

Desenvolvimento de formulações contendo diferentes concentrações de digluconato de clorexidina e avaliação da estabilidade preliminar das formulações

Development of formulations containing different concentrations chlorhexidine digluconate and preliminary evaluation of stability of formulations

Cangussú I.M.¹, Vasconcelos T.Y.L.², Medeiros D.P.F.³, Mesquita R.J.M.³, Marques F.V.B.S.⁴, Saraiva R.L.V.¹, Nascimento A. A.⁵

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

RESUMO

A lavagem das mãos utilizando sabonetes degermantes é primordial para diminuição do risco de infecções e desse modo, o ideal é o emprego de sabonetes líquidos anti-sépticos. A solução de digluconato de clorexidina em concentrações baixas atua como agente bacteriostático, e em concentrações mais elevadas atua como agente bactericida. Este estudo teve como objetivo analisar formulações de sabonete líquido contendo diferentes concentrações de digluconato de clorexidina e analisar qual das formulações apresenta estabilidade adequada. Foram produzidas três formulações de sabonetes com clorexidina (3%, 4% e 6%). Após o preparo das formulações, as amostras foram submetidas ao teste de centrifugação, de estresse térmico e a determinação do pH. Das três amostras analisadas, apenas uma apresentou sinal de instabilidade nos dois testes. O estudo de estabilidade preliminar possibilitou identificar as formulações contendo clorexidina que apresentaram estabilidade adequada pra este tipo de formulações. As formulações contendo contendo 4% e 6% de digluconato de clorexidina foram as que apresentaram estabilidade adequada. A formulação contendo 3% de digluconato de clorexidina apresentou separação de fases, sendo considerada inadequada.

Palavras-chave: Clorexidina, Estabilidade de cosméticos, Estudo de estabilidade preliminar, Sabões.

ABSTRACT

Hand washing using soap degerming is essential to reduce the risk of infections and thus, the ideal is the use of antiseptic liquid soaps. The chlorhexidine digluconate solution at low concentrations acts as bacteriostatic agent, and at higher concentrations acts as a bactericidal agent. This study aimed to analyze liquid soap formulations containing different concentrations of chlorhexidine gluconate and analyze which of the formulations has adequate stability. Three liquid soap formulations were produced containing different chlorhexidine concentrations (3%, 4% and 6%). After preparation of the formulations, samples were subjected to centrifugation test, thermal stress test and pH determination. Of the three samples analyzed, only one showed instability signal in centrifugation test. The study of preliminary stability identified the formulations containing chlorhexidine that showed adequate stability for this type of formulations. Formulations containing containing 4% and 6% chlorhexidine gluconate showed adequate stability. The formulation containing 3% chlorhexidine digluconate showed phase separation, is considered inadequate.

Keywords: Chlorhexidine, Cosmetic stability, Preliminar stability study, Soaps.

¹ Aluno de graduação do curso de Farmácia das Faculdades INTA, Sobral, Ceará, Brazil.

² Aluno de pós-graduação do curso de Farmácia-Clínica e Cuidados Farmacêuticos, Sobral, Ceará, Brazil.

³ Docente do curso de Farmácia das Faculdades INTA, Sobral, Ceará, Brazil.

⁴ Química, Técnica de Laboratório da Farmácia-Escola das Faculdades INTA, Sobral, Ceará, Brazil.

⁵ Responsável Técnico da Farmácia-Escola das Faculdades INTA, Sobral, Ceará, Brazil.

Autor para correspondência: T. Y. L. Vasconcelos. Rua Humberto Lopes 729, 62020-395, Sobral, Ceará, Brazil.

Submetido/Submitted: 01 abril 2016 | Aceite/Accepted: 17 abril 2016

INTRODUÇÃO

A lavagem das mãos utilizando sabonetes degermantes é primordial para diminuição do risco de infecções e desse modo, o ideal é o emprego de sabonetes líquidos anti-sépticos. É comum a utilização de sabonetes líquidos anti-sépticos antes de cirurgias. Entre as formulações mais utilizadas estão os sabonetes contendo clorexidina a 2%^{1,2}.

Os sabonetes líquidos são produtos que estão ganhando grande valorização pelo consumidor em função da melhor fixação do perfume e atributos como hidratação e suavidade à pele. São produtos que apresentação composição muito semelhante a dos xampus, apresentando apenas algumas diferenças, como por exemplo, na quantidade de espuma e na suavidade. Essas características são extremamente valorizadas, pois faz com que o teor de ativo e agentes de condicionamento sejam adicionados em maior concentração. Os sabonetes líquidos podem ser direcionados para higiene corporal, facial (principalmente para peles oleosas ou jovens) e higiene das mãos³.

A formulação dos sabonetes líquidos geralmente é constituída por um tensoativo como, por exemplo, o lauril éter sulfato de sódio e tensoativos como cocoamido propil betaína, nas quais são utilizados para garantir a estabilidade da espuma e aumentar a viscosidade dos sabonetes líquidos. Também fazem parte da composição desses produtos matérias-primas espessantes, preservantes, sequestrantes, princípios ativos e fragrância⁴.

Os doadores de viscosidade auxiliam no espessamento, já que para o

consumidor, essa propriedade se relaciona com a qualidade do produto. A adição de cloreto de sódio (NaCl) é um dos métodos mais comuns para aumentar a viscosidade em formulações de sabonetes líquidos. Porém devido ao fato da clorexidina ser incompatível com ânions, é desaconselhável incluir NaCl nesse tipo de formulação adicionada de clorexidina. Desta forma, deve ser encontrada outra maneira para espessar o sabonete líquido, uma alternativa é a hidroxietilcelulose (HEC), que possui características não iônicas e é compatível com a formulação⁵.

A clorexidina, por ser uma base que possui caráter catiônico, não traz resultados satisfatórios quando utilizadas juntamente com tensoativos aniônicos. Os tensoativos indicados para formulações com clorexidina são os não iônicos e os anfóteros, como por exemplo, a dietanolamida de ácidos graxos de côco e a cocoamidopropil betaína⁶.

A solução de digluconato de clorexidina em concentrações baixas atua como agente bacteriostático, e em concentrações mais elevadas atua como agente bactericida. Além disso, a clorexidina também podem inibir a adesão bacteriana às superfícies através de uma competição com o cálcio⁷.

A utilização de clorexidina para a higienização das mãos é seguro e a absorção pela pele é muito pequena, senão nula. Geralmente, gluconato de clorexidina a concentração da solução varia de 0,02 a 5% e podem ser empregues com diversas finalidades. A utilização de clorexidina é bastante ampla e pode ser empregada para limpeza de superfícies, equipamentos e roupas em hospitais.

Também é utilizado para anti-sepsia da pele, mãos e membranas mucosas, para tratamento de feridas e queimaduras^{2,8,9}. A adição de ativos em cosméticos tende a ocasionar problemas de instabilidade, devido à incompatibilidade físico-química, ou até mesmo a oxidação que ocorre no período de armazenamento. Esses são fatores que limitam a incorporação de ativos em formulações cosméticas¹⁰.

O desenvolvimento de uma fórmula adequada de sabonete líquido como veículo para a clorexidina exige o estudo aprofundado sobre os componentes compatíveis para que o ativo seja preservado, se faz necessário também a realização de testes de estabilidade¹¹.

Para realizar a triagem das formulações cosméticas, propõe-se alguns testes de estabilidade preliminar logo após a produção. As amostras das formulações devem ser submetidas ao teste de centrifugação e ao teste do estresse térmico, esses testes irão avaliar se as amostras tiveram alguma instabilidade, ou seja, separação de fases. Se ela permanecer homogênea, está aprovada para os testes de estabilidade. Se tiver alguma alteração, essa formulação deve ser reformulada¹².

O teste de estabilidade preliminar pode ser considerado um teste de caráter auxiliar no desenvolvimento de produtos. O teste consiste em submeter a amostra a condições extremas de temperatura, com objetivo de acelerar possíveis processos de instabilidade, com finalidade de auxiliar na triagem de formulações¹³.

Diante disto, este estudo teve como objetivo desenvolver três formulações de sabonete líquido contendo diferentes

concentrações de digluconato de clorexidina (3%, 4% e 6%). Após o preparo das formulações as amostras foram submetidas ao teste de centrifugação, teste de estresse térmico e a determinação do pH.

METODOLOGIA

Preparo das formulações-teste

Foram preparadas alíquotas de 100 ml de três formulações-teste que apresentavam diferentes as concentrações de solução de clorexidina a 20%. As concentrações de todas as formulações é possível ser observada na Tabela 1.

Teste da Centrífuga (TC)

Foram pesados cerca de 10 g de cada uma das formulações-teste para realizar o teste de centrifugação, nas seguintes condições: velocidade de rotação de 3.000 rpm durante 30 minutos a temperatura ambiente¹⁴. Os testes foram realizados logo após o preparo das formulações.

Após o ensaio, as amostras das formulações-teste foram analisadas quanto ao aspecto e classificadas como: intensamente modificada (IM), modificada (M), levemente modificada (LM) e normal, sem alterações quanto ao aspecto (N)¹⁴.

Teste do Estress Térmico (TET)

Foram pesados aproximadamente 10g das formulações-teste em tubos de ensaio. As apenas as amostras das formulações que se mantiveram estáveis durante o Teste da Centrífuga foram submetidas ao teste do estresse térmico, em banho-maria termostatizado, no intervalo de temperatura controlada entre 40–80 °C, com progressão de 10°C a cada 30 minutos. As amostras

Tabela 1. Descrição qualitativa e quantitativa dos componentes das formulações propostas

Componentes	Formulações-teste (%)		
	F1	F2	F3
Dietanolamida de ácidos graxos de coco	5	5	5
Cocoamidopropilbetaína	5	5	5
Hidroxietilcelulose (HEC)	1	1	1
Solução de ácido cítrico a 20%	0,5	0,5	0,5
Glicerina	5	5	5
Metilparabeno	0,2	0,2	0,2
Solução de Clorexidina a 20%	15	20	30
Água purificada	68,5	63,5	53,3

foram analisadas ao término de 80 °C. Os testes foram realizados logo após o preparo das formulações¹⁵.

Ao fim do teste, as amostras foram avaliadas como modificadas (M) como normal (N), sem alterações quanto ao aspecto das amostras.

Avaliação do pH das formulações-Teste

A avaliação do pH das amostras foi realizado através de um potenciômetro previamente calibrado. Os eletrodos do potenciômetro foram imersos em suspensão diluída em água, contendo 10% da respectiva formulação-teste. Os testes foram realizados em triplicata¹⁶.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A centrifugação e o estresse térmico são testes realizados em condições extremas que podem fornecer indicações de instabilidade do produto, mostrando a necessidade ou não de modificações na sua composição das formulações¹³.

Teste da Centrífuga

As amostras foram avaliadas segundo parâmetros macroscópicos, como avaliação do aspecto. Os resultados obtidos no teste de centrifugação estão presentes na Tabela 2.

De todas as amostras testadas, uma amostra foi classificada como intensamente modificadas, ocorrendo separação de fases. Apenas as formulações F2 e F3 não apresentaram separação de fases, se comportando de maneira ideal para este teste, apresentando aspecto homogêneo e boa incorporação dos princípios ativos, o que sugere uma estabilidade adequada.

O comportamento de uma emulsão submetida à centrifugação depende da diferença de densidades entre as fases e também da resistência interfacial das fases. A não ocorrência de separação de fases não assegura sua estabilidade, somente indica que o produto pode ser submetido, sem

Tabela 2. Resultados da análise das amostras submetidas ao teste de centrifugação e teste do estresse térmico.

Teste da Centrífuga		
F1	F2	F3
IM	N	N
Teste do Estresse Térmico		
F1	F2	F3
-	N	N

necessidade de reformulação, aos testes de estabilidade¹³.

As amostras consideradas adequadas após o Teste da Centrífuga foram submetidas ao teste do Estresse Térmico e a Determinação do pH.

Teste do Estresse Térmico (TET)

Os resultados da análise das amostras das formulações que foram submetidas ao teste de estresse térmico pode ser observado na Tabela 2. As amostras submetidas ao teste de estresse térmico não apresentaram separação da fase.

O estresse térmico acelera o processo de degradação dos componentes da formulação. A não ocorrência de separação de fases deve ser indicativa de estabilidade do produto ensaiado¹³.

Determinação do pH

As amostras que não apresentaram separação de fases no Teste da Centrífuga

foram submetidos a determinação do pH e os resultados podem ser observados na Tabela 3.

O pH de formulações contendo clorexidina deve estar entre 5,0 e 7,0; pois em pH alcalino a atividade da clorexidina é reduzida, uma vez que acima do pH 8,0 pode ocasionar precipitação da clorexidina¹⁷. Desta forma, as duas emulsões apresentaram pH adequado para ação da clorexidina.

Os testes de estabilidade preliminar realizados, como o teste de centrífuga e o teste de estresse térmico, possibilitaram identificar sinais de instabilidade na maioria amostras submetidas aos testes. Os sinais de instabilidade foram identificados como separação de fases e formação de grumos. Apenas uma da formulações-teste foi considerada aprovada, não apresentando sinais de instabilidade.

De acordo com o Guia de Estabilidade

Tabela 3. Resultados da determinação do pH das amostras.

Formulações-teste	pH	Desvio Padrão	Coef. De Variação
Formulação 2 (4%)	5,430	± 0,099	0,018
Formulação 3 (6%)	5,413	± 0,030	0,005

de Produtos Cosméticos¹⁴, os estudos preliminares são os primeiros testes na sequência sugerida de estudos em produtos cosméticos que avaliam a estabilidade desses produtos. Os testes preliminares, também é conhecido como teste de triagem, fornecem informações sobre a estabilidade do produto no menor tempo possível. Para isso, amostras devem ser armazenadas em condições que acelerem as possíveis mudanças que podem ocorrer na formulação. Deve-se estar atento para essas condições não serem tão extremas que, em vez de acelerarem o envelhecimento, provoquem alterações que não ocorreriam no mercado. Para a garantia das características adequadas de conservação e armazenamento, é necessário atentar ao fato da clorexidina interagir com o vidro, promovendo sua precipitação. Motivo pelo qual deve ser armazenada em frascos plásticos do tipo PVC ou PET, na cor âmbar, para se manter protegida da luz, pois sofre fotodegradação, além da recomendação para conservação do produto a temperatura ambiente¹⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo de estabilidade preliminar realizados nas formulações com diferentes concentrações de digluconato de clorexidina possibilitou a identificação de quais formulações possui estabilidade adequada para o desenvolvimento do sabonete líquido contendo digluconato de clorexidina.

Os resultados mostraram-se adequados e satisfatórios no estudo de estabilidade para a formulação-teste F2 e F3, contendo respectivamente, 4% e 6% de digluconato de clorexidina. Essas

formulações não apresentaram sinais de instabilidade após os testes de centrifugação e estresse térmico, além de apresentar pH adequado para essas formulações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cyrillo MA. Manual sobre o uso de anti-sépticos. 2012. Disponível em:http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/assistenciafarmaceutica/anti_septicos.pdf
2. Atae AA. The use of 2% chlorhexidine gel and toothbrushing for oral hygiene of patients receiving mechanical ventilation: effects on ventilator-associated pneumonia. *Rev Bras Ter Intensive* 2014 26(4):438-440.
3. Ribeiro CJ. Cosmetologia aplicada a dermocosmética. 2a ed. São Paulo: Pharmabooks Editora, 2010.
4. Silva-Filho, E.A., Sena, G.L. 2008. Propriedades físico-químicas dos tensoativos em sabonetes líquidos. *Cosmet Toiletries*. 20(1):59-60.
5. Schueller R, Romanowski P. Iniciação à química cosmética. 1a ed. São Paulo: Tecnopress, 2002.
6. Bonacorsi C, Devienne KF, Raddi MSG. Citotoxicidade in vitro de soluções de digluconato de clorexidina preparadas em farmácias de manipulação. *Rev Ciênc. Farm.* 2000;21(1):125-32.
7. Sena NT, Gomes BP, Vianna ME, Berber VB, Zaia AA, Ferraz CC et al. In vitro antimicrobial activity of sodium hypochlorite and chlorhexidine against selected single-species biofilms. *Int Endod J.* 2006;39(11):878-85.
8. Ilango P, Arulpari M, Medona M, Abirami T. Chlorhexidine: a miracle chemical. *Int J Cur Res Rev*

2013;5(18):26-34.

9. Hortense SR, Carvalho ES, Carvalho FS, Silva RPR, Bastos JRM, Bastos RS. Uso da clorexidina como agente preventivo e terapêutico na Odontologia. *Rev Odontol Univ Cid São Paulo*. 2010;22(2):178-84.

10. Campos PM, Júnior FBC, Andrade JP, Gaspar LR. Efficacy of cosmetic formulations containing dispersion of liposome with magnesium ascorbyl phosphate, alpha-lipoic acid and kinetin. *Photochem Photobiol*. 2012;88(3):748-52.

11. Higioka AS, Barroto ILM. Desenvolvimento e controle físico-químico de sabonete líquido com digluconato de clorexidina. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2013;34(4):537-543.

12. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos. Brasília. 2008.

13. Isaac VLB, Cefali BG, Oliveira CCLG, Salgado HRN, Correa MA. Protocolo para ensaios físico-químicos

de estabilidade de fitocosméticos. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2008;29(1):81-95.

14. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2004. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA.

15. Baby AR, Haroutiounian-Filho CA, Sarruf FD, Tavante-Junior CR, Pinto CASO, Zague V, Arêas EPG et al. Estabilidade e estudo de penetração cutânea in vitro da rutina veiculada em uma emulsão cosmetic através de um modelo de biomembrana alternativo. *Rev Bras Cienc Farm*. 2008;44(2):233-48.

16. Brasil. Farmacopéia Brasileira. 5. ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010.

17. Weller PJ. Chlorhexidine. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Owen, SC. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5.ed. London: Pharmaceutical Press, 2005.

18. Cavalcanti LC. Incompatibilidades farmacotécnicas na farmácia magistral. 1a ed. São Paulo: Phamabooks. 2006.