonstra o inverso, uma maior espalhabilidade com o sistema de maior viscosidade média, ou seja, não obedece ao pressuposto de que quanto maior a viscosidade, menor a espalhabilidade. Podemos atribuir este fato à estrutura das nanovesículas lipossômicas, que são não-rígidas, o que permite com que o pseudogel S2, possa atingir uma maior área de espalhamento, mesmo não sendo o sistema mais fluido. De forma inversa, os nanoamidos têm sua estrutura mais rígida, o que não os qualifica como agentes de boa espalhabilidade. A partir da Figura 35, é possível visualizar este contexto, onde os dados da Tabela VI estão relacionados.

Tabela VI: Relação das análises viscosimétricas em relação com a espalhabilidade

Amostra	Viscosidade média (mPa.s)	Espalhabilidade média (mm ²)
Pseudogel puro (S1)	4886	1492
Pseudogel + Lipossomas (S2)	4958	1784
Pseudogel + Nanoamidos® de trigo (S3)	4247	1515
Pseudogel + Cristais líquidos (S4)	3376	1597

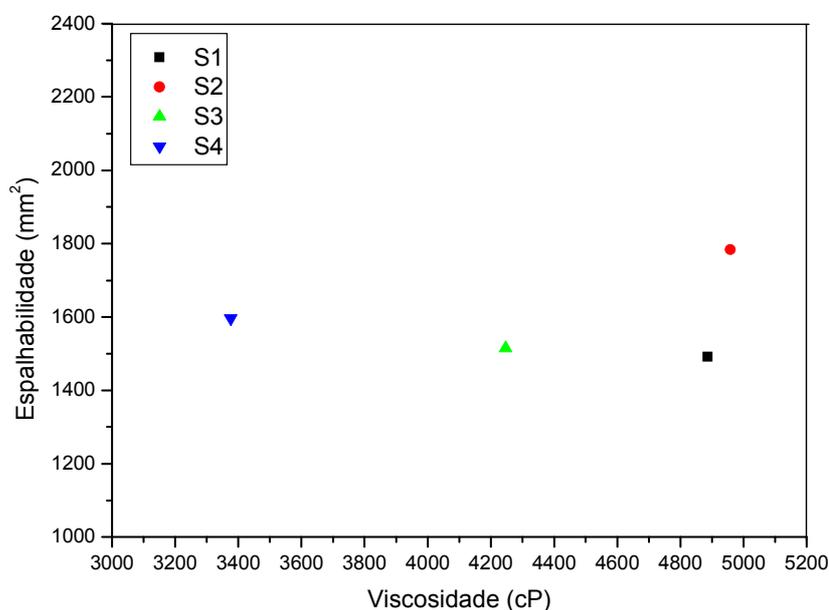


Figura 35: Relação entre a média da espalhabilidade (mm²) em função das viscosidades médias (mPa.s) para os sistemas S1, S2, S3 e S4.

5.6. Avaliação sensorial

A avaliação sensorial do pseudogel proposto para este trabalho foi realizada com um corpo de amostragem de 20 mulheres sem definição de idade. A pesquisa dirigida aos avaliadores consistia em responder a pergunta com respostas alternativas: “Após utilizar o gel, você diria que em relação aos seus produtos de consumo usuais ele é.” As alternativas para a pergunta eram: péssimo, ruim, regular, bom e ótimo.

A formulação utilizada nesta pesquisa baseava-se em: 99,47% de pseudogel puro, 0,5% de silicone, 0,02% de essência, 0,01% de conservante e corante.

Ao ser entregue o produto para demonstração, era salientado que se tratava de um produto altamente umectante direcionado a peles secas. As opiniões obtidas foram satisfatórias (Figura 27), o que nos leva a pensar na evolução da aplicabilidade de diferentes formulações com o pseudogel proposto neste trabalho.

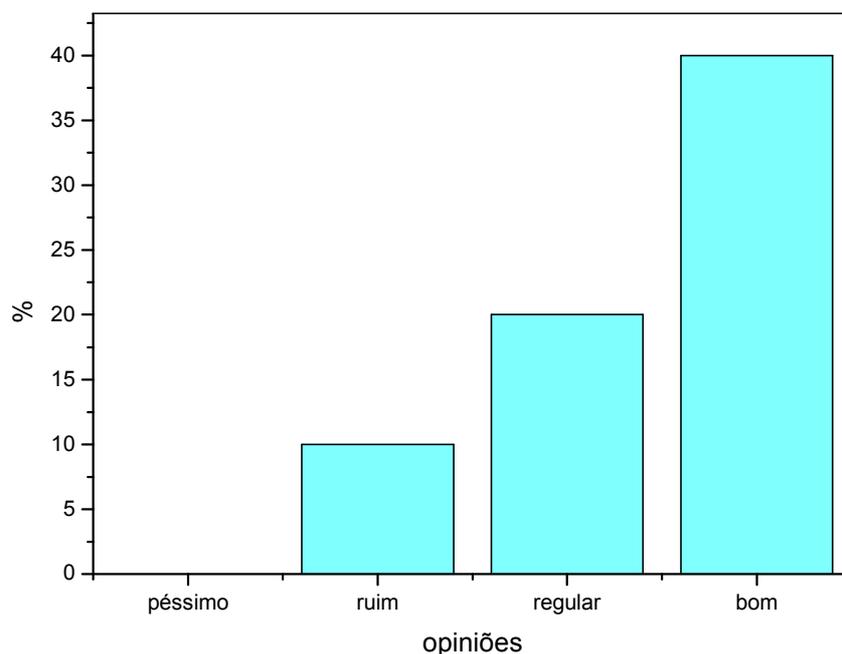


Figura 36: Opiniões relatadas pelo público sobre o pseudogel

6. Conclusão

Neste trabalho objetivou-se a elaboração de uma base cosmecêutica capaz de ser empregada como substituta de bases poliméricas comerciais, as quais possuem propriedades estruturais de géis. A escolha das matérias primas para elaboração da base cosmecêutica neste trabalho, baseou-se em produtos naturais e de grande abundância, como a quitosana e o glicerol. A base obtida consiste de quitosana, tampão ácido e glicerol, todos em diferentes proporções. A viscosidade esperada para a base pode variar tanto em função da massa molecular do polímero, quanto pelo seu grau de desacetilação. Logo, para obtenção de uma base homogênea e com viscosidade apropriada para os fins propostos, foi utilizada quitosana comercial de média massa molecular com grau de desacetilação de 72%. Em função das características viscosimétricas da base formulada, que apresentou propriedades fluídas, a mesma passou a ser denominada de base pseudogel. A este pseudogel incorporaram-se nanoelementos, a fim de potencializar as suas propriedades aplicativas.

Os diferentes sistemas preparados correspondem então ao pseudogel de quitosana/glicerol puro (S1), pseudogel contendo nanolipossomas (S2), pseudogel contendo nanoamidos (S3) e pseudogel contendo cristais líquidos (S4).

Para análise destes sistemas foram utilizadas diferentes técnicas físico-químicas tais como viscosimetria, microscopia óptica de luz polarizada e espalhamento de luz, dentre outras. A principal técnica empregada foi a viscosimetria, com o intuito de avaliar se as propriedades viscosimétricas dos diferentes sistemas de base pseudogel, bem como prever o período necessário para que a estabilização das cadeias poliméricas nos diferentes sistemas com e sem nanoelementos, fosse atingida. Ensaio utilizando espalhamento de luz permitiram a caracterização da dimensão dos nanolipossomas e dos nanoamidos. Experimentos envolvendo microscopia óptica de luz polarizada levaram à observação visual dos nanolipossomas, à caracterização dos nanoamidos com relação às suas propriedades birefringente, bem como à observação de birefringência no pseudogel contendo cristais líquidos.

Com base na viscosimetria pôde-se concluir que para os sistemas S1 e S2 a estabilidade foi atingida após o oitavo dia da preparação. O sistema S2, que contém nanolipossomas, apresentou uma viscosidade levemente aumentada quando comparada à do sistema S1 que corresponde ao pseudogel puro. Já para o sistema S3, que contém nanoamidos, a viscosidade

mostrou-se sensivelmente menor do que para os sistemas S1 e S2, sendo que a sua estabilização foi dada já nos primeiros dias após a preparação. Um perfil distinto dos demais foi apresentado pelo sistema S4, que apresentou uma viscosidade média bem abaixo dos demais sistemas. Entretanto, o sistema S4 manteve sua viscosidade média constante, já a partir da preparação, indicando uma maior estabilidade estrutural ao longo do tempo. Utilizando-se os dados de tensão de cisalhamento e a taxa de cisalhamento para cada um dos sistemas, foi possível concluir-se que os sistemas correspondem a fluídos não-Newtonianos.

Adicionalmente às determinações viscosimétricas, realizou-se um estudo sobre a espalhabilidade dos diferentes sistemas, a fim de determinar-se a área máxima de espalhamento dos pseudogéis, um parâmetro bastante utilizado para verificação de potencial de aplicação cosmecêutica. Quando comparados a um hidrogel comercial de Carbopol®, os resultados obtidos com os sistemas propostos foram extremamente satisfatórios, uma vez que atingiram maior área de espalhamento que este último. O sistema contendo nanolipossomas (S2), que apresentou maior viscosidade, revelou também uma maior espalhabilidade. Este fato foi atribuído a um efeito nanoscópico. Provavelmente devido às propriedades moleculares (presença de lipídeos em sua estrutura) e estruturais (nanovesículas contendo um núcleo aquoso) dos nanolipossomas, estes tanto interagem melhor com a base de quitosana/glicerol, quanto dão ao sistema pseudogel uma melhor aderência durante sua aplicação sobre uma determinada superfície.

Finalmente, as potencialidades do pseudogel como base cosmecêutica foram comprovadas através de testes sensoriais, envolvendo um grupo de pessoas, as quais opinaram a respeito de seu uso sobre a pele.

Conclui-se portanto, que foi possível a obtenção de um hidrogel baseado em quitosana e glicerol, e que o mesmo apresenta-se como uma boa alternativa para ser empregado como base cosmecêutica, tanto na ausência quanto na presença de estruturas nanométricas capazes de encapsular ativos farmacêuticos se assim desejado.

7. Referências Bibliográficas

- ¹ Brugnerotto, J.; Lizardi, J.; Goycoolea, F.M.; Arguelles-Monal, W.; Desbrières, J.; Rinaudo, M.; *Polymer*. **2001**, *42*, 3569.
- ² Filho, S.P.C.; Desbrières, J. *Chitin, Chitosan and Derivatives*. In: *Natural Polymers and Agrofibras Based Composites*: São Carlos, **2000**, p. 41.
- ³ Yao, K.D.; Peng, T.; Yin, Y.J.; Xu, M.X.; Goosen, M.F.A.; *Macromolecular Chemical Physics*. **1995**, *C35*, 155.
- ⁴ Methacanon, P.; Prasitsilp, M.; Pothsree, T.; Pattaraarchachai, J.; *Carbohydrate Polymers*. **2003**, *52*,119.
- ⁵ Lin, C.C., Metters, A.T. *Hydrogels in controlled release formulations: network desing and mathematical modeling*. *Adv. Drug Deliver Rev.* **2006**, *12-13*, 1379.
- ⁶ Burton, O.; Zaccone, P.; *Trends in Immunology*. **2007**. *28*, 419.
- ⁷ Rinaudo, M.; *Progress in Polymer Science*. **2006**, *31*, 603.
- ⁸ Songkroah, C.; Nakbanpote, W.; Thiravetyan, P.; *Process Biochemistry*; **2004**, *39*, 1553.
- ⁹ Krajewska, B.; *Enzyme and Microbial Technology*. **2004**, *35*, 126.
- ¹⁰ Yusof, N. L.; Wee, A.; Lim, L.Y.; Khor, E.; *Journal of Biomedical Materials Research A*. **2003**, *66A*, 224.
- ¹¹ Kanke, M.; Katayama, H.; Tsuzuki, S.; Kuramoto, H;. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. **1989**, *37*, 523.

¹² Wang, W.; Bo, S.; Li, S.; Qin, Wen.; *International of Biological Macromolecules*. **1991**, *13*, 281.

¹³ Mertins, O.; *Estudos físico-químicos estruturais de lipossomas compósitos de fosfatidilcolina e quitosana*. Tese de doutorado, Porto Alegre, **2008**.

¹⁴ Po-Jung, C.; Fuu, S.; *Food Chemistry*. **2007**, *102*, 1192.

¹⁵ Riter, R.E.; Undiks, E.P.; Levinger, N.E.; *Journal of the American Chemical Society*. **1998**, *120*, 6062.

¹⁶ Kumar, M.N.R.; *Reactive Functional Polymers*. **2000**, *46(1)*, 1.

¹⁷ Hin, T.S.; *Engineering Materials for Biomedical Applications*. World Scientific Publishing Company: Singapore, **2004**, 213.

¹⁸ Guterres, S.S.; Contri, R., Siqueira, N.; *Cosmetics & Toiletries*. **2008**, *20*, 62.

¹⁹ Mathew, S.; Brahmakumar, M.; Abraham, T.E.; *Biopolymers*. **2006**, *82*, 176.

²⁰ Alemdarođlu, C.; Deđim, Z.; Ćelebi, N.; Zor, F.; Öztürk, S.; Erdođa, D.; *Burns*. **2006**, *32 (3)*, 319.

²¹ Berger, J.; Reist, M.; Felt, O.; Peppas N.A.; Gurny, R.; *European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. **2004**, *57*, 19.

²² Martinez-Ruvalcaba, A.; Chornet, E.; Rodrigue, D.; *Carbohydrate Polymers*. **2007**, *67 (4)*, 586.

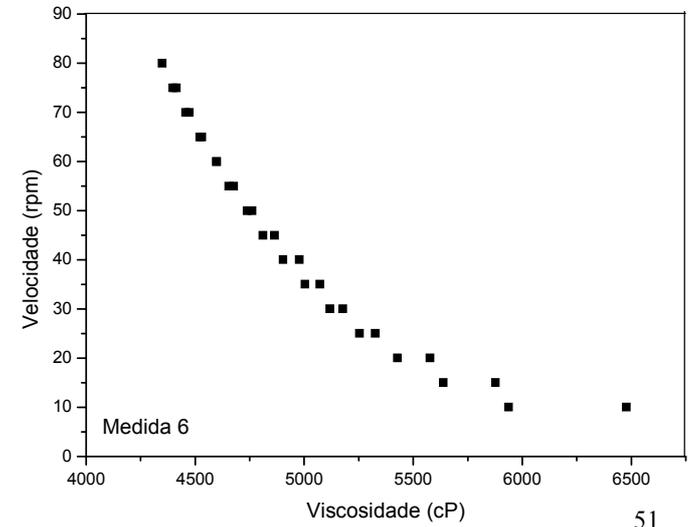
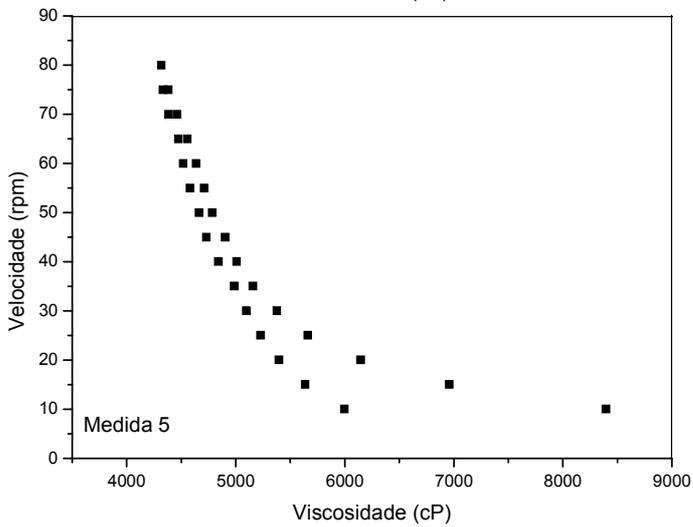
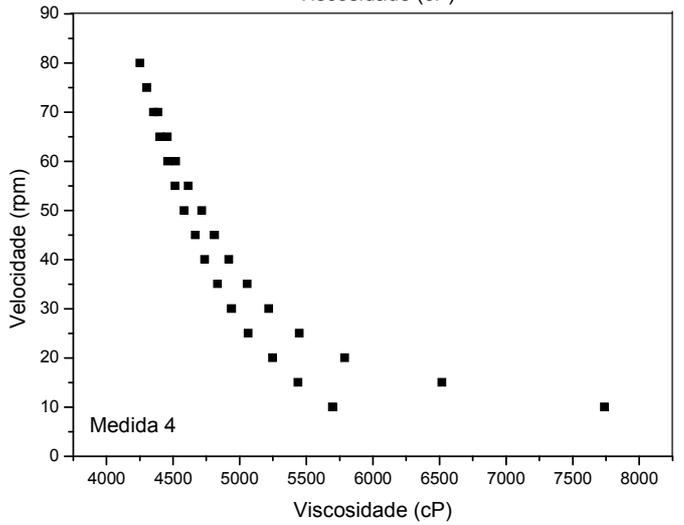
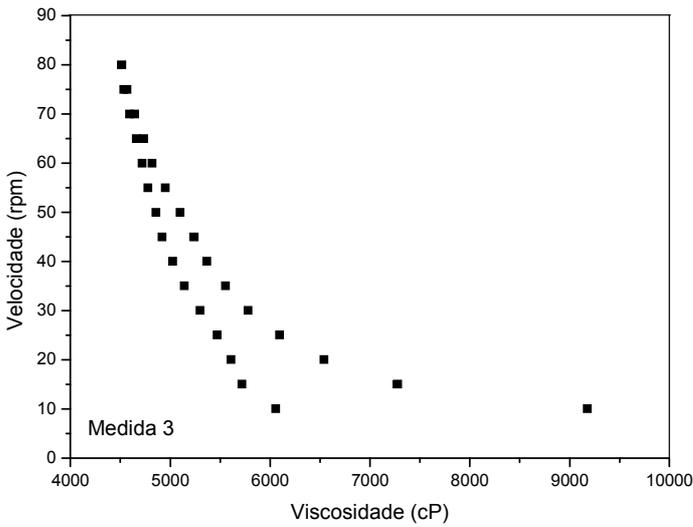
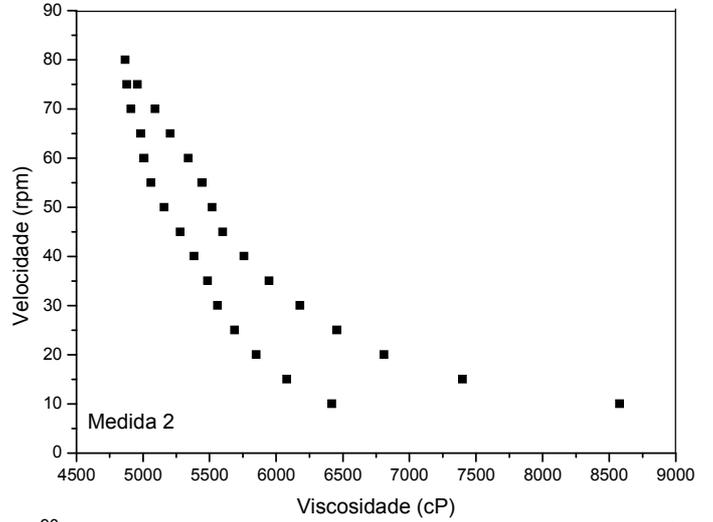
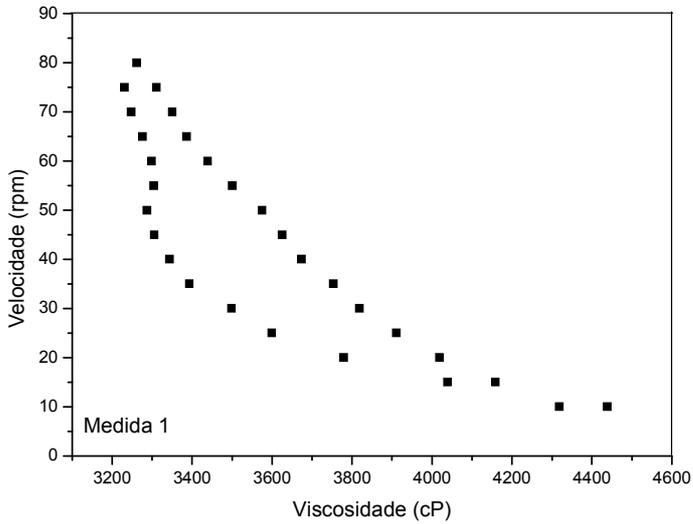
²³ Berger, J.; Reist, M.; Felt, O.; Mayer, J.M.; N.A.; Gurny, R.; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. **2004**, *57*, 35.

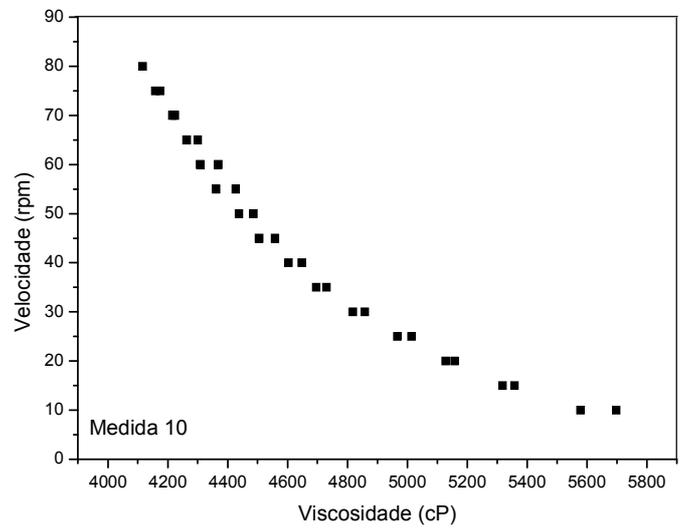
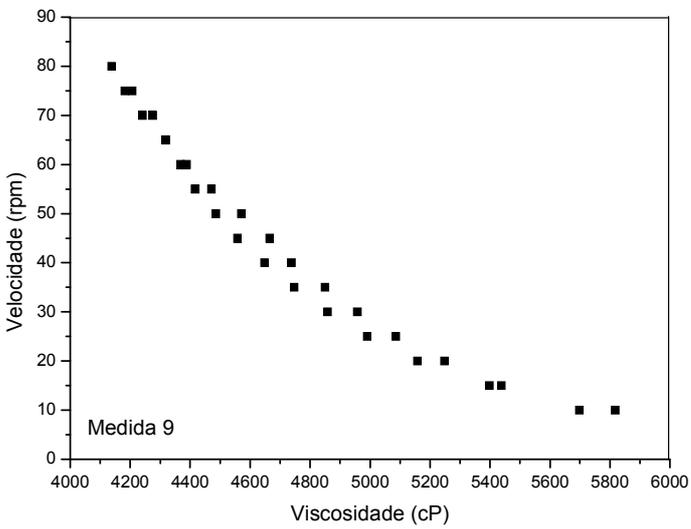
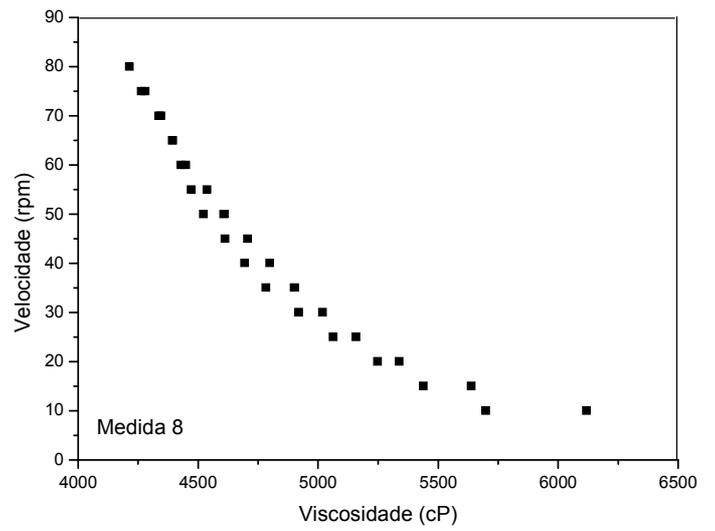
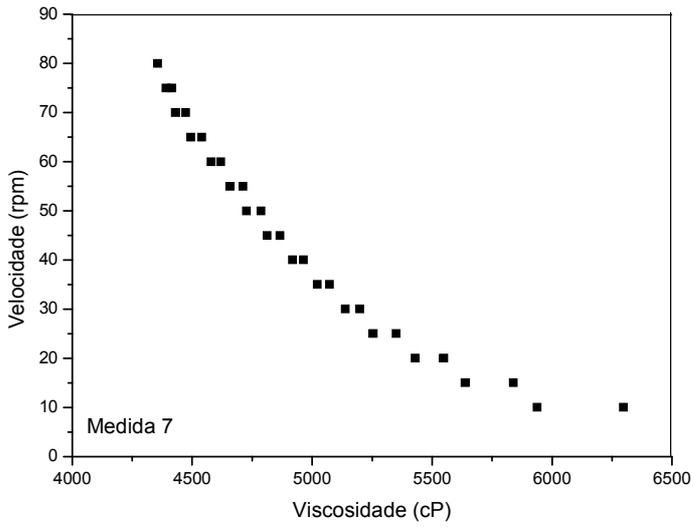
- ²⁴ Harris, M.I.; *Pele: Estrutura, Propriedades e envelhecimento*: São Paulo, **2003**. Ed. Senac.
- ²⁵ Roberts, G.A.F.; Domszy, J.G.; *International Journal of Biological Macromolecules*. **1982**, *4*, 374.
- ²⁶ Tsaih, M.L.; Chen, R.H.; *International Journal of Biological Macromolecules*. **1997**, *20*, 233.
- ²⁷ Rinaudo, M.; Milas, M.; Dung, P.L.; *International Journal of Biological Macromolecules*. **1993**, *15*, 281.
- ²⁸ Brown, W.; *Light Scattering, Principles and Development*. Oxford: Clarendon Press, **1996**.
- ²⁹ Zimm, B.H.; *The Journal of Chemical Physics*. **1948**, *16*, 12.
- ³⁰ Tanford; C.; *Physical Chemistry of Macromolecules*. New York: John Wiley and Sons, **1965**.
- ³¹ M. Lavertu et. al.; *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. **2003**, *32*, 1149.
- ³² Signini, R & Camapana Filho, S.P.; *Polímeros: Ciência e Tecnologia*. **1998**, *4 (4)*, 63.
- ³³ Santos, J. E. et al.; *Polímeros: Ciência e Tecnologia*. **2003**, *13 (4)*, 242.
- ³⁴ Mertins, O.; Sebben, Marcelo.; Pohlmann, A.R.; Silveira, N.P.; *Chemistry and Physics of Lipids*. **2005**, *138*, 24.
- ³⁵ Gonçalves, M.C.F.; *Desenvolvimento, caracterização físico-química e avaliação biológica de quitossomas para liberação cutânea da melatonina*. Dissertação de mestrado, Porto Alegre, **2008**.
- ³⁶ Muezel, K.; Buechi, J.; Schultz, O. E.; *Galenisches Praktikum*. Stuttgart: Wissenschaftliche, **1959**.

- ³⁷ Knorst, M. T.; *Desenvolvimento tecnológico e avaliação biológica de formas farmacêuticas plásticas contendo nanocápsulas de diclofenaco*. Dissertação de mestrado, Porto Alegre, **1991**.
- ³⁸ Ginani, M.; Navarro, M.; Nascimento, E.; Oliveira, U.; *Química Nova*. **1999**, 22(6), 801.
- ³⁹ Mertins, O.; *Desenvolvimento e caracterização de nanovesículas lipossômicas compósitas de fosfatidilcolina da lLecitina de soja e quitosana*. Dissertação de mestrado, Porto Alegre, **2004**.
- ⁴⁰ Chenite, A.; Buschmann, M.; Wang, D.; Chaput, C.; Kandani, N.; *Carbohydrate Polymers*. **2001**, 46, 39.
- ⁴¹ Florence, A.; Attwood, D.; *Physicochemical Principles of Pharmacy*. London: **1998**.
- ⁴² Canella, K.M.N.C.; Garcia, R.B. *Química Nova*. **2001**, 24, 13.
- ⁴³ Muzzarelli, C.; Tosi, G.; Francescangeli, O.; Muzzarelli, R.A.; *Carbohydrate Research*. **2003**, 21, 2247.

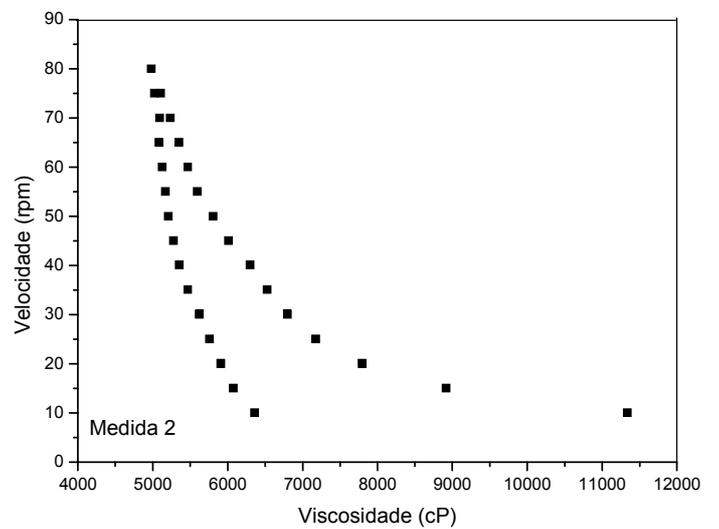
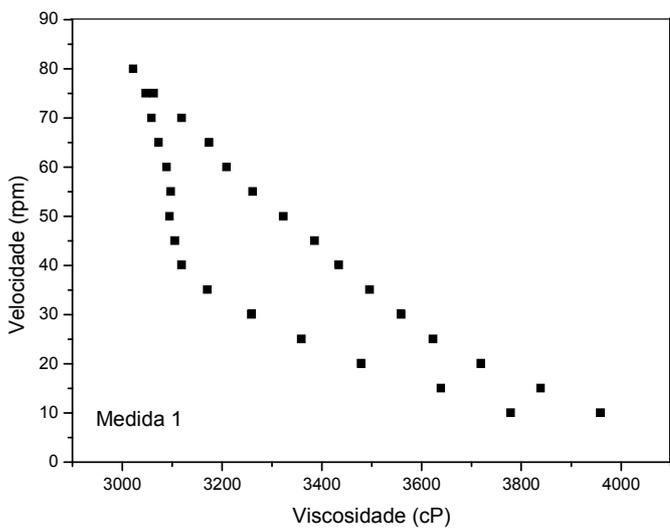
8. Anexos

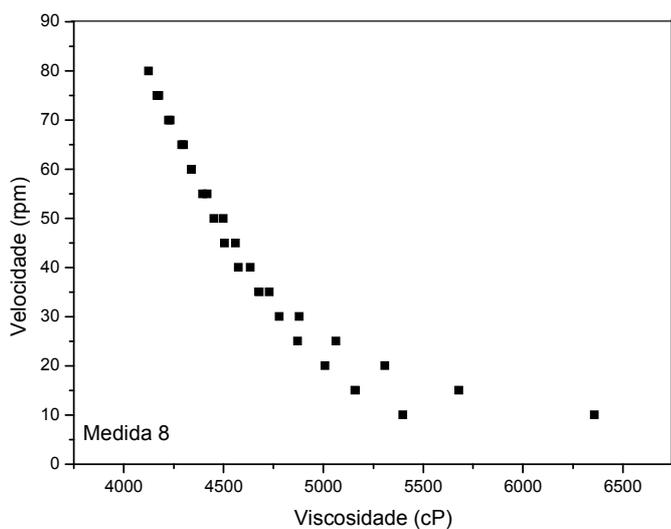
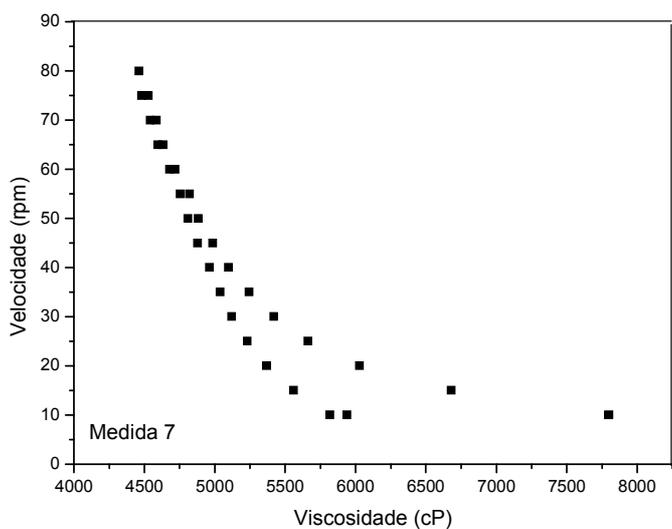
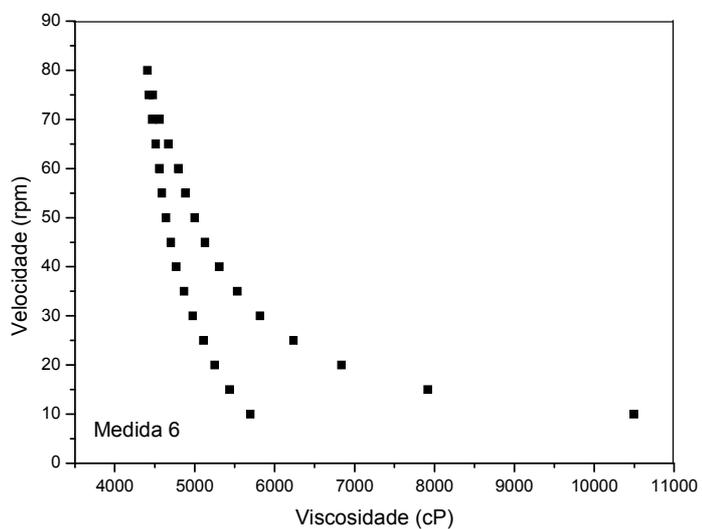
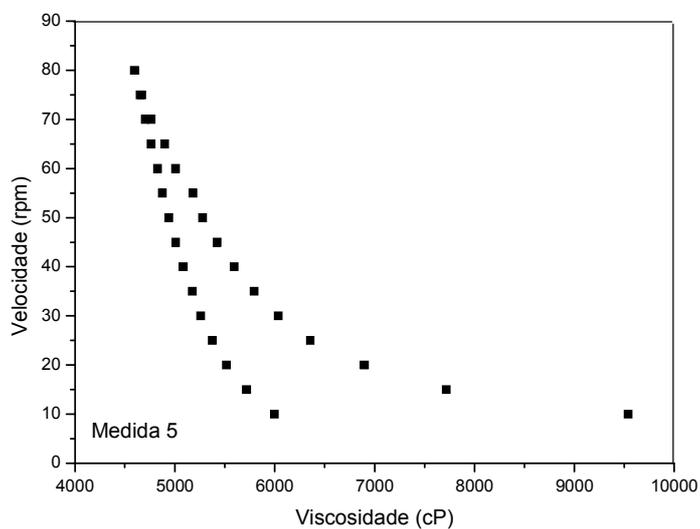
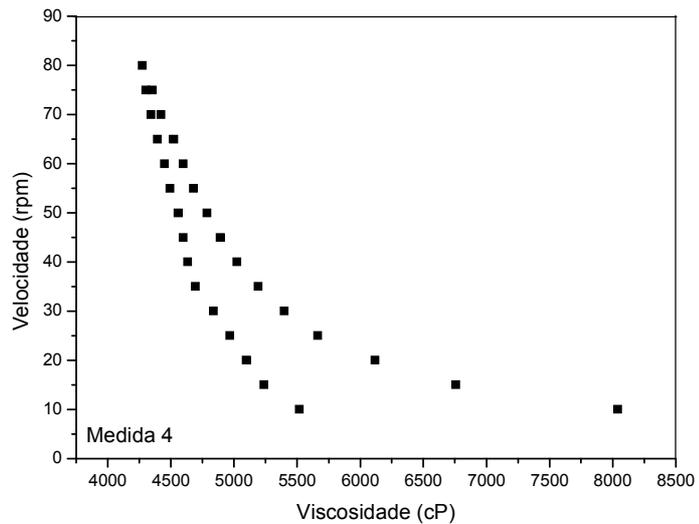
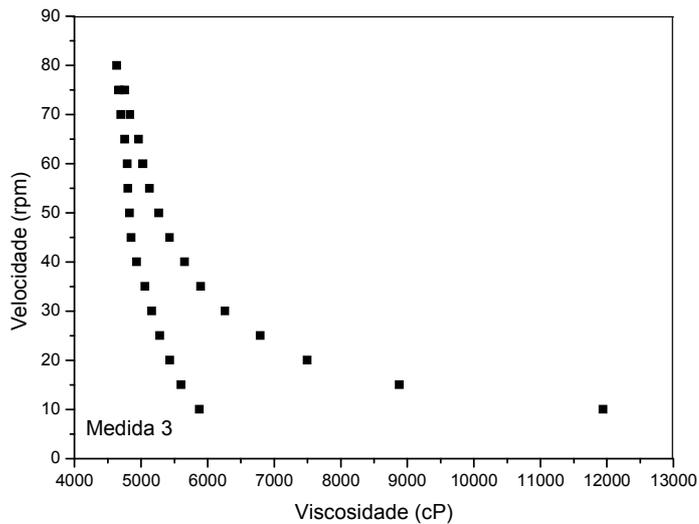
Gráficos referentes às medidas das viscosidades do sistema S1:

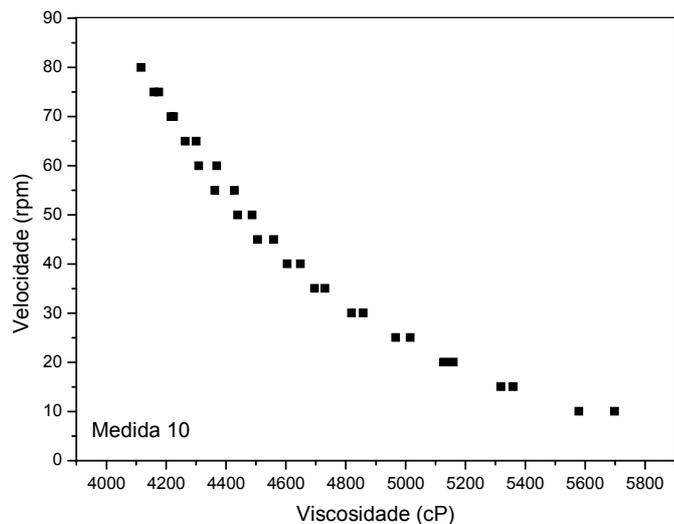
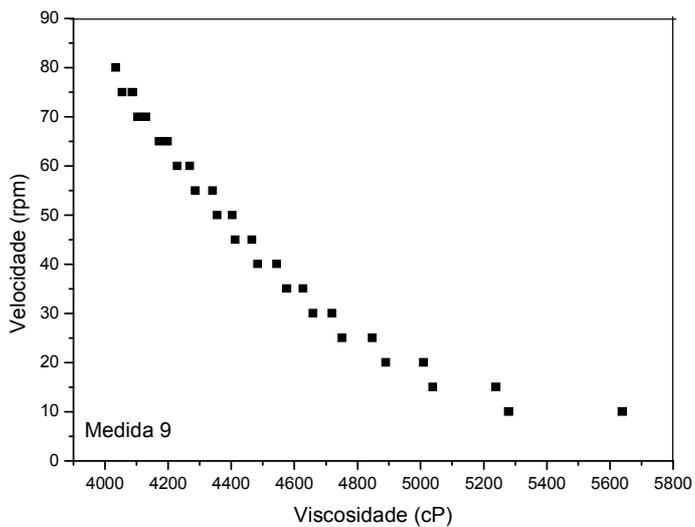




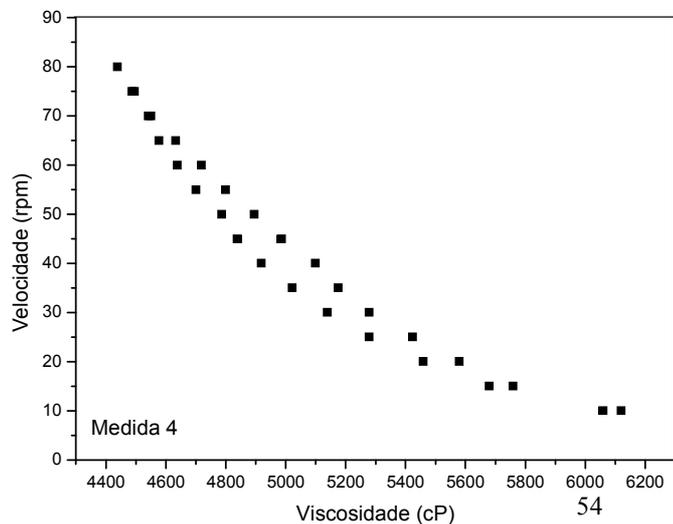
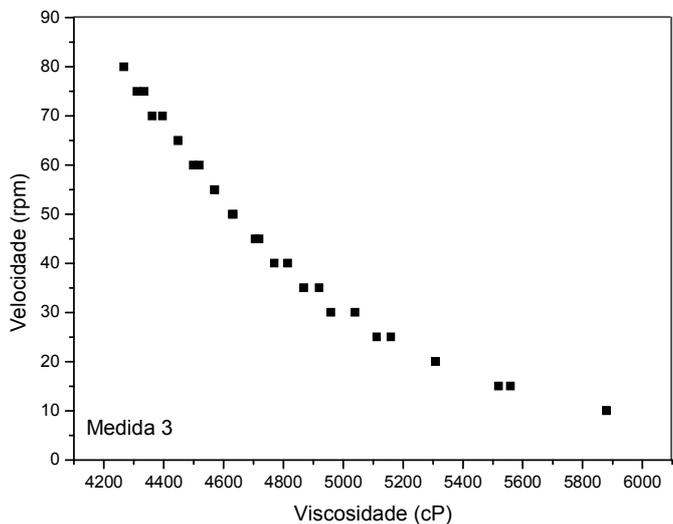
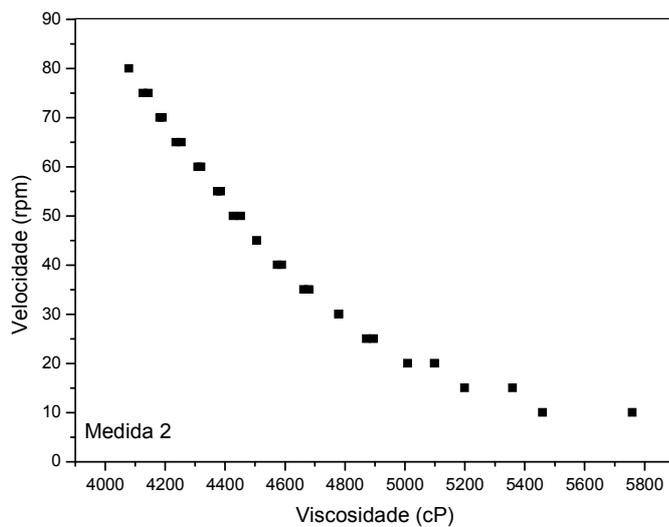
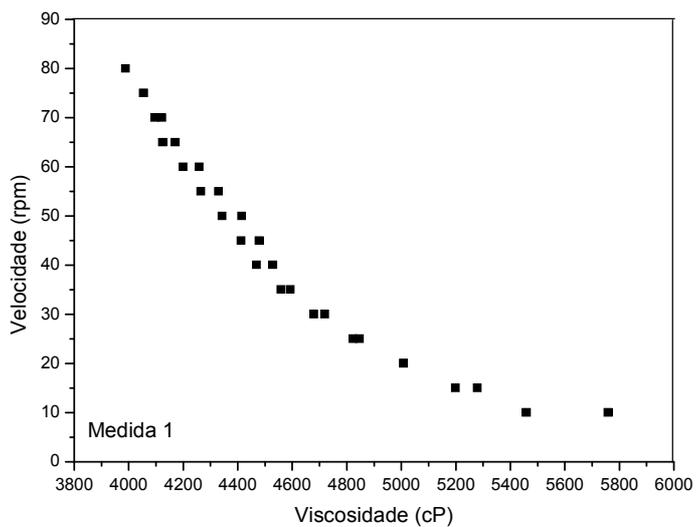
Gráficos referentes às medidas das viscosidades do sistema S2:

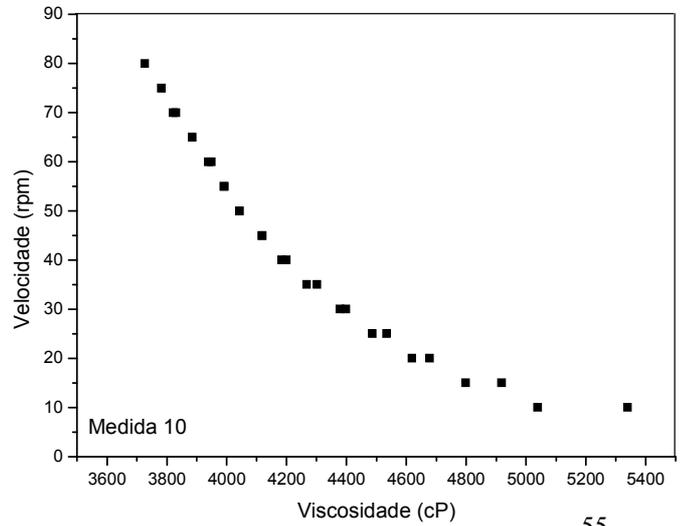
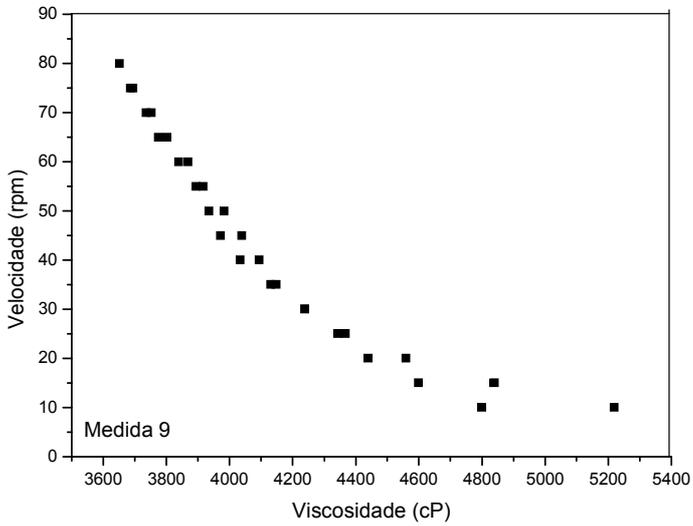
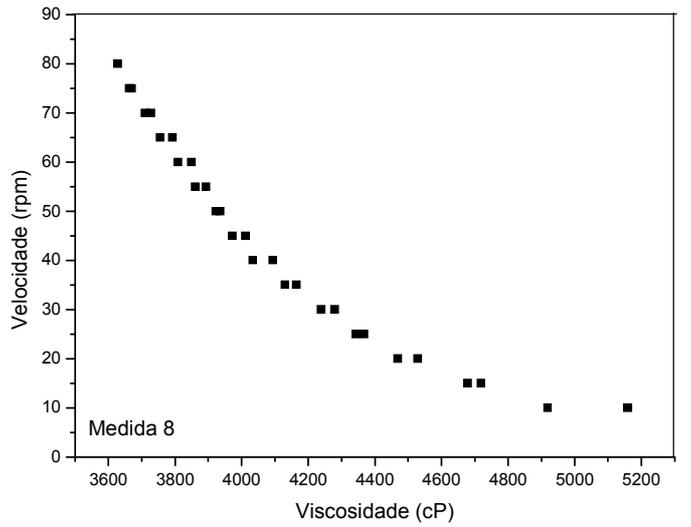
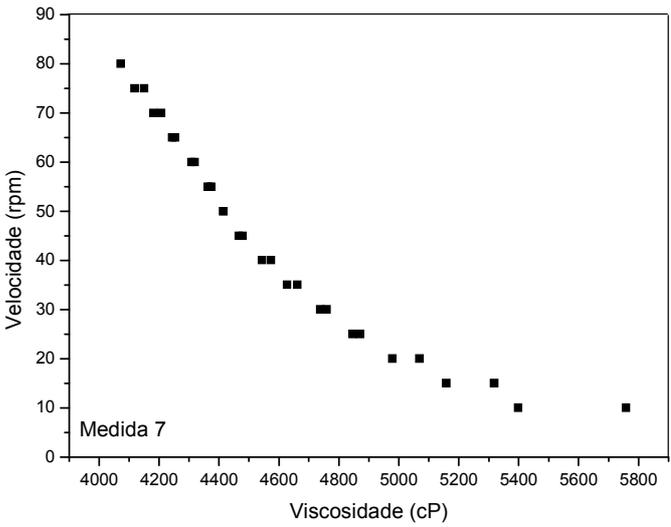
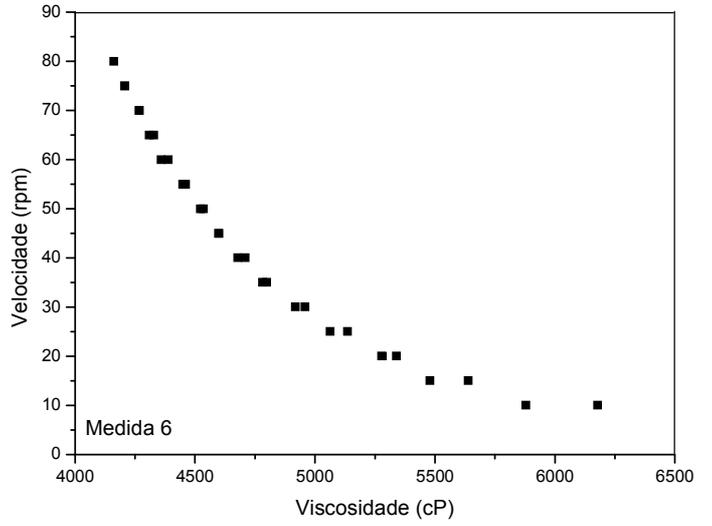
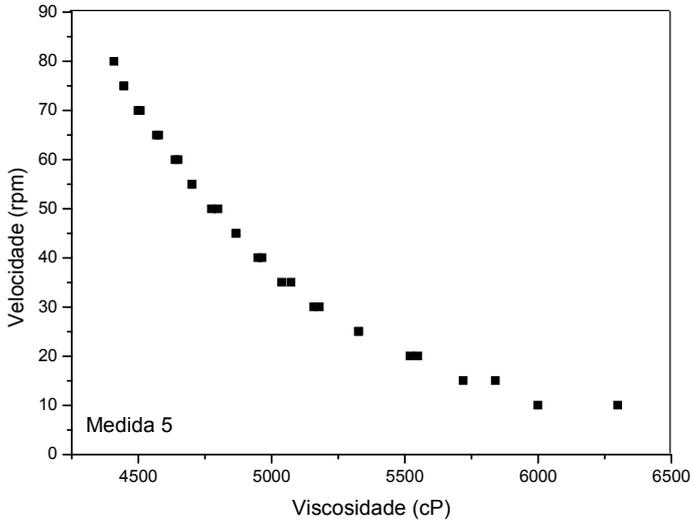






Gráficos referentes às medidas das viscosidades do sistema S3:





Gráficos referentes às medidas das viscosidades do sistema S4:

