

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE FORMULAÇÕES EM GEL PARA
VEICULAÇÃO DE ÁCIDO SALICÍLICO**

**DEVELOPMENT AND EVALUATION OF GEL FORMULATIONS FOR
DELIVERY OF SALICYLIC ACID**

Lilian Pauline de Araújo Peres¹; Iara Lúcia Tescarollo Dias²

¹Graduada do Curso de Farmácia da Universidade São Francisco USF, Campinas, São Paulo

² Professora Doutora Orientadora de TCC, do Curso de Farmácia da Universidade São Francisco USF, Campinas, São Paulo

Autor responsável:

Iara Lúcia Tescarollo Dias - e-mail - iaratescarollo@hotmail.com

Palavras-chave: ácido salicílico, gel, desenvolvimento farmacotécnico

Keywords: salicylic acid gel, pharmaceutical development

RESUMO

Os géis têm sido amplamente utilizados em dermatologia com finalidades diversas, de acordo com o princípio ativo incorporado à formulação. O Natrosol[®] e o Aristoflex[®] são composições de géis com características intrínsecas e com diferentes propriedades. O ácido salicílico trata-se de um fármaco de uso tópico com propriedades queratolíticas e antimicrobianas. A incorporação do ácido salicílico em géis muitas vezes é dificultada devido suas características físico-químicas como solubilidade em meio aquoso. Artefatos técnicos podem acarretar em preparações com sensorial desagradável e qualidade questionável. O objetivo do presente trabalho consistiu no desenvolvimento e avaliação de formulações de ácido salicílico em bases de gel, empregando diferentes procedimentos para incorporação do fármaco, visando a obtenção de produtos com qualidade e sensorial agradável. A formulação de ácido salicílico a 2,0% em gel Aristoflex[®] apresentou melhores propriedades em relação aos testes de sensação tátil, odor, pH e teor.

ABSTRACT

The gels have been widely used in dermatology for diverse purposes, according to the active ingredient incorporated in the formulation. The Natrosol[®] and Aristoflex[®] are gels compositions with intrinsic characteristics and different properties. Salicylic acid has used keratolytic and antimicrobial topic drug. The incorporation of salicylic acid in gels is often hampered by their physicochemical characteristics. Technical artifacts may

result in preparations with unpleasant sensory and questionable quality. The objective of this work was the development and evaluation of formulations containing salicylic acid in gel bases, using different procedures for incorporation of the drug, aiming to produce quality products and a pleasant feel. The formulation of salicylic acid 2.0% gel Aristoflex® showed better properties in relation to tests of tactile sensation, odor, pH and content.

INTRODUÇÃO

A transformação de fármacos em produtos comerciais tem amplo espaço na área farmacêutica. O desenvolvimento de formulações requer consideração das características físicas, químicas, físico-químicas e biológicas dos princípios-ativos e matérias-primas usados na elaboração do produto, assim como a anatomia fisiológica do local de administração e absorção. Essa é a área de responsabilidade dos farmacêuticos formuladores especializados no campo da farmacotécnica (Allen et al, 2007).

De acordo com a Farmacopéia Brasileira 5a. edição, géis são definidos como formas farmacêuticas semissólidas de um ou mais princípios ativos que contém um agente geleificante para fornecer firmeza a uma solução ou dispersão coloidal (um sistema no qual partículas de dimensão coloidal – tipicamente entre 1 nm e 1 mm – são distribuídas uniformemente através do líquido) (Brasil, 2010a).

Os géis são obtidos por misturas de materiais naturais ou sintéticos na água ou mistura de solventes, em um processo chamado geleificação (Allen et al, 2007). Geralmente, as substâncias formadoras de géis são polímeros que, quando dispersos em um meio aquoso doam viscosidade à preparação. Além do agente gelificante e da água, as formulações à base de gel podem conter fármacos, solventes, conservantes antimicrobianos e estabilizantes. Dentre os polímeros empregados na formulação de géis de uso tópico destacam-se gomas naturais; materiais semi-sintéticos como metilcelulose, hidroxietilcelulose (Natrosol®), hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose; polímeros sintéticos derivados do ácido carboxivinílico (Carbopol®) e polímeros hidrofílicos (Aristoflex®) (Allen et al, 2007; Zanini, 2007). O sensorial promovido pelos diferentes polímeros é bastante variável, sendo que alguns géis apresentam toque mais seco enquanto outros são mais pegajosos.

Géis medicamentosos podem ser preparados para serem administrados por diversas vias como cutânea, transdérmica, nasal, vaginal, e ocular (Allen et al, 2007).

Sob o ponto de vista dermatológico, géis constituem-se numa forma farmacêutica amplamente usada, pois apresentam características sensoriais agradáveis,

sendo adequados para produtos com finalidades de proteção, lubrificação, hidratação ou outros efeitos, de acordo com o princípio ativo incorporado à formulação (Nairn, 2004). Na pele, os géis se liquefazem ao contato, deixando uma camada delgada não-gordurosa e não oclusiva (Allen et al, 2007).

O ácido salicílico (Figura 1), algumas vezes mencionado como beta-hidroxiácido (β -hidroxiácido), geralmente é comercializado em produtos de venda livre usados para o tratamento da acne. O fármaco é veiculado nas formas de sabões, detergentes, loções tônicas, emulsões fluidas e géis, em concentrações que variam de 0,5 a 2,0 %, podendo chegar a 20% dependendo da finalidade de uso. Apresenta propriedades queratolíticas (esfoliantes) e antimicrobianas, o que significa que afina a camada espessa da pele e age evitando a contaminação por bactérias e fungos oportunistas (Draelos, 2005; Prista e Fonseca, 2000; Prista et al, 1995). Além de ser utilizado no tratamento da acne, também é empregado no tratamento de pele hiperqueratótica em condições de descamação como: caspa, dermatite seborréica, ictiose e psoríase (Prista et al, 1995). É caracterizado ainda por ser um regularizador da oleosidade e antiinflamatório potencial (Draelos, 2005; Prista e Fonseca, 2000).

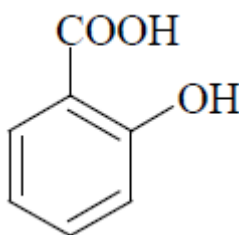


Figura 1 - Fórmula estrutural do ácido salicílico (Brasil, 2010b).

O ácido salicílico vem sendo utilizado na composição de inúmeros produtos dermatológicos produzidos em farmácias de manipulação (Batistuzzo et al, 2002). De acordo com Okuyana (2010), preparações magistrais de uso externo carecem de estudos que relacionem o ativo aos adjuvantes farmacotécnicos e as concentrações de uso, dentre outras informações necessárias para obtenção de produtos com qualidade.

Cabe salientar que o desenvolvimento e avaliação das características de preparações tópicos contribuem na orientação da formulação e do material de acondicionamento adequado e permitem fornecer subsídios para o aperfeiçoamento dos produtos, estimar o prazo de validade fornecendo informações para a sua confirmação e auxiliar no monitoramento das características organolépticas, físico-químicas e microbiológicas, produzindo dados sobre a confiabilidade e segurança dos produtos (Baby et al, 2004).

A incorporação do ácido salicílico em preparações de uso tópico muitas vezes é dificultada pelo fato do fármaco se apresentar na forma de cristais comprometendo a solubilização e dispersão sobretudo em sistemas aquosos. Artefatos técnicos podem acarretar preparações com sensorial desagradável e qualidade questionável. Desta forma, o objetivo do presente trabalho consistiu no desenvolvimento de formulações de ácido salicílico em bases de gel, empregando diferentes procedimentos para incorporação do fármaco, visando à obtenção de produtos com qualidade e sensorial agradável.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram preparados lotes de 250 g dos géis de ácido salicílico à base de Natrosol[®] e Aristoflex[®] empregando-se as matérias-primas de grau de pureza farmacêutico a seguir: hidroxietilcelulose 250 HHR (Natrosol[®]); metilparabeno (Nipagin[®]); ácido salicílico (99,98 %); propilenoglicol; água destilada; álcool etílico; polímero hidrofílico (Aristoflex[®] AVC); imidazolidinil uréia. A Tabela 1 descreve a composição quali e quantitativa das formulações. As quantidades de cada componente foram estabelecidas de acordo com os critérios de segurança relatados na literatura especializada (Kibe, 2000).

Tabela 1 - Formulações propostas para o preparo do gel ácido salicílico.

Composição	Porcentagem (%)			
	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
Ácido salicílico	2,0	5,0	2,0	5,0
Propilenoglicol	10	10	10	10
Álcool etílico	10	10	10	10
Hidroxietilcelulose (Natrosol [®])	2,0	2,0	-	-
Polímero hidrofílico (Aristoflex [®] AVC)	-	-	2,0	2,0
Metilparabeno	0,15	0,15		
Imidazolidinil uréia	-	-	0,15	0,15
Água Deionizada qsp	100	100	100	100

Técnica de preparo do gel de ácido salicílico em Natrosol®

O gel foi preparado dispersando-se a hidroxietilcelulose (Natrosol®) em água. Incorporou-se o metilparabeno previamente dissolvido no álcool e a seguir, aqueceu-se sob agitação. Após geleificação, o gel obtido foi resfriado. Incorporou-se a seguir o ácido salicílico previamente dissolvido em propilenoglicol e álcool. O produto obtido foi acondicionado, rotulado e analisado quanto ao aspecto, características sensoriais e parâmetros físico-químicos.

Técnica de preparo do Aristoflex®

O gel foi preparado dispersando-se o polímero hidrofílico (Aristoflex® AVC) e a imidazolidinil uréia em água, batendo-se, a seguir, com o auxílio de um mixer. A seguir, incorporou-se o ácido salicílico previamente triturado e levigado em propilenoglicol, a seguir, foi dissolvido em álcool. O gel obtido foi acondicionado, rotulado e analisado quanto ao aspecto, características sensoriais e parâmetros físico-químicos.

Determinação do aspecto

A avaliação do aspecto das preparações foi realizada segundo adaptação de Prista et al (1995), sendo baseada em critérios subjetivos, a partir de uma escala de valores arbitrários. Coletou-se a quantidade necessária para perfazer um total de 10 g da amostra, transferiu-se para placa de Petri, após prévia homogeneização, observou-se seu aspecto, maciez e presença de bolhas de ar. As amostras foram classificadas como: homogênea ou heterogênea, com brilho ou sem brilho. O aspecto geral do produto também foi classificado segundo os seguintes critérios: normal sem alterações; levemente separado; levemente precipitado ou levemente turvo; separado, precipitado ou turvo (Brasil, 2004).

Teste de homogeneidade por centrifugação

Aproximadamente 5g de cada amostra foram submetidas a ação de centrífuga, à velocidade de 3000 rpm, por 30 minutos sob temperatura ambiente. Em seguida avaliou-se visualmente a homogeneidade, o nível de afloramento, sedimentação ou separação de fase na amostra (Brasil, 2004).

Determinação do odor

A determinação do odor de cada gel foi efetuada segundo modificações da técnica proposta por Prista et al (1995), como segue: coletou-se quantidade necessária para perfazer um total de 10g da amostra, transferiu-se para placa de Petri após prévia homogeneização. Os resultados da determinação do odor foram registrados de acordo

com a seguinte escala: 1. Desagradável; 2. Pouco agradável; 3. Moderadamente agradável; 4. Agradável; 5. Muito agradável.

Determinação da sensação tátil

A determinação da sensação tátil de cada gel foi efetuada segundo modificações da técnica proposta por Prista et al (1995), como segue: aplicou-se e friccionou-se cerca de 2,5g do produto no dorso da mão, depois desta ter sido lavada e seca. Os resultados das características sensoriais foram registrados de acordo com a escala: demasiadamente duro e desagradável; demasiadamente liso e desagradável; duro, porém aceitável; liso, porém, aceitável; pouco agradável; agradável; muito agradável; pegajoso; áspero.

Determinação do potencial hidrogeniônico (pH)

A determinação do pH foi realizada utilizando-se potenciômetro digital, diluindo-se preparações na proporção de 10% em água deionizada descarbonatada. Efetuaram-se três leituras consecutivas, obtendo-se como resultado a média das leituras do potenciômetro (Prista et al, 1995; Brasil, 2004).

Determinação do teor do princípio ativo

A determinação do teor do princípio ativo baseou-se na adaptação da análise volumétrica por neutralização de acordo com o seguinte protocolo: transferiram-se 10 g da amostra para erlenmeyer, adicionaram-se 25 mL de etanol, previamente neutralizado com hidróxido de sódio 0,1 mol/L, e 20 mL de água destilada descarbonatada e 0,1 mL de fenolftaleína solução indicadora. Titulou-se com hidróxido de sódio 0,1 mol/L. Para efeito de cálculo empregou-se o fator titulométrico: cada mL de hidróxido de sódio 0,1 mol/L equivale a 13,812 mg de $C_7H_6O_3$ (ácido salicílico). O procedimento foi repetido por três vezes e o resultado expresso pela média \pm desvio padrão. A especificação do teor é de 90 a 110% de ácido salicílico no produto acabado (Brasil, 2010b).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

É responsabilidade do formulador o desenvolvimento de formulações dermatológicas estáveis, eficazes e seguras durante todo o tempo que durar seu prazo de validade. A escolha correta da base de uso tópico é de extrema importância para a qualidade e efeito sensorial do produto final. Neste trabalho, foram desenvolvidas formulações contendo ácido salicílico em diferentes concentrações, empregando-se dois polímeros formadores de gel, a fim de se estabelecer um grau de comparação quanto às características físico-químicas e sensoriais dos produtos obtidos.

O ácido salicílico é considerado um hidroxiácido de fundamental importância para prevenção e tratamento de certas afecções da pele, apresenta ação queratolítica, antimicrobiana, antiinflamatória e reguladora da oleosidade (Draelos, 2005).

Em relação à solubilidade, o ácido salicílico é pouco solúvel em água, muito solúvel em acetona, facilmente solúvel em etanol e éter etílico, ligeiramente solúvel em clorofórmio e óleos graxos (Brasil, 2010b). Para este trabalho, utilizou-se o propilenoglicol e o álcool para favorecer a levigação e a dissolução do ácido salicílico antes da sua incorporação no gel. Para avaliar a influência das diferentes concentrações do ácido salicílico em gel, o mesmo foi utilizado nas concentrações de 2,0 e 5,0%. O metilparabeno (Nipagin®) foi utilizado com ação conservante na preparação do gel contendo hidroxietilcelulose (Natrosol®). Sua atividade é influenciada por fatores como: a concentração em que se encontra na fórmula, temperatura e pH do meio (Kibe, 2000). A imidazolidinil uréia foi usada como conservante no gel Aristoflex®.

O propilenoglicol caracteriza-se por ser um líquido inodoro, miscível em água, álcool, ésteres, cetonas e clorofórmio em todas as proporções. Possui propriedade umectante e hidratante. Sua ação umectante favorece a fixação da umidade a pele e ao produto (Prista et al, 1995; Kibe, 2000). Nas fórmulas propostas o propilenoglicol foi usado como umectante e solvente do ácido salicílico. A água foi utilizada como veículo da preparação.

O Aristoflex® AVC é um co-polímero sintético de ácido sulfônico acrilildimetiltaurato e vinilpirrolidona neutralizado com amônia. É um agente formador de gel em sistemas aquosos, bem como agente espessante em emulsões óleo/água. Os géis formulados com Aristoflex® AVC são cristalinos apresentando boas propriedades sensoriais. É estável com vários princípios ativos, inclusive hidroxiácidos formulados em preparações com caráter ácido (Zanini, 2007).

O Natrosol® também conhecido como 2-hidroxietílico da celulose ou hidroxietilcelulose (HEC) é utilizado como adjuvante farmacêutico. Trata-se de um polímero de caráter não-iônico, formador de gel em sistemas aquosos, agente espessante altamente eficiente usado em várias preparações tópicas. Também se apresenta estável com vários princípios ativos formulados em preparações com ampla faixa de pH (Kibe, 2000).

As formulações propostas neste trabalho foram avaliadas em relação ao aspecto, homogeneidade por centrifugação, odor, avaliação tátil, pH e teor do princípio ativo, conforme pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2 - Resultados obtidos na avaliação das características dos géis de ácido salicílico.

Parâmetros avaliados	Formulações*			
	1	2	3	4
Aspecto	Gel com brilho e visível presença de pequenos cristais	Gel com brilho e visível presença de pequenos cristais	Gel com brilho	Gel com brilho
Homogeneidade	Heterogêneo	Heterogêneo	Homogêneo	Homogêneo
Odor	Acético Desagradável	Acético Desagradável	Inodoro Moderadamente e agradável	Inodoro Moderadamente agradável
Avaliação tátil	Áspero e pegajoso Desagradável	Áspero e pegajoso Desagradável	Agradável	Pegajoso Desagradável
pH (solução 10%)	2,6	2,5	2,7	2,5
Teor (%)	91,0 ± 0,5	101,0 ± 0,7	97,8 ± 0,5	101,9 ± 0,4

* Formulação 1: ácido salicílico 2% em Natrosol[®]; Formulação 2: ácido salicílico 5% em Natrosol[®]; Formulação 3: ácido salicílico 2% em Aristoflex[®]; Formulação 4: ácido salicílico 5% em Aristoflex[®].

A avaliação do aspecto teve como objetivo verificar alterações como separação de fases, precipitação, e turvação permitindo o reconhecimento primário do produto. O teste de centrifugação produz estresse na amostra simulando um aumento na força de gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis instabilidades, representa uma ferramenta importante na avaliação dos produtos (Brasil, 2004). De acordo com a Tabela 2, observa-se que as formulações 1 e 2 propostas neste trabalho, apresentaram-se heterogêneas frente às condições empregadas no teste. Nas preparações 1 e 2, foi possível observar a presença de pequenos cristais de ácido salicílico prejudicando a qualidade final do produto. Apenas as formulações 3 e 4 apresentaram-se homogêneas. Estes fatores podem estar relacionados com a técnica

proposta para a incorporação do ácido salicílico no gel, influência da trituração e levigação, tipo de sistema solvente empregado e propriedades dos polímeros usados na produção dos géis.

As características relacionadas ao brilho foram observadas visualmente, como resultado pôde-se notar que o brilho é uma característica intrínseca do tipo de base. O odor foi comparado ao do padrão e foi mensurado diretamente através do olfato, um parâmetro subjetivo, mas aceito e preconizado pelo Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (Brasil, 2004).

De acordo com os resultados obtidos na determinação potenciométrica de pH, foi possível avaliar que as formulações se apresentaram na faixa de 2,5 a 2,7. A diferença do pH entre as formulações não foi considerada significativa. Ressalta-se que neste ensaio não houve aumento significativo do pH em relação ao aumento da concentração de ácido salicílico, isto se deve ao fato do fármaco ser um ácido orgânico fraco com pKa 2,97 (Lund, 1994). Por outro lado, dados apontam que em pH 3-4 o ácido salicílico exibe maior atividade no tratamento de doenças de pele porém, seu uso freqüentemente está associado à irritação, queimação e ardência (Rehin et al, 2004). Dentro deste contexto, é importante lembrar que a pele apresenta pH levemente ácido (4,6 – 5,8), que contribui na proteção contra microrganismos, além disso, as secreções cutâneas apresentam apreciável capacidade tamponante (Rodrigues, 1995). Diante do exposto, considera-se que utilização das formulações tópicas de gel de ácido salicílico propostas neste trabalho, deverá seguir rigorosos critérios de indicação, dependentes da concentração e freqüência de uso, já que as preparações obtidas mantiveram-se numa faixa de pH entre 2,5-2,7.

O sensorial promovido pelos diferentes polímeros foi variável. As formulações 1 e 2 preparadas com o polímero hidroxietilcelulose (Natrosol[®]) apresentaram-se ásperas e pegajosas quando comparadas com as formulações 3 e 4 preparadas com o polímero hidrofílico (Aristoflex[®]) que apresentaram melhor sensorial. A avaliação sensorial pode ser considerada subjetiva, mas é de extrema importância para a aquisição de um produto pelo consumidor. As características sensoriais também podem estar relacionadas à técnica de preparo e composição das formulações.

Para a determinação do teor, optou-se em utilizar a análise volumétrica em função de sua praticidade. De acordo com os resultados obtidos, foi possível observar que as formulações propostas apresentaram-se dentro dos limites especificados para o teor, ou

seja, os resultados mantiverem-se entre 90 a 110% de ácido salicílico, conforme especificado (Brasil, 2010b).

CONCLUSÃO

Nas condições experimentais do presente trabalho, foi possível concluir que o objetivo proposto foi atingido; foi possível desenvolver diferentes formulações de gel de ácido salicílico; a concentração dos componentes, a técnica de preparo e o tipo de polímero escolhido para à base gel influenciaram decisivamente na obtenção do produto final; os testes realizados foram importantes para avaliar a melhor opção farmacotécnica; a formulação de ácido salicílico a 2,0% em gel Aristoflex[®] apresentou propriedades satisfatórias em relação aos testes realizados, principalmente no que tange ao teor, pH, sensação tátil e odor; serão necessárias avaliações mais específicas e concretas para assegurar a qualidade, eficácia, segurança das preparações; como por exemplo, análise do controle microbiológico, toxicidade, irritação dérmica, e estabilidade frente a diferentes condições de armazenamento.

REFERÊNCIAS

- Allen Jr LV, Popovich NG, Ansel HC. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8 ed. Porto Alegre: Ed. Artmed, 2007, p.307–308.
- Baby AR et al. Estabilidade de produtos de aplicação tópica: ensaios aplicados aos produtos cosméticos e dermatológicos emulsionados. Intern. J. Pharm. Comp. Edição Brasileira. São Paulo, 6(3): 130-139, mai/jun, 2004.
- Batistuzzo JAO, Itaya M, Eto Y. Formulário médico-farmacêutico. 2 ed. São Paulo: Ed. Tecnopress, 2002. p. 390-391.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, 5 ed. Brasília: Anvisa, 2010a. v.1. 524 p.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira, 5ed. Brasília: Anvisa, 2010b. v.2. 808 p.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário Nacional, Brasília: Ministério da Saúde, 2005, 172p.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos (séries temáticas), v. 1, Brasília: Anvisa, 2004. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/series/cosmeticos.pdf>> [2011 mar.18].
- Draelos ZD. Cosmecêuticos. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, 2005, 246 p.
- Fonseca A, Prista LN. Manual de Terapêutica Dermatológica e Cosmetologia. São Paulo: Ed. Roca, 2000, 436p.

- Kibbe A H. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3 ed. London: Ed. United Kingdom, 2000.
- Lund W. The pharmaceutical codex. 12 ed. London: Ed. The Pharmaceutical Press, 1994, 1117p.
- Nairn JG. Soluções, emulsões, suspensões e extratos. In: Gennaro AR (Ed.). Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia. 20 ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan S.A., 2004, cap. 39, p. 744-775.
- Prista LN, Bahia MFG, Vilar E. Dermofarmácia e Cosmética. Porto: Associação Nacional de Farmácia, 1995. 241-298p.
- Rhein L, Chaudhuri B, Jivani N, Fares H, Davis A. Targeted delivery of salicylic acid from acne treatment products into and through skin: role of solution and ingredient properties and relationships to irritation. J. Cosmet. Sci. 55(1): 65-80, jan-feb, 2004.
- Rodrigues L. A avaliação biofísica da superfície cutânea: indicadores fisiológicos da funcionalidade epidérmica. Ver. Port. Farm. 45(1): 52-59, 1995.
- Zanini M. Gel de ácido tricloroacético - Uma nova técnica para um antigo ácido. Med. Cutan. Iber. Lat. Am. 35(1): 14-17, 2007.