

**FACULDADE PATOS DE MINAS  
CURSO DE FARMÁCIA**

**DRIELE CRISTINA DA ROCHA BRITO**

**ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO DE GEL  
CONTENDO ÁCIDO HIALURÔNICO EM  
EMBALAGEM MASSAGEADORA  
MICROVIBRATÓRIA**

**PATOS DE MINAS**

**2017**

**DRIELE CRISTINA DA ROCHA BRITO**

**ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO DE GEL  
CONTENDO ÁCIDO HIALURÔNICO EM  
EMBALAGEM MASSAGEADORA  
MICROVIBRATÓRIA**

**Artigo apresentado como requisito  
parcial para obtenção do título de  
Bacharel em Farmácia da Faculdade  
Patos de Minas.**

**Orientadora: Prof.<sup>a</sup>. Ms Lilian de  
Abreu Ferreira**

**PATOS DE MINAS**

**2017**

# **ESTUDO DE PRÉ-FORMULAÇÃO DE GEL CONTENDO ÁCIDO HIALURÔNICO EM EMBALAGEM MASSAGEADORA MICROVIBRATÓRIA**

## **RESUMO**

Muitas substâncias com propriedade antienvhecimento têm sido propostas para atenuar rugas e marcas de expressão, deixando-as menos visíveis. Todavia, a crescente demanda do mercado cosmético, principalmente nas farmácias de manipulação, que recebem continuamente prescrições de ativos antienvhecimentos sem sugestões de formas farmacêuticas mais adequadas, torna necessário o desenvolvimento de formulações e metodologias para assegurar a qualidade e a segurança da formulação. Dentre as substâncias utilizadas para reduzir rugas e marcas de expressão, uma das mais bem documentadas é o ácido hialurônico. Assim, o objetivo foi realizar um estudo de pré-formulação de gel contendo ácido hialurônico em massagedor vibratório. Foi selecionado um polímero formador de gel para a veiculação do ativo, levando em consideração as características e compatibilidades com o ácido hialurônico. A formulação manipulada foi submetida à avaliação preliminar da estabilidade físico-química. A formulação final apresentou boa viscosidade e consistência ideal para que a parte vibratória da embalagem promovesse a massagem no local de ação sem que o produto escorresse. O pH obtido variou de 6,3 a 6,5, a viscosidade de 81000 a 86000 cps e a densidade de 0,95 a 1,05g/cm<sup>3</sup>, entre o 1º e o 8º dia após a manipulação, não apresentando alterações significativas em termos de análise físico-química, sendo assim a formulação de escolha para realização de estudos sequenciais de estabilidade, efetividade e aceitabilidade.

Palavras-chave: Ácido Hialurônico. Formulação. Envelhecimento da pele.

## **ABSTRACT**

Many substances with anti-aging properties have been proposed to mitigate wrinkles and expression marks, making them less visible. However, the growing demand of the cosmetic market, especially in handling pharmacies, which are continuously receiving prescriptions for anti-aging assets without suggestions of more suitable pharmaceutical forms, makes it necessary to develop formulations and methodologies to ensure the quality and safety of the formulation. Among the substances used to reduce wrinkles and expression marks, one of the most well documented is hyaluronic acid. Thus, the objective was to perform a preformulation study of gel containing hyaluronic acid in a vibratory massager. A gel-forming polymer was selected for the delivery of the active, taking into account the characteristics and compatibilities with hyaluronic acid. The manipulated formulation was subjected to the preliminary physicochemical stability evaluation. The final formulation presented good viscosity and ideal consistency so that the vibratory part of the package promoted the massage in the place of action without the product slipping. The pH obtained varied from 6.3 to 6.5, the viscosity from 81000 to 86000 cps, and the density from 0.95 to 1.05g / cm<sup>3</sup>, between the 1st and the 8th day after the manipulation, without significant changes in terms of physicochemical analysis, being thus the formulation of choice for carrying out sequential studies of stability, effectiveness, and acceptability.

Keywords: Hyaluronic Acid. Formulation. Skin aging.

## **1 INTRODUÇÃO**

O mercado de beleza é tradicionalmente um dos segmentos mais fortes da economia. Entretanto, de acordo com a Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos, em 2015 ocorreu sua primeira queda em 23 anos em função da desvalorização da moeda brasileira. Muito embora isso não signifique que o setor não se adaptou ao novo cenário econômico do país, o Brasil continua seguindo como o terceiro maior mercado consumidor mundial de produtos de beleza. A expectativa é de que o setor

volte a apresentar aumento no faturamento a taxas cada vez maiores até pelo menos 2020 (Abihpec, 2016).

A busca por uma aparência mais jovem impulsiona pesquisas por substâncias farmacêuticas, capazes de satisfazer tais necessidades. Mudanças nas características da pele durante o envelhecimento são determinadas por fatores extrínsecos e intrínsecos. Há uma diminuição da elasticidade da pele e da camada de gordura, atrofia e perda de colágeno, entre outros. Em consequência, os sinais de envelhecimento ficam mais visíveis e se acentuam, como rugas, marcas de expressão e flacidez. Assim, as pessoas passaram a buscar cada vez mais métodos para amenizar esses sinais em busca de uma pele jovem (Oria, Ferreira, Santana, Fernandes, Brito, 2003; Pinto & Meija, 2017).

O envelhecimento populacional vem ocorrendo de forma expressamente rápida no Brasil (Gonçalves & Lemgruber, 2016). Levando em consideração o aumento da expectativa de vida, que em 2050 será de 75,5 anos, passaremos mais tempo na velhice e convivendo com os processos de envelhecimento, o que influenciará uma procura maior de cosméticos para a atenuação de sinais e busca pela aparência jovem (Tadini, Campos & Gianeti, 2008). Assim, o desenvolvimento de formulações com efeitos significativos para serem utilizadas no tratamento ou prevenção das alterações cutâneas causadas pelo envelhecimento como ressecamento, rugas, manchas e perda de elasticidade pode retardar procedimentos invasivos e, conseqüentemente, cirurgias plásticas (Tadini, Campos & Gianeti, 2008; Souza & Antunes, 2006).

Substâncias com propriedade antienvelhecimento têm sido propostas para atenuar rugas e marcas de expressão, deixando-as menos visíveis. Todavia, a crescente demanda do mercado cosmético, principalmente nas farmácias de manipulação, que recebem continuamente prescrições de ativos antienvelhecimento sem sugestões de formas farmacêuticas mais adequadas, torna o desenvolvimento de formulações e metodologias necessárias para preencher a lacuna de estudos que assegurem a qualidade e segurança da formulação (Tadini, Campos & Gianeti, 2008). Para isso, é fundamental a etapa de pré-formulação como uma das atividades fundamentais para todo o processo de fabricação de um cosmético (Clepf, Martinelli & Campos, 2015).

Dentre as substâncias utilizadas para reduzir rugas e marcas de expressão, uma das mais bem documentadas é o ácido hialurônico (AH), que tem sido utilizado há mais de uma década no tratamento de alterações cutâneas causadas pelo envelhecimento, devido às suas propriedades benéficas na elasticidade, turgor e recuperação da umidade da pele (Ferreira, Gragnani, Furtado, Hochman, 2009; Salles *et al.*, 2009).

Assim, o objetivo do foi realizar um estudo de pré-formulação de um gel contendo ácido hialurônico em embalagem com massagedor microvibratório.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 A pele**

Para que se possa entender como age um produto cosmético, é necessário entender primeiramente seu local de ação e a estrutura e fisiologia da pele, da mesma forma que se faz necessário compreender o envelhecimento cutâneo (Ruivo, 2014).

A pele é o maior órgão do nosso corpo, possuindo uma área maior que 2m<sup>2</sup> de superfície que se divide em duas camadas, a epiderme e a derme. Unindo a pele aos músculos subjacentes, há a hipoderme, constituída de tecido conjuntivo frouxo e adiposo (Junqueira & Carneiro, 2013). A pele possui várias funções como proteção mecânica, microbiológica e fisiológica do nosso organismo, regulação da temperatura, percepção de estímulos (calor, frio, tato, pressão, dor), e é também responsável pela síntese e excreção de vitamina D, melanina e colesterol (Ruivo, 2014).

A epiderme é dividida em camada córnea, camada lúcida (presente apenas em algumas zonas do corpo), camada granulosa, espinhosa e estrato germinativo ou basal. A camada córnea é a mais fina e superficial, sendo composta de células mortas, achatadas e sem núcleo, em um processo constante de desprendimento dos queratinócitos e de renovação celular. A camada córnea é hidratada por um filme hidrolipídico, constituído por água, enzimas, vitaminas, sais minerais, e gorduras (Deccache, 2006). A camada basal é a mais profunda, formada por uma fileira única de células cilíndricas e altas em contato direto com a derme. Esta camada se encontra em intensa

divisão celular, sendo responsável pela renovação da epiderme, onde há substituição das células perdidas na camada córnea. Durante este processo, as células partem da camada basal e são deslocadas para a camada superior até a camada córnea (Harris, 2016)

Abaixo da epiderme encontra-se a derme, responsável pela resistência estrutural, formada por um tecido conjuntivo denso, composto por 30% de proteínas fibrosas (colágeno e elastina), glucosaminoglicanos, entre outros, imersos na matriz extracelular (MEC) e 70% de água. (Ruivo, 2014)

Entre a epiderme e a derme existe a junção dermo-epidérmica formada por papilas que aumentam o contato, nutrindo a epiderme, e permitindo a entrada de substâncias para a derme (Silverthorn, 2010).

Na derme situam-se os anexos cutâneos, vasos linfáticos e sanguíneos, terminações nervosas sensoriais e nervos. Ela é dividida em papilar e reticular. A derme papilar é mais superficial e delgada, constituída de tecido conjuntivo frouxo, e formada por feixes de fibras colágenas, reticulares e elásticas, dispostas em uma rede frouxa. Já a derme reticular é mais profunda, constituída por tecido conjuntivo denso não modelado, contendo feixes de fibras colágenas entrelaçadas como uma rede (Ruivo, 2014; Brown & Jones, 2005).

Ao todo, em nosso corpo são encontrados 28 tipos de colágeno. Porém, os que estão relacionados à pele são o colágeno tipo I (constituente da derme reticular), o colágeno tipo II e III (derme papilar) e o colágeno tipo IV (presentes nos vasos sanguíneos e nervos). As fibras elásticas são formadas por elastina e fibrilina e se dividem em elaunícas, responsáveis pela distensão e contração da derme papilar, oxitalânicas com função de suporte, sendo compostas meramente por fibrilina e elásticas com maior concentração de elastina na forma de massa amorfa, compostas por fibrilina, responsáveis pela distensão e contração da derme reticular (Ruivo, 2014). Tanto o colágeno quanto a elastina e os glucosaminoglicanos são sintetizados pelos fibroblastos (Naylor, Watson & Sherratt, 2011).

A hipoderme não se constitui uma camada da pele, porém fixa a derme à fáscia muscular. É constituída pelos adipócitos dispostos em septos de tecido conectivo fibroso. A hipoderme exerce função de isolamento, reserva

energética e proteção e possibilita a mobilidade das estruturas adjacentes (Silverthorn, 2010).

## **2.2 Envelhecimento cutâneo**

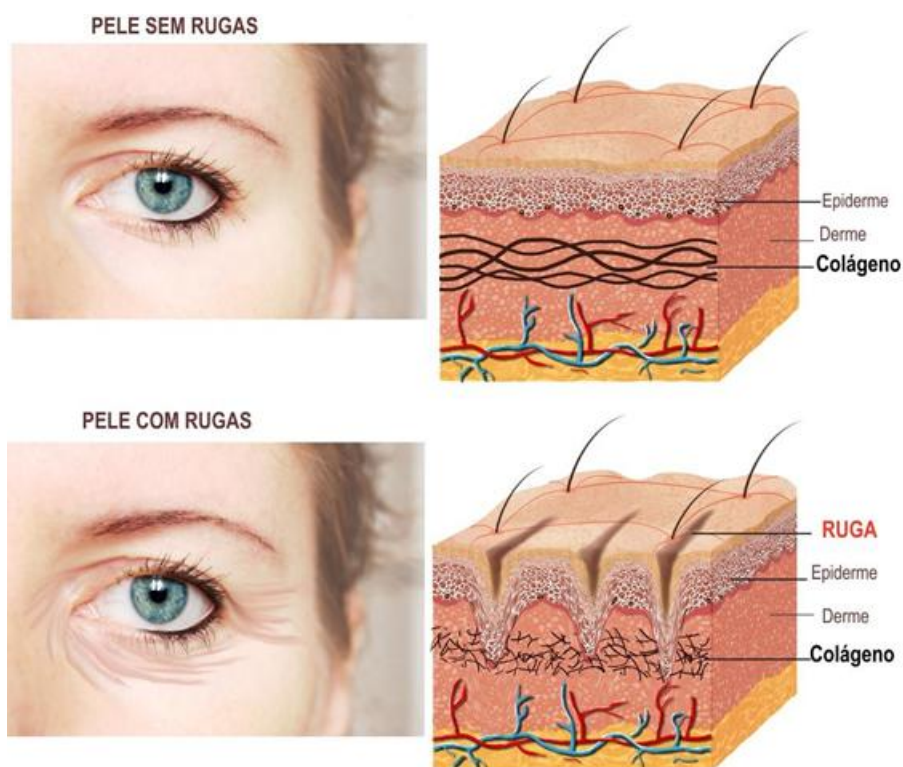
O envelhecimento consiste em alterações morfológicas, fisiológicas e bioquímicas que ocorrem progressivamente no organismo ao decorrer do tempo. O processo de envelhecimento altera a estrutura e a função dos órgãos e, no caso da pele, transforma também seu aspecto. Os sinais clínicos e fisiológicos do envelhecimento cutâneo são abundantes e variáveis, mas entre os principais podemos dizer que clinicamente a pele aparece como manchada, enrugada, amarelada, frouxa, áspera e com aprofundamento das linhas de expressão (Ribeiro, 2010; Viana & Junior, 2017).

Histologicamente ocorre um achatamento da junção dermoepidérmica com diminuição da coesão entre as células e do número de melanócitos ativos, além de um alargamento dos espaços intracelulares (Ribeiro, 2010). Na camada da derme, há diminuição da espessura e fragmentação das fibras elásticas, bem como uma desorganização e afinamento das fibras colágenas. Há também uma diminuição na vascularização do tecido e uma atrofia da derme e epiderme. Todo esse processo leva ao aparecimento de depressões e sulcos, chamados de rugas (FIGURA 1) (Souza & Antunes, 2006).

À medida que a pele envelhece, ela perde uma de suas principais características, a elasticidade, juntamente com a perda de colágeno. Isso afeta a hidratação, tornando a pele seca, pois as glândulas sudoríparas e sebáceas perdem a habilidade funcional. O aparecimento das rugas se dá também pelo excesso de expressão facial quando há um uso exagerado ou errado dos grupos musculares da região, o que associado ao processo de desidratação da pele pode contribuir ainda mais para o agravamento desse problema (Kede & Sabatovich, 2015; Santos, 2007; Guirro & Guirro, 2010). Como há perda de elastina ao longo do tempo, a pele também se torna mais seca e fina, e com isso o processo de cicatrização também fica comprometido (Couto & Nicolau, 2007).



**Figura 1 – Formação de rugas**



Fonte: (Leonel, 2015).

A pele sofre ação de fatores extrínsecos, como agressões do meio ambiente, como poeira, calor, frio e, individualmente, das radiações solares, as quais têm um papel acentuado no envelhecimento cutâneo. Além disso, está sujeita à ação de fatores intrínsecos ou cronológicos, como hormonais, nutricionais e vasculares, os quais podem estar incluídos com as adulterações no tecido conjuntivo da derme (Souza & Antunes, 2006; Guirro & Guirro, 2010).

O envelhecimento intrínseco ocorre com o passar dos anos, e por isso é chamado de envelhecimento natural ou cronológico, sendo mais suave lento e gradual, causando danos estéticos menores (Batistela, Chorilli & Leonardi, 2007; Pandolfo, 2011). O envelhecimento inerente é trivial aos órgãos, e o envelhecimento extrínseco é mais intenso e evidente, ocorrendo em consequência dos danos ocasionados pela radiação ultravioleta. O envelhecimento natural é mais suave, lento e gradual, determinando danos estéticos muito pequenos. Já o fotoenvelhecimento é mais invasivo à superfície da pele, sendo o culpado por alterações como rugas, manchas e o próprio câncer de pele (Batistela, Chorilli & Leonardi, 2007).

O envelhecimento extrínseco, também chamado de fotoenvelhecimento, tem como fundamental agente a exposição exagerada à radiação solar. Essa exposição é mais prejudicial porque a radiação solar sobre a pele possui efeito cumulativo durante toda a vida. Além do sol, há vários fatores que, associados, contribuem para que o envelhecimento inerente seja acelerado, como por exemplo o tabagismo, o consumo abusivo de álcool, privação de sono, alimentação inadequada, sedentarismo, estresse e predisposição genética (Batistela, Chorilli & Leonardi, 2007; Pandolfo, 2011).

A pele danificada pela radiação exibe modificações nas proteínas da matriz extracelular, levando a uma desorganização do colágeno e da elastina. Com isto, as características clínicas são o aumento da desidratação e do ressecamento, elastose actínica, rugas mais profundas e uma pigmentação irregular além de perda do tônus (Deccache, 2006). A radiação UV é responsável por 90% dos danos causados à pele e afeta a renovação celular, aumentando as metaloproteinases da matriz (MMPs). As MMPs são enzimas que degradam a maior parte dos componentes conectivos e proteínas da matriz dérmica (Deccache, 2006; Montagner & Costa, 2009).

Em relação aos glucosaminoglicanos há uma diminuição do número, como o sulfato de dermatano e o ácido hialurônico, levando a um aumento do espaço entre as fibras, reduzindo a retenção de água e eletrólitos com consequência de desidratação cutânea (Ruivo, 2014).

As radiações, tanto UVA quanto UVB, também estimulam a produção de peróxidos citotóxicos (radicais livres) que estão fortemente relacionados ao fotoenvelhecimento cutâneo. Os radicais livres são necessários à manutenção do organismo, entretanto é preciso que haja um equilíbrio, para evitar sua produção excessiva (Deccache, 2006).

Assim, na tentativa de “desacelerar” o tempo e também colaborar na manutenção da hidratação, entram os cosméticos, que através de ativos específicos proporcionam proteção do fator natural de hidratação da pele e prevenção contra as alterações causadas pelo envelhecimento (Oliveira, 2009).

Atualmente diversos princípios ativos são adicionados aos cosméticos com a finalidade de atuar como defesa antioxidante, estimular a renovação celular, síntese de colágeno e elastina e melhorar a hidratação. Dentre estes ativos propostos para atenuar rugas e marcas de expressão, o mais utilizado

na prática estética e cosmética é o ácido hialurônico (Clepf, Martinelli & Campos, 2015; Rozenfeld *et al.*, 2006; Garbugio & Ferrari, 2010).

### 2.3 ÁCIDO HIALURÔNICO

O ácido hialurônico é um glicosaminoglicano não sulfatado, encontrado naturalmente na pele. Devido a este fato, o AH não é tóxico, irritante ou sensibilizante. Sua estrutura consiste em unidades dissacarídicas de ácido D-glucurônico e N-acetil glicosamina unidas alternadamente por ligações beta (1-3) glucuronídeo e beta (1-4) glucosaminídicas. (Agostini & Silva 2010) O número de repetições de dissacarídeos no ácido hialurônico pode atingir de 10.000 ou mais unidades resultando em pesos moleculares variados, sendo necessários estudos de permeação com as diferentes massas para o preparo de formas de aplicação tópica (Olejnik, Goscianska & Nowak, 2012).

O AH é altamente higroscópico e cada unidade de ácido glucurônico contém um grupo carboxílico, dando caráter polianiónico ao pH fisiológico. Portanto, na presença de água, moléculas de ácido hialurônico podem se expandir em volume (1000 vezes) e formar uma rede estabilizada por ligações de hidrogênio. Uma molécula de AH pode ligar-se a aproximadamente 250 moléculas de água (1g de HA retém 6l de água). Essa sua capacidade de combinar a água contribui para suas propriedades viscoelásticas, porém seu mecanismo ainda não foi totalmente esclarecido (Olejnik, Goscianska & Nowak, 2012).

O AH foi isolado pela primeira vez em 1934 por Meyer e seu assistente John Palmer a partir do humor vítreo bovino. Kendall e colaboradores em 1937 observaram semelhança entre um polissacarídeo da cápsula de bactérias do gênero *Streptococcus*, dando início assim ao estudo do AH de origem microbiana. Em 1949, foi isolado pela primeira vez da crista de galo por extração feita com acetato de sódio (Pan, Vignoli, Baldo & Celligoi, 2013).

Somente em 1950 Meyer e seus assistentes determinaram a estrutura do AH e suas propriedades. Atualmente, o HA é produzido usando o método da biotecnologia envolvendo o cultivo do microrganismo *Streptococcus zooepidemicu* (Pan *et al.*, 2013).

Na membrana plasmática dos fibroblastos da derme, o AH é sintetizado e em seguida pelos queratinócitos da epiderme. Na medida em que é produzido, é liberado para fora da célula por exocitose. Por sua consistência gelatinosa e densa, o ácido hialurônico age preenchendo os espaços, absorvendo choques, proporcionando estabilização e colaborando com as propriedades elásticas da pele (Agostini & Silva 2010).

Muito utilizado na área estética, o AH é objeto de estudo desde os anos 80, tendo demonstrado seus benefícios sobre a pele em diversos estudos (Oliveira, 2009). Incorporado a cremes ou géis, o ácido hialurônico é utilizado na forma de seus sais (sódio ou potássio), formulado em preparações para o rosto, pescoço, olhos e cuidados para o corpo, como em produtos para tratamento da celulite. Estes apresentam maior estabilidade estrutural que o AH (Olejnik, Goscianska & Nowak, 2012).

A concentração de uso do pó incorporado a produtos cosméticos é de 0,05 a 1%, mas na forma de solução, a faixa de concentração é de 1% a 5%. O sal precipita em presença de proteínas e tensoativos catiônicos e é incompatível com colágeno hidrolisado, elastina hidrolisada e queratina hidrolisada. O pH final das formulações deve ficar em pH 5,5 – 7,5, não deve ser aquecido a temperaturas acima de 80°C e o acondicionamento deve ser em recipientes herméticos, ao abrigo de calor, luz e umidade (Brown & Jones, 2005; Costa, 2010; Batistuzzo, Itaya & Eto, 2011).

O AH é uma das moléculas mais higroscópicas da natureza. Quando hidratado, pode conter cerca de 1000 vezes o seu tamanho em moléculas de água. Dessa forma, apresenta efeito relevante ao nível da pele pela capacidade hidratante, que auxilia a manter ou recuperar a elasticidade. Exibe também efeito antioxidante, pois funciona como agente sequestrante de radicais livres, o que aumenta a proteção da pele em relação à radiação ultravioleta (UV) e contribui para aumentar a capacidade de reparação da pele (Agostini & Silva, 2010; Chen, Gupta, Anselmo, Muraski, & Mitragotri, 2014; Guillaumie, Malle, Schwach-Abdellaoui & Beck, 2006).

Os resultados de um estudo indicaram que todas as formulações de ácido hialurônico a 0,1% levaram a uma melhoria significativa na hidratação e elasticidade da pele. O objetivo do experimento foi comparar e contrastar a eficácia da aplicação tópica de formulações de ácido hialurônico de diferentes

pesos moleculares (50, 130, 300, 800 e 2000 kilodaltons, respectivamente). Uma amostra de 76 mulheres entre 30 e 60 anos de idade foi convidada a aplicar uma das formulações duas vezes ao dia na região periorcular. A aplicação de HA de baixo peso molecular foi associada a uma redução significativa da profundidade da ruga, o que pode ser devido à melhor capacidade de penetração da forma de baixo peso molecular em comparação à de alto peso molecular (Pavicic *et al.*, 2011).

A aplicação do ácido hialurônico com alto peso molecular também é benéfica. O AH é capaz de formar um filme na superfície da pele, protegendo o estrato córneo. O filme dificulta a perda transepidermal de água, hidratando a epiderme. Em formulações cosméticas, funciona como umectante, o que significa que o AH extrai água para a pele e aumenta o teor de água da epiderme (Olejnik, Goscianska & Nowak, 2012).

Assim, a aplicação tópica de um hidratante contendo AH favorece um tratamento eficaz no combate à desidratação cutânea e na prevenção do envelhecimento, que está diretamente ligado com a sua capacidade de retenção da água e propriedades hidratantes. Além disso, efeitos adversos provocados por esta substância em aplicações tópicas são praticamente inexistentes (Agostini & Silva, 2010; Lee *et al.* 2015; Stern & Maibach, 2008).

### **3 MATERIAIS E MÉTODO**

Esse estudo teve início com a seleção dos agentes para veiculação dos ativos. Foi escolhido o Aristoflex AVC®, um co-polímero do ácido sulfonicoacrilóildimetiltaurato e vinilpirrolidona neutralizado, um potente formador de gel em soluções aquosas. Conforme estudo, apresenta boas características físicas e mecânicas e constitui uma base dermatológica mais eficiente para a incorporação do AH (Oliveira, 2009; Kulkamp-Guerreiro *et al.*, 2012).

Os géis Aristoflex AVC® possuem carga aniônica e apresentam excelentes características de estabilidade para uma faixa de pH entre 4 e 9. São transparentes e incolores, conferindo uma agradável sensação à pele, sem o toque pegajoso dos polímeros tradicionais (Oliveira, 2009).

Devido às suas propriedades que recuperam a elasticidade, turgor e umidade da pele, o ácido hialurônico foi escolhido como ativo. Foram selecionados o fenoxietanol e metil isotiazolinona como agente conservante e o ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) como agente quelante, levando em consideração a compatibilidade e estabilidade em relação ao ativo.

Na segunda etapa foi feita a manipulação da formulação no Laboratório de Farmácia da Faculdade de Patos de Minas em Patos de Minas, Minas Gerais. Foram usados os equipamentos e vidrarias descritos na tabela 1.

As descrições quantitativas e qualitativas dos componentes da formulação estão descritos na Tabela 2. A formulação foi preparada de acordo com técnica usual.

**Tabela 1 Equipamentos, Vidrarias e materiais utilizados na manipulação das formulações**

<b>Equipamentos</b>	<b>Vidrarias</b>	<b>Materiais</b>
Balança semi-analítica	Pão duro	Embalagem
Chapa aquecedora	Gral e pistilo	
Termômetro	Espátulas	
	Béquer	
	Pipeta pasteur	
	Vidro de Relógio	
	Bastão de vidro	

**Tabela 2 Descrição qualitativa e quantitativa dos componentes das formulações**

<b>Formulação</b>	<b>(%)</b>
Acido Hialurônico	1
Aristoflex AVC®	1,5
EDTA	0,1
Fenoxietanol e metil isotiazolinona ( <i>blend</i> )	0,05
Água	Qsp 100

Todos os componentes da formulação foram pesados em balança semi-analítica, com o auxílio de espátulas de inox e vidros de relógio. A água e o EDTA foram transferidos para um béquer e aquecidos em chapa aquecedora, até a completa solubilização do EDTA, com controle de temperatura de forma que não ultrapassasse os 70°C. Ao término da solubilização, a solução foi retirada do aquecimento e, após resfriamento, foi feita a dispersão do Arsitoflex AVC® com agitação constante por alguns minutos. Em seguida foi incorporado o ácido hialurônico e o blend de conservante.

Essa formulação foi envasada em embalagem com massagedor vibratório, para a avaliação preliminar da estabilidade físico-química.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos parâmetros físico-químicos foi realizada no Laboratório de Controle de Qualidade da faculdade Newton Paiva (Belo Horizonte), no 1º e no 8º dia após a manipulação (Tabela 3).

**Tabela 3 – Parâmetros físico-químicos avaliados**

<b>PARÂMETROS</b>	<b>1º dia</b>	<b>8º dia</b>
Aspecto	Homogêneo, transparente	Homogêneo, transparente
Cor	Incolor a levemente amarelado, brilhante	Incolor a levemente amarelado, brilhante
Odor	Sem odor	Sem odor
Viscosidade	86000 cps	81000 cps
Ph	6,5	6,3
Densidade	1,05 g/cm <sup>3</sup>	0,97g/cm <sup>3</sup>

## Aspecto

O aspecto deve ser analisado para verificação de sinais macroscópicos de instabilidade. A ocorrência de separação de fases, de precipitação, de turvação, é indicativo de instabilidade de amostra. O aspecto pode ser descrito como gel, fluido, viscoso, volátil, homogêneo, heterogêneo, transparente, opaco e leitoso. A amostra pode ser descrita como normal, sem alteração; levemente separada, precipitada, turva; separada, precipitada, turva (Issac. *et al.*, 2008).

## Cor

A análise de cor é feita pela comparação visual, sob condições de luz branca. A comparação visual da cor da amostra ensaiada com a cor do padrão foi realizada com cerca de 5g da amostra acondicionados em frascos iguais. A fonte de luz empregada foi a luz branca natural. A amostra pode ser classificada em relação à cor em: normal, sem alteração; levemente modificada; modificada; intensamente modificada (Issac. *et al.*, 2008).

## Odor

Também foi realizada pela comparação ao odor do padrão, através do olfato. A amostra pode ser classificada em: normal sem alteração; levemente modificado; modificado; intensamente modificado (Issac. *et al.*, 2008).

## Viscosidade

Foi utilizado viscosímetro da marca Brookfield, utilizando spindle nº 6 e 7, velocidade de rotação variando de 10 em 10 até 100 rpm. O ensaio foi determinado em triplicata e o resultado expresso em cps (centipoise).

## PH



A determinação do pH na amostra foi realizada em amostra dispersa em água destilada isenta de dióxido de carbono (10%, m/v), a 25°C, em potenciômetro (Digimed modelo DM-20) previamente calibrado.

A primeira determinação fornece valor variável, havendo necessidade de proceder novas leituras. Os valores encontrados posteriormente não deverão variar mais do que 0,05 de unidade em três leituras sucessivas (Brasil, 2010). O resultado correspondeu à média de três determinações.

## Densidade

A análise de densidade foi feita através do picnômetro de vidro em temperatura a 20°C conforme Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2010). O resultado correspondeu a media de três determinações.

A formulação manteve-se estável durante todo o período de análise e não apresentou mudanças significativas em nenhum dos parâmetros analisados do 1º ao 8º dia. Apresentou boa viscosidade, aspecto homogêneo, transparente, brilhante, sem toque pegajoso. O pH obtido variou de 6,3 a 6,5, a viscosidade de 81000 centipois e (cps) a 86000 cps e a densidade de 0,95 a 1,05 g/cm<sup>3</sup>. Mostrou ainda boa performance em relação à embalagem massageadora vibratória (Figura 2).

**Figura 2 - Embalagem massageadora vibratória**



Uma formulação muito fluida com a vibração do massagedor pode escorrer, influenciando na adequada aplicação do produto no local desejado, enquanto que uma viscosidade muito alta pode afetar o tempo de absorção do gel, aumentando o tempo necessário de utilização do massagedor.

A vibração do massagedor estimula a circulação e ajuda na absorção cutânea e na eficácia do produto (Vepakum, n.d.).

Assim, foi possível direcionar a escolha da formulação para a continuidade dos testes de estabilidade e efetividade, aceitação do consumidor, bem como de eficiência da embalagem.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As propriedades do AH desde os anos 80 vêm sendo demonstradas em estudos o seu elevado valor na área cosmética, oferecendo estrutura, sustentação e hidratação cutânea em razão de suas características higroscópicas.

O AH tem sido amplamente utilizado em produtos com apelo hidratante e atividade antienvhecimento, aliado ao fato de ser bem tolerado, o que significa um risco quase inexistente de efeitos adversos.

A formulação final apresentou consistência ideal para que a parte vibratória da embalagem promovesse uma massagem no local de ação sem que o produto escorresse. Em termos de análise físico-química, a formulação não apresentou alterações no 1º e nem no 8º dia após a manipulação, sendo assim a formulação de escolha para realização de estudos sequenciais de estabilidade para determinação do prazo de validade, análise de eficácia e aceitabilidade.

## **REFERÊNCIAS**

Abihpec, (2016). Panorama do Setor Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos, *ABIHPEC – Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos*. [acesso em 30 de nov de 2016]. Disponível em: [www.abihpec.org.br](http://www.abihpec.org.br).

Agostini, T., & Silva, D. (2010). Ácido Hialurônico: Princípio ativo de produtos cosméticos. Recuperado em 15 de outubro, 2016, de <http://siaibib01.univali.br/pdf/Tatiane%20Agostini.pdf>.

Batistela, M.A., Chorilli, M., Leonardi, G.R. (2007) Abordagens no estudo do envelhecimento cutâneo em diferentes etnias. *Rev. Bras. Farm.* 88(2): 59-62.

Batistuzzo, J., Itaya, M. & Eto, Y. (2011). *Formulário Médico Farmacêutico*. São Paulo, Pharmabooks.4 ed.

Brasil. (2010). Farmacopeia Brasileira. Brasília: *Agência Nacional de Vigilância Sanitária*; 5ed. 546 p.

Brown, M.B. & Jones, S.A. (2005) Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 19(3): 308-18.

Chen, M., Gupta, V., Anselmo, A. C., Muraski, J. A., & Mitragotri, S. (2014). Topical Delivery of Hyaluronic Acid into Skin using SPACE-peptide Carriers. *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*, 173, 67–74. .

Clepf, S., Martinelli, D. P. C., & Campos, P. M. B. G. M. (2015). Visão sistêmica no desenvolvimento de produtos cosméticos. *CPMark - Caderno Profissional de Marketing*, (3): 36 – 47.

Costa, L. C. O. (2010). Acido Hialuronico Pó (Há Powder). Recuperado em 15 de maio, 2017, de <http://www.ativosdermatologicos.com.br/site/informe/mostra.php?id=52>

Couto, J. P. A., Nicolau, R. A. (2007). Estudo do envelhecimento da derme e epiderme: revisão bibliográfica. São José dos Campos; 2035 – 8. Recuperado em 16 de dezembro, 2016 de [http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC\\_2007/trabalhos/saude/epg/EPG00392\\_01O.pdf](http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2007/trabalhos/saude/epg/EPG00392_01O.pdf)

Deccache, D. S. (2006). *Formulação dermocosmética contendo DMAE glicolato e filtros solares: desenvolvimento de metodologia analítica, estudo de estabilidade e ensaio de biometria cutânea*. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. RJ. Brasil. Recuperado em 12 de dezembro, 2016, de <http://objdig.ufrj.br/59/teses/670780.pdf>

Ferreira, L. M., Gragnani, A., Furtado, F., Hochman, B. (2009). Control of the skin scarring response. 81(3): 623-29.

Garbugio, A. F. & Ferrari G.F. (2010). Os benefícios do Ácido Hialurônico no Envelhecimento Facial. *UNINGÁ Review*. 04(2). p. 25-36.

Gonçalves, K., & Lemgruber, K. (2016). Breve histórico sobre a velhice e instituições asilares no Brasil. *Psicologia E Saúde Em Debate*, 2(Supl. 1), 21-23.

Guillaumie, F., Malle, B. M., Schwach-abdellaoui, K., Beck, T. (2006). A new sodium hyaluronate for skin moisturization and antiaging. *Cosmetics & Toiletries*, 121, 51-8.

Guirro, E., & Guirro, R. R. J. (2010). *Fisioterapia dermatofuncional: fundamentos, recursos, patologias*. Barueri: Manole.

Harris, M. I. N. C. (2016). *Pele do nascimento à maturidade*. São Paulo: Editora Senac São Paulo.

Issac, V.L.B., Cefali, L.C., Chiari, B.G., Oliveira, C.C.L.G., Salgado, H.R.N., Correa, M.A. (2008). Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. *Ver. Cienc. Farm. Básica*, 29(1): 81-96.

Junqueira, L. C., & Carneiro, J. (2013). *Histologia básica: texto e atlas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 12ed.

Kede, M. P. V., & Sabatovich, O. (2015). *Dermatologia estética*. São Paulo: Atheneu. 3ed.

Külkamp-Guerreiro, I.C., Terroso, T.F., Assumpção, E.R., Berlitz, S.J., Contri, R.V., Pohlmann, A.R., Guterres, S.S. (2012). Development and stability of innovative semisolid formulations containing nanoencapsulated lipoic acid for topical use. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 12(10):7723-32.

Lee, H., Oh, I.Y., Koo, K.T., Suk, J.M., Jung, S.W., Park, J.O., Kim, B.J., Choi, Y.M. (2015). Improvement in skin wrinkles using a preparation containing human growth factors and hyaluronic acid serum. *J Cosmet Laser Ther*, 17(1): 20-3.

Leonel, C. (2015). Pitanguy revela os melhores tratamentos para rugas e peles envelhecidas: as técnicas mais avançadas para atenuar os efeitos do tempo no rosto. Recuperado em 25 de maio, 2017 de <http://www.medicinamitoseverdades.com.br/blog/pitanguy-revela-os-melhores-tratamentos-para-rugas-e-peles-envelhecidas>

Montagner, S., Costa, A. (2009). Molecular básico photoaging. *An Bras Dermatol*, 84, 263– 9.

Naylor, E. C., Watson, R. E., Sherratt, M. J. (2011). Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas*, 69(3):249-56

Olejnik, A., Goscińska, J. & Nowak, I. (2012). Significance of hyaluronic acid in cosmetic industry and aesthetic medicine. *Chemik*, 66(2): 129-35.

Oliveira, A. Z. M. (2009). Desenvolvimento de formulações cosméticas com ácido hialurônico. Dissertação de Mestrado em Tecnologia Farmacêutica. Universidade do Porto, Portugal. Recuperado em 16 de dezembro, 2017, em <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/44681/2/DISSERTA%C3%83O.pdf>

Oriá, R. B., Ferreira, F.V.A., Santana, É. N., Fernandes, M. R., Brito, G. A. C. (2003). Estudo das alterações relacionadas com a idade na pele humana, utilizando métodos de histo-morfometria e autofluorescência. *An Bras Dermatol.*, 78(4): 425-34.

Pan, N. C., Vignoli, J. A., Baldo, C., Celligoi, M. A. P. C. (2013). Ácido hialurônico: características, produção microbiana e aplicações industriais. *BBR – Biochemistry and Biotechnology Reports*, 2(4):42-58.

Pandolfo, M. (2011). O processo de envelhecimento. *Personalité*, 14(71), 102-114.

Pavicic, T., Gauglitz, G.G., Lersch, P., Schwach-Abdellaoui, K., Malle, B., Korting, H.C., Farwick, M. (2011). Efficacy of Cream-Based Novel . *Journal of Drugs Dermatology*, 10(9), 990-1000.

Pinto, L. L. O., Mejia, D. P. M. (2017). “Envelhecimento Cutâneo Facial: Radiofrequência, carboxiterapia, correntes de média frequência, como recursos eletroterapêuticos em fisioterapia dermato – funcional na reabilitação da pele – resumo de literatura” Pós Graduação em Fisioterapia Dermato Funcional – Faculdades Ávila. Goiânia, 15 p. Recuperado em 16 de janeiro, 2017, de [http://portalbiocursos.com.br/ohs/data/docs/14/13\\_-\\_Envelhecimento\\_CutYneo\\_Facial\\_RadiofreqYncia\\_carboxiterapia\\_correntes\\_de\\_mYdia\\_frequYncia.pdf](http://portalbiocursos.com.br/ohs/data/docs/14/13_-_Envelhecimento_CutYneo_Facial_RadiofreqYncia_carboxiterapia_correntes_de_mYdia_frequYncia.pdf)

Ribeiro, C. J. (2010). *Cosmetologia aplicada a dermoestética*. São Paulo: Pharmabooks.

Rozenfeld, H., Forcellini, F. A., Amaral, D. C., Toledo, J. C., Silva, S. L., Alliprandini, D. H., Scalice, R. K. (2006). *Gestão de desenvolvimento de produtos: uma referência para a melhoria do processo*. Saraiva, São Paulo.

Ruivo, A. P. (2014). *Envelhecimento cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação*. Dissertação (Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto. 112. Recuperado em 15 de novembro, 2016, de [http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4413/1/PPG\\_21481.pdf](http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4413/1/PPG_21481.pdf).

Salles, A. G., Remigio, A. F. N., Saito, O. C., Camargo, C. P., Zacchi, V. B., Saito, P. L., Ferreira, C.M. (2009). Avaliação da durabilidade de preenchimento de ácido Hialurônico com ultra. *Arq Cat Med*. 2009;38(supl 1):281-3.

Santos, M. P. (2007). O papel das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. Rio Grande do Sul. Recuperado em 15 de maio, 2017 de <http://bibliodigital.unijui.edu.br:8080/xmlui/handle/123456789/1571>

Souza, V. M. & Antunes, J. A. . (2006). Ativos dermatológicos: guia de ativos dermatológicos utilizados da farmácia de manipulação para médicos e farmacêuticos. São Paulo: *Pharmabooks*. 4ed.

Silverthorn, D. U. (2010). *Fisiologia humana – Uma abordagem integrada*. Porto Alegre: Artmed. 5ed.

Stern, R., Maibach, H.I.(2008). Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. *Clin Dermatol.*, 26: 106-22.

Tadini, K. A., Campos, P. M. B., Gianeti, M. D. (2008). *Efficacy of dermocosmetic formulation containing dimethylaminoethanol (DMAE) and acetyl hexapeptid-3*. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. SP. Brasil. Recuperado em 15 novembro, 2016, de <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-30092009-185011/en.php>

Vepakum (n.d.). Pote Creme Spa Tech. Recuperado em 05 de novembro, 2016, de <http://www.vepakum.com.br/Produto?linha=potecremespatech>

Viana, A., & Junior, G. (2017). Qualidade de vida em idosos praticantes de atividades físicas. *Psicologia E Saúde Em Debate*, 3(1), 87-98.