



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA E FÍSICO-QUÍMICA**  
**CURSO DE QUÍMICA - BACHARELADO**

**ANA CLARA MONTEIRO DA SILVA**

**DESENVOLVIMENTO E ANÁLISE DE ESTABILIDADE DE XAMPU ANTICASPA  
COM CETOCONAZOL A 1%**

**FORTALEZA**

**2022**

ANA CLARA MONTEIRO DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E ANÁLISE DE ESTABILIDADE DE XAMPU ANTICASPA  
COM CETOCONAZOL A 1%**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao curso de Química Bacharelado da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção de título de Químico Bacharel com habilitação industrial.

Orientador: Prof. Dr. Antoninho Valentini

Orientador Profissional: Samia Sousa de Queiroz

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária  
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- S578d Silva, Ana Clara Monteiro da.  
Desenvolvimento e análise de estabilidade de xampu anticaspa com cetoconazol a 1% / Ana Clara Monteiro da Silva. – 2022.  
49 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Curso de Química, Fortaleza, 2022.  
Orientação: Prof. Dr. Antoninho Valentini.  
Coorientação: Profa. Samia Sousa de Queiroz.
1. Xampu. 2. Cetoconazol. 3. Estabilidade. I. Título.

CDD 540

---

ANA CLARA MONTEIRO DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E ANÁLISE DE ESTABILIDADE DE XAMPU ANTICASPA  
COM CETOCONAZOL A 1%**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao curso de Química Bacharelado da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção de título de Químico Bacharel com habilitação industrial.

Aprovado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Antoninho Valentini (Orientador Pedagógico)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Me. Maria Elinalda Ribeiro Costa

Mestre em Engenharia Agrícola

---

Samia Sousa de Queiroz (Orientador Profissional)

Orientadora Profissional (Biomática Indústria)

Aos meus pais, Marta e Carlinhos.

Aos meus irmãos, Júnior, Carla e João.

À toda minha família e amigos.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, primeiramente, por ter me guiado e abençoado diante ao desafio que foram todos esses anos, e que mostrou que eu era capaz e colocou em minha vida pessoas incríveis.

Aos meus pais, Marta Maria Monteiro da Silva e Luiz Carlos Garcia da Silva, que apesar de todas as circunstâncias nunca me desampararam, e ainda me incentivaram e acreditaram no meu potencial.

Aos meus irmãos, Carla e Luiz Carlos, por serem compreensivos, por me ajudarem a manter a calma e o discernimento, e por nunca terem me deixado sozinha desde o dia do meu nascimento. Ao meu outro irmão, o pequeno João Luiz, pela admiração e pelo amor.

A todos aqueles que se fizeram família, mesmo sem laços sanguíneos, os que fizeram por mim coisas que jamais serei capaz de retribuir, que estiveram enfrentando comigo dos menores aos maiores problemas.

Aos meus amigos, que foram indispensáveis para tornar os meus dias melhores, que lutaram minhas lutas, comemoraram minhas vitórias e choraram minhas perdas. Espero representar para vocês ao menos 1% do que são para mim.

Ao meu orientador pedagógico e também coordenador de curso, o Prof. Dr. Antoninho Valentini, por ter aceitado embarcar nesse desafio comigo, pelos conselhos e pela solicitude.

Aos colegas de curso que se tornaram amigos, em especial Victoria, Ivaniely, Túlio, João Luís, Mafalda e Vinicius, responsáveis por tornarem os dias mais leves e os problemas mais simples, enfrentando comigo qualquer que fosse a situação.

À minha orientadora profissional, Samia Queiroz, que me guiou e se tornou um exemplo de como é seguir na área que se ama. E a Thainara, que foi minha colega de estágio e esteve comigo compartilhando os mesmos desafios.

À Biomátika, pela infraestrutura oferecida, possibilitando a realização deste trabalho.

*“Quando você quer alguma coisa, todo o universo conspira para que você realize o seu desejo”*

*Paulo Coelho*

## RESUMO

Há muito tempo já se relata o uso de produtos para conferir um aspecto de limpeza e beleza aos cabelos, mas apenas por volta do século XVIII que houve os primeiros banhos de xampu, e só no século XIX que foram incorporados detergentes para produzir a fórmula que posteriormente foi batizada de ‘shampoo’. Além da remoção de sujidades, esses cosméticos buscavam incorporar outros atrativos como por exemplo um odor agradável e efeitos específicos para o cabelo. Atualmente são comercializados vários tipos de xampus, cada um com suas particularidades. Com diferentes faixas de preço, diferentes estados físicos, composições diversas, entre outros. Algumas das fórmulas produzidas, por sua vez, possuem ativos que atuam na região dérmica dos cabelos, o couro cabeludo, a fim de tratar infecções. Um dos exemplos são os xampus com cetoconazol, que tem como finalidade principal tratar a dermatite seborreica, tendo poder de tratar e, aliviar de forma rápida e eficaz os efeitos causados por ela. O cetoconazol possui ação antifúngica, entretanto, o problema deve ser inicialmente analisado para que se defina se esse ativo é o ideal para tratar o tipo de infecção ocorrida. O Xampu Anticaspa com Cetoconazol 1% estudado, por sua vez, contou com ensaios que atestaram sua qualidade, segurança e eficácia. Os testes realizados levaram em conta aspectos físico-químicos, organolépticos e microbiológicos. As variações encontradas no período, se não esperadas, não comprometeram a qualidade do produto. Durante os estudos, as modificações ocorridas tiveram suas causas encontradas, e algumas delas são passíveis de amenização. Além disto, levou-se em consideração os ajustes que podem ocorrer para correção de parâmetros como viscosidade ou pH. Com todos os ensaios realizados, concluiu-se que o produto pode ser produzido e comercializado, e sustenta o apelo de “dermatologicamente testado”.

**Palavras-chave: xampu, cetoconazol, estabilidade, análises, físico-químico, organoléptico, microbiológico, eficácia, segurança.**



## ABSTRACT

The use of products to give a cleansing and beauty aspect to the hair has been reported for a long time, but only around the 18th century were the first shampoo baths, and only in the 19th-century detergents were incorporated to produce the formula that was later dubbed 'shampoo'. In addition to removing dirt, these cosmetics sought to include other attractions such as a pleasant odour and specific effects on the hair. Currently, various types of shampoos are marketed, each with its particularities. With different price ranges, different physical states, multiple compositions, among others. Some of the formulas produced, in turn, have active ingredients that act in the dermal region of the hair, the scalp to treat infections. One example is a shampoo with ketoconazole, whose main purpose is to treat seborrheic dermatitis, having power beyond treating quickly and effectively relieving the effects caused by it. Ketoconazole has antifungal action; however, the problem must be initially analyzed to define whether this active is ideal for treating the type of infection that occurred. The Anti-Dandruff Shampoo with Ketoconazole 1% studied, in turn, had trials that attest to its quality, safety and efficacy. The tests carried out took into account physical-chemical, organoleptic and microbiological aspects. The variations found in the period, if not expected, did not compromise the quality of the product. During the studies, the occurred changes had their causes found, and some were mitigated. In addition, the adjustments that may occur to correct parameters such as viscosity or pH were taken into account. With the tests performed, it was concluded that the product can be produced and marketed and supports the appeal of "dermatologically tested".

**Keywords:** shampoo, ketoconazole, stability, analyses, physicochemical, organoleptic, microbiological, efficacy, safety.

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> - Ilustração dos passos reacionais da síntese de obtenção do cetoconazol.....	15
<b>FIGURA 2</b> - Configuração de um tensoativo.....	16
<b>FIGURA 3</b> - Organização dos tensoativos em uma micela esférica.....	17
<b>FIGURA 4</b> – Estrutura do EDTA dissódico.....	19
<b>FIGURA 5</b> – Lauril Éter Sulfato de Sódio.....	19
<b>FIGURA 6</b> - Dietanolamida de ácidos graxos de coco.....	19
<b>FIGURA 7</b> – Cocoamidopropilbetaina.....	20
<b>FIGURA 8</b> – PEG-150 distearate.....	20
<b>FIGURA 9</b> – Aminometilpropanol.....	21
<b>FIGURA 10</b> – Ácido láctico.....	21
<b>FIGURA 11</b> - Metilcloroisotiazolinona e metilisotiazolinona.....	22
<b>FIGURA 12</b> - Poliquatérnio 10.....	22
<b>FIGURA 13</b> – Diferentes organizações micelares.....	25
<b>FIGURA 14</b> – Eletrodo de vidro para pH.....	28
<b>FIGURA 15</b> – Viscosímetro rotacional.....	29
<b>FIGURA 16</b> - Imagem da coloração inicial do lote produzido para o ensaio de estabilidade da fórmula expressa na tabela 5.....	37
<b>FIGURA 17</b> – Imagem da coloração final do lote produzido para o ensaio de estabilidade da fórmula expressa na tabela 5.....	37
<b>FIGURA 18</b> – Resultados do ensaio de eficácia fornecidos pela IPclin.....	41
<b>FIGURA 19</b> - Conclusão do teste de eficácia e segurança.....	42
<b>FIGURA 20</b> - Coloração inicial das amostras submetidas ao teste de viscosidade de diferentes fragrâncias.....	43
<b>FIGURA 21</b> – Coloração final das amostras submetidas ao teste de viscosidade de diferentes fragrâncias.....	43

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b> – Tipos de ingredientes e suas funcionalidades.....	17
<b>TABELA 2</b> – Composição centesimal e ingredientes da primeira fórmula submetida aos ensaios de estabilidade.....	32
<b>TABELA 3</b> – Valores de viscosidade durante todo o ensaio de estabilidade da fórmula descrita na tabela 1 para o ambiente frio.....	33
<b>TABELA 4</b> – Valores de viscosidade durante todo o ensaio de estabilidade da fórmula descrita na tabela 1 para o ambiente quente e escuro.....	33
<b>TABELA 5</b> – Comportamento da viscosidade durante todo o ensaio de estabilidade da fórmula descrita na tabela 1 para o ambiente quente, claro e úmido.....	34
<b>TABELA 6</b> – Composição centesimal e ingredientes da segunda fórmula submetida aos ensaios de estabilidade.....	35
<b>TABELA 7</b> – Classificação das mudanças de coloração ocorridas em decorrência da oxidação do cetoconazol no ensaio de estabilidade da fórmula da tabela 6.....	36
<b>TABELA 8</b> - Classificação das mudanças de odor ocorridas para cada tempo e ambiente no ensaio de estabilidade da fórmula da tabela 6.....	37
<b>TABELA 9</b> – Classificação das mudanças de aspecto visual ocorridas para cada tempo e ambiente no ensaio de estabilidade da fórmula da tabela 6.....	38
<b>TABELA 10</b> – Valores de viscosidade para cada tempo de estudo e ambiente no ensaio de estabilidade da fórmula da tabela 6 medidas em centipoise.....	38
<b>TABELA 11</b> – Valores de pH para cada tempo e ambiente de estudo no ensaio de estabilidade da fórmula da tabela 6.....	40
<b>TABELA 12</b> – Valores de viscosidade encontrados no teste de fragrâncias expressos em centipoise.....	42

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>GRÁFICO 1</b> – Comportamento da viscosidade durante todo o ensaio de estabilidade da fórmula descrita na tabela 1 para o ambiente frio.....	33
<b>GRÁFICO 2</b> – Comportamento da viscosidade durante todo o ensaio de estabilidade da fórmula descrita na tabela 1 para o ambiente quente e escuro.....	34
<b>GRÁFICO 3</b> – Comportamento da viscosidade durante todo o ensaio de estabilidade da fórmula descrita na tabela 1 para o ambiente quente, claro e úmido.....	34
<b>GRÁFICO 4</b> – Comportamento da viscosidade durante o ensaio de estabilidade da fórmula da tabela 6.....	39
<b>GRÁFICO 5</b> – Comportamento do pH ao longo do ensaio de estabilidade da fórmula da tabela 6.....	40
<b>GRÁFICO 6</b> - Comportamento das diferentes fragrâncias submetidas ao ambiente quente, claro e úmido para teste de viscosidade de diferentes fragrâncias.....	43

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	13
2. OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivo Geral.....	14
2.2 Objetivos Específicos .....	14
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	15
3.1 O cetoconazol e suas propriedades.....	15
3.2 Formulação de xampus.....	16
3.2.1 Nomenclatura e Ingredientes .....	18
3.2.1.1 EDTA (Disodium EDTA).....	18
3.2.1.2 Lauril Éter Sulfato de Sódio (Sodium Lauryl Sulfate) .....	19
3.2.1.3 Dietanolamida de Ácidos Graxos de Coco (Cocamide DEA).....	19
3.2.1.4 Cocoamidopropilbetaina (Cocamidopropyl Betain).....	19
3.2.1.6 Diestearato de PEG 6000 (PEG-150 Distearate).....	20
3.2.1.7 Fragrância (Parfum).....	21
3.2.1.8 Aminometilpropanol (Aminomethyl Propanol).....	21
3.2.1.9 Ácido Lático (Lactic Acid) .....	21
3.2.1.10 Kathon (Methylchloroisothiazolinone (and) Methylisothiazolinone).....	21
3.2.1.11 Poliquatérnio 10 (Polyquaternium-10).....	22
3.3 Ensaio de Estabilidade Acelerado Para Cosméticos – ANVISA .....	22
3.4 NaCl e PEG-150 como reguladores de viscosidade.....	24
4. METODOLOGIA .....	26
4.1 Fórmula e manipulação .....	26
4.2 Preparo para ensaio de estabilidade .....	27
4.3 Ensaio de estabilidade acelerado para cosméticos .....	27
4.4 Ensaio de segurança e eficácia .....	30
4.5 Teste de análise de viscosidade para diferentes fragrâncias .....	30
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	32
5.1 Fórmula inicial.....	32
5.1.1 Ambiente Frio (2°C – 4°C).....	33
5.1.2 Ambiente quente e escuro (37°C).....	33
5.1.3 Ambiente quente, claro e úmido (45°C) .....	34
5.2 Correção de fórmula.....	35
5.3 Fórmula final e ensaio de estabilidade.....	35

5.3.1 Avaliação de cor do produto.....	36
5.3.2 Avaliação de odor do produto.....	37
5.3.3 Avaliação de aspecto visual do produto .....	38
5.3.4 Viscosidade do produto.....	38
5.3.5 pH do produto.....	40
5.3.6 Análise microbiológica .....	41
5.4 Ensaios de segurança e eficácia .....	41
5.5 Teste de análise de viscosidade para diferentes fragrâncias na câmara climática ....	42
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47

## 1. INTRODUÇÃO

Os xampus, como conhecidos hoje, utilizando detergentes em sua composição, foram desenvolvidos inicialmente na Alemanha, no século XIX, mas produções em longa escala apenas vieram a acontecer após a Primeira Guerra Mundial. Ao longo dos anos, os xampus foram aprimorados até que se obtivessem fórmulas onde houvesse, junto com o uso de tensoativos que oferecem a limpeza, a incorporação de ingredientes naturais e outros ativos, como meio de oferecer um efeito específico. (COSTA, 2020)

Um dos nichos existentes na produção de xampus são as fórmulas que incorporam fármacos com finalidade de tratamento dermatológico de micoses desencadeadas por fungos. Existem diferentes fármacos aplicados a estas fórmulas que se aplicam a uma gama de infecções. (AZEVEDO, 2018)

O cetoconazol, que é um derivado imidazólico e que pode ser usado tanto de forma oral quanto tópica, é popular em formulações de xampu. Ele apresenta bom custo-benefício, sendo altamente eficaz contra um problema muito comum ocorrido no couro cabeludo, a seborreia. (STAUB, 2002)

Os xampus com cetoconazol em sua composição, no geral, não são fórmulas difíceis de serem trabalhadas, já que os comportamentos apresentados por esse tipo de produto ao longo do tempo são, em sua maioria, conhecidos, e alguns deles são passíveis de ajustes para minimização. (SOUZA, 2018)

No Brasil, a ANVISA é o órgão responsável por estabelecer parâmetros de qualidade e fiscalizar as indústrias cosméticas. Produtos como este devem, por obrigação, passar por ensaios de estabilidade, onde o órgão dispõe de uma guia que orienta como estes devem ser realizados. E, ainda, devem ser realizados testes de eficácia e segurança, já que este se utiliza de fármacos. (LEONARDI, 2005)

Nos ensaios de estabilidade para xampus, se estudam as modificações ocorridas durante um certo intervalo de tempo para aspectos organolépticos, físico-químicos e microbiológicos. O tempo de ensaio depende do produto a ser estudado, mas para xampus usualmente é de 90 dias. Ao fim de todo o processo, os dados obtidos são estudados, e caso necessário, o analista responsável deve dispor de seus conhecimentos e experiência para chegar a uma conclusão sobre o cosmético submetido ao ensaio. (ANVISA)

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Reformular e analisar estabilidade de uma fórmula de xampu com o ativo cetoconazol.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Estudar a fórmula e verificar minuciosamente cor, odor, aspecto visual, viscosidade, pH e microbiológico de acordo com o ensaio de estabilidade acelerado para cosméticos da ANVISA e avaliar testes de eficácia e segurança.



### 3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

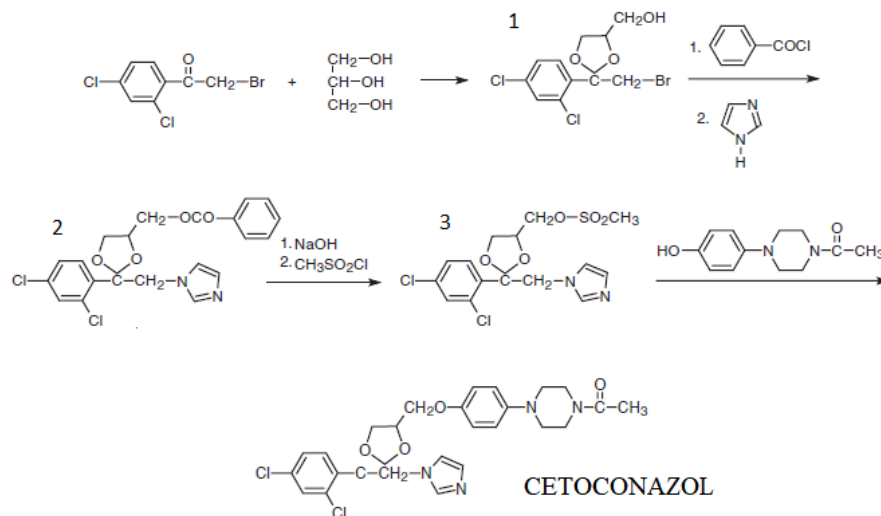
#### 3.1 O cetoconazol e suas propriedades

Os primeiros derivados imidazólicos antifúngicos surgiram na década de 60, sendo o cetoconazol sintetizado a primeira vez após este período. Na forma de xampu, ele combate infecções por leveduras ou fungos no couro cabeludo de maneira muito eficaz, principalmente se incorporado com teor de 2%. (STAUB, 2002)

O cetoconazol é um ativo derivado do imidazol dioxolano, e é bastante utilizado por combater um amplo espectro de fungos e por admitir tanto uso sistêmico, quanto tópico. Pode ser utilizado para tratamento de infecções ginecológicas, infecções de pele e mucosas, entre outros. (GRINDI, 2011)

De acordo com Vardanyan e Hruby (2006), a síntese do cetoconazol ocorre da seguinte maneira: na primeira etapa, o brometo de 2,4-clorofenil sofre cetalização utilizando o glicerol, produzindo o composto 1. Na segunda etapa, a hidroxila deste composto sofre acilação com cloreto de benzoílo e em seguida alquilação com o imidazol, resultando no composto 2. Em seguida, a hidrólise alcalina retira o grupo benzoílo da molécula e a reação com o cloreto de metanossufonilo produz um mesilato (molécula 3). Por fim, após a alquilação da molécula de 1-acetil-4-(4-hidroxifenil) piperazina temos então a formação do cetoconazol. Os passos reacionais estão ilustrados abaixo:

Figura 1 – Ilustração dos passos reacionais da síntese de obtenção do cetoconazol.



Fonte: Adaptado de Vardanyan e Hruby (2006).

O cetoconazol, assim como os outros derivados imidazólicos, age inibindo a síntese do ergosterol, principal componente da membrana citoplasmática de fungos, que regula a fluidez da célula e garante sua integridade. (CARRILLO-MUÑOZ, 2006)

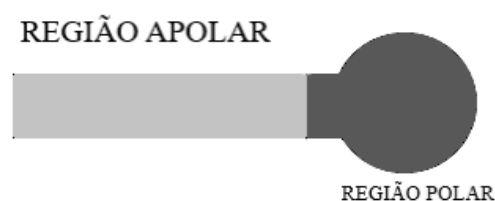
Se tratando das suas propriedades químicas em produtos de uso tópico (xampu, cremes) este ativo pode causar problemas de estabilidade. Em meio ácidos, ele se decompõe por oxidação, fazendo com que haja uma mudança de coloração explícita no meio, podendo ir de incolor para rosa, e também pode sofrer hidrólise. Apesar disso, a decomposição não é suficiente para comprometer sua eficácia, causando apenas impacto visual, e pode ter seu efeito minimizado ou até mesmo suprimido através do uso de antioxidantes, sendo um exemplo o BHT (butil-hidroxitolueno). Apesar da decomposição, o produto de degradação não apresenta maiores riscos de toxicidade. (DUQUE, 2013)

### 3.2 Formulação de xampus

Os xampus foram inicialmente desenvolvidos com objetivo de servirem somente como agentes removedores de sujidades do cabelo e couro cabeludo, mas com o tempo, passaram a incorporar ativos a fim de oferecer benefícios a mais, como por exemplo, o tratamento dermatológico ou do próprio fio. (COSTA, 2020)

O seu principal componente é o tensoativo, que são moléculas longas que possuem características lipofílicas e hidrofílicas ao mesmo tempo, interagindo tanto com moléculas polares quanto apolares. (DALTIM, 2011)

Figura 2 – Configuração de um tensoativo.



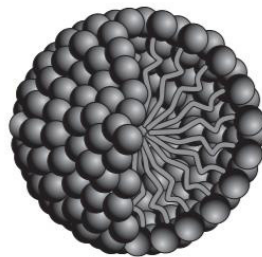
Fonte: adaptado de Daltin (2011).

Os tensoativos, em sua totalidade, possuem a chamada concentração micelar crítica (CMC), que expressa a menor concentração de tensoativo onde serão formadas as micelas. (CARVALHO, 2011)

As micelas são aglomerados coloidais formados pela organização de moléculas tensoativas quando em solução. Elas podem ser desfeitas quando há diluição que torne a concentração menor que o CMC do tensoativo. (MANIASSO, 1999)

As micelas podem se configurar de maneira diferente a depende do meio aos quais estão inseridas. Em meio aquoso, como a região das moléculas hidrofílicas tem afinidade pela água, elas ficam voltadas para a solução, e como as regiões hidrofóbicas possuem afinidade entre si. O inverso ocorre em soluções oleosas. (DALTIM, 2011)

Figura 3 – Organização dos tensoativos em uma micela esférica.



Fonte: Daltin (2011)

A carga da região polar dessas longas cadeias determina a sua natureza, que pode ser classificada em: aniônico (carga negativa na região polar), catiônico (carga positiva na região polar), não-iônico (não contém cargas verdadeiras na porção polar), e anfótero (se meio alcalino, agem como aniônicos; se meio ácido, agem como catiônicos). (DALTIM, 2011)

Além dos tensoativos, existe uma lista de componentes importantes para a formulação de um xampu, alguns contidos a seguir com suas respectivas funcionalidades:

Tabela 1 – Tipos de ingredientes e suas funcionalidades.

INGREDIENTE	FUNCIONALIDADE
Quelantes ou sequestrantes	Complexa íons metálicos durante a formulação.
Espessantes	Conferem aumento de viscosidade ao fluído.
Reguladores de pH	Ajuste de pH do produto.
Sobreengordurantes	Devolvem uma pequena quantidade de gordura ao cabelo e couro cabeludo.
Veículos	Incorpora todos os componentes da fórmula. Em cosméticos, geralmente é a água.
Ativos	Conferem propriedades específicas a um produto.
Conservantes	Atuam na estabilidade e segurança da fórmula, evitando contaminações microbiológicas.

Fonte: Córrea (2012).

As formulações devem ter suas matérias-primas selecionadas de acordo com a finalidade que se deseja, e tem de ser feitas levando em consideração, ainda, as características sensoriais e visuais do produto. Se espera que a cor e o odor sejam agradáveis, que o produto forme uma quantidade satisfatória de espuma – mesmo não havendo relação direta entre ela e a limpeza – e que a limpeza seja eficaz. O processo de manipulação é característico de cada produto e deve ter seus ingredientes estudados a fim de garantir que suas especificações (faixa de pH do meio, temperatura de ebulição, solubilidade) sejam respeitadas, não existindo perda da eficácia e funcionalidade de nenhum deles. E, ainda, leva-se em consideração que alguns ingredientes dependem de alguma especificação de produto final que deve ser atendida, como por exemplo, a adição de regulador de pH depender diretamente da faixa de pH selecionada para o produto. (CORRÊA, 2012)

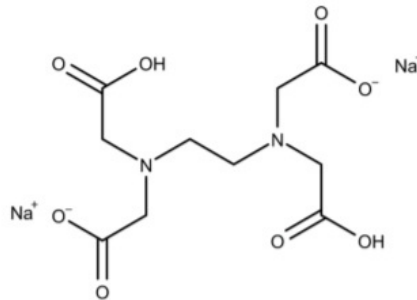
### ***3.2.1 Nomenclatura e Ingredientes***

São muitos os ingredientes utilizados para a produção de fórmulas cosméticas, e eles muitas vezes contém nomenclaturas comerciais que podem causar confusão. A partir disto, formou-se um comitê internacional que fundou o sistema INCI (INTERNACIONAL NOMENCLATURE OF COSMETIC INGREDIENTS), que significa, em português, Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos. Esse sistema permite que a composição de um produto seja compreendida em qualquer que seja o local do mundo e facilita o controle sanitário de cada país em específico. (ANVISA, 2020)

#### ***3.2.1.1 EDTA (Disodium EDTA)***

O ácido etilenodiaminotetracético, conhecido pela sigla EDTA, é um composto orgânico que possui a ação quelante, sendo ele capaz de formar complexos com diversos metais. Sua forma dissódica é mais comumente comercializada pois apresenta maior produto de solubilidade e não compromete severamente seu poder sequestrante. É utilizado para sequestrar metais pesados de água. (HARRIS, 1948)

Figura 4 - Estrutura do EDTA dissódico.



Fonte: Hentrich, 2017.

### 3.2.1.2 Lauril Éter Sulfato de Sódio (*Sodium Lauryl Sulfate*)

O popularmente conhecido LESS é um tensoativo sulfatado aniônico que possui moléculas de oxigênio na sua região polar, e por isso produz uma espuma duradoura em alta quantidade. Pode ser associado com outros tensoativos pouco espumantes para que haja uma regulação da mesma em quantidade e tempo de duração. (DALTIM, 2011)

Figura 5 - Lauril éter sulfato de sódio.

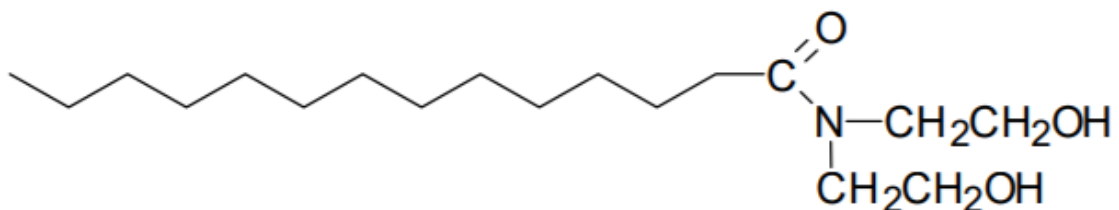


Fonte: Carolei, 2005.

### 3.2.1.3 Dietanolamida de Ácidos Graxos de Coco (*Cocamide DEA*)

Conhecida também como amida 90, é proveniente de óleo de coco ou babaçu, e se trata de um tensoativo não iônico que atua como co-surfactante (CAROLEI, 2005). Age também estabilizando a espuma, apresentando atividade sobreengordurante e conferindo viscosidade à fórmula. (CORRÊA, 2012).

Figura 6 - Dietanolamida de ácidos graxos de coco.

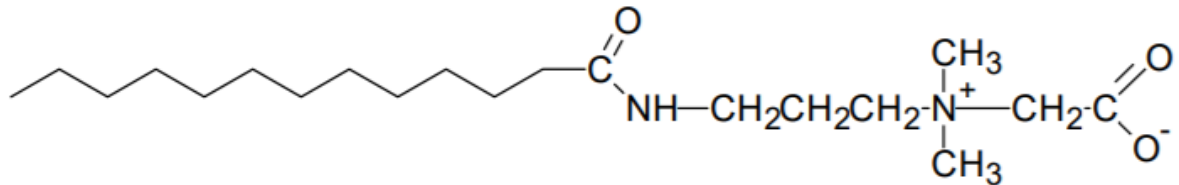


Fonte: Carolei, 2005.

### 3.2.1.4 Cocoamidopropilbetaina (*Cocamidopropyl Betain*)

É um surfactante anfótero que apresenta ação mais suave, causando menos ressecamento e irritação. Usualmente, também é proveniente do óleo de babaçu ou coco. (CAROLEI, 2005).

Figura 7 - Cocoamidopropilbetaina.



Fonte: Carolei, 2005.

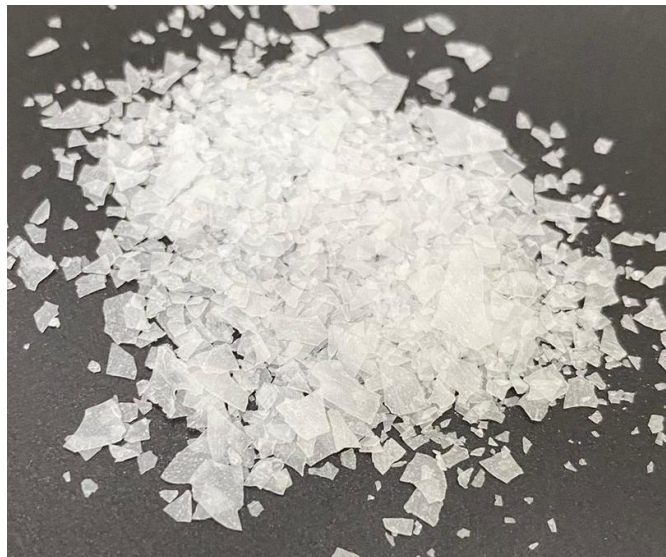
### 3.2.1.5 Cloreto de Sódio (*Sodium Chloride*)

Atua como espessante, pois quando dissociado em água seus eletrólitos interagem com o tensoativo conferindo mais viscosidade ao produto. Seu uso deve ser cauteloso pois cada fórmula possui uma quantidade máxima que pode ser utilizada sem que se perca viscosidade. (COUTO, 2007).

### 3.2.1.6 Diestearato de PEG 6000 (*PEG-150 Distearate*)

Quimicamente chamado de polietilenoglicol, esse polímero se trata de um tensoativo utilizado em produtos que contém surfactantes para atuar como espessante. Através da sua hidratação, promove o aumento do tamanho hidrodinâmico e do arrasto de viscosidade das micelas. (CORNWELL, 2018)

Figura 8 – PEG-150 distearate.



Fonte: autor.

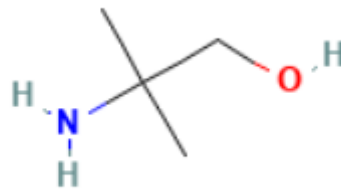
### 3.2.1.7 Fragrância (Parfum)

Como o indicado pelo nome, são ingredientes utilizados para tornar mais agradável o odor do produto. Possuem composições complexas, e por isso devem ter seu comportamento acompanhado no ensaio de estabilidade. (CORRÊA, 2012)

### 3.2.1.8 Aminometilpropanol (Aminomethyl Propanol)

Também chamado de AMP, é um composto orgânico que neutraliza compostos ácidos da fórmula, regulando seu pH. (BURNETT, 2009)

Figura 9: Aminometilpropanol.

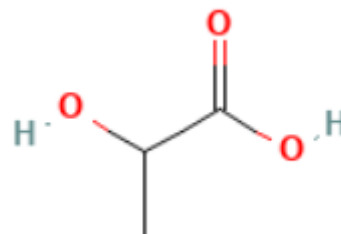


Fonte: PubChem Compound Database

### 3.2.1.9 Ácido Láctico (Lactic Acid)

É um ácido extraído do leite que pode ser utilizado tanto como ativo quanto como regulador de pH. Ele possui ação hidratante, clareadora, etc. (MALAQUIAS, 2015)

Figura 10 - Ácido láctico.

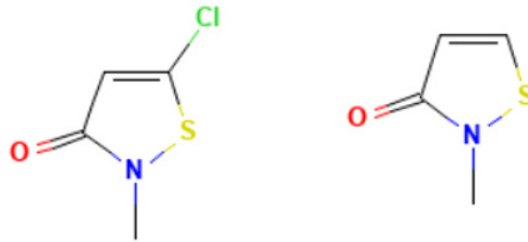


Fonte: PubChem Compound Database

### 3.2.1.10 Kathon (Methylchloroisothiazolinone (and) Methylisothiazolinone)

É um conservante muito utilizado por ser de amplo espectro, atuando contra fungos, bactérias e leveduras, e apresenta uma faixa de pH para aplicação em produtos extensa. (CORRÊA, 2012)

Figura 11 - Metilcloroisotiazolinona e metilisotiazolinona

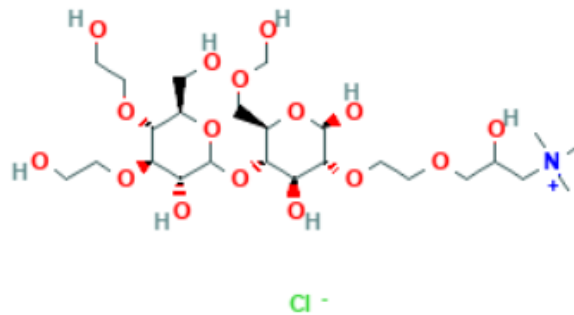


Fonte: adaptado de PubChem Compound Database

### 3.2.1.11 Poliquatérnio 10 (Polyquaternium-10)

Condicionante derivado de polímeros que tem associados a eles grupos catiônicos. Eles conferem ao cabelo maciez e aumento do brilho, formando uma película protetora em volta do fio. (TRÜEB, 2006)

Figura 12 - Poliquatérnio 10.



Fonte: PubChem Compound Database

## 3.3 Ensaio de Estabilidade Acelerado Para Cosméticos – ANVISA

O estudo da estabilidade prevê garantir a qualidade, eficácia e segurança de produtos cosméticos, acompanhando por um determinado intervalo de tempo o seu comportamento em ambientes semelhantes aos quais estes podem ser expostos até o término de sua validade. É importante salientar que além de formulações adequadas, as normas impostas pela ANVISA também auxiliam na obtenção de produtos estáveis. O objetivo, no entanto, não é exigir que todos os produtos desenvolvidos se mantenham imutáveis em todos os aspectos durante o processo (exceto em se tratando de sua funcionalidade), mas que as diferenças ocorridas em seus parâmetros não ultrapassem um limite - estipulado de acordo com o cosmético - que comprometa o que o estudo visa assegurar. (ANVISA, 2004)

Para embasamento do estudo, é de suma importância o conhecimento de fatores que podem afetar a estabilidade dos cosméticos de alguma forma, e estes são divididos entre



intrínsecos, que são relacionados à fórmulas, e extrínsecos, que ocorrem por fatores externos (temperatura, umidade, etc). Os primeiros podem ser incompatibilidade física (precipitação, separação de fases, entre outros) ou química (pH do meio, reações de hidrólise ou oxirredução), interação entre os próprios componentes ou entre os mesmos e o meio de acondicionamento do produto. Os segundos se tratam de temperatura, microrganismos, umidade, tempo, material de embalagem, ação do oxigênio, luz, manuseio do produto finalizado e transporte. (ANVISA, 2004)

Os ensaios devem ocorrer para novos desenvolvimentos, lotes-piloto, produtos cujo processo produtivo tenha sofrido alterações, mudança de composição da embalagem, e outros. A ideia é que os cosméticos sejam submetidos a ambientes em que mudanças físicas, químicas, ou microbiológicas que possam acontecer no prazo de validade, ocorram num intervalo de tempo menor que ocorreriam quando em mercado. (ANVISA, 2004)

O ensaio é conduzido da seguinte maneira: um número suficiente (a depender dos ambientes e intervalos de análise) de amostras deve ser preparado, estando contidos em frasco transparente (o mais recomendado é o de vidro), com tampa que garanta boa vedação, e o volume de material não deve ultrapassar 2/3 do volume da embalagem para que haja espaço para possíveis trocas gasosas, mas a quantidade de produto deve ser suficiente para a realização dos testes aos quais ele será submetido. Estas amostras serão submetidas a ambientes frios ( $5 \pm 20^{\circ}\text{C}$ ), quentes ( $37^{\circ}\text{C} - 52^{\circ}\text{C}$ ), à exposição de radiação luminosa e ao ambiente. Os testes, em sua maioria, são conduzidos em 90 dias, mas podem ser estendidos em alguns casos. O intervalo entre as análises é definido levando em consideração as especificações do cosmético, investigação técnica, ou a própria fórmula. Usualmente, elas ocorrem nos dias 0, 1, 7, 15, 30, 60 e 90 do estudo. (ANVISA, 2004)

A cada intervalo uma amostra de todos os ambientes deve ser analisada, exceto a de ambiente normal que será analisada apenas ao fim do estudo, e estas devem, no momento da análise estar em temperatura de  $25^{\circ}\text{C}$ . Os aspectos que podem ser avaliados estão divididos em organolépticos (odor, cor, aspecto visual e sabor), físico-químicos (pH, viscosidade, densidade, etc) e microbiológicos (presença de microrganismos), mas são definidos pelo formulador, que deve levar em consideração a fórmula e seus ingredientes. O órgão trata aspecto visual e coloração de forma diferente, sendo o aspecto visual apenas para indicar que tipo de produto a amostra parece ser (líquido viscoso, emulsão, óleo, solução) sem considerar sua cor. Quanto às classificações de mudança de cada parâmetro organoléptico, estas também são definidas pela própria ANVISA no guia de estabilidade acelerado para cosméticos. (ANVISA, 2004)

A interpretação dos dados, que podem ser qualitativos ou quantitativos, conta com artifícios estatísticos apropriados, entretanto, o mais importante para a eficiência é que o pesquisador possua conhecimento e experiência. Os critérios de aprovação comparam os dados finais com a amostra padrão, e devem atender aos seguintes parâmetros: O aspecto visual deve se manter íntegro; a cor e o odor devem resistir no mínimo a 15 dias íntegros sob a luz solar (pequenas variações são aceitáveis se altas temperaturas); a viscosidade deve ser estudada pelo formulador, que deve considerar sensorial e percepção visual. Em caso de estudo de outros parâmetros, estes são estabelecidos pelas especificações do produto e julgamento do formulador. (ANVISA, 2004)

### **3.4 NaCl e PEG-150 como reguladores de viscosidade**

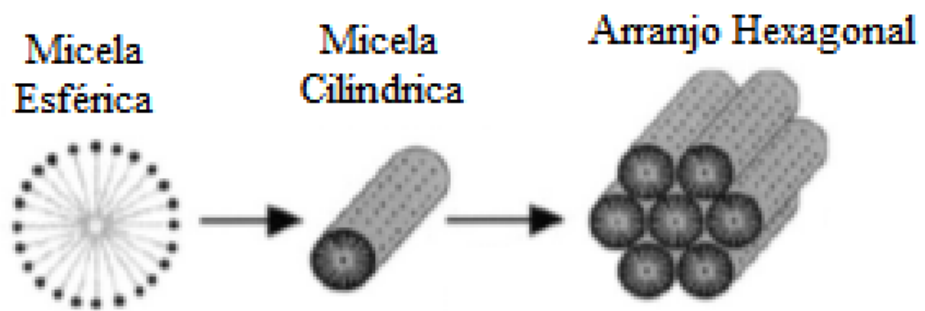
Apesar de não existir relação entre limpeza e viscosidade nos xampus, é certo que há uma maior aceitabilidade por parte dos consumidores para produtos com viscosidade mais elevada. Por isso, nessas formulações cosméticas, há a adição dos espessantes, que podem ser de diversas naturezas, desde sais inorgânicos até compostos orgânicos. (KEDE, 2004)

O cloreto de sódio é amplamente utilizado para manutenção da viscosidade de xampus, suas interações com o tensoativo são capazes de gerar um aumento significativo no parâmetro, desde que o uso não ultrapasse certo limite de concentração, que pode variar de acordo com a fórmula utilizada. (COUTO, 2007)

Segundo Cornwell, a reologia de um xampu está diretamente ligada à organização em que seu tensoativo se encontra. Para alquil éter sulfatos, a utilização de cloreto de sódio faz com que os íons dissociados em solução causem uma redução na repulsão iônica entre os grupos de cabeça, mudando assim a configuração das micelas, que passam de formato esférico para bastonetes, o que ocasiona o aumento da viscosidade. (2018)

Mas, ao chegar em um ponto máximo de concentração, a viscosidade obtida utilizando o NaCl tende a cair bruscamente, e o que poderia explicar isso é que ao chegar num ponto máximo, as micelas organizadas em bastonetes começam a deslizar com facilidade umas sobre as outras. O PEG-150 distearate também confere aumento da viscosidade modificando a estrutura das micelas existentes no meio, mas de outra maneira: em solução, as moléculas de PEG hidratadas interagem com as micelas, dificultando seu arraste e conferindo a elas um formato também de bastonetes, e ainda, é capaz de reticular as mesmas. (CORNWELL, 2018)

Figura 13 – Diferentes organizações micelares.



Fonte: adaptado de Grecco, 2013.

## 4. METODOLOGIA

O desenvolvimento do produto e os ensaios aos quais ele foi submetido foram realizados em um laboratório de pesquisa e desenvolvimento de uma indústria de cosméticos. Todos os testes e registros realizados seguiram o Procedimento Operacional Padrão (POP) de cada um, respectivamente, que foram elaborados e definidos pela própria empresa.

O processo será dividido em duas diferentes etapas: a formulação e em seguida o ensaio de estabilidade acelerado para cosméticos de acordo com os parâmetros definidos pela ANVISA.

### 4.1 Fórmula e manipulação

Inicialmente, foram realizados sucessivos testes com diferentes fórmulas de xampus para que se chegasse ao resultado esperado, e após o produto atingir o aspecto visual e viscosidade satisfatórios, uma fórmula foi definida.

Para o estudo, foram manipulados ao todo 8,00Kg de xampu, sendo 2,00Kg por vez, ocorrendo da seguinte maneira: primeiro, 13,65g de água foram destinados para a produção de uma solução de ácido láctico 35% (21g de ácido), onde o cetoconazol (20g) pôde ser solubilizado sob agitação a temperatura ambiente; então, foram utilizadas 5g de água para a solubilização do cloreto de sódio total (0,02g); após isso, 70g de água foram destinadas a solubilização do poliquatérnio 10 (16g); o EDTA (0,2g) foi solubilizado no restante da água e essa mistura foi aquecida e utilizada para solubilizar completamente o lauril éter sulfato de sódio (150g); em seguida, a dietanolamida (30g) e a cocoamidopropilbetaína (30g) foram misturadas, e a essa mistura se adicionou a fragrância (7g).

A partir dos preparos já citados, o processo seguiu da seguinte maneira: à solução contendo o lauril, adicionou-se, em ordem, a mistura contendo a fragrância, as soluções de cloreto de sódio e poliquatérnio 10, e por fim a solução ácida com o cetoconazol. Partindo disso, a mistura foi transferida para um béquer contendo o MYRJ para que fosse realizada sua total solubilização, após o xampu atingir uma temperatura menor que 50°C, adicionou-se o conservante kathon, e já com a temperatura de 25°C o pH foi ajustado para a faixa de 5,0 a 5,5 com o AMP, por fim, houve a adição do corante até que se chegasse a cor desejada.

## **4.2 Preparo para ensaio de estabilidade**

Depois da manipulação, a quantidade total já homogeneizada foi colocada sob descanso por pelo menos um dia, após isso verificou-se novamente o pH, afim de conferir se houve ou não mudanças com o produto finalizado. O produto teve o seu pH ajustado e foi posto em repouso por mais algumas horas.

Após o período de repouso, foram envasados 19 frascos com aproximadamente 350g de xampu, e dois com 10g. Todos os frascos foram identificados com o nome do produto, lote, data de fabricação e seus respectivos ambientes de destino; 6 frascos para a geladeira, 6 para a estufa, 6 para câmara climática, um para temperatura ambiente, um de 10g para análise microbiológica imediata, e o outro de 10g para a câmara climática que ao final do ensaio também será submetido à análise microbiológica. Todos foram deixados de repouso até o dia seguinte para início do ensaio de estabilidade.

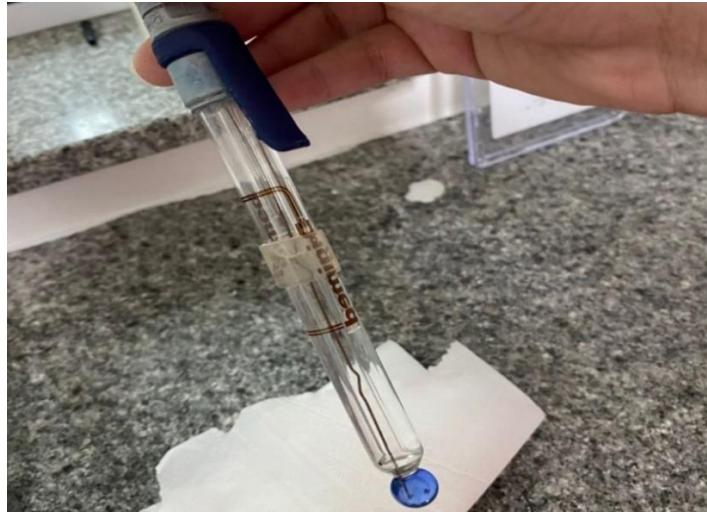
## **4.3 Ensaio de estabilidade acelerado para cosméticos**

Ao início do ensaio, foi preparado um relatório para acompanhamento da evolução do xampu durante o processo nos aspectos cor, odor, aspecto visual, viscosidade e pH do produto, além disso, um relatório a parte também foi preparado para as análises microbiológicas. O teste ocorreu em cerca de 90 dias, e as análises organolépticas e físico-químicas são realizadas a cada 15 dias, aproximadamente. Os equipamentos utilizados para os testes de pH e viscosidade encontram-se em seguida:

### a) pH

O potencial hidrogeniônico foi aferido utilizando um eletrodo de vidro combinado da marca Digimed, modelo DME-CV4. A verificação técnica do produto estava em dias e sua calibração foi constantemente realizada. Apesar de sua especificação admitir uma vasta faixa de temperaturas, todas as análises foram feitas a 25°C, para que se obtivesse um padrão e os resultados se encontrassem em consonância com os demais realizados no ensaio. As análises foram realizadas em triplicatas, sempre com o produto bem homogeneizado e com valores divergindo em no máximo  $\pm 0,05$  de pH.

Figura 14 – Eletrodo de vidro para pH.



Fonte: autor.

#### b) Viscosidade

Para a viscosidade, a aferição foi realizada num viscosímetro rotativo da marca Quimis, modelo Q860M. A temperatura utilizada para os estudos, por estar intrinsecamente relacionada à viscosidade, seguiu o mesmo padrão de todos os outros testes, 25°C. Neste estudo, o tempo zero foi utilizado para que se definisse as configurações a serem utilizadas no restante do ensaio, tendo seu valor como referência para os demais. Visando resultados mais precisos, foram testados diferentes spindles e rotações até que se obtivesse um valor satisfatório, equilibrado e dentro da porcentagem rotacional adequada (40 – 60%). As configurações definidas foram estabelecidas utilizando o spindle de numeração 3 e rotação de 15RPM. As análises foram feitas em triplicata e admitindo variação de no máximo 10% dentro dos valores encontrados. A unidade de medida no qual o viscosímetro opera é o centipoise (cP).

Figura 13 – Viscosímetro rotacional.



Fonte: autor.

O começo é estabelecido como tempo zero, e seus parâmetros foram utilizados como referência para o restante do estudo. Primeiro, foram analisados as características organolépticas e estas foram passadas para o relatório. As análises de pH e viscosidade foram realizadas conforme o exposto anteriormente. A amostra do tempo zero foi, então, enviada para a análise microbiológica.

Após estudo do tempo zero do ensaio, as amostras foram divididas e separadas da seguinte maneira: 6 delas foram submetidas a um ambiente frio (geladeira com temperatura média de 3°C), 6 a um ambiente escuro e de temperatura de moderada a alta (estufa a aproximadamente 37°C), e mais 6 foram postas em um ambiente claro, de temperatura e umidade mais elevadas (câmara climática a 45°C e 70% de umidade emédia). Ainda, a segunda amostra destinada ao microbiológico também foi depositada na câmara, que é o ambiente de maior estresse. Por fim, a última amostra foi armazenada em temperatura ambiente apenas para controle.

Os ambientes aos quais as amostras foram submetidas tiveram de ser acompanhados diariamente a fim de garantir que se mantiveram estáveis durante toda a execução do estudo. Um dia antes das datas de análise, ao fim do dia, uma amostra foi retirada de cada ambiente, para que chegassem a temperatura de análise (25°C) sem intervenções. Os testes organolépticos e físico-químicos eram repetidos e registrados, e as amostras descartadas. Juntamente com as

últimas amostras a serem testadas, também retirou-se a amostra destinada ao microbiológico, que foi encaminhada para análise no mesmo dia em que as demais foram testadas.

Com todos os dados obtidos durante o processo, obteve-se uma conclusão sobre o estudo nos dois relatórios propostos.

#### **4.4 Ensaio de segurança e eficácia**

Os ensaios de segurança e eficácia foram realizados de forma conjunta de forma terceirizada seguindo as orientações da ANVISA e seus resultados foram posteriormente recebidos.

#### **4.5 Teste de análise de viscosidade para diferentes fragrâncias**

Após um estudo de ensaios de estabilidade de outros produtos desenvolvidos no mesmo laboratório, considerou-se necessária a condução de um teste para acompanhar o comportamento do produto com diferentes fragrâncias e sem fragrância quanto à sua viscosidade.

Foram produzidas três amostras, duas com fragrâncias distintas e uma sem fragrância. As duas fragrâncias escolhidas são utilizadas em uma linha já fabricada na qual seus produtos diferem entre si apenas pelo odor. Observando as suas respectivas viscosidades, percebeu-se que uma das fragrâncias causava queda da viscosidade enquanto a outra causava um aumento bem expressivo da mesma.

A fragrância responsável por causar o aumento na viscosidade é a mesma utilizada no xampu anticaspa com cetozolazol a 1%, e será denominada neste trabalho de fragrância 1. A outra fragrância, que teoricamente causaria a queda da viscosidade, será denominada de fragrância 2.

Partindo disto, as três amostras preparadas foram submetidas primeiramente ao ambiente de maior estresse, sendo este a câmara climática, e depois, foram submetidas à exposição solar. A finalidade do teste é entender o comportamento do produto com as diferentes fragrâncias e sem fragrância alguma, sem levar em consideração a metodologia proposta pela ANVISA quanto ao tempo de estudo ou intervalo entre as análises.



Durante 21 dias, elas estiveram na câmara climática, e durante 43 dias, ficaram expostas ao sol. As aferições de viscosidade ocorreram no dia zero (entrada na câmara), dia 7 e por último no dia 45.

Além disso, neste teste, não houve utilização de corantes, afim apenas de ilustrar a mudança de cor real causada pela oxidação do cetoconazol.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Fórmula inicial

O xampu anticasca com cetoconazol a 1% foi um projeto que já havia sido realizado anteriormente, mas que fora reprovado no ensaio de estabilidade acelerado por problemas de interação entre os ingredientes da fórmula, que teve uma que brusca de viscosidade e perdeu totalmente seu aspecto visual e sensorial de xampu em dois dos três ambientes do estudo.

Antes de tudo, este lote foi novamente submetido a um estudo de estabilidade, onde esse comportamento realmente foi comprovado. Abaixo está expressa a fórmula com suas respectivas quantidades centesimais de compostos:

Tabela 2 - Composição centesimal e ingredientes da primeira fórmula submetida aos ensaios de estabilidade.

<b>Composição</b>	<b>Quantidade Centesimal</b>	<b>Massa (2kg de xampu)</b>
<b>EDTA Dissódico</b>	0,01	0,2g
<b>Lauril Éter Sulfato de Sódio</b>	7,5	150g
<b>70% Pasta</b>		
<b>Dietanolamida de Ácidos Graxos de Coco</b>	1,5	30g
<b>Cocoamidopropilbetaína</b>	1,5	30g
<b>Cloreto de Sódio</b>	1,5	30g
<b>PEG 6000 Distearato Myrj</b>	0,5	10g
<b>Cetoconazol</b>	1,0	20g
<b>Fragrância</b>	0,35	7g
<b>Aminometilpropanol</b>	0,04	0,8g
<b>Ácido Lático</b>	1,05	21g
<b>Poliquatérnio 10</b>	0,8	16g
<b>Tiazolinas Kathon</b>	0,1	2g
<b>Corante Vermelho</b>	0,002	0,04g
<b>Água Osmose</b>	84,148	1682,96g

Fonte: autor.

Os valores encontrados na análise de viscosidade do ensaio de estabilidade acelerado da fórmula da tabela 1 estão descritos a seguir, separados pelos respectivos ambientes aos quais eles foram submetidos e com análise gráfica de cada um dos ambientes, permitindo uma melhor visualização de cada um dos comportamentos ao longo do tempo.

<b>Tempo (dias)</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>75</b>	<b>90</b>
<b>Viscosidade (cP)</b>	6042,2	5501,0	5230,53	5161,9	5425,66	5058,33	5587,56

Figura 3 -Valores de viscosidade durante todo o ensaio de estabilidade da fórmula descrita na tabela 1 para o ambiente frio.

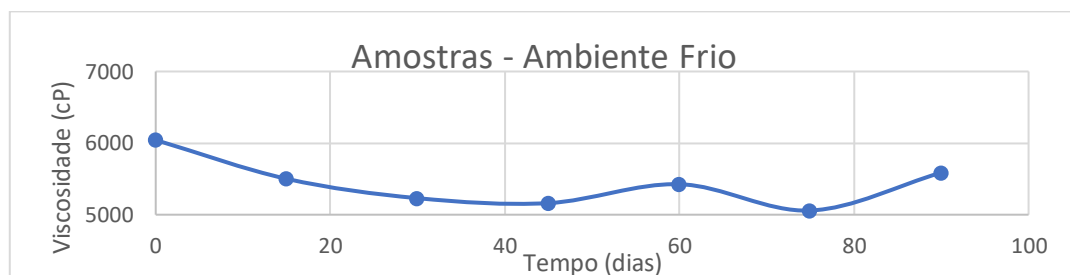
Fonte: autor.

### 5.1.1 Ambiente Frio (2°C – 4°C)

Tabela 3 – Valores de viscosidade durante todo o ensaio de estabilidade da fórmula descrita na tabela 1 para o ambiente frio.

Fonte: autor.

Gráfico 1 – Comportamento da viscosidade durante todo o ensaio de estabilidade da fórmula descrita na tabela 1 para o ambiente frio.



Fonte: dados da pesquisa.

Nestas condições, o xampu apresentou uma tendência de queda em sua viscosidade, mas com variação negativa de 7,5% em relação ao valor inicial, valor considerado pequeno visto que o aspecto visual e o sensorial do produto continuaram de acordo com o inicial.

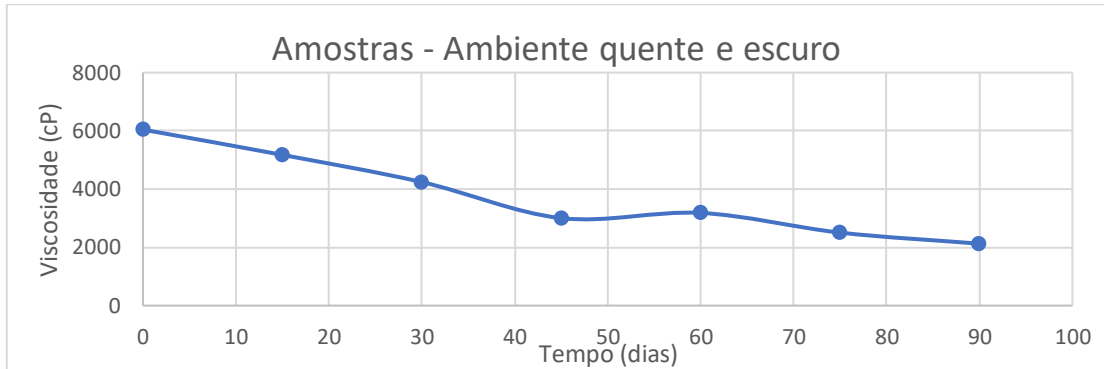
### 5.1.2 Ambiente quente e escuro (37°C)

Tabela 4 - Valores de viscosidade durante todo o ensaio de estabilidade da fórmula descrita na tabela 1 para o ambiente quente escuro.

<b>Tempo (dias)</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>75</b>	<b>90</b>
<b>Viscosidade (cP)</b>	6042,2	5174,8	4241,3	3003,1	3182,06	2506,03	2125,56

Fonte: autor.

Gráfico 2 – Comportamento da viscosidade durante todo o ensaio de estabilidade da fórmula descrita na tabela 1 para o ambiente quente e escuro.



Fonte: dados da pesquisa.

Nestas condições, o xampu apresentou uma tendência de queda brusca em sua viscosidade, com variação negativa de 64,82% com relação ao valor inicial, o que impactou severamente seu aspecto visual e sensorial.

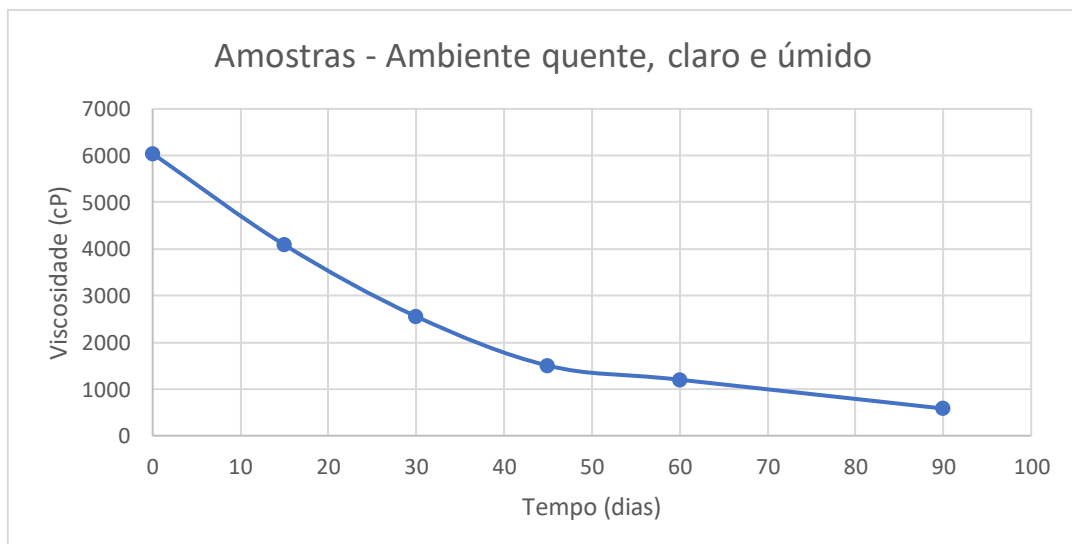
### 5.1.3 Ambiente quente, claro e úmido (45°C)

Tabela 5 - Comportamento da viscosidade durante todo o ensaio de estabilidade da fórmula descrita na tabela 1 para o ambiente quente, claro e úmido.

Tempo (dias)	0	15	30	45	60	75	90
Viscosidade (cP)	6042,2	4087,6	2553,98	1501,1	1198,73		581,16

Fonte: autor.

Gráfico 3 – Comportamento da viscosidade durante todo o ensaio de estabilidade da fórmula descrita na tabela 1 para o ambiente quente, claro e úmido.



Fonte: dados da pesquisa.

Nestas condições, o xampu apresentou a tendência de queda mais severa de todos os ambientes em sua viscosidade, com variação negativa de 90,38%, tendo seu aspecto visual e o sensorial completamente modificados. No tempo 75, o viscosímetro apresentou erro ao verificar a viscosidade pois o valor estava muito baixo, as configurações utilizadas não eram adequadas para o estado em que a fórmula se encontrava e a mudança de configurações em um só tempo poderia comprometer os demais valores aferidos.

## 5.2 Correção de fórmula

Após a reprovação do primeiro lote submetido ao ensaio de estabilidade, novas fórmulas foram desenvolvidas, e estas foram submetidas durante um curto período de tempo ao ambiente de maior estresse (câmara climática) para que seus desempenhos fossem acompanhados, tendo melhor desempenho nos valores de viscosidade e no aspecto visual aqueles com teores insignificantes de NaCl (0,001%, 0,002% e 0,004%) e teores de PEG-150 reduzidos (0,3%), quando comparados ao lote reprovado.

## 5.3 Fórmula final e ensaio de estabilidade

Como expresso anteriormente, a nova fórmula teve uma redução nos percentuais de cloreto de sódio e PEG-150. Entre as fórmulas testadas previamente para viscosidade, a que obteve os melhores aspecto visual e viscosidade encontra-se na tabela abaixo:

Tabela 6 - Composição centesimal e ingredientes da segunda fórmula submetida aos ensaios de estabilidade.

<b>Composição</b>	<b>Quantidade Centesimal</b>	<b>Massa (2kg de xampu)</b>
<b>EDTA Dissódico</b>	0,01	0,2g
<b>Lauril Éter Sulfato de Sódio</b>	7,5	150g
<b>70% Pasta</b>		
<b>Dietanolamidade de Ácidos</b>	1,5	30g
<b>Graxos de Coco</b>		
<b>Cocoamidopropilbetaína</b>	1,5	30g
<b>Cloreto de Sódio</b>	0,001	0,002g
<b>PEG 6000 Distearato Myrj</b>	0,3	6g
<b>Cetoconazol</b>	1,0	20g
<b>Fragrância</b>	0,35	7g

<b>Aminometilpropanol</b>	0,04	0,8g
<b>Ácido Láctico</b>	1,05	21g
<b>Poliquatérnio 10</b>	0,8	16g
<b>Tiazolinas Kathon</b>	0,1	2g
<b>Corante Vermelho Hidrossolúvel</b>	0,002	0,04g
<b>Água Osmose</b>	85,847	1716,94g

Fonte: autor.

No ensaio de estabilidade, todos os resultados obtidos foram registrados e se encontrarão em tópicos, contendo suas respectivas legendas, de acordo com as classificações definidas pela ANVISA, ou representação gráfica de seu comportamento, quando necessário. Os parâmetros analisados foram: cor, odor, aspecto visual, viscosidade, pH e microbiológico.

### **5.3.1 Avaliação de cor do produto**

A mudança de coloração ocorrida encontra-se na próxima tabela, e os registros fotográficos das colorações iniciais e finais das amostras em seguida.

Tabela 7 – Classificação das mudanças de coloração ocorridas em decorrência da oxidação do cetoconazol no ensaio de estabilidade da fórmula da tabela 6.

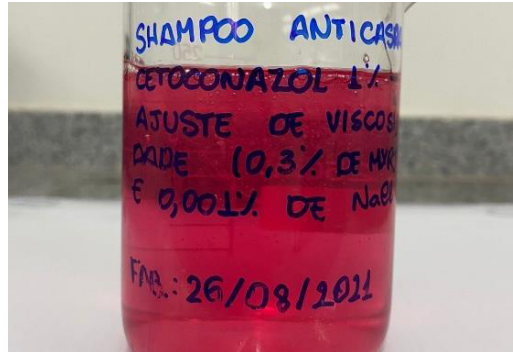
	<b>T0</b>	<b>T15</b>	<b>T30</b>	<b>T45</b>	<b>T60</b>	<b>T75</b>	<b>T90</b>
<b>GELADEIRA</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>ESTUFA</b>	1	3	4	4	5	5	5
<b>CÂMARA</b>	1	4	5	5	5	5	5

Legenda: 1 – Sem modificações; 2 – Levemente modificado (somente para o analista); 3 – Levemente modificado (claramente visível); 4 – Modificado; 5 – Irreconhecível.

Fonte: autor.

A modificação de cor do produto ao longo do tempo já era esperada por conta do processo de oxidação do cetoconazol. As colorações iniciais e finais estão em seguida:

Figura 14 – Imagem da coloração inicial do lote produzido para o ensaio de estabilidade da fórmula expressa na tabela 5.



Fonte: autor.

Figura 15 - Imagem da coloração final do lote produzido para o ensaio de estabilidade da fórmula expressa na tabela 5.



Fonte: autor.

### 5.3.2 Avaliação de odor do produto

Tabela 8 - Classificação das mudanças de odor ocorridas para cada tempo e ambiente no ensaio de estabilidade da fórmula da tabela 6.

	<b>T0</b>	<b>T15</b>	<b>T30</b>	<b>T45</b>	<b>T60</b>	<b>T75</b>	<b>T90</b>
<b>GELADEIRA</b>	1A	1A	1A	1A	1B	1C	1C
<b>ESTUFA</b>	1A	1B	1B	3C	3C	3C	3C
<b>CÂMARA</b>	1A	1B	1B	3D	3D	3D	3D

Legenda: Características da essência: 1 – Sem modificações; 2 – Modificações muito ligeiras; 3 – Modificações ligeiras; 4 – Modificado; 5 – Definitivamente modificado. Intensidade da essência: A – Sem alterações; B – Perda de intensidade muito pequena; C – Perda de intensidade pequena; D – Perda de intensidade moderada; E – Perda de intensidade notável.

Fonte: autor.

Neste parâmetro, o comportamento ocorrido já era esperado. A fragrância selecionada para uso no ensaio não apresenta processo de oxidação, não influenciando na cor final do produto.

### 5.3.3 Avaliação de aspecto visual do produto

Tabela 9 - Classificação das mudanças de aspecto visual ocorridas para cada tempo e ambiente no ensaio de estabilidade da fórmula da tabela 6.

	<b>T0</b>	<b>T15</b>	<b>T30</b>	<b>T45</b>	<b>T60</b>	<b>T75</b>	<b>T90</b>
<b>GELADEIRA</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>ESTUFA</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>CÂMARA</b>	1	1	1	1	1	1	1

Legenda: 1 – Sem modificações; 2 – Levemente modificado (somente para o analista); 3 – Levemente modificado (claramente visível); 4 – Modificado; 5 – Irreconhecível.

Fonte: autor.

O aspecto visual do produto se manteve estável durante todo o processo.

### 5.3.4 Viscosidade do produto

Tabela 10 – Valores de viscosidade para cada tempo de estudo e ambiente no ensaio de estabilidade da fórmula da tabela 6 medidas em centipoise (cP).

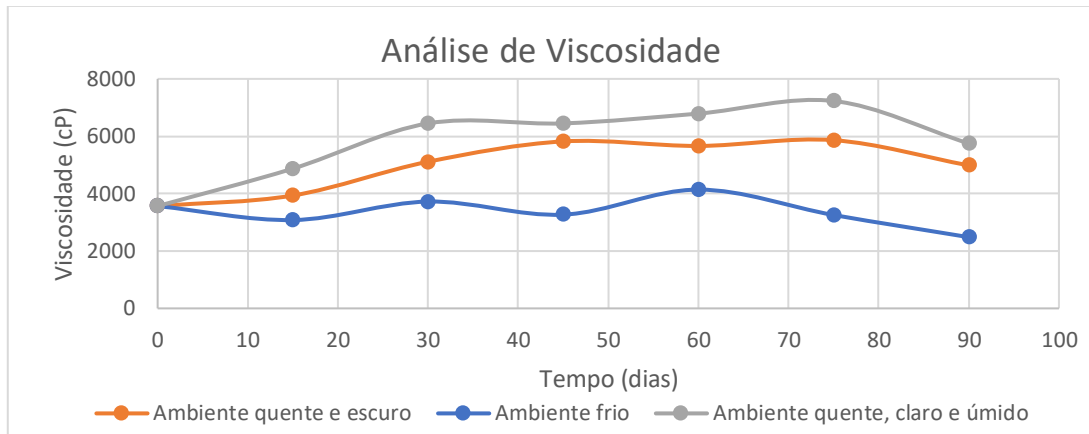
	<b>T0</b>	<b>T15</b>	<b>T30</b>	<b>T45</b>	<b>T60</b>	<b>T75</b>	<b>T90</b>
<b>GELADEIRA</b>	3566,7	3079,32	3722,98	3267,63	4140,54	3255,09	2481,98
<b>ESTUFA</b>	3566,7	3934,93	5111,86	5820,96	5662,61	5862,92	4983,92
<b>CÂMARA</b>	3566,7	4872,15	6448,6		6790,84	7229,87	5748,99

Fonte: autor.

Os valores foram aferidos em béquer de vidro de 250mL, a 25°C, utilizando spindle 03 e rotação de 15 RPM no viscosímetro. No tempo 45, não foi possível realizar a aferição da amostra da geladeira, pois a viscosidade estava muito alta e o equipamento não a detectou.



Gráfico 4 – Comportamento da viscosidade durante o ensaio de estabilidade da fórmula da tabela 6.



Fonte: dados do estudo.

As amostras de todos os ambientes apresentaram comportamento semelhantes em diferentes intervalos de viscosidade. Comparando as viscosidades iniciais e finais, as variações de cada ambiente foram: na geladeira, a variação foi negativa com valor de 30,41%; na estufa, a variação foi positiva com valor de 39,73%; e na câmara, a variação foi positiva com valor de 61,18%. Apesar dos valores significativos, nenhuma das amostras sofreu mudança no seu aspecto visual.

O comportamento da viscosidade na geladeira, que apresentou queda em alguns momentos, pode ser justificado pela fragrância. Através de comparativos com outros ensaios de diferentes produtos trabalhados no mesmo laboratório, todos que continham a fragrância utilizada também no produto deste estudo apresentaram uma tendência de queda na geladeira, o que leva a crer que a composição da fragrância deve sofrer algum tipo de reação se em temperaturas mais altas, mas como as mesmas são muito complexas e não temos acesso à sua composição, não é possível confirmar o fato, apenas deduzir.

A viscosidade sofreu uma variação bem considerável em relação ao valor de referência (tempo zero) para os ambientes estufa e câmara climática, apesar de não ter tido alterações grandes no sensorial e nenhuma do aspecto visual do produto. Mesmo que nem todas tenham terminado em aumento quando relacionados os valores do tempo zero e noventa, elas apresentaram um comportamento semelhante expressos no gráfico de análise da viscosidade.

Utilizando relatórios referentes a fórmulas de produtos semelhantes (xampus, sabonetes líquidos), observou-se que a fragrância utilizada apresentava grande influência na viscosidade do produto final. Além disso, já se sabe que o espessante myrj – que se encontra em forma de escamas com tom que vai de translúcido a branco – pode não ser completamente

solubilizado durante a agitação do produto, pois sob ação de temperaturas mais elevadas ele se torna transparente e pode formar grumos que levam um certo tempo para se dissolverem no meio sem a agitação, conferindo aumento gradual da viscosidade principalmente nos primeiros tempos de análise.

A partir dessa observação, se conduziu um estudo paralelo onde foram preparadas três amostras do xampu anticasca com cetoconazol a 1% (fórmula final), onde uma foi produzida sem fragrância, outra com a mesma fragrância utilizada no estudo, a última com uma segunda fragrância. Todas foram submetidas à câmara climática, por ser o ambiente de maior estresse, e observadas por 45 dias.

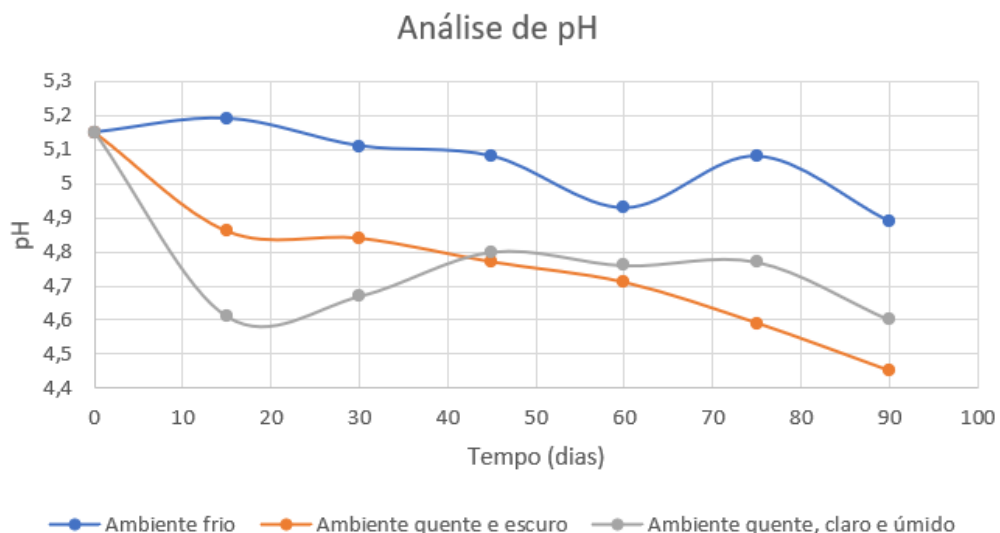
### 5.3.5 pH do produto

Tabela 11 – Valores de pH para cada tempo e ambiente de estudo no ensaio de estabilidade da fórmula da tabela 6.

	T0	T15	T30	T45	T60	T75	T90
<b>GELADEIRA</b>	5,15	5,19	5,11	5,08	4,93	5,08	4,89
<b>ESTUFA</b>	5,15	4,86	4,84	4,77	4,71	4,59	4,45
<b>CÂMARA</b>	5,15	4,61	4,67	4,8	4,76	4,77	4,6

Fonte: autor.

Gráfico 5 – Comportamento do pH ao longo do ensaio de estabilidade da fórmula da tabela 6.



Fonte: dados do estudo.

Apesar de apresentarem comportamentos diferentes, comparando os valores de pH iniciais e finais, as variações foram as seguintes: na geladeira, houve variação negativa de 5,05%; na estufa e câmara as variações também foram negativas, com os respectivos valores de

13,6% e 10,68%. Todos as variações obtidas tiveram valores aceitáveis, e a queda em todas as amostras pode ser justificada pela hidrólise do próprio cetoconazol ou da neutralização que pode ocorrer entre o ácido lático e o AMP.

### 5.3.6 Análise microbiológica

As análises do ensaio microbiológico são realizadas nos tempos 0 e 90, e para este produto, não houveram indícios de contaminação com mesófilos aeróbios, escherichia coli, staphylococcus aureus ou pseudomonas aeruginosa (microrganismos que se aplicam a esta ocasião) em nenhum dos dois tempos.

## 5.4 Ensaios de segurança e eficácia

Além da estabilidade acelerada, os ensaios de segurança e eficácia exigidos para a produção e comercialização deste tipo específico de xampu foram realizados de forma terceirizada. O lote destinado a eles foi enviado paralelamente aos estudos realizados na própria empresa, e os resultados obtidos encontram-se expressos abaixo:

Figura 16 – Resultados do ensaio de eficácia fornecidos pela IPclin.



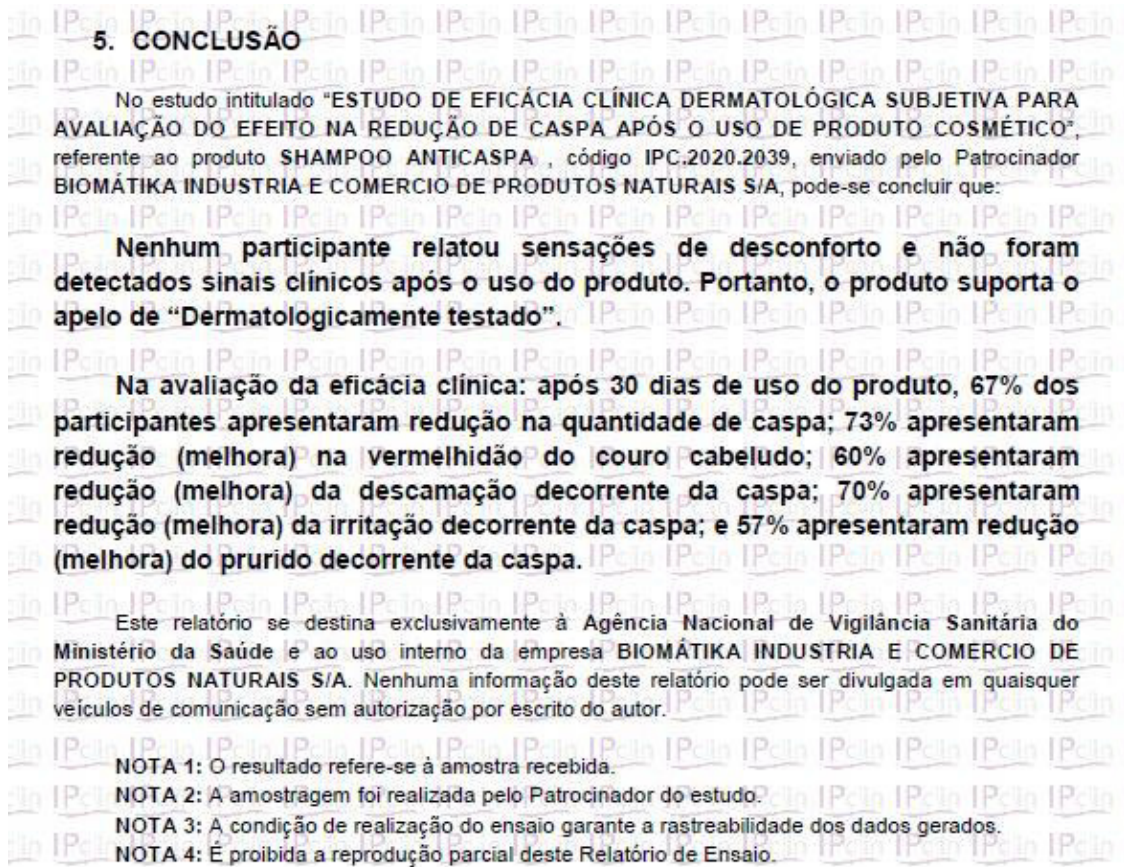
Gráfico 1. Resultados de eficácia clínica subjetiva

**Eficácia subjetiva dermatológica:** Após 30 dias de uso do produto, 67% dos participantes apresentaram redução na quantidade de caspa; 73% apresentaram redução (melhora) na vermelhidão do couro cabeludo; 60% apresentaram redução (melhora) da descamação decorrente da caspa; 70% apresentaram redução (melhora) da irritação decorrente da caspa; e 57% apresentaram redução (melhora) do prurido decorrente da caspa.

Fonte: IPclin.

Juntamente com os resultados do estudo recebeu-se também sua conclusão, que foi a seguinte:

Figura 17 – Conclusão do teste de eficácia e segurança.



Fonte: IPclin

### 5.5 Teste de análise de viscosidade para diferentes fragrâncias na câmara climática

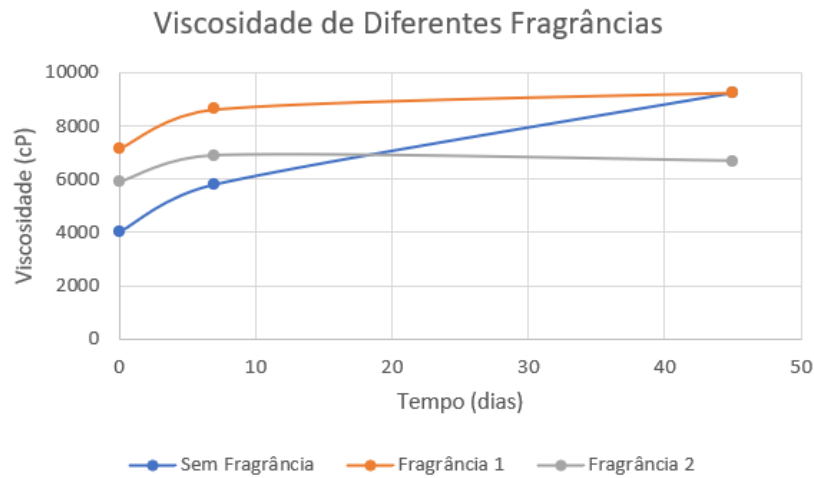
As configurações do viscosímetro para este teste foram uso do spindle 3 com rotação de 12RPM, definidas no tempo zero utilizando a amostra de referência (sem fragrância). Os valores encontrados estão descritos na próxima tabela e em seguida um gráfico representando seus comportamentos:

Tabela 12 – Valores de viscosidade encontrados no teste de fragrâncias expressos em centipoise (cP)

	<b>T0</b>	<b>T7</b>	<b>T45</b>
<b>SEM FRAGRÂNCIA</b>	4002,35	5790,0	9236,67
<b>FRAGRÂNCIA 1</b>	7168,27	8633,33	9263,33
<b>FRAGRÂNCIA 2</b>	5907,59	6883,33	6683,33

Fonte: autor.

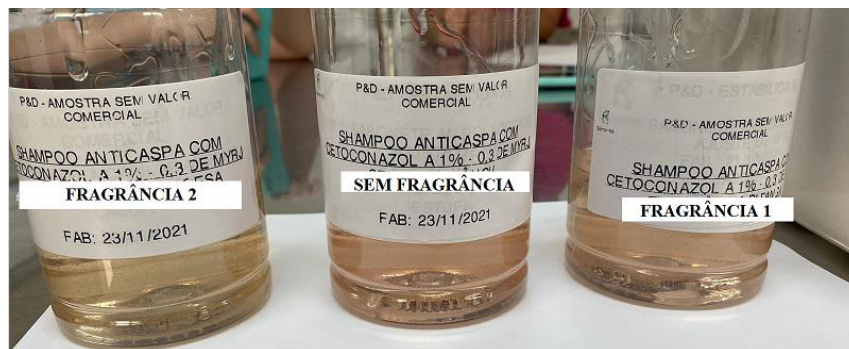
Gráfico 6 – Comportamento das diferentes fragrâncias submetidas ao ambiente quente, claro e úmido para teste de viscosidade de diferentes fragrâncias.



Fonte: dados do estudo.

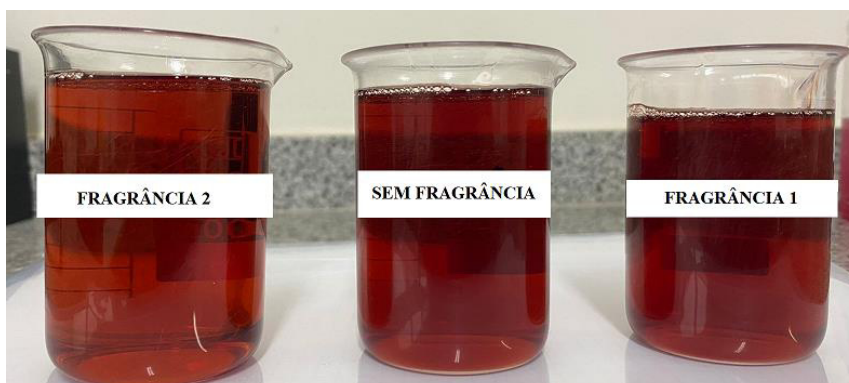
Durante este teste, também observou-se a mudança de coloração real causada pela oxidação do cetoconazol nas amostras sem fragrância e com fragrância 1, tendo a fragrância 2 influência na coloração da temperatura ao longo do tempo. As mudanças ocorridas estão ilustradas nas imagens seguintes:

Figura 18 – Coloração inicial das amostras submetidas ao teste de viscosidade de diferentes fragrâncias.



Fonte: autor.

Figura 19 - Coloração final das amostras submetidas ao teste de viscosidade de diferentes fragrâncias.



Fonte: autor.

Já na análise antecedente à entrada das amostras na câmara, observou-se que havia uma grande diferença na viscosidade. Inicialmente, a amostra sem fragrância obteve a menor viscosidade, a fragrância 2 obteve a intermediária, e a fragrância 1 (utilizada no produto) teve o maior valor entre elas. Observando seus comportamentos em após 7 e 45 dias, percebeu-se uma mudança na tendência, onde atestou-se que a fragrância 2 causou, de fato, um decréscimo na viscosidade depois de certo tempo, em contrapartida, a amostra sem fragrância e com a fragrância 1 apresentaram ambas tendência de crescimento, o que pode indicar que tanto a própria fórmula quanto a fragrância influenciaram significativamente no aumento brusco da viscosidade durante o ensaio de estabilidade em ambientes de maiores temperaturas.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo de desenvolvimento e manipulação se mostrou eficaz pois o resultado obtido foi satisfatório e passível de utilização para as seguintes etapas do projeto. O problema de queda de viscosidade da fórmula selecionada no início do estudo foi contornado, e pode ser justificado pelo efeito do teor do sal.

Tratando-se do ensaio de estabilidade, todas as amostras apresentaram quantidade suficiente para as análises, foram feitas em intervalos adequados, e os ambientes de estresse utilizados apresentaram comportamento bem estável durante todo o tempo. Os equipamentos necessários (eletrodo de vidro para pH e viscosímetro de spindle) também se mantiveram em ordem.

Sobre o estudo dos parâmetros organolépticos (cor, odor e aspecto visual), todos apresentaram comportamento esperado e dentro da normalidade para este produto. A mudança de cor foi causada pela oxidação do cetoconazol e acentuada quando avaliadas amostras dos ambientes de maiores temperaturas, e uma alternativa para a redução desse efeito seria a utilização de corantes vermelhos hidrossolúveis em maiores concentrações. A mudança de odor ocorrida foi pouco significativa, apesar de ter existido, mas maiores concentrações de fragrância poderiam ser aplicadas ou até mesmo fragrâncias diferentes. O aspecto visual se manteve constante.

Já os parâmetros físico-químicos apresentaram comportamento esperado apenas em um deles. O pH sofreu variações durante o processo, mas estas ocorreram dentro da normalidade, pois ficaram dentro do intervalo de 20%, não representando impactos significativos para a formulação.

A viscosidade sofreu alterações bruscas mesmo que não tenha tido seu aspecto visual comprometido. Utilizando as informações do próprio ensaio e do teste de diferentes fragrâncias, entende-se que o comportamento da viscosidade, apesar de estar claramente atrelado à fragrância selecionada, deve-se também à própria fórmula, que em altas temperaturas e mesmo sem fragrância apresenta aumento expressivo. Analisando o comportamento de todas as amostras, descartou-se a possibilidade de uma má dispersão de myrj, pois a tendência de aumento foi observada tanto nos valores obtidos no próprio ensaio, quanto nos no teste de fragrância.

E, sobre as análises microbiológicas, a conclusão é que durante todo esse tempo não houve o crescimento de culturas de microrganismos prejudiciais capazes de contaminar este produto.

Em relação à segurança e eficácia, as amostras enviadas tiveram um bom desempenho e apresentaram resultados dentro das especificações propostas pela ANVISA, sendo aprovadas e obtendo assim o apelo “dermatologicamente testadas”.

Por fim, admite-se que, apesar da grande diferença na viscosidade, o produto manteve seu aspecto visual inalterado. Quanto aos outros parâmetros, todos se mantiveram dentro da normalidade ou do esperado, e pelo menos a coloração pode ser contornada no próprio processo de produção. Já para os ensaios microbiológico, de eficácia e de segurança, todos obtiveram aprovação. Então, julga-se ao final do estudo que esse produto foi aprovado, podendo ser produzido e comercializado, garantindo boa qualidade, segurança e o apelo de dermatologicamente testado.



## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. Brasília: [s.n.], MAIO/2004.

Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cosmeticos.pdf>. Acesso em: 02/02/2021.

AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **NOTA TÉCNICA INCI**. 2020.

Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentescosmeticos/nota-tecnica-inci>. Acesso em: 02/02/2021.

BURNETT, C. L. et al. Final Amended Report on Safety Assessment on Aminomethyl Propanol and Aminomethyl Propanediol. **International Journal of Toxicology**, v. 28, n. 6S, p. 141S – 161S, nov-dez 2009.

CARRILLO-MUÑOZ, A. et al. Antifungal agents: Mode of action in yeast cells. **Revista Española de Quimioterapia**, v. 19, n. 2, p. 130 – 139, JUN 2006.

COSTA, M. P. de Andrade da. **Produção de sentido da comunicação na segmentação das linhas da Seda**. 2020. 192 p. Dissertação (Mestrado em Comunicação e Semiótica).

Disponível em: <https://repositorio.pucsp.br/bitstream/handle/23717/2/Maristela%20Pereira%20de%20Andrade%20Costa.pdf>. Acesso em: 02/02/2021.

CORRÊA, M. A. Matérias Primas: Classificação e Escolha. In: CORRÊA, M. A. (Ed.).

**Cosmetologia Ciência e Técnica**. 1. ed. São Paulo: Medfarma, 2012. cap. 2, p. 37 – 186.

VARDANYAN, R.; HRUBY, V. **Synthesis of Essential Drugs**. [S.l.]: Elsevier Science, 2006. 538 p.

COUTO, W. F.; GRAMIGNA, L. L.; FERREIRA, M. J; SANTOS, O. D. H. Avaliação de parâmetros físico-químicos em formulações de sabonetes líquidos com diferentes concentrações salinas. **Anais Eletrônicos da XV Semana Científica Farmacêutica**, Goiânia: UFG, 2007. n.p.

DALTIN, D. **TENSOATIVOS: química, propriedades e aplicações**. São Paulo: Blucher, 2011.

DUQUE, M. D. et al. Avaliação das propriedades físico-químicas de preparações farmacêuticas contendo cetoconazol para uso tópico. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 39, n. 3 e 4, p. xx – xx, JUL/DEZ 2013.

GINDRI, A. L. et al. Estudo da estabilidade acelerada de formulações contendo cetoconazol xampu a 2%. **Saúde (Santa Maria)**, v. 38, n. 1, p. 139 – 149, JUL/DEZ 2012.

GRECCO, S. de T. F.; RANGEL, M. do C. ZEÓLITAS HIERARQUICAMENTE ESTRUTURADAS. **Química Nova**, v. 36, n. 1, p. 131 – 142, JAN/JUN 2013.

HARRIS, D. C. **Análise química quantitativa. 8. Ed. 2010. p.250, 251.** [S.l.]: Rio de Janeiro: LTC.

HENTRICH, D. et al. EDTA and NTA Effectively Tune the Mineralization of Calcium Phosphate from Bulk Aqueous Solution. **Biomimetics**, Barcelona, xx, n. xx, p. 2 – 24, DEZ 2017.

I CONGRESSO NACIONAL DE ENGENHARIA DE PETRÓLEO, GÁS NATURAL E BIOCOMBUSTÍVEIS, 1., 2015, Campina Grande. **ESTUDO COMPARATIVO DE VALORES DE CONCENTRAÇÃO MICELAR CRÍTICA E PONTO DE TURBIDEZ PARA TENSOATIVOS NÃO IÔNICOS UTILIZADOS NA RECUPERAÇÃO AVANÇADA DE PETRÓLEO.** Campina Grande: Editora Realize, 2015.

MALAQUIAS, I. de L. **O ácido láctico no tratamento do melasma.** 2015. 40 p. Dissertação (Farmácia) — Centro Universitário Estadual da Zona Oeste. Disponível em: <http://www.uezo.rj.gov.br/tcc/farmacia/Isabel-de-Lima-Malaquias.pdf>. Acesso em: 02/02/2021.

P.A.CORNWELL. A review of shampoo surfactant technology: consumer benefits, raw materials and recent developments. **International Journal of Cosmetic Science**, Princeton, v. 40, n. 1, p. 16 – 30, 01 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ics.12439>. Acesso em: 02/02/2021.

PUBCHEM. **PubChem Compound Database**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 06/02/2022.

RICCILEONARDI, G. **Cosmetologia Aplicada**. [S.l.]: Medfarma, 2005.

STAUB, I.; ADAMS, A. I. H.; BERGOLD, A. M. AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE DA FÓRMULA DO XAMPU DE CETOCONAZOL. **Infarma**, v. 14, n. 1/2, p. 74 – 76, JAN/JUN 2002.

STAUB, I. et al. Determinação da segurança biológica do xampu de cetoconazol: teste de irritação ocular e avaliação do potencial de citotoxicidade in vitro. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 2, p. xx – xx, 09 2007.

SWEETMAN, S. C. (ed.). **Martindale: The Complete Drug Reference**. 36. ed. Londres, Chicago: Pharmaceutical Press, 2009.

TRÜEB, R. M. Shampoos: Ingredients, efficacy and adverse effects. **Journal of the German Society of Dermatology**, v. 5, n. 5, p. 356 – 365, 12 2007.