



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE ENGENHARIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
ENG07053 - TRABALHO DE DIPLOMAÇÃO EM ENGENHARIA
QUÍMICA



Estudo da aplicação do ultrassom e de um agitador de alta velocidade no desenvolvimento de protetores solares

Autor: Gabriela Scheibel Cassol

Orientadora: Paula Bettio Staudt

Co-orientadora: Renata Moschini Daudt

Porto Alegre, dezembro de 16

Sumário

Sumário	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Lista de Figuras	v
Lista de Tabelas	vi
Lista de Abreviaturas e Siglas	vii
1 Introdução	1
2 Conceitos Básicos e Revisão Bibliográfica	3
2.1 Produtos Cosméticos	3
2.1.1 Setor de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos	3
2.1.2 Filtro Solar	4
2.2 Emulsões	7
2.2.1 Estabilidade de emulsões	8
2.3 Preparação e Formação de Emulsões	9
2.3.1 Impelidores	10
2.3.2 Métodos que utilizam baixa energia de emulsificação	10
2.3.3 Métodos que utilizam alta energia de emulsificação	11
2.4 Uso do Ultrassom na Formação de Emulsões	15
3 Materiais e Métodos	17
3.1 Preparo das Formulações Fotoprotetoras	17
3.1.1 Ultrassom	18
3.1.2 Ultra-Turrax®	18
3.2 Estabilidade Físico-química	19
3.2.1 Teste de Centrifugação	19
3.2.2 Teste de Estabilidade Preliminar	19
3.2.3 Avaliação de pH	19
3.2.4 Massa Específica	20
3.2.5 Viscosidade	20
3.2.6 Análise Microscópica	20
3.2.7 Consumo energético	21
4 Resultados	22
4.1 Avaliação da Estabilidade Físico-química	22
4.1.1 Teste de Centrifugação	22
4.1.2 Avaliação de pH	22
4.1.3 Massa Específica	23
4.1.4 Viscosidade	23
4.1.5 Análise Microscópica	26
4.1.6 Consumo Energético e Viabilidade das Técnicas	27
5 Conclusões e Trabalhos Futuros	29
6 Referências	31
Apêndice	36

Agradecimentos

Agradeço primeiramente aos meus pais Noemia Scheibel e Celso Cassol, pelo incentivo e apoio incondicional.

Às minhas orientadoras, Paula Bettio Staudt e Renata Moschini Daudt, pela dedicação e auxílio na elaboração deste trabalho.

À professora Lígia Damasceno e aos colegas do LATEPA por disponibilizarem a estrutura do laboratório.

Ao DEQUI, por ter sido meu segundo lar durante a graduação.

Aos colegas do LIFAR, pela colaboração e amizade.

Aos colegas de graduação, pela amizade e companheirismo que tornaram o curso mais leve.

Resumo

A maior conscientização da população em relação aos riscos da exposição da pele ao sol impulsionou o mercado de protetores solares no Brasil. Emulsões constituem o melhor veículo para filtros solares, entretanto são sistemas naturalmente instáveis. Dessa forma, surge a necessidade do desenvolvimento de um produto capaz de garantir um período viável de estabilidade física e química. Logo, o objetivo do presente trabalho é avaliar a formação de emulsões, utilizando ultrassom e Ultra-Turrax®, e comparar as características físico-químicas dos materiais obtidos com as de um protetor solar comercial de mesma formulação, produzido com uso de impelidor. As amostras foram submetidas a um teste de estabilidade preliminar e tiveram suas propriedades físico-químicas, como pH, densidade e viscosidade medidas antes e após o teste de estabilidade. Os resultados obtidos neste trabalho mostram que a viscosidade das emulsões preparadas com ultrassom e com Ultra-Turrax® são inferiores à viscosidade do protetor solar comercial. As densidades dos protetores solares desenvolvidos neste estudo apresentaram uma faixa similar, próxima de 1 g cm^{-3} , enquanto a densidade do fotoprotetor comercial é $0,86 \text{ g cm}^{-3}$. As imagens feitas por microscopia possibilitaram uma noção do tamanho de partícula de cada amostra. As amostras obtidas com ultrassom e Ultra-Turrax® apresentaram um tamanho de gota inferior a $10 \mu\text{m}$, enquanto o fotoprotetor comercial apresentou tamanho de gota inferior a $70 \mu\text{m}$. Nos testes de estabilidade preliminar, os protetores solares desenvolvidos obtiveram resultados similares, não apresentando desestabilização, enquanto a amostra comercial sofreu desestabilização parcial. Tanto pH quanto densidade de todas as amostras não sofreram variação considerável após os testes de estabilidade preliminar. As viscosidades das amostras produzidas neste estudo apresentaram uma variação média de viscosidade de aproximadamente 0,2 % para o Ultra-Turrax® e 6 % para o ultrassom, enquanto a amostra comercial apresentou um aumento de viscosidade de aproximadamente 20 %. Os estudos de estabilidade indicam que as amostras produzidas neste trabalho apresentam estabilidade aceitável com manutenção de seus aspectos físicos e comportamento reológico.

Palavras chaves: estabilidade de emulsões, protetor solar, ultrassom.

Lista de Figuras

Figura 1. Crescimento mundial do setor de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos nos últimos 20 anos.	4
Figura 2. Deslocamento do elétron em uma molécula de benzofenona.	6
Figura 3. Diferentes processos de desestabilização das emulsões.	9
Figura 4. Desenho esquemático de um homogeneizador de alta pressão.	12
Figura 5. Desenho esquemático de um microfluidizador	13
Figura 6. Esquema de funcionamento de um roto-estator de alta velocidade.	13
Figura 7. Escala da régua utilizada na microscopia	21
Figura 8. Variação da viscosidade das amostras de fotoprotetor estudadas em função do cisalhamento aplicado.	24
Figura 9. Comparativo entre viscosidades antes e depois dos testes de estabilidade para os protetores preparados com ultrassom, Ultra-Turrax® e a amostra comercial.	25
Figura 10. Aspecto da amostra comercial após o teste de estabilidade preliminar.	26
Figura 11. Fotografias das amostras U1 (A), U2 (B), T1 (C), T2 (D) e C1 (E) e (F) antes do teste de estabilidade preliminar	26
Figura 12. Desenho esquemático da configuração de um sistema com ultrassom em recirculação.	28

Lista de Tabelas

Tabela 1. Valores de pH das amostras armazenadas em temperatura ambiente e das amostras submetidas ao teste de estabilidade preliminar.	22
Tabela 2. Valores de densidade das amostras armazenadas em temperatura ambiente e das amostras submetidas ao teste de estabilidade preliminar.	23
Tabela 3. Consumo dos equipamentos utilizados neste trabalho.	27

Lista de Abreviaturas e Siglas

ABIHPEC	Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos
FPS	Fator de proteção solar
HPPC	Higiene pessoal, perfumaria e cosméticos
ICMS	Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços
PIT	Temperatura de inversão de fase (do inglês: <i>Phase Inversion Temperature</i>)

1 Introdução

A radiação solar afeta a pele, causando aumento do risco de câncer cutâneo, fotoenvelhecimento e exacerbação de dermatoses fotossensíveis (GABARD *et al.*, 2000). É de fundamental importância a utilização de produtos que contenham filtros solares, pois estes previnem ou reduzem a extensão dos efeitos nocivos da radiação solar sobre a pele. A obtenção de filtros solares mais eficazes, duráveis e seguros implica no estudo de formulações melhor elaboradas e estáveis.

Os protetores solares são, majoritariamente, constituídos por formas cosméticas emulsionadas, contendo substâncias que absorvem ou refletem a radiação solar. São utilizados, geralmente, em condições muito distantes das ideais (alta incidência de luz e calor), portanto torna-se um desafio manter este tipo de emulsão estável por muito tempo.

Emulsões, também chamadas macroemulsões, são sistemas termodinamicamente instáveis resultantes da mistura de dois líquidos imiscíveis entre si e uma terceira fase contendo um agente emulsificante (PIANOVSKI *et al.*, 2008). As emulsões constituem uma das formas mais utilizadas na indústria cosmética para uso tópico. No desenvolvimento de um produto cosmético, a realização do estudo da estabilidade é de suma importância, uma vez que avalia o período de tempo em que o produto mantém suas propriedades físicas, químicas, microbiológicas e toxicológicas dentro de limites previamente estabelecidos. Neste tipo de estudo, amostras das formulações são avaliadas após serem submetidas a determinadas condições físicas capazes de acelerar a degradação química de princípios ativos e de alterar características físico-químicas, interferindo na qualidade do produto.

As emulsões podem ser estáveis cineticamente, apesar de serem instáveis termodinamicamente. A instabilidade termodinâmica se refere ao potencial de desestabilização, ou seja, é necessária a aplicação de algum tipo de energia para que haja formação de emulsões. À medida que são expostas às condições de uso, as emulsões desestabilizam e suas características físico-químicas sofrem variações. Para verificar tais variações pode-se determinar indicadores, por exemplo, de pH, viscosidade, densidade, condutividade elétrica, umidade e tamanho da partícula (Anvisa, 2004). Portanto, cabe ao produtor do cosmético a responsabilidade de avaliar a estabilidade de seus produtos, antes de disponibilizá-los ao consumo. Produtos expostos ao consumo e que apresentam problemas de estabilidade organoléptica, físico-química e ou microbiológica, além de

descumprirem os requisitos técnicos de qualidade podem, ainda, colocar em risco a saúde do consumidor configurando infração sanitária (Anvisa, 2004).

A tecnologia de ultrassom e homogeneizador de alta velocidade são utilizadas para produzir emulsões com tamanho de partícula da fase dispersa inferior às emulsões produzidas por impelidores tipo âncora e, conseqüentemente, mais estáveis que estas. Devido ao seu tamanho de partícula inferior, o movimento Browniano previne a desestabilização por sedimentação ou cremação, aumentando a estabilidade do sistema (FERNANDEZ *et al.*, 2004). Além disso, a utilização do ultrassom no preparo de emulsões consegue atingir uma quantidade inferior de surfactantes adicionados ao sistema (ABISMAÏL *et al.*, 1999).

Não existem trabalhos na literatura que utilizam essas tecnologias aplicadas à formulações de protetores solares, portanto o objetivo geral do presente trabalho é avaliar o uso da tecnologia de ultrassom e de um homogeneizador de alta velocidade (Ultra-Turra x®) na formação da emulsão de um protetor solar. Como objetivos específicos citam-se:

- analisar a estabilidade e características físico-químicas das emulsões formadas, como viscosidade, densidade, pH e tamanho de partícula;
- comparar os produtos obtidos a um protetor solar comercial de mesma formulação obtido através de agitação mecânica simples.

2 Conceitos Básicos e Revisão Bibliográfica

2.1 Produtos Cosméticos

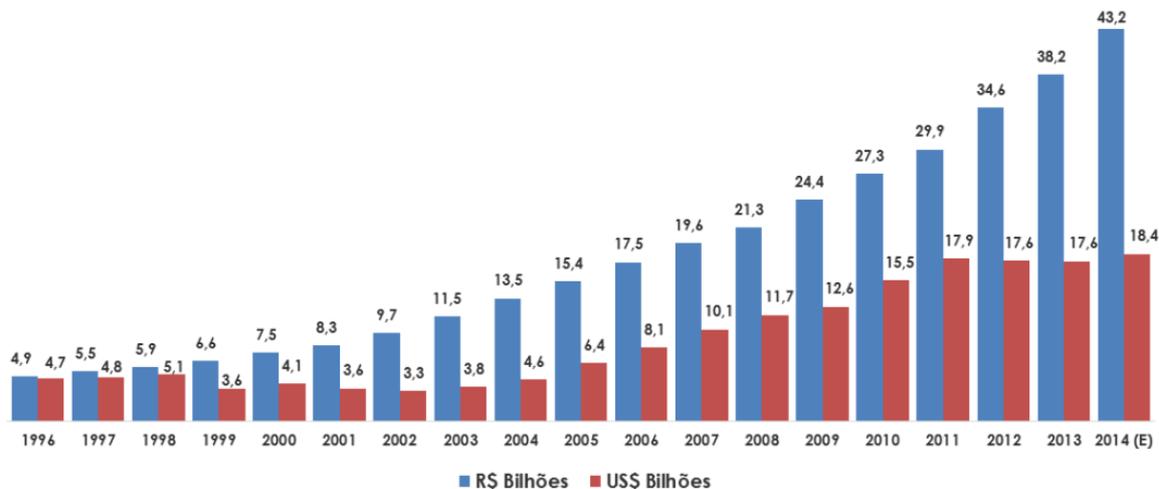
A Resolução RDC nº 211, de 14 de julho de 2005 (ANVISA, 2005) define cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumes como preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas de uso externo nas diversas partes do corpo humano, como pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e/ou corrigir odores corporais e/ou protegê-los ou mantê-los em bom estado.

Ainda segundo essa definição, a classificação de produtos cosméticos se dá por dois grupos: produtos de grau 1 e produtos de grau 2. Produtos de grau 1 se caracterizam por possuírem propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não seja inicialmente necessária e não requeiram informações detalhadas quanto ao seu modo de usar e suas restrições de uso. Já os produtos de grau 2, grupo no qual os protetores solares estão inclusos, possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso.

2.1.1 Setor de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos

Em 2015, o setor de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos (HPPC) foi impactado por uma série de medidas tributárias que, aliadas ao cenário econômico desfavorável, prejudicaram os resultados da indústria. O setor foi penalizado com aumentos de ICMS em 18 estados, tendo como consequência a primeira retração em 23 anos. Entretanto, segundo a ABIHPEC, a indústria de HPPC apresentou um crescimento médio deflacionado composto próximo a 11,4 % a.a. nos últimos 20 anos, tendo passado de um faturamento líquido de imposto sobre vendas de R\$ 4,9 bilhões em 1996 para R\$ 42,6 bilhões em 2015, conforme apresentado na Figura 1. Em relação ao mercado mundial, conforme dados do Euromonitor de 2015, o Brasil ocupa a 4ª posição, representando 7,1 % do consumo mundial, apenas atrás dos Estados Unidos, China e Japão (ABIHPEC, 2015).

Figura 1. Crescimento mundial do setor de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos nos últimos 20 anos.



Fonte: <http://abihpec.org.br/anuario-2015/>

Apesar da retração econômica da indústria cosmética, a maior conscientização da população em relação aos riscos da exposição da pele ao sol impulsionou o mercado de filtros solares no Brasil. Segundo dados da ABIHPEC (2014), o país responde por uma fatia de aproximadamente 20 % do mercado mundial de protetores solares, tornando-o o maior consumidor mundial deste produto. Este crescimento pode ser observado pelo fato de 60 % das maquiagens já terem incorporado à sua composição o fator de proteção solar, também segundo informações da ABIHPEC.

2.1.2 Filtro Solar

O Brasil tem grande parte da sua superfície demográfica localizada entre o Trópico de Capricórnio e o Equador. Os raios solares que atingem os pontos próximos ao Paralelo do Equador incidem de forma perpendicular, portanto de maneira mais intensa. O Brasil é o país com maior área intertropical e um dos mais ensolarados do planeta, condição favorável a incidência de câncer de pele (DIDIER; BRUM; AERTS, 2014).

O espectro da irradiância solar é composto por uma série de radiações que podem atuar de forma benéfica, por exemplo, na produção de vitamina D. Entretanto, caso o tempo de exposição seja suficiente para que se ultrapasse a dose tolerável de energia absorvida, a radiação pode se tornar maléfica. Cerca de metade da energia solar é emitida como luz visível, enquanto o restante é emitido em menores e maiores frequências como infravermelho e radiação ultravioleta, respectivamente. A radiação infravermelha é responsável pela sensação de calor e desidratação da pele durante exposição ao sol. O

espectro eletromagnético da radiação ultravioleta, por sua vez, pode ser dividido da seguinte forma:

- UV-A: Bronzeiam superficialmente, porém, contribuem para o envelhecimento precoce da pele, induzido pela exposição solar prolongada;
- UV-B: São consideradas mais lesivas que as radiações UV-A. Em excesso, causam eritema (queimadura solar), envelhecimento precoce e câncer de pele, atingindo, principalmente, pessoas de pele clara;
- UV-C: São absorvidas pelas camadas mais altas da atmosfera e estratosfera e, raramente, atingem a superfície terrestre. São bastante prejudiciais, não estimulam o bronzeamento e causam queimaduras solares e câncer.

A pele é o maior órgão do corpo humano e é responsável por exercer diversas funções, como: regulação térmica, defesa orgânica, controle do fluxo sanguíneo, proteção contra agentes do meio externo e funções sensoriais. É formada por três camadas – epiderme, derme e hipoderme – sensíveis aos raios ultravioletas (COSTIN; HEARING, 2007).

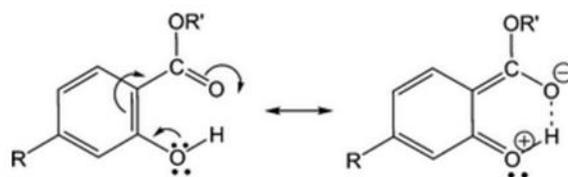
Os efeitos deletérios da radiação ultravioleta dependem da duração e da frequência da exposição, da intensidade da radiação solar baseada na latitude, e da reação baseada na constituição genética, cor e fototipo da pele. Segundo Juchem, Hochberg, Winogron, Ardenghy & English (1998) para um indivíduo de pele normal há cinco perigos da exposição solar:

1. Os efeitos agudos (e.g., queimadura solar, fototoxicidade induzida por medicamentos);
2. Os riscos a longo prazo da exposição descontrolada e repetida resultando no desenvolvimento de modificações actínicas ou dermatohelioses (e.g., rugas, envelhecimento precoce da pele, adelgaçamento irregular da epiderme);
3. O desenvolvimento de lesões pré-malignas (i.e., ceratoses solares) e malignas (e.g., carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular e melanomas);
4. A consequência do dano fotoquímico cumulativo aos olhos desprotegidos resultando no escurecimento das lentes (envelhecimento da lente) e formação de catarata nuclear;
5. A alteração da resposta imune e da função e distribuição dos componentes do sistema imunológico causando uma incompetência imune seletiva.

Fator de Proteção Solar (FPS) é o principal dado para quantificação da eficácia fotoprotetora de um filtro solar, sendo universalmente aceito (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007). Trata-se do índice que determina o tempo que uma pessoa pode permanecer exposta ao sol sem apresentar eritema (vermelhidão). Pelos conceitos atuais, protetores solares são substâncias de aplicação cutânea em diferentes apresentações com a finalidade exclusiva ou principal de protegê-la contra a radiação UV-B e UV-A, absorvendo, dispersando ou refletindo a radiação (MARTI-MESTRES *et al.*, 1997).

Os filtros orgânicos ou químicos são geralmente compostos aromáticos que possuem um grupo doador de elétrons (amina ou metoxila) na posição orto ou para e um grupo aceptor de elétrons. A radiação presente na região UVA e UVB está na mesma ordem de magnitude que a da energia de ressonância de deslocamento do elétron em compostos aromáticos (SILVA, J. D. R.; MORARI, 2010). A energia absorvida da radiação UV corresponde à energia requerida para produzir uma excitação fotoquímica na molécula do filtro solar. Esta provoca o deslocamento dos elétrons para um estado de maior energia e, ao retornarem ao estado inicial, o excesso de energia é liberado. A Figura 2 apresenta a ressonância de deslocamento do elétron em uma molécula de benzofenona, um dos filtros orgânicos comumente utilizados.

Figura 2. Deslocamento do elétron em uma molécula de benzofenona.



Os filtros solares inorgânicos ou físicos são compostos principalmente pelo dióxido de titânio e pelo óxido de zinco, capazes de refletir e espalhar a radiação (WOLF; DONAWHO; KRIPKE, 1994). Estes óxidos são materiais semicondutores cujos mecanismos de absorção e de desativação envolvem transições de valência e de condução do sólido. Quando incorporados nas formulações, os óxidos ficam suspensos, sendo que o tamanho das partículas define não apenas para a eficácia do filtro solar como sua aparência. Partículas de tamanho elevado, por exemplo, podem tornar o produto excessivamente opaco, resultando em uma película branca sobre a pele, que pode ser esteticamente desagradável (ANGELI, 2007). Para ser disponibilizado ao consumidor, é necessário que o filtro solar esteja

incorporado a um veículo. A associação filtro solar/veículo é denominada protetor solar ou fotoprotetor. As emulsões são o melhor veículo para os filtros solares (Lowe, 1996).

2.2 Emulsões

Emulsões são definidas como sistemas heterogêneos compostos por dois líquidos imiscíveis ou parcialmente miscíveis, onde um líquido encontra-se disperso no outro na forma de gotículas (ABISMAÏL *et al.*, 1999). As emulsões utilizadas em produtos cosméticos são normalmente materiais semissólidos compostos por uma porção apolar (lipossolúvel) e outra polar (hidrossolúvel). Tais sistemas podem ser classificados como emulsão óleo em água (O/A) e emulsão água em óleo (A/O). Na emulsão O/A, o óleo é disperso em água e, de forma inversa, no sistema A/O a água fica dispersa em óleo (SOHN *et al.*, 2016).

Por se tratar de um sistema naturalmente instável, o desenvolvimento deste tipo de formulação deve garantir um período viável de estabilidade física e química do produto, segurança, eficácia, aparência atrativa e deve também proporcionar um sistema adequado de transporte da substância ativa (PORTO; RAFAEL; CARVALHO CANUTO, 2011).

Emulsões do tipo O/A, como os protetores solares, estabilizadas com misturas de emulsificante formam, pelo menos, quatro sistemas de fases: a) fase gel cristalino/hidrofílico, composto por camadas duplas de surfactante e gordura anfifílica; moléculas de água são inseridas entre as bicamadas, formando assim uma camada de água interlamelar; b) camada de água bruta; moléculas de água ligadas que são grandes quantidades de água em equilíbrio com a água fixada interlamelamente na fase de gel. Ambas as fases formam uma fase contínua (externa) do sistema. Supõe-se que as moléculas de água fixadas interlamelamente apresentam diferentes propriedades físico-químicas e biofarmacêuticas do que as da fase de água bruta; c) fase gel lipofílico. O excesso de gordura anfifílica, que não faz parte da fase gel hidrofílico, forma uma matriz de caráter lipofílico; d) fase óleo disperso. Esta fase interna é imobilizada mecanicamente principalmente a partir da fase gel lipofílica (ARDELEAN; IONESCU; NĂSTASE, 2011).

Emulsificantes são utilizados a fim de tornar uma emulsão estável através da redução da tensão interfacial entre duas fases naturalmente imiscíveis (SCHUELLER; ROMANOWSKI, 2002). Estes agentes tensoativos, pertencem ao grupo de compostos chamados anfifílicos. Em geral são formados por duas partes: a cauda, uma longa cadeia de

hidrocarboneto, que é hidrofóbica, e a cabeça, um grupo polar ou iônico, que é hidrofílica. Com a quantidade suficiente de emulsificante formam-se agregados chamados micelas. Micelas são estruturas formadas por um agregado de moléculas anfipáticas onde as caudas lipofílicas estão orientadas em direção ao centro da micela e as cabeças hidrofílicas formam a superfície externa.

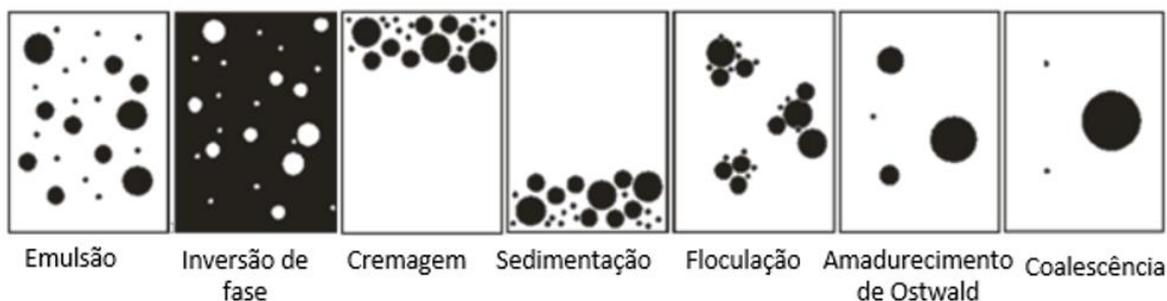
2.2.1 Estabilidade de emulsões

As emulsões são sistemas termodinamicamente instáveis e tendem a desfazer-se ao longo do tempo. A mistura de dois líquidos imiscíveis, com agitação constante, tende a formar gotículas dispersas de um dos líquidos no interior do outro. Quando a agitação é cessada, as gotículas tendem a coalescer, uma vez que a diminuição da área superficial resulta numa diminuição da tensão interfacial e, conseqüentemente, na redução da energia livre.

A estabilidade das formulações cosméticas pode ser avaliada através de alterações físico-químicas e estruturais como alteração de pH, reologia, diminuição de atividade do princípio ativo, diferenças no tamanho de partícula, separação de fases, floculação, entre outros (LAPASIN; PRICL, 1995; SCHUELLER; ROMANOWSKI, 2002). Os processos de desestabilização das emulsões podem ocorrer através de diferentes processos físico-químicos, conforme demonstrado na Figura 3.

- Inversão de fase: corresponde a inversão da fase contínua e dispersa.
- Sedimentação/Cremagem: ocorrem devido à diferença de densidade entre as duas fases. No processo de cremagem as gotículas tendem a subir pois tem uma densidade menor que a do líquido em que estão dispersas, enquanto na sedimentação elas possuem densidade maior que a fase contínua.
- Floculação: ocorre quando duas ou mais gotículas tendem a formar agregados mantendo sua integridade original.
- Amadurecimento de Ostwald: ocorre um fluxo das pequenas gotículas para as gotas maiores através da fase contínua, aumentando o diâmetro médio das gotículas e diminuindo o seu número, ou seja, as gotículas pequenas desaparecem e as grandes aumentam de tamanho.
- Coalescência: consiste em um processo onde duas ou mais gotas de uma emulsão fundem-se para formar uma única gota maior.

Figura 3. Diferentes processos de desestabilização das emulsões.



Fonte: Adaptado de <http://soft-matter.seas.harvard.edu/index.php/Emulsions>

Existem vários fatores capazes de desestabilizar emulsões em geral, como a estocagem em temperaturas elevadas ou muito baixas, evaporação da fase aquosa, contaminação microbológica, reações químicas indesejadas, reações de hidrólise de tensoativos em valores de pH extremos, processos fotoquímicos e até mesmo embalagens inadequadas (PRESTES *et al.*, 2009).

O tamanho das gotas em uma emulsão provoca um forte impacto em sua estabilidade. Quando se têm gotas de tamanho maior, torna-se favorável a ocorrência de fenômenos de desestabilização. Já gotas muito pequenas podem desaparecer com o decorrer do tempo, dependendo de sua solubilidade na fase dispersa.

O estudo da estabilidade contribui para o desenvolvimento e aperfeiçoamento das formulações, do material adequado de acondicionamento, para a estimativa de prazo de validade e para auxílio no monitoramento da estabilidade organoléptica, físico-química e microbológica, oferecendo informações sobre eficácia e segurança do produto.

2.3 Preparação e Formação de Emulsões

A preparação de emulsões envolve basicamente a emulsificação de uma fase oleosa em uma fase aquosa, estabilizada por um sistema surfactante. Vários métodos podem ser utilizados em sua obtenção. O método de preparo das emulsões possui grande influência sobre as propriedades físico-químicas das mesmas, as quais, por sua vez, têm consequência direta sobre a instabilidade termodinâmica destas formulações (PEY *et al.*, 2006).

Geralmente, emulsões são produzidas através do simples cisalhamento do sistema bifásico durante um período de tempo, já que estas raramente são formadas de forma espontânea. Existem vários tipos de agitadores mecânicos utilizados para este processo, desde simples pás de agitação – que conseguem produzir gotas de fase dispersa com cerca

de 10 μm – até agitadores do tipo rotor-estator, os mais comumente usados na produção de emulsões (PARTICLE SCIENCES, 2009).

Para produção de emulsões com menor tamanho de partícula, os métodos chamados de alta energia envolvem a introdução de energia ao sistema, a qual é realizada pelo emprego de homogeneizadores de alta velocidade, homogeneizadores de alta pressão e homogeneizadores ultrassônicos. Enquanto os métodos que empregam baixa energia utilizam energia armazenada nos componentes, são exemplos a emulsificação espontânea e o método da temperatura de inversão de fases (TASCH HOLKEM *et al.*, 2015).

2.3.1 Impelidores

Um sistema de agitação por impelidores pode apresentar três componentes básicos de fluxo: axial, radial e tangencial. O fluxo axial se caracteriza por impulsionar a massa líquida para o fundo do tanque. Impelidores de fluxo axial são aplicados em grande parte dos processos agitados, tais como mistura de líquidos, sólidos em suspensão e transferência de calor. Impelidores de fluxo radial se caracterizam por impulsionar o fluido contra as paredes do tanque. Este tipo de impelidor é caracterizado por alto cisalhamento e, portanto, alta capacidade dispersiva. São utilizados, geralmente, em processos de dispersão gasosa, transferência de massa e mistura em tanques com baixo nível de líquido. Os impelidores de fluxo tangencial impulsionam a massa a um movimento circular paralelo à parede do tanque de mistura. São utilizados, geralmente, em fluidos de alta viscosidade, normalmente acima de 50 Pa.s. Devido à essas características, operam em baixa rotação e exigem acionamento de alto torque. Por essa razão, são impelidores de alto consumo de energia e alto custo de investimento (MARTINI, 2010)

2.3.2 Métodos que utilizam baixa energia de emulsificação

Alguns métodos para obtenção de emulsões são baseados nas transições de fase que ocorrem durante o processo de emulsificação. Estes métodos são classificados como de baixa energia ou de condensação (I. SOLE *et al.*, 2006).

O método da temperatura de inversão de fases (PIT, do inglês *phase inversion temperature*) é o mais amplamente empregado pela indústria (BEDIN, 2011). Este método utiliza as propriedades dos tensoativos não-iônicos para modificar a sua afinidade entre a água e o óleo em função da temperatura. Em altas temperaturas, tensoativos polietoxilados, por exemplo, tornam-se lipofílicos, devido à desidratação das cadeias de polioxietileno,

formando emulsões do tipo A/O. Já em baixas temperaturas, são hidrofílicos e formam emulsões O/A (SOLANS *et al.*, 2005).

O método da emulsificação espontânea baseia-se na dispersão de uma solução solvente-óleo na fase aquosa (TASCH HOLKEM *et al.*, 2015). Segundo BOUCHEMAL *et al.* (2004), é preparada uma solução orgânica composta de óleo e solvente miscível em água, enquanto a fase dispersante é formada por água e por um tensoativo de natureza hidrofílica. Posteriormente, a fase orgânica é vertida sobre a aquosa mediante agitação moderada, formando, instantaneamente, uma emulsão devido a difusão do solvente orgânico na fase aquosa. Após, o solvente orgânico é retirado pelo processo de destilação à pressão reduzida.

Entretanto, estes métodos possuem diversas limitações como a necessidade de uma grande quantidade de surfactantes, bem como uma seleção cuidadosa da combinação entre esses. Devido a isso, os métodos de baixa energia de emulsificação tornam-se inaplicáveis em escala industrial (JAFARI; HE; BHANDARI, 2007).

2.3.3 Métodos que utilizam alta energia de emulsificação

A formação das emulsões é baseada na geração de energia mecânica através de alta tensão de cisalhamento, cujo processo consiste na formação, deformação e ruptura das gotículas macrométricas iniciais, seguido da adsorção do tensoativo na interface das gotículas (FERNANDEZ, P. *et al.*, 2004; TADROS *et al.*, 2004). Diferentes tecnologias podem ser empregadas para promover a formação das emulsões dentro desta categoria.

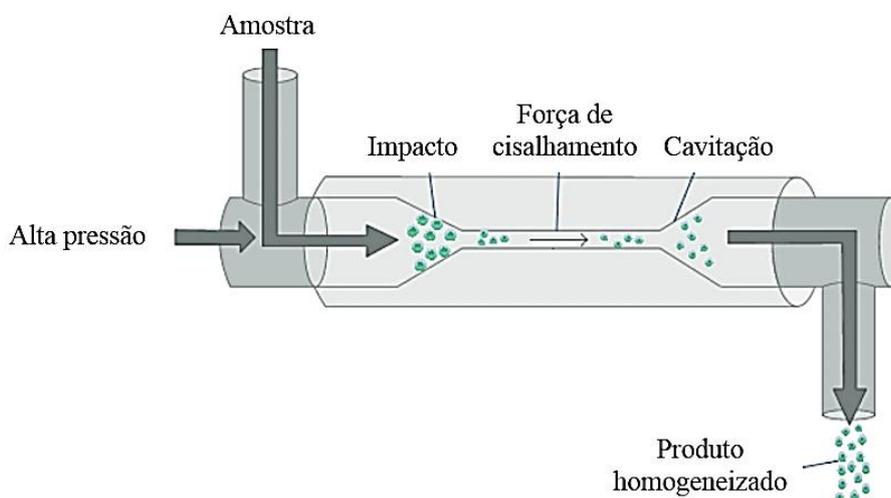
Homogeneizadores de alta pressão

Os homogeneizadores de alta pressão conduzem o líquido com uma pressão elevada (100-2000 bar) através de uma abertura estreita, fazendo o fluido acelerar em uma distância muito curta. Os parâmetros de processo, tais como o tempo e velocidade afetam significativamente a distribuição de tamanho de partícula na formação de emulsões (MEHNERT, 2001). A entrada de energia mecânica no sistema gera deformação e quebra das gotículas, produzindo gotas ainda menores. Um desenho esquemático é apresentado na Figura 4.

Homogeneizadores de alta pressão requerem, anterior ao processo, o preparo de uma dispersão grosseira, de gotas entre 1-10 µm de diâmetro, por um roto-estator, por exemplo, o que é uma significativa limitação. O processo é extremamente custoso e o equipamento necessita de manutenção frequente. Além disso, a limpeza do equipamento é difícil e requer

um maior planejamento no desenvolvimento quando se tratam de processos assépticos (PESHKOVSKY, A. S.; BYSTRYAK, 2014).

Figura 4. Desenho esquemático de um homogeneizador de alta pressão.

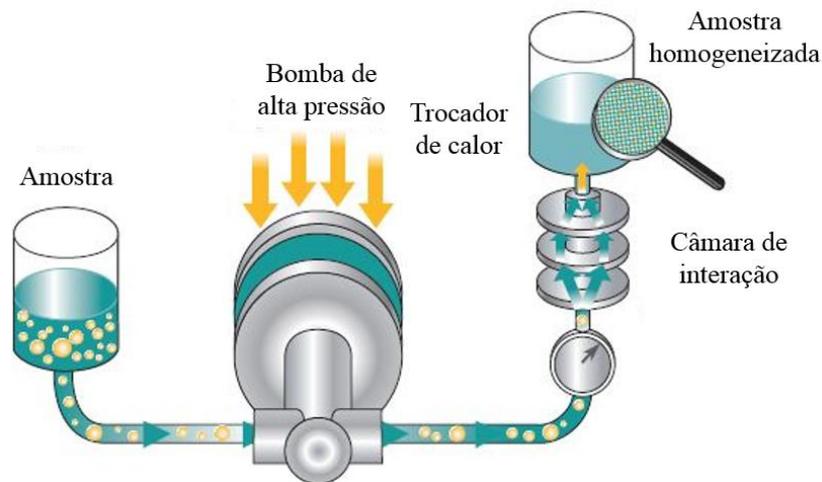


Fonte: Adaptado de CHO *et al.* (2012)

Microfluidizadores

Os microfluidizadores possuem algumas características parecidas com os homogeneizadores de alta pressão, como a configuração. Da mesma forma que os homogeneizadores de alta pressão, os microfluidizadores utilizam uma bomba para fazer com que a emulsão passe através do orifício estreito, gerando o rompimento das gotas em partículas menores. A emulsão se divide ao entrar no canal projetado onde se interpenetram em uma câmara de interação, a qual consiste em um sistema de microcanais. Ao serem recombinados, a alta velocidade gera impacto, cisalhamento, cavitação e, conseqüentemente, a redução do tamanho da gota da emulsão (TASCH HOLKEM *et al.*, 2015). Um desenho esquemático de um sistema de microfluidização é apresentado na Figura 5.

Figura 5. Desenho esquemático de um microfluidizador

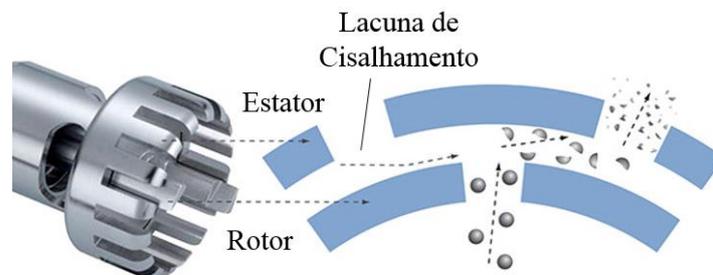


Fonte: Adaptado de <http://www.particlesciences.com/news/technical-briefs/2009/emulsions-and-emulsification.html>

Homogeneização por Alta Velocidade

Homogeneizadores de alta velocidade são aqueles do tipo roto-estator (Ultra-Turra x®), mostrado na Figura 6, onde um eixo externo cisalha, por impacto, as partículas de uma dispersão por meio de uma hélice que gira em alta rotação em um eixo interno. Esse tipo de homogeneizador produz um fluxo turbulento que provoca a ruptura das gotículas; o menor tamanho de gota que pode ser obtido depende da geometria da hélice e do recipiente onde a mistura é feita, e do número de passagens da emulsão na zona de mistura (OUZINEB *et al.*, 2006). Porém, caso sejam necessárias gotas menores que $1\mu\text{m}$, é recomendado o uso de dispersores de ultrassom (PARTICLE SCIENCES DRUG DEVELOPMENT SERVICES, 2009).

Figura 6. Esquema de funcionamento de um roto-estator de alta velocidade.



Fonte: Adaptado de <https://www.laboratory-equipment.com/dispersers/t-25-digital-ultra-turrax-disperser-ika.php>

Homogeneização por Ultrassom

O ultrassom caracteriza-se por ondas sonoras de alta frequência acima da capacidade de audição humana, ou seja, acima de 20 kHz (CRUM, 1982). Existem várias teorias sobre o mecanismo do ultrassom em reações químicas, entretanto elas convergem sobre a cavitação acústica, a qual é responsável pelo surgimento, crescimento e ruptura de bolhas no meio do líquido (GEDANKEN, 2004).

As ondas sonoras se propagam pelo fluido alternando entre ciclos de alta pressão (compressão) e baixa pressão (rarefação), cuja regularidade depende da frequência. Durante o ciclo de baixa pressão, as ondas sonoras criam pequenas bolhas ou regiões de vácuo no fluido. Quando estas bolhas atingem um volume no qual elas não mais conseguem absorver energia, elas colapsam violentamente durante o ciclo de alta pressão. Este fenômeno é chamado cavitação. O colapso das bolhas produz *hot spots* (~5000 K), altas pressões (~1000 atm) e correntes de jato (~400 km/h) (CRUM, 1982).

A implosão das bolhas próximo à fronteira entre as fases dos líquidos imiscíveis resulta em ondas de choque capazes de promover uma eficiente mistura. Emulsões geradas por cavitação acústica são, frequentemente, mais estáveis e requerem menos ou nenhum surfactante, comparadas às produzidas convencionalmente. Uma vez que o ultrassom é inteiramente controlável e adaptável a escolha de temperatura, amplitude e pressão, este método torna-se um efetivo instrumento para obtenção de emulsões com menor tamanho de partícula e com uma distribuição de tamanho mais restrita (HIELSCHER, 2005).

As emulsões muitas vezes formam grandes e rígidos aglomerados, isso ocorre devido à diminuição do tamanho da partícula, exigindo fortes tensões a fim de quebrar as forças de adesão. A agitação mecânica muitas vezes aplicada para a melhor homogeneização da dispersão não evita que as partículas se reassociem. Forças externas são necessárias para que esse fenômeno não ocorra e a aplicação do ultrassom melhora consideravelmente a homogeneização dessas partículas, criando sobre estas elevadas tensões (GOHARSHADI; AZIZI-TOUPKANLOO, 2013).

Com velocidades de propagação geralmente em torno de 1500 m s^{-1} , os comprimentos de onda variam entre 10 a 10^{-4} cm . Portanto, os efeitos provocados pelo ultrassom não sugerem interação direta com espécies a nível moleculares (CRUM, 1982).

2.4 Uso do Ultrassom na Formação de Emulsões

Na literatura, diversos trabalhos relatam o uso do ultrassom para a formação de emulsões, por exemplo Gaikwad; Pandit (2008), Jafari; He; Bhandari (2007), AbismaïL Et Al. (1999) e Cuheval; Chow (2008).

Gaikwad; Pandit (2008) usaram o ultrassom para avaliar as propriedades físico-químicas obtidas e o tamanho de partícula da fase dispersa em função do tempo e da potência aplicada. Os autores utilizaram misturas de 40 ml de óleo e 30 ml de água e observaram que, para sistemas do tipo O/A, ocorre uma diminuição no tamanho de partícula com o aumento da exposição ao ultrassom. Por exemplo, utilizando o ultrassom com uma potência constante de 75 W por 10 minutos, obtiveram emulsões com tamanho de partícula médio de aproximadamente 2 μm .

Jafari; He; Bhandari (2007) compararam a técnica de emulsificação por microfluidização com ultrassom para produzir emulsões do tipo óleo em água, usando maltodextrina como fase contínua e d-limoneno como fase dispersa. Utilizando o ultrassom por 100 segundos com potência de 60 W – em amostras previamente emulsionadas com um roto-estator – obtiveram emulsões com partículas de aproximadamente 0,68 μm .

AbismaïL *et al.* (1999) avaliaram a estabilidade e o tamanho de partícula da fase dispersa de emulsões de água, querosene e monoestearato de sorbitano formadas a partir do ultrassom, comparando as emulsões obtidas com Ultra-Turrax®. O ultrassom foi utilizado com potência de 130 W e o Ultra-Turrax® com potência de 170 W. Ambas emulsões permaneceram 30 segundos sob agitação e apresentaram um tamanho de partícula de aproximadamente 0,4 μm para o ultrassom e 0,9 μm para o Ultra-Turrax®.

Cuheval; Chow (2008) verificaram a influência de uma pré-mistura antes do processo de ultrassom observando o tamanho de partícula da fase dispersa em diferentes tempos de processamento. Este estudo também analisou, via câmeras de alta velocidade, o mecanismo de cavitação acústica gerado pelo ultrassom. As amostras foram previamente agitadas até um tamanho de partícula de 80 μm para então serem expostas ao ultrassom. O tamanho final obtido foi de aproximadamente 0,6 μm e, após 5 minutos de irradiação, não houve grande variação no tamanho de partícula.

Behrend; Ax; Schubert (2000) compararam a utilização de ultrassom com outras técnicas de emulsificação e a influência de diferentes estabilizadores na formulação do sistema, além de estudar o início e distribuição da cavitação num sistema composto por óleo vegetal e água,

em concentrações de 1 % e 10 % de fase dispersa. Avaliaram também a distribuição do tamanho de partícula da fase dispersa, no caso a água, para diferentes viscosidades da fase contínua em função da densidade de energia aplicada. Em todos os sistemas estudados, o tamanho das partículas ficou entre 0,1 e 10 μm . Com isso concluíram que o aumento da densidade de energia aplicada acarreta em uma diminuição do tamanho das partículas, enquanto a concentração de estabilizantes e a viscosidade da fase contínua não revelaram influência clara no tamanho de gota formada.

A tecnologia de ultrassom já foi bastante estudada e teve sucesso na obtenção de emulsões em escala laboratorial. Entretanto, devido às limitações desse processo, como a redução da amplitude, o aumento de escala não tem sido possível, restringindo sua implementação em escala industrial. Todavia, Peshkovsky e Bystryak (2014) e Peshkovsky, Bystryak e Peshkovsky (2013) estudaram a otimização de um processo de emulsificação por ultrassom para então aumentar sua escala. Também utilizaram uma nova tecnologia em ultrassom por sonda, capaz de operar em altas amplitudes de ultrassom. Os resultados obtidos foram bastante satisfatórios, permitindo uma produção de até 2,5 L/min de produto.

3 Materiais e Métodos

Para a realização deste estudo foram feitas quatro amostras de fotoprotetores: duas agitadas por ultrassom e duas agitadas com o Ultra-Turrax®. Estas amostras foram analisadas quanto à densidade, viscosidade, estabilidade acelerada e estrutura microscópica para determinação do tamanho de partículas.

3.1 Preparo das Formulações Fotoprotetoras

Os protetores solares foram manipulados baseados em uma formulação comercial conhecida. A composição das fases é descrita na Tabela A1 do apêndice. Entretanto as quantidades são omitidas devido à sua confidencialidade. Todas as matérias primas necessárias foram disponibilizadas pelo laboratório industrial que disponibilizou a fórmula do protetor solar estudado.

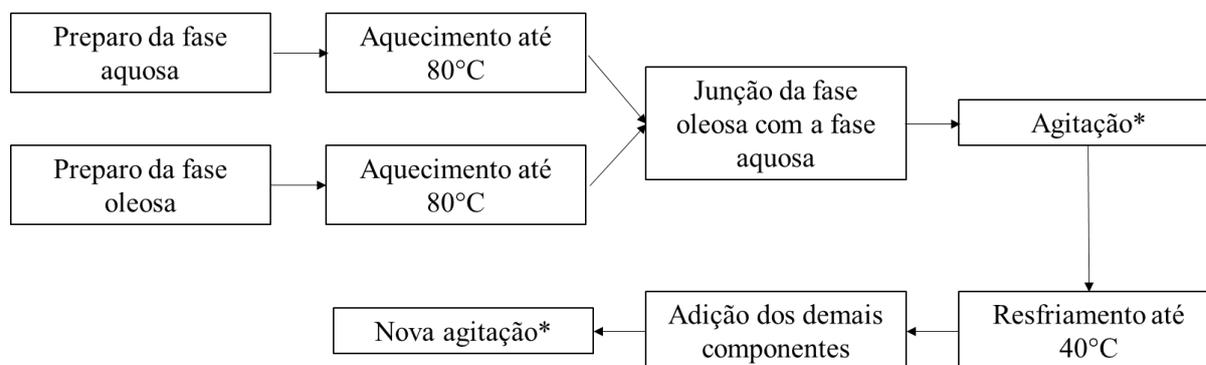
Primeiramente a fase aquosa foi preparada, misturando EDTA dissódico e Pemulen®TR2 em água ultrapura. A mistura ficou em repouso por aproximadamente 3 horas até completa dissolução do Pemulen®TR2. Após, foi preparada a fase oleosa, adicionando-se todos os ingredientes a um recipiente de vidro.

Fases aquosas e oleosas foram aquecidas até 80 °C, separadamente, em uma chapa de aquecimento. Após a temperatura atingir 80 °C, o aquecimento foi cessado e foi adicionado Amphisol®K à fase aquosa. Em seguida a fase oleosa foi vertida na fase aquosa para então iniciar a agitação. O tempo de agitação foi determinado através de testes prévios e de tempos utilizados por estudos da literatura, cessando-se a agitação quando o protetor solar se apresentava visualmente homogêneo. Após homogeneização completa, a trietanolamina foi adicionada ao protetor solar, para ajuste de pH a uma faixa de 6 a 7,5. Neste momento, o resfriamento da amostra foi iniciado com auxílio de um banho de gelo. A tapioca foi adicionada quando a temperatura atingiu 70°C. Ao atingir a temperatura de 40°C, os demais ingredientes foram adicionados e iniciou-se nova agitação. O tempo da primeira etapa da agitação foi determinado em 4 minutos, enquanto o da segunda etapa em 2 minutos. Foram produzidos 200 g de amostra em cada ensaio.

Todas as amostras seguiram o fluxograma apresentado na Figura 7, diferenciando-se pelo tempo e tipo de agitação, e pela quantidade de amostra total. O lote comercial, utilizado a fim de comparação, foi produzido na mesma semana em que foram produzidos os protetores solares estudados neste trabalho. A amostra comercial permaneceu sob agitação

por 40 minutos em um reator agitado por um impelidor de fluxo tangencial. A produção deste lote comercial foi de 1000 kg.

Figura 7. Fluxograma do preparo das formulações fotoprotetoras



3.1.1 Ultrassom

O equipamento utilizado no presente trabalho trata-se de um ultrassom do tipo sonda com diâmetro de 1,2 cm (Sonics & Materials, Inc., modelo VC750, Newtown, Estados Unidos). O equipamento possui um gerador de ondas ultrassônicas que emite ondas para o meio, podendo atingir uma potência máxima de 750 W e uma frequência máxima de 20 kHz.

A aplicação do ultrassom foi realizada utilizando uma amplitude de 75%, correspondente a 423 W/cm² durante um período total de 6 minutos, dividido em duas etapas, conforme descrito anteriormente. A temperatura foi verificada com termômetro digital durante todo o tempo de agitação, a fim de evitar o superaquecimento da amostra. A aplicação do ultrassom foi realizada em amostras de 200 g.

3.1.2 Ultra-Turrax®

O equipamento Ultra-Turrax® (T18 basic, IKA, Alemanha) utilizado no presente trabalho possui um diâmetro do estator de 19 mm e diâmetro do rotor de 12,7 mm, possuindo uma potência desenvolvida de aproximadamente 300 W (potência absorvida de 500 W). A aplicação do Ultra-Turrax® foi realizada numa velocidade de 15.500 rpm num período total de 6 minutos dividido em duas etapas. A utilização deste equipamento não exige verificação de temperatura pois não há superaquecimento do meio. A aplicação do Ultra-Turrax® foi realizada em amostras de 200 g.

Os experimentos foram realizados em duplicata e foram nomeados como U para as amostras obtidas por ultrassom, T para as amostras obtidas com Ultra-Turrax® e C para a amostra comercial a ser comparada.

3.2 Estabilidade Físico-química

A estabilidade das formulações foi avaliada de acordo com o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (ANVISA, 2004) e com a Farmacopeia Brasileira (2005). Os testes foram realizados nas amostras produzidas por ultrassom, nas amostras produzidas por Ultra-Turrax® e na amostra comercial, antes e depois do estudo de estabilidade preliminar.

3.2.1 Teste de Centrifugação

Antes de iniciar os estudos de estabilidade, é recomendado pela Anvisa submeter o produto ao teste de resistência à centrifugação. O produto deve permanecer estável e qualquer sinal de instabilidade indica a necessidade de reformulação (ANVISA, 2004). O teste foi realizado em uma centrífuga (Combate, Celm, Brasil), utilizando amostras de 5 g, durante 30 min a 3.000 rpm e 20°C.

3.2.2 Teste de Estabilidade Preliminar

O estudo de estabilidade preliminar consiste na realização do teste na fase inicial do desenvolvimento do produto. Emprega condições extremas de temperatura com o objetivo de acelerar possíveis reações entre seus componentes e o surgimento de sinais de instabilidade, que devem ser observados e analisados conforme as características específicas de cada tipo de produto.

Todas as amostras foram acondicionadas em frascos de vidro, em quantidade suficiente para a realização das avaliações necessárias, e submetidas a 5 ciclos de aquecimento/resfriamento. Cada ciclo consiste em deixar as amostras 24h em estufa a 40°C, seguida de 24 horas em uma geladeira a 4°C. Os parâmetros avaliados para cada amostra antes e após os cinco ciclos de estresse térmico foram a resistência à centrifugação, o pH e a viscosidade.

3.2.3 Avaliação de pH

Para medidas de pH foi utilizado um pHmetro digital de bancada (DM-22, Digimed, Brasil) equipado com eletrodo (DME-CV8, Digimed, Brasil) para aplicações em meios semi-sólidos. O sistema foi previamente calibrado com soluções tampão de pH 4,0 e 7,0. As

amostras foram analisadas à temperatura de 25°C, com imersão direta do eletrodo na amostra.

3.2.4 *Massa Específica*

A massa específica foi determinada utilizando um picnômetro calibrado, a temperatura de 20°C, de acordo com a metodologia da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (ANVISA, 2010). Primeiramente foi determinada a massa do picnômetro limpo e seco e a temperatura foi ajustada em 20°C. Após, o picnômetro foi preenchido com a amostra cuidadosamente, para evitar formação de bolhas. A massa da amostra foi obtida através da diferença de massa do picnômetro cheio e vazio e a massa específica foi calculada como a razão entre a massa da amostra e o volume do picnômetro.

3.2.5 *Viscosidade*

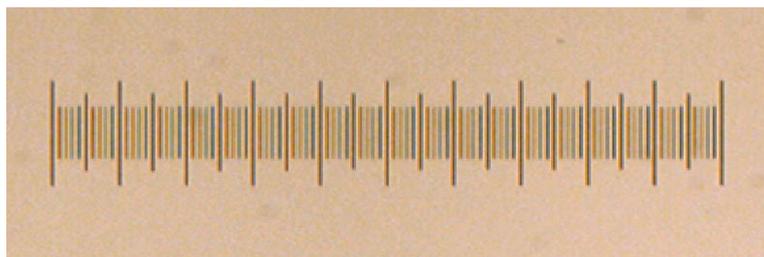
A viscosidade foi medida utilizando um viscosímetro (DV2T, Brookfield, Estados Unidos) com eixos metálicos (*spindles*) número 05. A amostra a ser analisada foi colocada em um recipiente, preenchendo até 2/3 do recipiente. Foram utilizadas rotações de 1, 2,5, 5 e 10 rpm. A viscosidade obtida pelo equipamento foi expressa em centipoise (cP).

3.2.6 *Análise Microscópica*

Pequenas quantidades das amostras foram colocadas em lâminas de vidro e submetidas à análise microscópica (Microscópio Opton, China), visando observar características da formulação, como glóbulos e homogeneidade da emulsão. As micrografias foram obtidas com o aumento de 10x.

O tamanho das partículas foi medido com auxílio de uma régua micrométrica com 1 mm total, cuja escala está reproduzida na Figura 8. Após obter o foco das imagens, as lâminas com o protetor solar eram retiradas e a régua era colocado no lugar da lâmina, sem alterar a altura de foco do microscópio. Para cada amostra foram obtidas uma imagem da emulsão formada e uma imagem da régua. As imagens correspondentes foram comparadas entre si, sem qualquer alteração no tamanho das mesmas, e dessa forma foi possível obter uma noção do tamanho das partículas formadas.

Figura 8. Escala da régua utilizada na microscopia



3.2.7 Consumo energético

O consumo energético do ultrassom é fornecido pelo equipamento ao final de cada utilização. As potências referentes ao Ultra-Turrax® e ao impelidor foram retiradas das especificações dos equipamentos. Para se obter a potência específica, ou seja, a potência por unidade de massa do sistema, os valores de potência fornecidos pelos equipamentos foram divididos pela massa por eles processada.

4 Resultados

A seguir são apresentados e discutidos os resultados obtidos através das análises de estabilidade físico-química das amostras de protetor solar. Os testes foram realizados nas amostras produzidas por ultrassom, nas amostras produzidas por Ultra-Turrax® e na amostra comercial de mesma formulação, antes e depois do estudo de estabilidade preliminar.

4.1 Avaliação da Estabilidade Físico-química

4.1.1 Teste de Centrifugação

A centrifugação foi realizada como análise preliminar, a fim de determinar qualquer sinal de instabilidade. Nenhuma das amostras empregadas no estudo apresentou separação de fases após centrifugação. Logo, todas as amostras apresentaram-se aptas ao prosseguimento do estudo.

Após o teste de estabilidade preliminar, as amostras foram novamente submetidas ao teste de centrifugação e nenhuma das amostras apresentou separação de fase visível após a centrifugação.

4.1.2 Avaliação de pH

Em uma preparação de uso tópico a determinação do pH constitui um parâmetro importante, uma vez que o produto deve apresentar um valor de pH compatível à região em que será aplicado. O pH da superfície da pele é de aproximadamente 4,5 e pode variar de uma região a outra podendo chegar a 7,2. Assim, em aplicações tópicas é importante levar em conta as variações do pH da pele, pois pode interferir na boa tolerância dos produtos aplicados sobre esta (BARATA, 2002). Os valores de pH dos protetores preparados neste estudo se situaram em uma faixa compreendida entre 6 e 7,5. O pH das amostras após a estabilidade preliminar não sofreu variação relevante, sugerindo que não houve modificações químicas dos componentes presentes na formulação. Os valores de pH obtidos para as amostras encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Valores de pH das amostras armazenadas em temperatura ambiente e das amostras submetidas ao teste de estabilidade preliminar.

	U	T	C
T ambiente (°C)	6,59±0,53	6,94±0,50	6,67
Estabilidade Preliminar	6,45±0,56	6,85±0,40	6,52

4.1.3 Massa Específica

As densidades das amostras produzidas com ultrassom e com Ultra-Turrax® apresentaram valores semelhantes à densidade da fase aquosa. Já a amostra comercial apresentou um valor de densidade mais próximo ao valor da fase oleosa. Os valores de densidade medidos encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2. Valores de densidade das amostras armazenadas em temperatura ambiente e das amostras submetidas ao teste de estabilidade preliminar.

	U (g/mL)	T (g/mL)	C1 (g/mL)
T ambiente (°C)	1,013±0,02	0,9978±0,01	0,8636
Estabilidade Preliminar	1,020±0,01	0,9974±0,00	0,8764

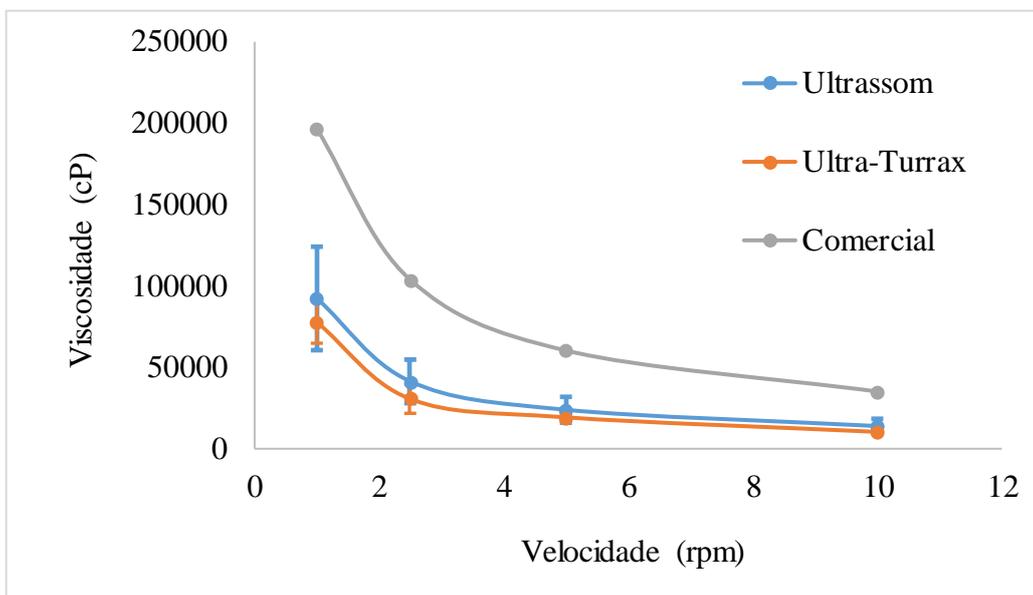
Como a composição de todas as amostras é idêntica, supõe-se que a variação de densidade se deu apenas pela diferença de processamento entre elas. Segundo SANCTIS (1999), a medida da densidade pode ser relacionada ao controle de aeração do produto. Dessa forma, o menor valor de densidade da amostra C1 sugere um produto mais aerado, isto é, com maior quantidade de ar incorporado à formulação, tipicamente obtido no processo de agitação mecânica com impelidores. Produtos com baixa densidade, ou seja, aerados provocam dificuldades no processo, principalmente na etapa de envase, podendo sair da especificação de conteúdo de embalagem.

Após os testes de estabilidade preliminar, as densidades das amostras foram novamente determinadas. Os valores de densidade não apresentaram variação considerável.

4.1.4 Viscosidade

Viscosidade é a expressão da resistência de líquidos ao escoamento, resultante das forças de coesão entre moléculas próximas. O princípio de funcionamento do equipamento utilizado na determinação da viscosidade das amostras é a resistência ao movimento de rotação de eixos metálicos (*spindles*) imersos no líquido. O comportamento da viscosidade das amostras de protetor solar é apresentado na Figura 9 e os dados obtidos estão apresentados na Tabela A2, no apêndice.

Figura 9. Variação da viscosidade das amostras de fotoprotetor estudadas em função do cisalhamento aplicado.

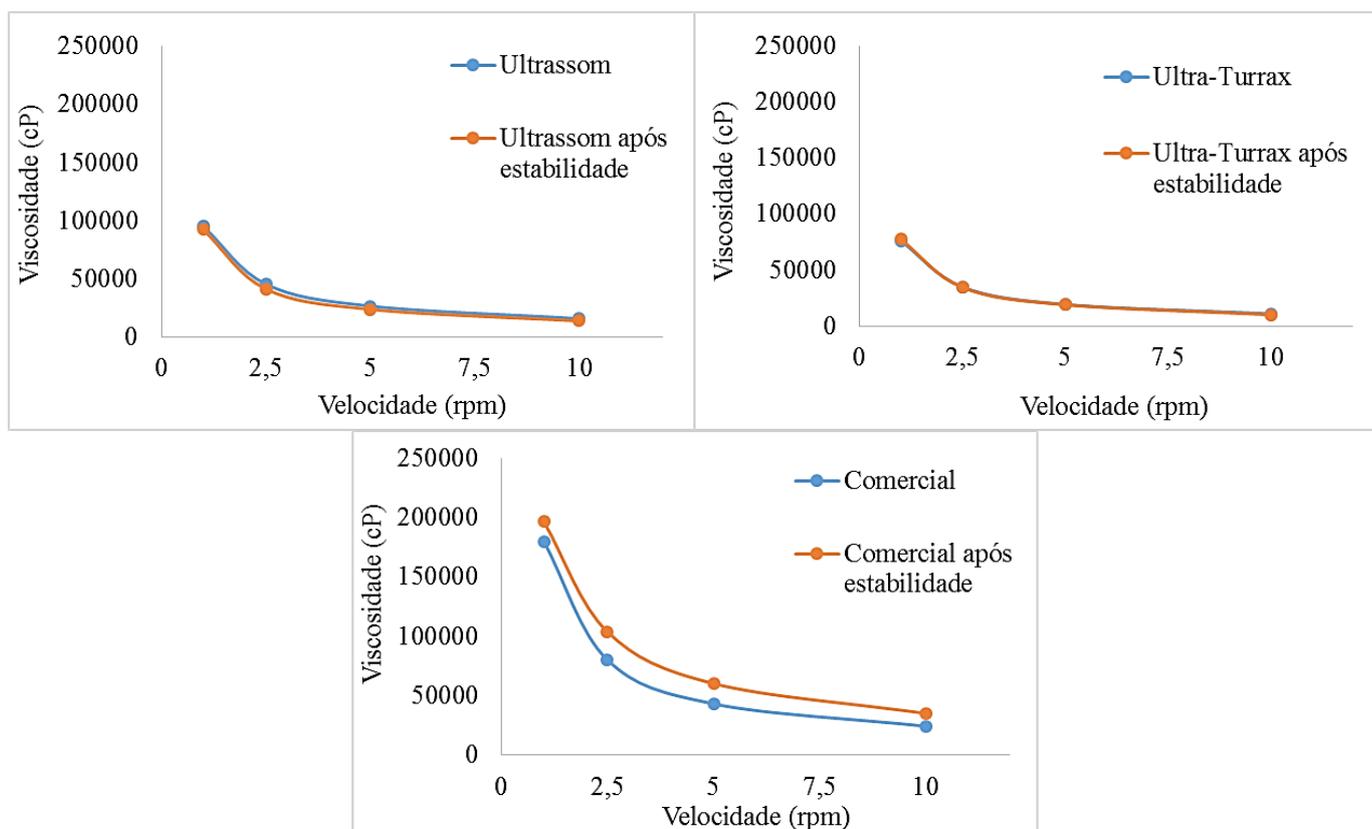


Observa-se que as amostras analisadas possuem comportamento não-newtoniano com fluxo pseudoplástico. Este tipo de comportamento é desejado em formulações farmacêuticas de uso tópico, pois sua viscosidade aparente diminui com o aumento da tensão, tornando-as mais fluidas e facilitando seu escoamento (CORRÊA, N. M. *et al.*, 2005).

Observa-se também que a amostra comercial possui viscosidade superior às demais amostras e que os protetores preparados neste estudo apresentaram resultados de viscosidade similares entre si. Os valores menores de viscosidade podem ser atribuídos à diminuição do tamanho de partículas destas emulsões.

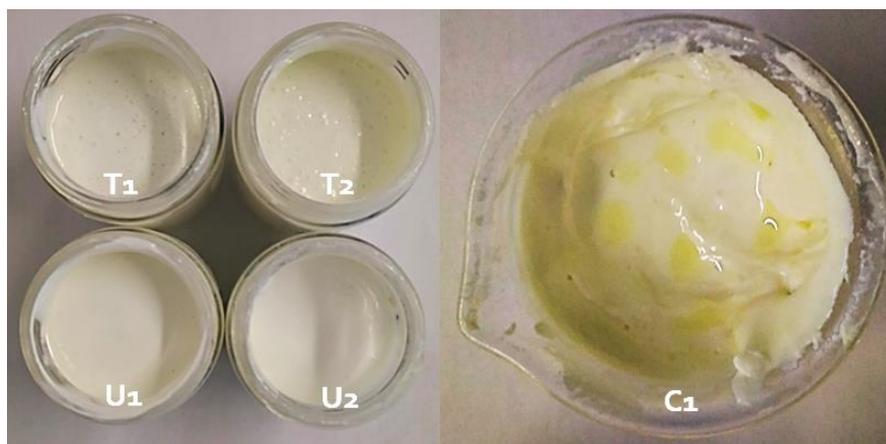
Após os testes de estabilidade preliminar, as viscosidades foram novamente determinadas e um comparativo entre os valores obtidos antes e após os testes de estabilidade é apresentado na Figura 10. Os dados obtidos estão apresentados na Tabela A2, no apêndice.

Figura 10. Comparativo entre viscosidades antes e depois dos testes de estabilidade para os protetores preparados com ultrassom, Ultra-Turrax® e a amostra comercial.



Os resultados encontrados indicam uma pequena modificação de viscosidade para as amostras elaboradas com Ultra-Turrax® (menor que 0,2 %). Para as amostras preparadas por ultrassom, a variação foi de aproximadamente 6 %, porém esta diferença não é considerada problemática para o material, visto que as demais propriedades físico-químicas mantiveram-se inalteradas. Já para as amostras comerciais, foi observada uma variação média de 21 %, que pode ser atribuída à visível separação de fases apresentada após os ciclos de estabilidade, conforme mostrado na Figura 11. Supõe-se que a amostra comercial desestabilizou pelos processos de coalescência e cremagem. Na Figura 11 e na Figura 12, as amostras produzidas pelo ultrassom foram denominadas U1 e U2, e as amostras produzidas por Ultra-Turrax® foram denominadas T1 e T2.

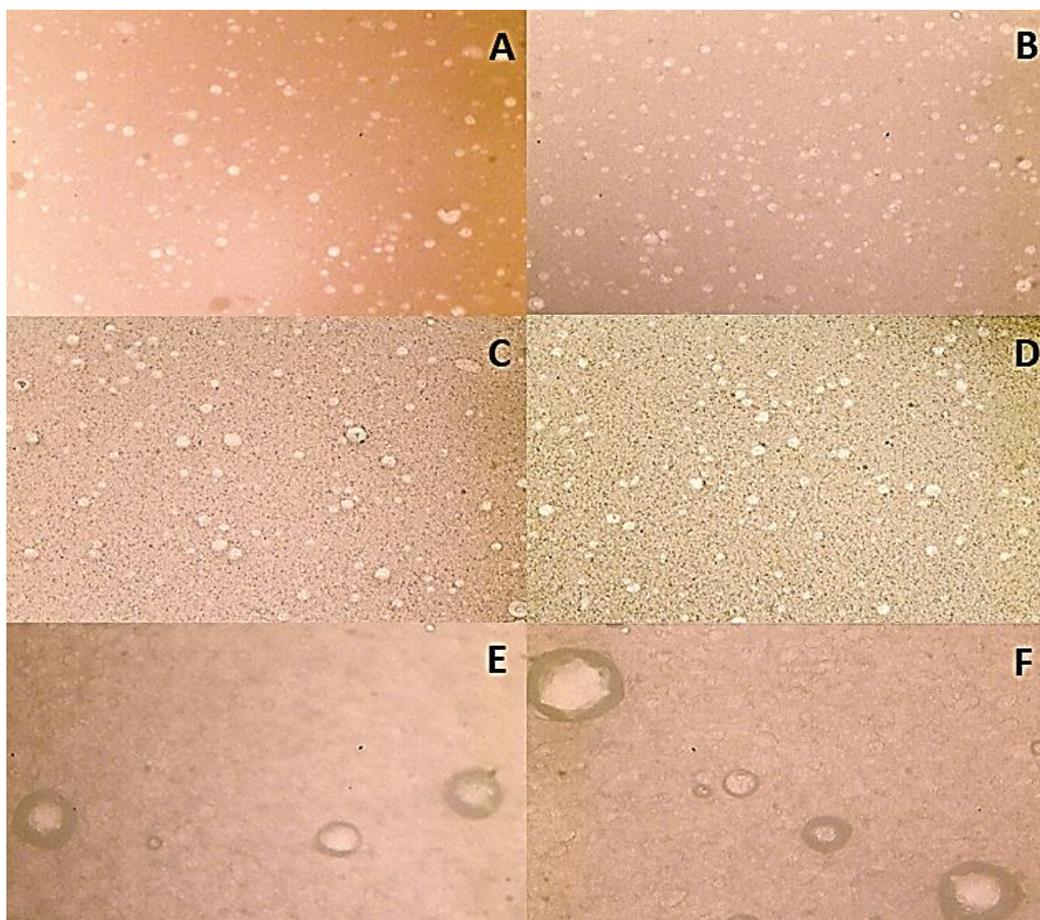
Figura 11. Aspecto das amostras estudadas após o teste de estabilidade preliminar.



4.1.5 Análise Microscópica

A análise microscópica das quatro amostras produzidas neste estudo e da amostra comercial é apresentada na Figura 12. Pode-se perceber a homogeneidade dos glóbulos nas quatro primeiras imagens, enquanto as fotografias da amostra comercial sugerem pontos de coalescência.

Figura 12. Fotografias das amostras U1 (A), U2 (B), T1 (C), T2 (D) e C1 (E) e (F) antes do teste de estabilidade preliminar



As fotografias obtidas por microscopia foram realizadas com aumento de 10x. O óleo disperso é representado pelas gotículas claras. Alguns pontos escuros podem aparecer devido a sujidades presentes na lente do microscópio.

As imagens mostram uma diminuição no tamanho de partícula da fase dispersa para as emulsões produzidas com ultrassom e com o Ultra-Turrax®. A régua micrométrica possibilitou uma noção do tamanho das partículas. As amostras obtidas por ultrassom e Ultra-Turrax® apresentaram um tamanho de partícula inferior a 10 µm, enquanto a amostra comercial apresentou gotículas de até 70 µm. Na amostra C1 percebe-se uma maior distribuição de tamanho de partículas. Este comportamento não é desejado, pois aumenta a instabilidade da emulsão devido à maior probabilidade da ocorrência do envelhecimento de Ostwald, onde as moléculas da fase dispersa se difundem através da fase contínua para encontrar gotas maiores (MCCLEMENTS, 2012).

Os tamanhos de partícula obtidos são coerentes com a literatura, por exemplo Gaikwad; Pandit (2008), Jafari; He; Bhandari (2007), Abismaïl et al. (1999) e Cucheval; Chow (2008). O tamanho de partícula encontrado é ligeiramente maior por se tratar de uma emulsão consideravelmente mais viscosa do que as analisadas nos artigos citados e, conseqüentemente, mais difícil de ser homogeneizada. Além disso, diversos autores realizam uma pré-homogeneização antes da exposição ao ultrassom, facilitando a diminuição do tamanho de partícula da fase dispersa.

4.1.6 Consumo Energético e Viabilidade das Técnicas

Neste trabalho buscou-se obter uma emulsão com maior homogeneidade que a apresentada pela amostra comercial, porém com um baixo tempo de processamento. Isto porque, quanto maior o tempo de processamento, maior o custo de operação e gasto energético. O consumo dos equipamentos para uma mesma escala de produção é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Consumo dos equipamentos utilizados neste trabalho.

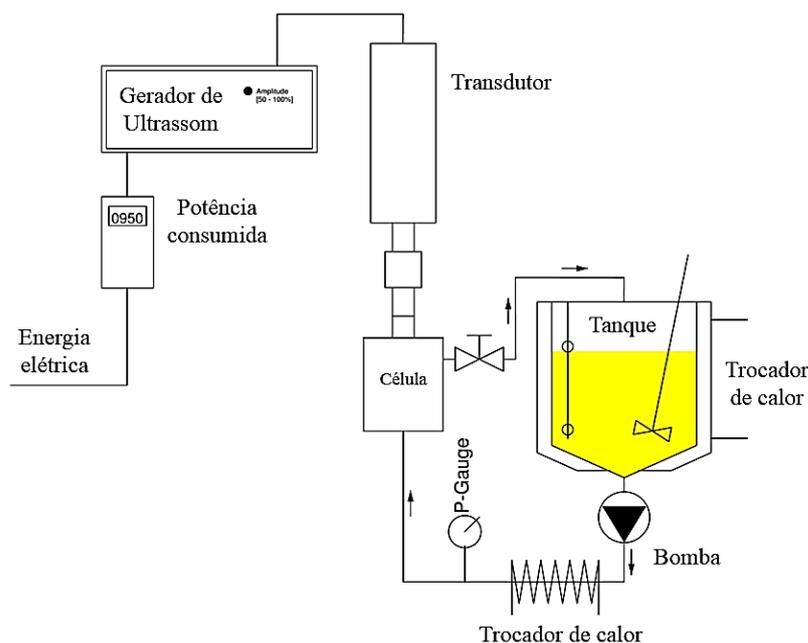
	U	T	C
Energia (J/g)	1260	900	1260

Percebe-se que o consumo energético dos três equipamentos avaliados neste trabalho é similar. A principal diferença entre eles é o tempo de processamento. Enquanto em seis

minutos de processamento com Ultra-Turrax® e com ultrassom se obteve uma emulsão com características desejadas, o processo convencional leva cerca de vinte minutos para obter uma emulsão e as características esperadas nem sempre são atingidas. Além disso, para evitar a incorporação de ar na formulação, o ideal é que a agitação convencional seja lenta. Entretanto, diminuir a agitação aumentaria o tempo de processamento e, possivelmente, a emulsão obtida possuiria características ainda mais longe das ideais. O Ultra-Turrax® e o ultrassom não apresentaram problemas quanto à incorporação de ar ao fotoprotetor.

Uma desvantagem do dispositivo de ultrassom é o custo inicial do equipamento. Uma estimativa de custos mostra que o Ultra-Turrax® custa aproximadamente 20 % do valor do ultrassom, enquanto o agitador mecânico custa aproximadamente 5 % do valor do ultrassom. Uma possível alternativa para a utilização de ultrassom é a aplicação de uma sonda em um tubo de recirculação junto a um tanque agitado, conforme apresentado na Figura 13. Esta configuração permite a utilização de uma sonda de ultrassom de menor potência. Apesar disso, ao se utilizar uma sonda ultrassônica de menores dimensões, o tempo de operação pode se tornar um fator limitante, devido à menor capacidade de processamento da sonda. Além disso, o ultrassom pode superaquecer pontos da amostra, caso esta fique estática. Logo, a recirculação faz com que o produto passe pela sonda e seja exposto ao ultrassom apenas pelo tempo suficiente, evitando o superaquecimento.

Figura 13. Desenho esquemático da configuração de um sistema com ultrassom em recirculação.



5 Conclusões e Trabalhos Futuros

Neste trabalho foram preparados protetores solares utilizando um ultrassom do tipo sonda e um Ultra-Turrax® na etapa de homogeneização do produto. Os resultados obtidos mostram que a viscosidade das emulsões preparadas com ultrassom é aproximadamente 44 % inferior à amostra comercial, enquanto com Ultra-Turrax® é cerca de 57 % inferior. As densidades dos protetores solares desenvolvidos neste estudo apresentaram uma faixa similar e próxima de 1 g cm^{-3} , enquanto a densidade do fotoprotetor comercial é $0,86 \text{ g/cm}^3$. As imagens feitas por microscopia possibilitaram uma noção do tamanho de partícula de cada amostra. As amostras obtidas com ultrassom e Ultra-Turrax® apresentaram um tamanho de gota inferior a $10 \text{ }\mu\text{m}$, enquanto o fotoprotetor comercial apresentou tamanho de gota inferior a $70 \text{ }\mu\text{m}$. Nos testes de estabilidade preliminar, os protetores solares desenvolvidos obtiveram resultados similares, não apresentando desestabilização, enquanto a amostra comercial apresentou desestabilização parcial. Tanto pH quanto densidade de todas as amostras não sofreram variação considerável após os testes de estabilidade preliminar. As viscosidades das amostras produzidas neste estudo apresentaram uma variação média de viscosidade de aproximadamente 0,2 % para o Ultra-Turrax® e 6 % para o ultrassom, enquanto a amostra comercial apresentou um aumento de viscosidade de aproximadamente 20 %. Os estudos de estabilidade indicam que as amostras produzidas neste trabalho apresentam estabilidade aceitável com manutenção de seus aspectos físicos e comportamento reológico.

Os resultados mostram que a tecnologia de ultrassom e o Ultra-Turrax® permitem a elaboração de fotoprotetores com menores tamanhos de partícula. A diminuição do tamanho de gota da fase dispersa permite uma emulsão com características físico-químicas superiores para produtos cosméticos de uso tópico, quando comparados à um protetor solar de mesma formulação agitado por um sistema de impelidores convencional.

Realizando um comparativo das duas técnicas aplicadas, o homogeneizador ultrassônico ainda possui desvantagens como alto valor de compra e dificuldade de *scale-up*, sendo que sua aplicação em escala industrial ainda está em fase de estudos.

A partir do estudo realizado, sugere-se como trabalhos futuros:

- avaliação da variação da potência e do tempo de exposição ao ultrassom na formação da emulsão;

- análise do impacto da utilização de uma pré-emulsão no tamanho final de gota obtido;
- estudo da possibilidade de redução da concentração de surfactante na formulação.

6 Referências

ABIHPEC. Panorama do setor de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos. **Associação brasileira da indústria de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos**, 2015. p. 1–22.

ABISMAÏL, B.; CANSELIER, J.P.; WILHEM, A.M.; GOURDON, C. Emulsification by ultrasound: drop size distribution and stability. **Ultrasonics sonochemistry**, mar. 1999. v. 6, n. 1–2, p. 75–83.

ANGELI, V. W. **Desenvolvimento e caracterização de formulações fotoprotetoras contendo nanocápsulas**. [S.l.]: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.

ANVISA. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. 1ª ed. Brasília: Anvisa, 2004. V. 1.

_____. **Resolução - rdc nº 211**. [S.l.]: [s.n.], 2005. V. 2005.

_____. **Farmacopéia brasileira**. Brasília: 2010. v. 2, p. 546.

ARDELEAN, S.; IONESCU, D.; NĂSTASE, V. Rheological and noxious analysis of some semisolid formulations with different types of surfactants. **Journal of agroalimentary processes and technologies**, 2011. v. 17, n. 1, p. 85–92.

BARATA, E. A. F. **A cosmetologia - princípios básicos**. 1. ed. [S.l.]: Tecnopress, 2002.

BEDIN, A. C. **Nanoemulsões contendo benzoilmetronidazol: desenvolvimento, caracterização e estudo de liberação in vitro**. [S.l.]: Universidade Federal de Santa Cararina, 2011.

BEHREND, O.; AX, K.; SCHUBERT, H. Influence of continuous phase viscosity on emulsification by ultrasound. **Ultrasonics sonochemistry**, abr. 2000. v. 7, n. 2, p. 77–85.

BOUCHEMAL, K.; BRIANÇON, S.; PERRIER, E.; FESSI, H. Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimisation. **International journal of pharmaceutics**, 2004. v. 280, n. 1–2, p. 241–251.

CHO, S. C., CHOI, W. Y., OH, S. H., LEE, C. G., SEO, Y. C., KIM, J. S., SONG, C. H., KIM, G. V., LEE, S. Y., KANG, D. H., LEE, H. Y., J. Enhancement of lipid extraction from marine microalga, *scenedesmus* associated with high-pressure homogenization process. **Journal of biomedicine and biotechnology**, 2012. v. 2012, p. 1–6.

CORRÊA, N. M.; CAMARGO, J.; BUENO, F.; IGNÁCIO, R.F.; LEONARDI, G.R. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Revista brasileira de ciências farmacêuticas**, mar. 2005. v. 41, n. 1, p. 73–78.

COSTIN, G.-E.; HEARING, V. J. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. **Faseb journal: official publication of the federation of american societies for experimental biology**, 2007. v. 21, n. 4, p. 976–94.

CRUM, L. A. Acoustic cavitation. [S.l.]: IEEE, 1982. p. 1–11.

CUCHEVAL, A.; CHOW, R. C. Y. A study on the emulsification of oil by power ultrasound. **Ultrasonics sonochemistry**, jul. 2008. v. 15, n. 5, p. 916–20.

DIDIER, F. B. C. W.; BRUM, L. F. Da S.; AERTS, D. R. G. De C. Hábitos de exposição ao sol e uso de fotoproteção entre estudantes universitários de teresina, piauí. **Epidemiologia e serviços de saúde**, 2014. v. 23, n. 3, p. 487–496.

FERNANDEZ, P.; ANDRÉ, V., RIEGER, J.; KÜHNLE, A. Nano-emulsion formation by emulsion phase inversion. **Colloids and surfaces a: physicochemical and engineering aspects**, dez. 2004. v. 251, n. 1–3, p. 53–58.

FLOR, J.; DAVOLOS, M. R.; CORREA, M. A. Protetores solares. **Química nova**, fev. 2007. v. 30, n. 1, p. 153–158.

GABARD, B.; EISNER, P.; SURBER, C.; TREFFEL, P. **Dermatopharmacology of topical preparations**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2000.

GAIKWAD, S. G.; PANDIT, A. B. Ultrasound emulsification: effect of ultrasonic and physicochemical properties on dispersed phase volume and droplet size. **Ultrasonics sonochemistry**, abr. 2008. v. 15, n. 4, p. 554–563.

GEDANKEN, A. Using sonochemistry for the fabrication of nanomaterials. **Ultrasonics sonochemistry**, abr. 2004. v. 11, n. 2, p. 47–55.

GOHARSHADI, E. K.; AZIZI-TOUPKANLOO, H. Silver colloid nanoparticles: ultrasound-assisted synthesis, electrical and rheological properties. **Powder technology**, mar. 2013. v. 237, n. March, p. 97–101.

HIELSCHER, T. Ultrasonic production of nano-size dispersions and emulsions. **Ens tima**

editions, 2005. p. 138–143.

SOLE, I.; MAESTRO, A.; PEY, C.M.; GONZALEZ, C.; SOLANS, C.; GUTIERREZ, J.M. Nano-emulsions preparation by low energy methods in ionic surfactant system. **Colloids and surfaces a: physicochemical and engineering aspects**. [S.l.]: [s.n.], 2006, p. 138–143.

JAFARI, S. M.; HE, Y.; BHANDARI, B. Production of sub-micron emulsions by ultrasound and microfluidization techniques. **Journal of food engineering**, out. 2007. v. 82, n. 4, p. 478–488.

JUCHEM, P. P.; PRETTO, P.; HOCHBERG, J.; WINOGRON, A.; ARDENGHY, M.; ENGLISH, R. Riscos à saúde da radiação ultravioleta. **Revista brasileira de cirurgia plástica**, 1998. p. 31–60.

LAPASIN, R.; PRICL, S. Rheology of industrial polysaccharides theory and applications. **London: blackie academic and professional, chapman & hall**. [S.l.]: [s.n.], 1995.

LOWE, N. J. **Sunscreens: development: evaluation, and regulatory aspects**. 2. ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 1996.

MARTI-MESTRES, G.; FERNANDEZ, C.; PARSOTAM, N.; NIELLOUD, F.; MESTRES, J.P.; MAILLOLS, H. Stability of uv filters in different vehicles: solvents and emulsions. **Drug development and industrial pharmacy**, 20 jan. 1997. v. 23, n. 7, p. 647–655.

MARTINI, T. L. **Influência dos impelidores e condições de mistura na produção de insumos químicos para o setor coureiro**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

MCCLEMENTS, D. J. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. **Soft matter**, 2012. v. 8, n. 6, p. 1719–1729.

MEHNERT, W. Solid lipid nanoparticles production, characterization and applications. **Advanced drug delivery reviews**, 25 abr. 2001. v. 47, n. 2–3, p. 165–196.

OUZINEB, K.; LORD, C.; LESAUZE, N.; GRAILLAT, C.; TANGUY, P.A.; MCKENNA, T. Homogenisation devices for the production of miniemulsions. **Chemical engineering science**, maio. 2006. v. 61, n. 9, p. 2994–3000.

PARTICLE SCIENCES, D. Development Services. Emulsions and emulsification. **Particle sciences - technical brief**, 2009. v. 9.

PARTICLE SCIENCES DRUG DEVELOPMENT SERVICES. Emulsions and emulsification. **Technical brief**, Bethlehem, PA, 2009. v. 9.

PESHKOVSKY, A. S.; BYSTRYAK, S. Continuous-flow production of a pharmaceutical nanoemulsion by high-amplitude ultrasound: process scale-up. **Chemical engineering and processing: process intensification**, ago. 2014. v. 82, p. 132–136.

PESHKOVSKY, S. L.; BYSTRYAK, S.; PESHKOVSKY, A. S. Scalable high-power ultrasonic technology for the production of translucent nanoemulsions. **Chemical engineering and processing: process intensification**, jul. 2013. v. 69, p. 77–82.

PEY, C. M.; MAESTRO, A.; SOLÉ, I.; GONZÁLEZ, C.; SOLANS, C Optimization of nano-emulsions prepared by low-energy emulsification methods at constant temperature using a factorial design study. **Colloids and surfaces a: physicochemical and engineering aspects**, out. 2006. v. 288, n. 1–3, p. 144–150.

PIANOVSKI, A. R.; VILELA, A. F. G.; DA SILVA, A. A. S.; LIMA, C. G.; DA SILVA, K. K.; CARVALHO, V. F. M.; MUSIS, C. R.; MACHADO, S. R. P.; FERRARI, M. Uso do óleo de pequi (caryocar brasiliense) em emulsões cosméticas: desenvolvimento e avaliação da estabilidade física. **Revista brasileira de ciências farmacêuticas**, jun. 2008. v. 44, n. 2, p. 249–259.

PORTO, I.; RAFAEL, M.; CARVALHO CANUTO, F. **A importância da estabilidade em produtos cosméticos**. [S.l.]: Universidade Estadual de Goiás, 2011.

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

SANCTIS, D. S. Emulsões para uso externo. **Revista racine**, 1999. p. 53–63.

SCHUELLER, R.; ROMANOWSKI, P. **Iniciação à química cosmética**. 1. ed. [S.l.]: Tecnopress, 2002. V. 2.

SILVA, J. D. R.; MORARI, E. C. Protetores solares. **Revista brasileira de medicina**, 2010. v. 67, n. 3, p. 55–61.

SOHN, M.; HERZOG, B.; OSTERWALDER, U.; IMANIDIS, G. Calculation of the sun

protection factor of sunscreens with different vehicles using measured film thickness distribution - comparison with the spf in vitro. **Journal of photochemistry and photobiology b: biology**, 2016. v. 159, p. 74–81.

SOLANS, C.; IZQUIERDO, P.; NOLLA, J.; AZEMAR, N.; GARCIACELMA, M. Nano-emulsions. **Current opinion in colloid and interface science**, 2005. v. 10, n. 3–4, p. 102–110.

TADROS, T.; IZQUIERDO, P.; ESQUENA, J.; SOLANS, C. Formation and stability of nano-emulsions. **Advances in colloid and interface science**, maio. 2004. v. 108–109, p. 303–318.

HOLKEM, A. T.; FRANCO, C. C.; DE BONA, C. D. S.; RAGAGNIN, C. D. M. Técnicas de preparação de sistemas nanotecnológicos aplicados a alimentos. **Ciência e natureza**, 15 dez. 2015. v. 37, p. 87.

WOLF, P.; DONAWHO, C. K.; KRIPKE, M. L. Effect of sunscreens on uv radiation-induced enhancement of melanoma growth in mice. **Jnci journal of the national cancer institute**, 19 jan. 1994. v. 86, n. 2, p. 99–105.

Apêndice

Tabela A1. Formulação dos fotoprotetores avaliados neste trabalho.

FASE OLEOSA	FUNÇÃO
Eusolex® 9020 - 4-t-Butil-4-metoxi-dibenzoilmetano (avobenzona)	Filtro solar UV-A com pico de absorção em torno de 360 nm
Uvinul® A Plus - Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate	Absorvedor UV-A
Uvinul® T 150 - Etilhexil Triazona	Absorvedor UV-B
Eusolex® 6300 - 4-Metilbenzelydene Canfor	Filtro solar UV-B
Manteiga de Karité	Emoliente considerado filtro solar natural. Melhora consistência das emulsões. Previne ressecamento.
Álcool Cetoestearílico	Emulsificante
Álcool Estearílico Etoxilado	Tensoativo emulsificante e estabilizante
Eusolex® OS – Salicilato de octila	Filtro solar UV-B
Eusolex® OCR – Octocrileno	Absorvedor UV-B
BHT – Hidroxitolueno butilado	Antioxidante
Lexfilm Sun®	Promove resistência à água.
Antaron® V-220F – Eicosene copolímero	Dispersante. Promove resistência à água.
Triglicerídeos de Ácido Cáprico	Emoliente
FASE AQUOSA	FUNÇÃO
EDTA Dissódico	Quelante
Pemulen® TR2 – C10-C30 crosopolímero de alquil acrilato	Emulsionante
Amphisol® K	Emulsionante e estabilizante
DEMAIS COMPONENTES	FUNÇÃO
Trietanolamina	Ajuste de pH
Tapioca	Promove textura agradável
Silicone DC 593	Utilizado como veículo. Permite fácil espalhabilidade

Continuação da Tabela A1: Formulação dos fotoprotetores avaliados neste trabalho.

Tinosorb® M - metileno-bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol	Filtro UV fotoestável de amplo espectro
Neolone®PE - metilisotiazolinona e fenoxietanol	Conservante contra bactérias gram positiva e negativa, fungos e leveduras
Vital ET® - Fosfato de Tocoferol e Lauriminodipropionato Dissódico	Anti-inflamatório e antieritema
Essência	Aroma
Ciclometicone	Solvente para fragrâncias. Proporciona toque agradável

Tabela A 2. Viscosidade das amostras estudadas.

	Velocidade (rpm)	U	T	C
T ambiente (°C)	1	95200±25200	76400±16400	180000
	2,5	45520±12720	35200±7040	80160
	5	26720±6880	19600±3680	43280
	10	15860±3860	11160±1920	24400
Estabilidade Preliminar	1	92333±31800	77734±12934	196472
	2,5	41387±13387	30600±8867	103800
	5	23933±7960	19293±2440	60320
	10	13934±4467	10351±618	35160