

AVALIAÇÃO DE MÉTODOS DE MISTURA MAGISTRAIS PARA INCORPORAÇÃO DE ÁCIDO GLICÓLICO EM BASE SEMI-SÓLIDA

ANA FERREIRA RIBEIRO¹
LEONARDO CASTILHO²

1. Docente de Disciplinas de Controle da Qualidade Físico-químico e Microbiológico do Curso de Farmácia. Centro Universitário FIEO, UNIFIEO, Avenida Franz Voegeli, 300, Vila Yara, 06020-190, Osasco, SP.
2. Farmacêutico pela Universidade Nove de Julho, UNINOVE, São Paulo, SP.

Autor responsável: A.F. Ribeiro. E-mail: anaribeiro.unifieo@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O ácido glicólico é um alfa-hidroxiácido encontrado em alimentos naturais, como a cana-de-açúcar, e possui propriedades ideais para ser usado na dermocosmética (COTELLESA *et al.*, 1995; NARDIN & GUTERRES, 1999).

Atualmente, existe um interesse cada vez maior no uso dos alfa-hidroxiácidos, particularmente, do ácido glicólico, em tratamento para o rejuvenescimento da pele (VELASCO *et al.*, 2004; RANGEL & KEDOR-HACKMANN, 2000). Isto porque, quando aplicado sobre tal tecido, provoca vasodilatação, diminui a espessura e a compactação do estrato córneo, acelera o processo de renovação da epiderme, estimula a síntese de colágeno, além de ter uma boa absorção em diferentes camadas da pele (KRAELING & BRONAUGH, 1997; BERBEN *et al.*, 1996).

É usado nas concentrações de 2 a 10% para o tratamento da acne, queratose actínica, hiperpigmentação e atenuação de rugas finas e linhas de expressão. Já em concentrações maiores, de 30 a 70%, é usado em “peelings”. O “peeling” químico consiste em uma aplicação de substâncias químicas ácidas sobre a pele, com o objetivo de remover as camadas externas da pele e estimular a renovação celular (VERA *et al.*, 1995).

Os “peelings” podem ser superficiais, médios e profundos, dependendo da substância utilizada. Eles podem melhorar rugas finas, cicatrizes de acne, manchas e lesões pré-cancerosas. No entanto, deve-se tomar cuidado com o tempo de aplicação do ácido glicólico, principalmente em concentrações maiores, em virtude de sua ação queratolítica (ANDRE *et al.*, 1995). Embora seja um produto seguro, em comparação a outros usados em “peelings”, podem ocorrer efeitos colaterais indesejáveis, tais quais eritema

persistente, hiperpigmentação, aumento da predisposição ao herpes simples e, eventualmente, surgimento de cicatrizes hipertróficas (NICOLETTI *et al.*, 2002).

Várias formas farmacêuticas podem ser utilizadas para veicular o ácido glicólico. Entre as formulações magistrais mais encontradas, para a aplicação tópica deste ácido, estão os cremes e loções (emulsões não iônicas, como o Polawax, e aniônicas, como o Lanette), géis creme e géis (principalmente, o de Natrosol® pois o pH das formulações contendo ácido glicólico é incompatível com o pH neutro a alcalino do gel de carbopol) (BATISTUZZO *et al.*, 2002).

Em geral, as farmácias magistrais dispõem de bases, previamente, preparadas das formas farmacêuticas mencionadas anteriormente, devendo-se incorporar o fármaco de interesse na quantidade adequada do veículo. O método magistral tradicional utilizado para incorporação de fármacos em bases semi-sólidas consiste na homogeneização em gral com pistilo (ANSEL *et al.*, 2000). Atualmente, muitas farmácias magistrais têm optado pelo chamado “método do saco plástico”, no qual se utiliza um recipiente plástico para a mistura dos componentes da formulação.

É importante destacar que, independente do método escolhido para incorporação do fármaco, deve-se garantir sua perfeita interação com o veículo, permitindo-se uma completa homogeneização. Tal cuidado com a homogeneidade da mistura reflete-se em uma adequada uniformidade entre as doses administradas, evitando-se aplicações ineficazes (veículo com quantidade insuficiente do fármaco), ou mesmo a ocorrência dos efeitos indesejáveis de uma super dosagem (veículo com quantidade excessiva do fármaco).

Como para qualquer produto magistral, formulações contendo ácido glicólico para uso tópico devem ter a qualidade avaliada por meio de métodos analíticos apropriados, sejam eles destinados a uma simples medida do pH da formulação, ou mesmo a quantificação da substância ativa no produto em questão.

Vários métodos para a determinação quantitativa do ácido glicólico vem sendo desenvolvidos, podendo-se citar desde métodos mais simples como a volumetria de neutralização (HENRIQUES *et al.*, 2007) e a espectrofotometria (GIGANTE *et al.*, 2002), até métodos mais sofisticados como a cromatografia líquida (SCALIA *et al.*, 1998; YATES *et al.*, 1999; CHANG & CHANG, 2003; COUCH & HOWARD, 2002; NICOLETTI *et al.*, 1999), a cromatografia a gás (MOLEVER, 2002) e a eletroforese capilar (DUTRA, 2005). A espectrofotometria UV-visível é a técnica instrumental mais usada nos laboratórios, devido a sua simplicidade, baixo custo do equipamento e possibilidade de aplicação à análise de diversos tipos de substâncias. Por outro lado, a titulometria mostra ser igualmente simples, podendo ser utilizada para análise do ácido glicólico em formulações, como demonstrado por Henriques e colaboradores.

No presente trabalho, foi realizada uma comparação entre o método tradicional de incorporação em almofariz com o método de homogeneização em saco plástico, visando validar ambas as técnicas para o preparo de formulações contendo o ácido glicólico. Para a determinação quantitativa do ácido glicólico nas formulações escolhidas, foi empregada a titulometria de neutralização em meio aquoso, de acordo com trabalho desenvolvido por Henriques e colaboradores (HENRIQUES *et al.*, 2007).

MATERIAL E MÉTODOS

Material

– Hidroxietilcelulose (Lote: 467.190803, Sintética), Metilparabeno (Lote: GB 1311, Purifarma), Propilenoglicol (Lote: 006024, Tec. pharma), Ácido Glicólico (Lote: AGL 0040807, Via farma), Hidróxido de Sódio (Lote: 160208, Lafan Química Fina), Fenoltaleína (Lote: 5746, Lafan Química Fina), Bifalato de Potássio (Lote: 515.08/05, CPQ)

Métodos:

1 – Método de preparo da base Preparação do gel de natrosol®

Foram adicionados 100g de hidroxietilcelulose (Natosol®) e 7,5g de conservante (Nipagin®) em um recipiente com quantidade suficiente de água para completar 5000 mL. A mistura teve sua temperatura controlada em, no máximo, 70°C, agitando-se até que a formulação adquirisse viscosidade adequada.

2 – Método de incorporação do ácido glicólico na base

Foram preparadas formulações em gel, com 3 concentrações de ácido glicólico, por 3 técnicas distintas, em 2 dias consecutivos (resultando em 18 lotes diferentes), como indicado na tabela 3.

Incorporação utilizando almofariz

O ácido glicólico foi medido, exatamente, na quantidade desejada, de acordo com as concentrações da tabela 1, e transferido para almofariz, previamente, tarado em balança. Em seguida, adicionou-se, aos poucos, quantidade da base suficiente para completar o peso desejado, homogeneizando por aproximadamente 1 minuto.

Incorporação utilizando saco plástico

O ácido glicólico foi medido com exatidão, na quantidade desejada, e transferido para o saco plástico, previamente, tarado. Em seguida, adicionou-se quantidade suficiente da base, homogeneizando por 1 minuto. Para verificar a influência do tempo de mistura na homogeneidade, realizou-se um experimento adicional em que a formulação foi homogeneizada por 3 minutos.

Tabela 1. Composição das formulações avaliadas.

Componentes	Quantidades dos componentes		
	Formulação a 2%	Formulação a 5%	Formulação a 10%
Solução de ácido glicólico a 70%	5 mL	10 mL	20 mL
Base (Gel)	q.s.p. 175 g	q.s.p. 140 g	q.s.p. 140 g

3 – Validação dos métodos de mistura

Coleta das amostras

As alíquotas da formulação a serem analisadas foram coletadas em 2 pontos: superfície e profundidade.

Para isto, foram coletadas amostras pela abertura superficial do saco plástico e perfurou-se o mesmo, em sua parte inferior, para coletar a alíquota em profundidade. No caso do gral, as alíquotas foram coletadas diretamente da sua superfície e, para coleta do fundo, retirou-se a camada superior do produto no gral.

Análise das amostras

As amostras foram coletadas e analisadas de acordo com os lotes da tabela 3. A massa de gel pesada para cada concentração pode ser visualizada na tabela 2.

Tabela 2. Massa pesada para análise de cada alíquota.

Concentração do lote	Massa pesada
2%	5,75 g
5%	2,3 g
10%	1,15 g

Tabela 3. Descrição dos lotes de formulações contendo ácido glicólico.

Lote Concentração Técnica Dia			
Lote 2 A-1	2%	Almofariz	1º Dia
Lote 2 P1-1		Plástico/ 1 minuto	
Lote 2 P3-1		Plástico/ 3 minutos	
Lote 5 A-1	5%	Almofariz	
Lote 5 P1-1		Plástico/ 1 minuto	
Lote 5 P3-1		Plástico/ 3 minutos	
Lote 10 A-1	10%	Almofariz	
Lote 10 P1-1		Plástico/ 1 minuto	
Lote 10 P3-1		Plástico/ 3 minutos	
Lote 2 A-2	2%	Almofariz	2º Dia
Lote 2 P1-2		Plástico/ 1 minuto	
Lote 2 P3-2		Plástico/ 3 minutos	
Lote 5 A-2	5%	Almofariz	
Lote 5 P1-2		Plástico/ 1 minuto	
Lote 5 P3-2		Plástico/ 3 minutos	
Lote 10 A-2	10%	Almofariz	
Lote 10 P1-2		Plástico/ 1 minuto	
Lote 10 P3-2		Plástico/ 3 minutos	

As alíquotas coletadas, a partir do fundo e da superfície de cada lote, foram analisadas de acordo com o método descrito por Henriques e colaboradores (2007). Portanto, empregou-se a titulometria de neutralização em meio aquoso, utilizando-se como titulante solução de hidróxido de sódio 0,1 M e determinando-se o ponto de equivalência visualmente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados de teor encontrados para a incorporação do ácido glicólico, pelo método de mistura em almofariz, podem ser observados na figura 1.

A figura 1 mostra que os valores de teor obtidos para as formulações preparadas em almofariz, nas 3 concentrações de ácido glicólico avaliadas (2, 5 e 10%), foram semelhantes para as alíquotas coletadas da superfície e do fundo. Além disto, como mostra a tabela 4, todos os resultados situaram-se dentro da faixa de teor adequada (entre 98 e 102%), considerando-se a exatidão do método analítico empregado, a qual foi anteriormente demons-

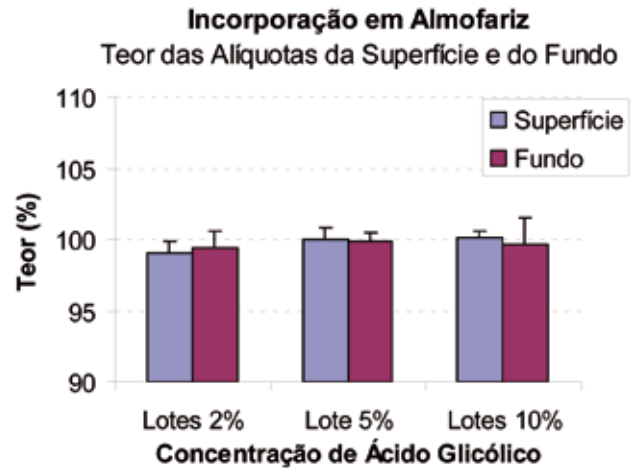


Figura 1. Resultados da homogeneização pelo método do almofariz.

trada por Henriques e colaboradores (HENRIQUES *et al.*, 2007). Tal fato demonstra boa homogeneidade de mistura, revelando a eficiência do tradicional método de incorporação em almofariz.

Tabela 4. Resultados de teor encontrados para as formulações homogeneizadas em almofariz.

	Lotes		
	2A	5A	10A
Teor Superfície	99,07 %	100,05 %	100,14 %
Teor Fundo	99,39 %	99,84 %	99,67 %
Teor Médio	99,23 %	99,95 %	99,91 %
DPR	0,23 %	0,15 %	0,34 %

2A= 2% de ácido glicólico; 5A= 5% de ácido glicólico; 10A= 10% de ácido glicólico

Muitos estabelecimentos de manipulação tem utilizado sacos plásticos para realizar a incorporação de ativos em bases semi-sólidas, visando facilitar a mistura e evitar a contaminação das vidrarias. No entanto, é importante garantir uma correta homogeneização dos componentes, a qual se mostre tão eficiente quanto aquela alcançada com o método de manipulação tradicional.

A incorporação do ácido glicólico utilizando saco plástico demonstrou eficiência semelhante à incorporação em almofariz, pois os resultados de teor encontrados para as amostras coletadas no fundo e na superfície das preparações foram todos próximos a 100% (Tabela 5), revelando a obtenção de misturas homogêneas para as 3 concentrações das formulações avaliadas, como pode ser observado nos gráficos da figura 2.

Tabela 5. Resultados de teor encontrados para as formulações homogeneizadas em saco plástico.

	Lotes *					
	2P1	5P1	10P1	2P3	5P3	10P3
Teor Superfície	100,32 %	98,85 %	100,6 %	99,73 %	98,51 %	100,33 %
Teor Fundo	100,34 %	99,93 %	100,14 %	100,31 %	99,57 %	101,66 %
Teor Médio	100,33 %	99,39 %	100,37 %	100,02 %	99,04 %	100,99 %
DPR	0,02 %	0,77 %	0,32 %	0,41 %	0,76 %	0,94 %

2P1, 5P1 e 10P1 = Formulações nas concentrações de 2, 5 e 10% (respectivamente), homogeneizadas em saco plástico por 1 minuto. 2P3, 5P3 e 10P3 = Formulações nas concentrações de 2, 5 e 10% (respectivamente), homogeneizadas em saco plástico por 3 minutos.

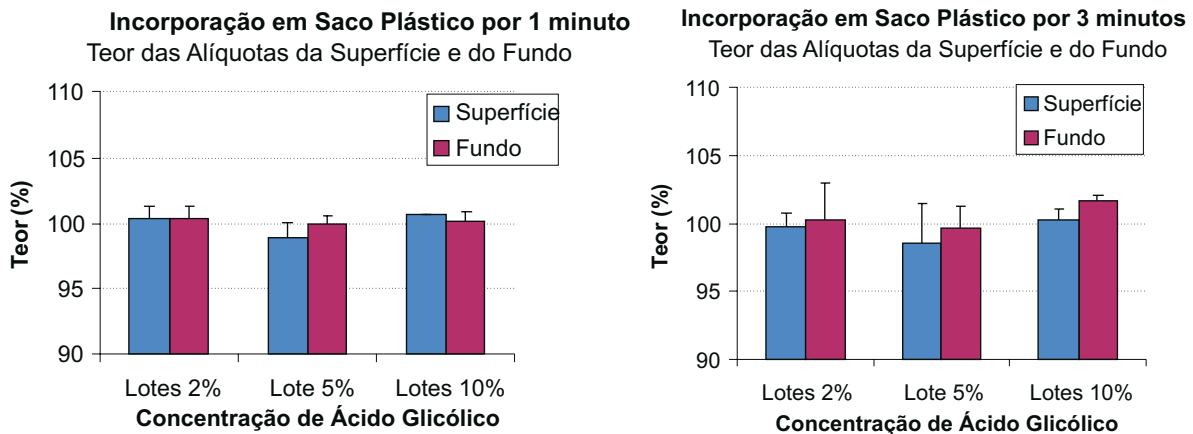


Figura 2. Resultados da homogeneização pelo método do saco plástico.

Avaliando a figura 2, pode-se, também, observar que o tempo de mistura utilizado na incorporação em saco plástico não influenciou no processo de homogeneização das formulações avaliadas, embora pudesse ser esperada uma diferença na homogeneidade, conforme o tempo de mistura empregado. Sendo assim, a incorporação por período de 1 minuto mostrou-se suficiente para promover adequada uniformidade da mistura.

Foi realizada comparação entre os resultados de teor encontrados para os 3 métodos de mistura, utilizados no preparo das formulações, por análise de variância (ANOVA – Tabela 6). Não foi observada diferença, estatisticamente, significativa entre os valores obtidos para os métodos de incorporação avaliados, já que o valor de P calculado (0,678) situou-se acima do valor de α pré-estabelecido (0,05).

Além disto, os resultados de teor obtidos para todas as formulações preparadas encontraram-se dentro da faixa de 98 a 102%, com valores de desvio padrão relativo menores que 3%. Tal fato indica que tanto a incorporação em almofariz quanto a incorporação em saco plástico podem ser utilizadas para a homogeneização do ácido glicólico em formulações semi-sólidas, com a mesma eficácia para produzir misturas uniformes.

Tabela 6. Análise de variância para o teor médio obtido nas formulações preparadas pelos métodos de incorporação avaliados.

	Método de Incorporação		
	Almofariz	Saco Plástico	
		1 minuto	3 minutos
Teor Médio	99,69 %	100,03 %	100,02 %
DPR	0,41 %	0,62 %	1,04 %

ANOVA: $\alpha = 0,05$; $P = 0,678$ $F_{\text{crítico}} = 3,68$; $F_{\text{calculado}} = 0,41$

CONCLUSÕES

A homogeneização em saco plástico pode ser uma alternativa prática, rápida e barata, em relação ao método de incorporação em almofariz, mas havia a necessidade de conferir algum respaldo científico à utilização da técnica alternativa, em detrimento ao método tradicional. Avaliando-se os resultados encontrados neste trabalho, pode-se concluir que a incorporação em saco plástico constitui método apropriado e confiável para

emprego na homogeneização de ativos, na forma líquida ou em solução, como é o caso do ácido glicólico, em bases semi-sólidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRE, P.; LLANCAPI VILLOUTA, P.; PAIVA, O.; TORRES, R. Peeling con ácido glicólico. *Dermatologia (Santiago de Chile)*, v. 11, n. 1, p. 26-28, 1995.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 6ª ed. Trad. Terezinha Oppido. São Paulo: Premier, 2000.
- BATISTUZZO, J. A. O. ITAYA, M.; ETO, Y. *Formulário Médico Farmacêutico*. 2ª ed. São Paulo: Tecnopress, 2002.
- BERBEN, V., LÓPEZ, P., CÓRDOBA, H. C. Peeling químico: Superficial y medio. *Dermatol. Argent.: Seccion Cirugia Dermatologica*, v. 2, n. 4, p. 336-40, 1996.
- CHANG, M.; CHANG, C. Simultaneous HPLC determination of hydrophilic whitening agents in cosmetic products. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, v.33, p.617-626, 2003.
- COTELLESA, C.; PERIS, K.; CHIMENTI, S. Glycolic acid and its use in dermatology. *J. Eur. Acad. Dermatol.Venerol.*, v.5, p.215-217, 1995.
- COUCH, L. H.; HOWARD, P. C. Quantification of glycolic acid in cosmetic products using reversed phase high performance liquid chromatography. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 24, n. 2, p. 89-95, 2002.
- DUTRA, E. A.; SANTORO, M. I. R. M.; MICKE, G. A.; TAVARES, M. F. M.; KEDOR-HACKMANN, E. R. M. Determination of α -hydroxy acids in cosmetic products by capillary electrophoresis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 40, n. 2, p. 242-248, 2006.
- GIGANTE, A. C.; PEZZA, L.; PEZZA, H. R. Determinação espectrofotométrica de ácido glicólico com ácido cromotrópico assistida por forno de microondas. *Eclética Química*, v. 27, 2002.
- HENRIQUES, B. G.; SOUSA, V. P.; 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. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 1, p. 39-45, 2007.
- KRAELING, M.E.K.; BRONAUGH, R.L. In vitro percutaneous absorption of alpha hydroxy acids in human skin. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, v.48, p.187-197, 1997.
- MOLEVER, K. Simultaneous determination of alpha and beta hydroxy acids in personal care products by capillary gas chromatography. *J. Cosmet. Sci.*, v.53, p.121-126, 2002.
- NARDIN, P.; GUTERRES, S. S. Alfa-hidroxiácidos: aplicações cosméticas e dermatológicas. *Caderno de Farmácia*, v. 15, n. 1, p. 7-14, 1999.
- NICOLETTI, I.; CORRADINI, C.; COGLIANDRO, E.; CAVAZZA, A. Determination of Alpha-Hydroxy Acids in Cosmetic Products by High-Performance Liquid Chromatography with a Narrow-Bore Column. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 21, n. 4, p. 265-274, 1999.
- NICOLETTI, M.A.; ORSINE, E.M; DUARTE, A.C.; BUONO, G.A. Hiper Cromias: Aspectos Gerais e Uso de Despigmmentantes Cutâneos. *Cosmetics & Toietries*, v. 14, p. 46-51, 2002.
- RANGEL, V. L. B. I.; KEDOR-HACKMANN, E. R. M. Acido glicólico: agente despigmmentante e rejuvenescedor. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 21, n.1, p.11-22, 2000.
- SCALIA, S.; CALLEGARI, R.; VILLANI, S. Determination of glycolic acid in cosmetic products by solid-phase extraction and reversed phase ion-pair highperformance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A*, v.795, p.219-222, 1998.
- VELASCO, M. V. R.; RIBEIRO, M. E.; BEDIN, V.; OKUBO, F. R.; STEINER, D. Rejuvenescimento da pele por *peeling* químico: enfoque no *peeling* de fenol. *Anais Brasileiros em Dermatologia*, v. 79, n.1, p. 91-99, 2004.
- VERA, T. J.L.; LÓPEZ, R. L.; TORRES, Y. Z. Los Alfa Hidroxiácidos: sus usos terapéuticos en Dermatología. *Derm Venez*, v. 33, p.145-148, 1995.
- YATES, R. L.; HAVERY, D. C. Determination of phenol, resorcinol, salicylic acid and alpha hydroxiacids in cosmetic products and salon preparations. *J. Cosmet.Sci.*, v.50, p.315-325, 1999.