

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE FORMULAÇÕES TÓPICAS

Palavras-Chave: FITOCOSMÉTICO, FORMULAÇÃO, ESTABILIDADE

Autores/as:

JULIA STRUCIATTI GARCIA [FEQ]

ÉRICA MENDES DOS SANTOS (coorientadora) [FCF]

LUCAS MALVEZZI DE MACEDO (coorientador) [FCF]

Prof.^a Dr.^a PRISCILA GAVA MAZZOLA (orientadora) [FCF]

INTRODUÇÃO

Um dos motivos mais importantes para o desenvolvimento de formulações dermatológicas de uso tópico é aumentar a concentração de fármaco dentro das camadas da pele (Nair *et al.*, 2013) e ao mesmo tempo, minimizar sua absorção sistêmica, uma vez que os agentes terapêuticos devem, preferivelmente, ser entregues diretamente no local a ser tratado (Boateng *et al.*, 2008).

Nesse contexto de desenvolvimento de novas formulações, estudos de estabilidade são imprescindíveis para a segurança do paciente, pois garantem que as características do produto sejam mantidas até o final de sua validade. Assim, é analisado o comportamento desses produtos frente a condições ambientais a que possam ser submetidos, em determinado intervalo de tempo (Carvalho *et al.*, 2005).

Atualmente, o consumidor cada vez mais se preocupa com a origem dos produtos que usa, priorizando os orgânicos. Os ingredientes naturais são, então, vistos como uma boa alternativa, uma vez que são mais seguros, por causarem menos alergias e resultarem em formulações mais suaves, além de conterem substâncias antioxidantes, anti-inflamatórias e calmantes provenientes dos extratos vegetais (Fonseca-Santos *et al.*, 2015). Estudos de mercado apontam que a comercialização de produtos de origem natural está em ascensão, com um crescimento estimado em 8-25% em 2015 (Fonseca-Santos *et al.*, 2015). Uma parcela considerável da população se dispõe a pagar mais caro por opções ecológicas e sustentáveis (Tozzo *et al.*, 2012). Em 2017, esse mercado global faturou US\$ 12,19 bilhões (Grand View Research, 2018).

METODOLOGIA

Foram desenvolvidas duas emulsões diferentes. Uma para a posterior incorporação de extrato da polpa do café *Coffea canephora* Pierre (robusta), e outra de extrato do alecrim *Rosmarinus officinalis* L.. Todos os componentes das emulsões são produtos naturais homologados pela Associação de Certificação Instituto Biodinâmico (IBD), com mínimo impacto ambiental.

Para o fitocosmético com café, a emulsão óleo em água (O/A) foi desenvolvida a partir dos métodos padrão (Cefali *et al.*, 2019). Na fase aquosa, o alginato foi aos poucos adicionado em água quente e homogeneizado. Em seguida, foram adicionados ácido benzóico, glicerina e lecitina. A fase aquosa preparada foi aquecida a 70 °C em placa de aquecimento (Quimis, São Paulo, Brasil). Já a fase oleosa, composta por álcool cetílico, óleo de abacate (*Persea gratissima*)

e ácido sórbico, foi aquecida até fusão completa. A fase oleosa foi, então, vertida na fase aquosa com agitação manual.

Para o fitocosmético de alecrim, também foi desenvolvida uma emulsão de óleo em água seguindo o protocolo proposto por Cefali *et al.* (2019). Para a preparação da fase aquosa, a goma xantana foi previamente solubilizada em água quente e, em outro béquer, foram adicionados ácido benzóico, lecitina de soja e sorbitol. A fase oleosa dessa emulsão contém álcool estearílico, óleo de girassol e ácido sórbico agitados e aquecidos até 70 °C. Após a adição da fase aquosa à oleosa, foi gradualmente incorporada a goma xantana.

Após o resfriamento das emulsões, o volume foi completado, e o pH corrigido para o intervalo de 5,5 a 6,5 com uma solução de hidróxido de sódio. Para fins de análise, duas formulações foram produzidas para cada planta: uma branca (sem extrato) e outra com 5% de extrato vegetal. A composição final das formulações brancas consta na Tabela 1.

Emulsão branca para extrato de café			Emulsão branca para extrato de alecrim		
Componente	Função	Composição (% m/v)	Componente	Função	Composição (% m/v)
Alginato	Espessante hidrofílico	4,0	Goma xantana	Espessante hidrofílico	5,0
Ácido enzóico	Conservante	0,3	Ácido benzóico	Conservante	0,3
Glicerina	Umectante	5,0	Sorbitol	Umectante	1,6
Lecitina	Surfactante	2,0	Lecitina	Surfactante	1,5
Ácido cetílico	Espessante lipofílico	4,0	Álcool estearílico	Espessante lipofílico	4,0
Óleo de abacate	Emoliente	5,0	Óleo de girassol	Emoliente	5,0
Ácido sórbico	Conservante	0,3	Ácido sórbico	Conservante	0,3
Solução de hidróxido de sódio	Corretor de pH	q.s. pH 5,5-6,5	Solução de hidróxido de sódio	Corretor de pH	q.s. pH 5,5-6,5
Água	Veículo	q.s.p. 100 mL	Água	Veículo	q.s.p. 100 mL

Tabela 1 – Composição das emulsões brancas para futura incorporação de extrato vegetal.

As formulações foram avaliadas de acordo com o ensaio de estabilidade recomendado pelo Guia de Estabilidade de Cosméticos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA 2004). Antes dos testes de estabilidade, 5 g de cada formulação foram submetidos a um ciclo de centrifugação de 3000 rpm por 30 minutos.

Para o estudo, as formulações foram armazenadas em 4 condições diferentes: temperatura ambiente (27 ± 2 °C), protegida da luz indireta e exposta à luz indireta, geladeira (5 ± 2 °C) e câmara climática (45 ± 2 °C). A estabilidade preliminar foi realizada em 15 dias consecutivos para a análise de características macroscópicas, como cor, odor, aparência e separação de fases, além do comportamento do pH. A estabilidade acelerada foi realizada nos dias 1, 7, 15, 30, 60 e 90 para a observação, além das propriedades anteriormente mencionadas, da densidade, através do uso de um picnômetro; e da viscosidade, em viscosímetro rotacional (Brookfield, Mod LV-T, São Paulo, Brasil) a 1,5 rpm de rotação por 30 s, utilizando o spindle 4 a 27 ± 2 °C (Cefali *et al.*, 2019; ANVISA 2004). Todos os testes foram realizados com as formulações brancas e com o extrato.

Os ensaios foram feitos em triplicata, a interpretação dos valores foi realizada usando ANOVA ($p < 0,05$) no software GraphPad Prim 5.0 (Microsoft Windows). Essas avaliações foram consideradas estáveis quando os resultados não apresentaram variação superior a 10% (ANVISA 2004).

As propriedades reológicas foram avaliadas por um Texturômetro (Stable Micro Systems TAXT Plus, Reino Unido). A avaliação da textura foi realizada em um recipiente de extrusão

traseira de tamanho padrão (50 mm de diâmetro) e aproximadamente 75% cheio. A firmeza, a consistência, a coesão e o trabalho de coesão foram calculados. Já para a verificação da espalhabilidade, as formulações foram inseridas em um cone fêmea e prensadas para baixo, no intuito de eliminar as bolsas de ar. A firmeza e o trabalho de cisalhamento foram calculados. Esses ensaios também foram realizados em triplicata (Systems 2020).

As formulações brancas foram submetidas a análise sensorial, aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade de Campinas (Número: 23197519.1.0000.5404). Foi aplicado 0,1 g de emulsão no antebraço de 50 voluntários com idades entre 18 e 60 anos. A avaliação, então, foi feita através de um questionário com perguntas relacionadas aos aspectos sensoriais dos produtos, cujas respostas deveriam ser dadas na escala: 1: ruim, 2: fraco, 3: razoável, 4: bom e 5: muito bom. Foram analisadas a velocidade de absorção, velocidade de secagem, pegajosidade, fácil espalhamento, sensação graxa residual, toque seco e interesse em utilizar o produto desenvolvido (Cefali *et al.*, 2019).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A formulação preparada para a posterior incorporação do café apresentou-se branca, cremosa, brilhante e com odor característico da formulação base (Figura 1). Na presença do extrato vegetal, adquiriu coloração ligeiramente amarelada (Figura 2). Tanto a emulsão branca quanto a fitocosmética possuem pH compatível como o da pele (6,17 e 6,02, respectivamente). A densidade de ambas foi igual a 0,96 g/mL, próximo a 1,00 g/mL, indicando uma baixa quantidade de ar incorporado na formulação durante a sua preparação. Quanto à viscosidade, o valor obtido foi de $47,333 \pm 1,155$ cP e $51,333 \pm 2,309$ cP, respectivamente. As características obtidas estão, portanto, de acordo com as exigidas de um produto a ser aplicado na pele (Colipa 2006, EMEA 2008, ISO 2013).

A estabilidade acelerada indicou que as amostras submetidas à câmara climática começaram a escurecer, ocorrendo separação de fases no dia 7. Tal ocorrência pode ter como motivo reações de decomposição, como processo oxidativo, acelerado por temperaturas elevadas (Schueller 2005). Quanto ao pH, entre as amostras brancas, apenas a armazenada à temperatura ambiente protegida contra a luz permaneceu estável durante todo o período analisado. Entre as com o extrato, as armazenadas em temperatura ambiente permaneceram estáveis durante 90 dias. A viscosidade teve uma variação superior a 10% para a formulação branca armazenada em temperatura ambiente exposta à luz, na geladeira e na câmara climática no 60º dia. A amostra com extrato na geladeira também apresentou instabilidade no sétimo dia. A formulação com extrato de café armazenada em temperatura ambiente, tanto protegida quanto exposta à luz, manteve-se estável durante todo o período de teste estabilidade acelerada.

Em relação a à análise de textura, o fitocosmético apresentou firmeza e consistência superiores ao branco; porém, nenhuma diferença significativa foi observada para coesão e trabalho de coesão, indicando que o extrato aumenta a firmeza e consistência. A incorporação do extrato não afetou a espalhabilidade da emulsão.

A formulação preparada para a posterior incorporação do alecrim, tanto em sua versão branca como a com o extrato, apresentou aspectos físicos de creme brilhante, cremoso e odor característico da base. A

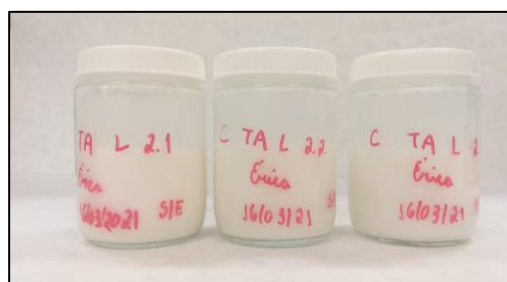


Figura 1 – Aspecto final da emulsão sem extrato de café.

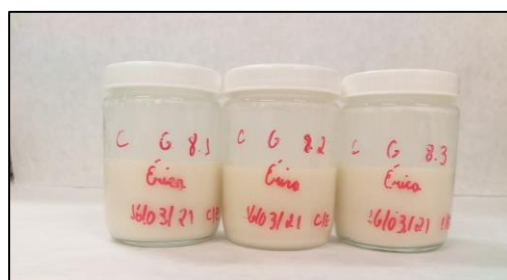


Figura 2 – Aspecto final da emulsão com extrato de café.

formulação sem extrato apresentou cor branca (Figura 3), enquanto a fitocosmética apresentou cor amarela (Figura 4). As duas emulsões não apresentaram separação de fases, mantiveram o pH em 5,6 e 5,62, densidade de 0,82 g/mL e 0,84 g/mL, viscosidade de $96.666,7 \pm 11,015$ cP e $106.666,7 \pm 8.326,6$ cP, respectivamente. Em todas as condições o pH manteve-se estável.

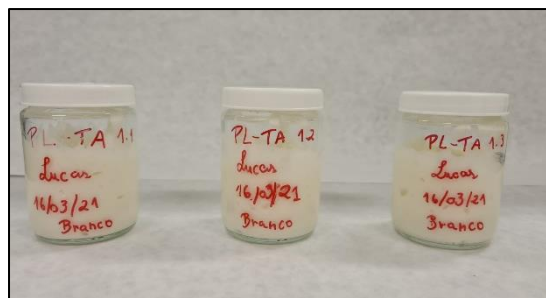


Figura 3 – Aspecto final da emulsão sem extrato de alecrim.



Figura 4 – Aspecto final da emulsão com extrato de alecrim.

Entre os 50 voluntários (19 homens e 31 mulheres) que participaram da análise sensorial, 88% confirmaram que usariam o produto composto pela primeira formulação (preparada para futura incorporação do café), cuja avaliação média geral foi de 4,26 em uma escala de 1 a 5. A formulação apresentou velocidades satisfatórias de absorção e secagem, desejável para produtos de uso tópico. Além disso, foi relatado que a emulsão não é pegajosa e é de fácil espalhabilidade. Não houve sensação gordurosa na pele e a formulação apresentou toque seco. Portanto, foi bem aceita pelos participantes do estudo, visto que todos os parâmetros estudados obtiveram pontuações próximas à máxima, conforme explicitado na Figura 5.

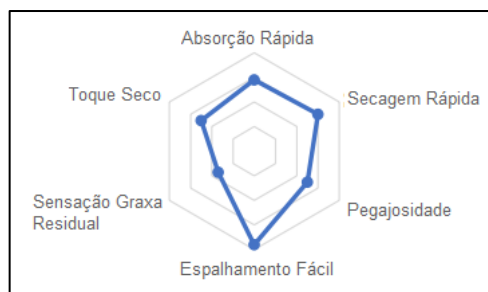


Figura 5 – Avaliação Sensorial da emulsão branca para posterior incorporação do extrato de café.



Figura 6 – Avaliação Sensorial da emulsão branca para posterior incorporação do extrato de alecrim.

A segunda formulação avaliada (preparada para futura incorporação do alecrim) também obteve resultados promissores, uma vez que os valores médios igualmente apontaram para uma ótima velocidade de secagem e toque seco. Contudo, a velocidade de absorção e a espalhabilidade, bem como a pegajosidade e a sensação graxa residual não indicaram igual aceitabilidade, fato que pode dificultar a pretensão de utilização do produto. Percebeu-se durante o teste, porém, que ao aumentar a superfície de contato, os parâmetros anteriores foram mais bem avaliados. A formulação obteve avaliação geral média de 4,08, sendo que 84% dos participantes responderam positivamente a respeito da possibilidade de uso do produto.

Ainda que a avaliação desta emulsão não tenha sido tão boa quanto a avaliação da primeira, os parâmetros também atingiram pontuações satisfatórias, como mostra a Figura 6.

CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos nos testes de estabilidade, as duas formulações desenvolvidas são adequadas para uso tópico quando devidamente armazenadas ao abrigo de luz e calor, e se mantiveram estáveis com a incorporação dos extratos vegetais. No caso do fitocosmético contendo alecrim, o extrato, inclusive, contribuiu para a estabilidade da emulsão.

Além disso, a análise sensorial identificou que ambas as bases formuladas possuem grandes chances de serem aceitas pelos consumidores. Desta maneira, é extremamente válida a continuação deste estudo, bem como deve ser incentivada a pesquisa do café e do alecrim como materiais fitoterápicos.

BIBLIOGRAFIA

NAIR, Anroop. *et al.* **Basic considerations in the dermatokinetics of topical formulations.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, [s.l.], v. 49, n. 3, p.423-434, set. 2013. FapUNIFESP.

BOATENG, Joshua S. *et al.* **Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review.** Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 97, Issue 8, 2008, Pages 2892-2923, ISSN 0022-3549.

CARVALHO, Rafael. *et al.* **Advances in Prodrug Design.** Mini-Reviews in Medicinal Chemistry 2005; 5(10).

FONSECA-SANTOS, B. *et al.* **Sustainability, natural and organic cosmetics: consumer, products, efficacy, toxicological and regulatory considerations.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015. 51(1): 17-26.

TOZZO, M. *et al.* **Biocosmetic or organic cosmetic: literature review.** Revista Thêma et Scientia, 2012. 2(1), 122-130.

GRAND VIEW RESEARCH. **Organic personal care market size, share trends analysis report by application (skin care, hair care, cosmetics, oral care), by region (North America, Europe, APAC, CSA, MEA), and segment forecasts, 2018 - 2025.** 140.2018.

CEFALI, L. C., *et al.* **Flavonoid-Enriched Plant-Extract-Loaded Emulsion: A Novel Phytocosmetic Sunscreen Formulation with Antioxidant Properties.** 2019 Antioxidants (Basel, Switzerland) 8(10): 443.

ANVISA. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos** 1: 52. 2004.

HUBINGER, S., *et al.* **Dimorphandra mollis: An Alternative as a Source of Flavonoids with Antioxidant Action.** Latin American Journal of Pharmacy 29: 271-274, 2010.

FONSECA, M.; SANTOS, M. *et al.* **In vitro and in vivo photoprotective/photochemopreventive potential of Garcinia brasiliensis epicarp extract.** Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology 131: 65-73, 2014.

MOUSAZADEH, M. *et al.* **Formulation Optimization of Pistachio Oil Spreads by Characterization of the Instrumental Textural Attributes.** International Journal of Food Properties 17(6): 1355-1368, 2014.