

**17º Congresso de Iniciação Científica****DESENVOLVIMENTO DE DIFERENTES FORMULAÇÕES ACRESCIDAS DE ÁCIDO GLICÓLICO****Autor(es)**

ROBERTA BALANSIN RIGON

Orientador(es)

GISLAINE RICCI LEONARDI

Apoio Financeiro

PIBIC/CNPQ

1. Introdução

No dia a dia de uma farmácia de manipulação os cremes são muito utilizados como bases para incorporação dos mais diversos fármacos e com as mais variadas aplicabilidades.

Recentemente surgiram, como nova dimensão estratégica da indústria da beleza, produtos associados à idéia de tratamento (MOTHÉ et al., 2003).

Dentre os ativos utilizados nas farmácias magistrais, os alfa-hidroxi-ácidos (AHAs) vem sendo muito empregados em soluções, loções, cremes e géis. Há relatos de melhoras clínicas, na utilização desses produtos, para uma variedade de patologias e alterações cutâneas, incluindo acne, xerose, ictiose, verrugas, melasma, queratoses seborreica facial e actínica, manchas senis e pele envelhecida (VAN SCOTT; YU, 1994; ERBAGCI; AKÇALI, 2001).

O ácido glicólico tem sido o AHA mais frequentemente utilizado em cosméticos. Trata-se de uma substância natural, solúvel em água, extraída da cana-de-açúcar, e que por ser uma molécula pequena, tem maior poder de penetração em relação aos outros AHAs (NARDIN; GUTERRES, 1999; ERBAGCI; AKÇALI, 2001; VELASCO et al., 2004; KESSLER et al., 2008).

O ácido glicólico é também um agente hidrofílico, que aumenta a hidratação e a elasticidade da pele. Essa ação se deve provavelmente à estimulação direta na produção de colágeno, elastina e mucopolissacarídeos nas camadas profundas da pele (HENRIQUES et al., 2007).

Em pequenas concentrações (5-15%), o ácido glicólico age nas camadas mais superficiais da pele causando descamação, promovendo diferenciação na epiderme normal, pelo fato de diminuir a força de coesão dos queratinócitos. Já em concentrações mais elevadas (50-70%) foi verificado que apresentam maior penetração, ocasionando diminuição da força de coesão dos queratinócitos, produção de epidermólise total e alterações dérmicas, incluindo a neo-formação de colágeno (NARDIN; GUTERRES, 1999; KESSLER et al., 2008).

A ANVISA (2006), através de Parecer Técnico, determinou que AHAs e seus derivados devem ter concentração máxima permitida em produtos cosméticos, limitada a 10%, calculada na forma ácida, em pH maior ou igual a 3,5. Formulações contendo ácido glicólico são naturalmente ácidas, apresentando dificuldades de estabilização e espessamento (GRUBER et al., 2006).

2. Objetivos

Esse trabalho teve como objetivo o desenvolvimento e estudo da estabilidade de diferentes formulações acrescidas de ácido glicólico.

3. Desenvolvimento

A princípio foram preparadas dezesseis formulações (emulsões e géis), as quais foram acrescidas de 5% ou 70% de ácido glicólico (Tabela 1).

As emulsões foram preparadas aquecendo separadamente a fase O (oleosa) e a fase A (aquosa), até a temperatura de 75° - 80°C, sob agitação manual constante. Após as duas fases atingirem a mesma temperatura a fase aquosa foi vertida sob a fase oleosa, mantendo-se agitação até resfriamento e foi acrescido do propilenoglicol misturado com o conservante microbiológico. Por fim, adicionou-se o ácido glicólico.

Já o gel foi preparado misturando-se o ácido glicólico, a água destilada e o hidroxietilcelulose (Natrosol®). Essa mistura foi aquecida até a temperatura de 60°C, sob agitação manual constante até a formação do gel. Após o resfriamento, o produto foi acrescido do propilenoglicol misturado com o conservante microbiológico.

As formulações foram submetidas a diferentes tipos de temperatura durante o período de 90 dias, dentre elas: temperatura ambiente (25° C ± 2), estufa (37° C ± 2) e geladeira (5° C ± 2). A cada 30 dias as formulações foram avaliadas quanto mudanças nas características organolépticas, teste de centrifugação, pH e estudo da estabilidade física por determinação da viscosidade e do comportamento reológico.

As amostras foram acondicionadas em frascos transparentes a fim de facilitar a análise visual e possibilitar a observação quanto às alterações do tipo: aspecto, odor, cor, homogeneidade, em temperatura ambiente (BRASIL, 2004).

A avaliação da estabilidade frente à centrifugação foi realizada utilizando-se centrífuga Excelsa® II – mod. 206 BL (FANEM), empregando-se 5 gramas de cada amostra em estudo, centrifugando-as a 3000 RPM, por 30 minutos (BRASIL, 2004).

Para a realização da medida de pH foi utilizado peagômetro digital PG 2000 (GEHAKA), utilizando-se amostras diluídas em água recém destilada (5%).

O comportamento reológico das amostras foi realizado utilizando-se um viscosímetro tipo Cone & Placa (DVII + Viscosimeter – Brookfiel) acoplado ao spindle C52, operando-se o software Wingather V2.5. Após a coleta dos dados, determinou-se o índice de fluxo e área de histerese. Para os cálculos utilizou-se software Microcal Origin.

Os resultados obtidos no teste de viscosidade foram submetidos à análise estatística. Para isso, os dados foram compilados em software GMC 7.6. A partir da verificação da normalidade, realizou-se análise de variância ANOVA, seguidos de Teste de Tukey, para os dados paramétricos e o teste de Kruskal-Wallis, para os dados não-paramétricos (FREUND; SIMON, 2000; BOOCK, 2007; ANDRADE, 2008).

4. Resultado e Discussão

Foram selecionadas apenas formulações que não sofreram alterações, quanto à homogeneidade, após a adição de ácido glicólico 70%, conforme Tabela 2.

A formulação F6 não sofreu alterações nas características organolépticas durante todo o tempo de estudo e nas diferentes condições de armazenamento, demonstrou aparência e consistência muito boa ao final do estudo. As formulações F11 e F16 também não sofreram nenhuma alteração quanto ao odor, cor e homogeneidade, durante todo o período de estudo e nas diferentes condições de armazenamento.

Após noventa dias de estudo (T90) verificou-se que as formulações F6, F11 e F16 apresentaram-se homogêneas após teste de centrífuga.

Verificou-se que as formulações F6 e F11 apresentaram o pH compatíveis ao da pele (4,2 a 5,6). Já, a formulação F16 apresentou um pH mais baixo, em torno de 2,0, embora sejam mais irritantes, as formulações com pH menores possuem maior capacidade de estimular a renovação celular (VELASCO et al., 2004; ANVISA, 2006). Nenhuma das formulações estudadas (F6, F11 e F16) apresentou mudança significativa em seu pH, quando comparados ao tempo zero (T0), sendo então, consideradas estáveis.

Observou-se que a formulação F6, permaneceu estável durante todo o tempo de análise, quando estocado em estufa (37° C ± 2) e geladeira (5° C ± 2), sendo ainda estável durante 30 dias, quando estocado em temperatura ambiente (25° C ± 2).

Pode-se constatar que a formulação F11 apresentou maior viscosidade aparente que as demais formulações no tempo zero (T0), tal fato pode influenciar na liberação do ativo, segundo CHORILLI et al. (2007).

Observou-se que as formulações F11 e F16 apresentaram-se estáveis, durante os 90 dias de análise, apenas quando estocada em geladeira ($5^{\circ}\text{C} \pm 2$).

As formulações F6 e F11 obtiveram valor de $n < 1$ para o índice de fluxo, em todos os tempos (T0, T30, T60 e T90) e temperaturas à que foram submetidas: ambiente ($25^{\circ}\text{C} \pm 2$), estufa ($37^{\circ}\text{C} \pm 2$) e geladeira ($5^{\circ}\text{C} \pm 2$). Com isso, apresentam comportamento pseudoplástico não newtoniano, apresentando um sensorial mais macio e menos pegajoso. Isto é importante para evitar perdas nas embalagens durante o processo de envase (KORTEMEIER; LEIDREITER, 2006).

Já a formulação F16 apresentou $n > 1$, após 60 dias (T60) de análise, quando estocada em estufa ($37^{\circ}\text{C} \pm 2$). Desta forma, apresentam comportamento dilatante, ou seja, a viscosidade aumenta com o aumento da taxa de cisalhamento (HOTZA, 1997; TONZAR, 2006). Verificou-se que a formulação F6 apresentou maior área de histerese, quando analisada no tempo zero (T0), sendo mais tixotrópica que as demais formulações, sendo indicada para o uso tópico, pois se deforma durante a aplicação, tornando-se mais fluídas, facilitando o espalhamento e, recupera a viscosidade inicial no momento que se encerra a aplicação, o que evita o escoamento do produto. Por outro lado, um valor muito alto de tixotropia pode acarretar em baixa espalhabilidade do produto não permitindo uma distribuição uniforme sobre a pele (CORRÊA et al., 2005).

Porém, não houve manutenção na área de histerese nos diferentes tempos de análise (T0, T30, T60 e T90), nas diferentes formulações estudadas F6, F11 e F16.

Todos os reogramas indicaram que as formulações apresentaram comportamento pseudoplástico não-Newtoniano, pois quanto maior a taxa de cisalhamento imposta, menor será a viscosidade dinâmica aparente, com área de histerese e, portanto, tixotrópicas (Figura 1).

5. Considerações Finais

Diante das formulações estudadas pode-se evidenciar que a emulsão preparada com uma base pronta autoemulsionante composta de olivato cetosteárico e olivato de sorbitan (F6) que apresenta cristais líquidos (Vitalgreen Cristal®) mostrou ser a mais estável durante o tempo de análise, sendo essa emulsão a que sofreu menores alterações tanto nas características organolépticas, quanto nos testes físicos de estabilidade, como determinação da viscosidade e comportamento reológico.

Quanto ao gel, o polímero hidrofílico de hidroxietilcelulose apresentou instabilidade, tanto a 5 quanto 70%, mas mostrou que estabilidade pode ser melhorada, quando mantido em geladeira.

Em concentrações elevadas de ácido glicólico, o gel mostrou ser melhor veículo que a emulsão para carrear este ativo, principalmente quando mantido em geladeira.

Referências Bibliográficas

ANDRADE, F. F. Desenvolvimento e avaliação de cristais líquidos obtidos em emulsões O/A à base de óleo de andiroba e éster fosfórico. 2008. 115p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara Técnica de Cosméticos – CATEC. Utilização de alfa-hidroxiácidos em produtos cosméticos. Parecer Técnico nº 7, de 28 de setembro de 2001 (atualizado em 16/02/2006). Disponível em: . Acesso em: 28 Dez 2008.

BOOCK, K. P. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões contendo cristais líquidos e ativos hidratantes à base de manteiga de cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*) ou cacau (*Theobroma cacao*). 2007. 86p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos. 1. ed. Brasília: ANVISA, 2004, 52p.

CHORILLI, M.; ZAGUE, V.; SCARPA, M. V.; LEONARDI, G. R. Influência da viscosidade do veículo na liberação in vitro da cafeína. Revista Eletrônica de Farmácia, v. IV (1), p. 52-60, 2007.

CORRÊA, N. M.; CAMARGO-JÚNIOR, F. B.; IGNÁCIO, R. F.; LEONARDI, G. R. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 41, n. 1, jan./mar. 2005.

ERBAGCI, Z.; AKÇALI, C. Peeling con ácido glicólico cada dos semanas frente a la aplicación tópica diaria de ácido glicólico de baja concentración para el tratamiento de las cicatrices atróficas del acné. *International Journal of Dermatology*, v. 4, n. 1, p. 36-42, feb. 2001.

FREUND, J. E.; SIMON, G. A. *Estatística Aplicada: Economia, Administração e Contabilidade*. 9 ed. Bookman: Porto Alegre, 2000, 404p.

GRUBER, J. V.; BOULDIN, L.; LAM, F.; NUNES, J. Novo Sistema Modificador de Reologia para Cosméticos. *Cosmetics & Toiletries* (edição português), v. 18, p. 60-63, mai./jun. 2006.

HENRIQUES, B. G.; SOUSA, V. P. de; VOLPATO, N. M.; GARCIA, S. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para a determinação do teor de ácido glicólico na matéria-prima e em formulações dermocosméticas. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 43, n. 1, jan./mar. 2007.

KESSLER, E.; FLANAGAN, K.; CHIA, C.; ROGERS, C.; GLASER, D. A. Comparison of alfa- and beta-Hydroxy Acid Chemical Peels in the Treatment of Mild to Moderately Severe Facial Acne Vulgaris. *Dermatol. Surg.*, v. 34, p. 45-51, 2008.

KORTEMEIER, U.; LEIDREITER, H. I. Aditivos reológicos para produtos de limpeza pessoal. *Cosmetics & Toiletries*, v.18, p.50-54, mai./jun. 2006.

MOTHÉ, C. G.; PONTES, A. B.; CORREIA, D. Z.; COUTINHO, M. S. Emulsão dermatológica à base de copaíba. *Revista Analytica*, n. 7, p. 36-42, out./nov. 2003. [On-line] Disponível em: < http://www.revistaanalytica.com.br/analytica/ed_antteriores/07/7%20Art%20Copaiba.pdf >. Acesso: 15 out 2007.

NARDIN, P.; GUTERRES, S. S. Alfa-hidroxiácidos: aplicações cosméticas e dermatológicas. *Caderno de Farmácia*, v. 15, n. 1, p. 7-14, 1999.

TONZAR, A. C. Medições de viscosidade e Reologia em cosméticos. *Cosmetics & Toiletries*, v. 18, p. 56-58, mai./jun. 2006.

VAN SCOTT, E.; YU, R. J. Alpha hydroxyl acids: science and therapeutic use. *J. Cosmetic Dermatol.*, v. 7 (Suppl.), p. 12-20, 1994.

VELASCO, M. V. R.; RIBEIRO, M. E.; BEDIN, V.; OKUBO, F. R.; STEINER, D. Facial skin rejuvenation by chemical peeling: focus on phenol peeling. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 79, n. 1, p. 91-99, jan./fev. 2004.

Agradecimentos

Agradecemos ao CNPq pelo financiamento da bolsa de Iniciação Científica.

Anexos

Tabela 2. Formulações selecionadas.

	Fórmulas (%)		
	F6	F11	F16
Propilenoglicol	---	5,0	5,0
Metildibromoglutaronitrila e fenoxietanol	---	0,1	0,1
Álcoois graxos e ésteres de ácidos graxos de sorbitan etoxilados	---	---	---
Cetearyl Olivat/ Sorbitan Olivat/ Cetyl Alcohol/ Dissodium EDTA/ Caprylic/ Capric Triglyceride/ Olea Europaea (Olive) Fruit Oil/ Methyl Soyate/ Tocopheryl Acetate/ Xanthan Gum/ Sorbitol/ Methylisothiazolinone, Phenoxy-ethanol/Water	80,0	---	---
Hidroxietylcelulose	---	2,0	4,0
Ácido glicólico 70%.	5,0	5,0	70,0
Água destilada	15,0	87,9	20,9

Tabela 1. Formulações desenvolvidas.

	Fórmulas (%)															
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16
Propilenoglicol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	---	---	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	---	5,0
Metildibromoglutaronitrila e fenoxietanol	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	---	---	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	---	0,1
Álcool cetosteárilico e cetil estearil sulfato de sódio	12,0	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	12,0	---	---	---	---
Álcool cetosteárilico e alquil sulfato de sódio	---	12,0	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	12,0	---	---	---
Álcoois graxos e ésteres de ácidos graxos de sorbitan etoxilados	---	---	---	---	8,0	---	---	---	---	---	---	---	---	8,0	---	---
Cetearyl Olivat/ Sorbitan Olivat/ Cetyl Alcohol/ Dissodium EDTA/ Caprylic/ Capric Triglyceride/ Olea Europaea (Olive) Fruit Oil/ Methyl Soyate/ Tocopheryl Acetate/ Xanthan Gum/ Sorbitol/ Methylisothiazolinone/Phenoxy-ethanol/Water	---	---	---	---	---	80,0	---	---	---	---	---	---	---	---	---	80,0
Ciclometicone ou Ciclopentasiloxano	---	---	---	---	---	---	---	3,0	3,0	3,0	---	---	---	---	---	---
Sodium Polyacrylate (and) Dimethicone (and) Cyclopentasiloxane (and) Trideceth-6 (and) PEG/ PPG - IS/IS Dimethicone	---	---	---	---	---	---	---	5,0	5,0	5,0	---	---	---	---	---	---
Manteiga da Semente de Garcinia Indica (kokum) (e) Dimeticono (e) Ceteth-20 (and) Steareth-21	---	---	---	---	---	---	---	---	---	20,0	---	---	---	---	---	---
Manteiga de Semente de Mangifera Indica (manga) (e) Dimeticono (e) Ceteth-20 (e) Steareth-21	---	---	---	---	---	---	---	---	---	20,0	---	---	---	---	---	---
Manteiga de Butyrospermum Parkii (karitê) (e) dimeticono (e) ceteth-20 (e) Steareth-21	---	---	---	---	---	---	---	15,0	---	---	---	---	---	---	---	---
Ammonium Acryloyldimethylsulfate/ VP Copolymer/ Dissodium EDTA/ Methyl Gluceth-20/ Methylisothiazolinone, Phenoxyethanol/ Glycerin/ Acrylates/ C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer/ Triethanolamine/ Polyoxyethylene 2 Lauryl Ether Benzate/ Canola Oil/ Primula Officinalis Oil/ Water	---	---	---	---	---	---	95,0	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Álcool C14-22 e alquilglicosídeos C12-20	---	---	---	12,0	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Álcool Cetárilico e Glucosídeo Cetárilico	---	---	5,0	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Hidroxietylcelulose	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	2,0	---	---	---	---	4,0
Ácido glicólico 70%	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0	70,0
Água destilada	77,9	77,9	84,9	77,9	81,9	15,0	---	66,9	56,9	56,9	87,9	12,9	12,9	16,9	20,0	20,9

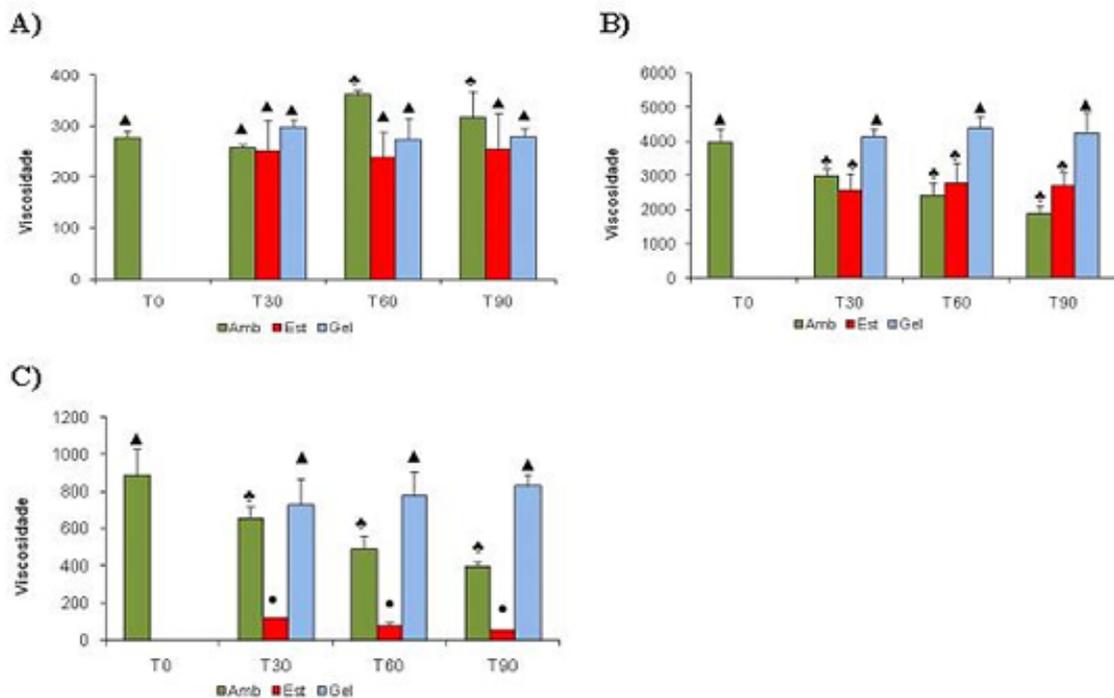


Figura 1. Valores referentes à viscosidade aparente (cP), calculada no ponto de máximo gradiente de cisalhamento, das Formulações: **A)** Formulação 6 (F6); **B)** Formulação 11 (F11) e **C)** Formulação 16 (F16). Analisada no tempo zero (T0), trinta (T30), sessenta (T60) e noventa dias (T90), estocada à temperatura ambiente ($25^{\circ} C \pm 2$), estufa ($37^{\circ} C \pm 2$) e geladeira ($5^{\circ} C \pm 2$). Sendo que símbolos iguais representam médias estatisticamente iguais.