



Desenvolvimento e controle físico-químico de sabonete líquido com digluconato de clorexidina.

Angela Somavilla Higioka¹; Ionete Lúcia Milani Barzotto^{2,*}

¹Farmacêutica Hospital Universitário UFSC

²Farmacêutica e docente do curso de Farmácia da UNIOESTE

RESUMO

A pele e as mucosas constituem defesa natural do corpo frente à invasão de microrganismos, que podem estar presentes na superfície cutânea constituindo a biota normal de defesa ou contaminante. Para remoção desses últimos, se faz necessário o uso de substâncias antissépticas, que combinadas com a lavagem simples, conferem descontaminação eficiente da pele. As farmácias de manipulação já estão aptas para desenvolver veículos de bom sensorial, e a eles incorporar os mais diversos ativos. Com a realização desse trabalho objetivou-se desenvolver um de sabonete líquido, com um ativo já comprovadamente eficaz na assepsia das mãos, a clorexidina. Foram elaboradas duas fórmulas levando-se em consideração as incompatibilidades usuais da clorexidina com produtos de características aniônicas. Optou-se, então, por tensoativos com características não iônicas e pelo gel de hidroxietilcelulose. Posteriormente, as formulações foram submetidas a estudos de estabilidade físico-químicos: densidade, viscosidade, pH, características organolépticas (aspecto, cor e odor). Em seguida as amostras foram mantidas em geladeira ($-5^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$), estufa ($45^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$) e em temperatura ambiente ($25^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$). As formulações apresentaram alterações somente quando submetidas à temperatura elevada.

Palavras-chave: Sabonete líquido. Digluconato de clorexidina. Estabilidade físico-química.

INTRODUÇÃO

A pele e as mucosas constituem uma defesa local do corpo à invasão de microrganismos, no entanto, a presença da mistura de sebo nativo e de resíduos ceratínicos, a uma temperatura mais elevada, constitui um excelente meio para a proliferação de microrganismos que vivem na superfície cutânea, especialmente na camada córnea, e também no interior das glândulas sudoríparas, sebáceas e folículos pilosos (Rodrigues et al., 1997). Assim, a pele normal do

ser humano é colonizada por bactérias e fungos, sendo que possui diferentes áreas do corpo, as quais tem concentração de bactérias variáveis por centímetro quadrado (Anvisa, 2007b).

As espécies encontradas nas mãos são classificadas em dois grupos, a microbiota transitória e residente (Custódio, 2009; Anvisa, 2007b). A microbiota transitória adere fracamente à pele por contato e encontra-se mais superficialmente, representa contaminantes ambientais recentes, que sobrevivem por curtos períodos na pele e são considerados como não colonizantes; entre elas, estão *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella sp.* (Anvisa, 2007b; Bucalem & Wei, 2012). Estes agentes são passíveis de remoção pela higienização simples das mãos, com água e sabonete, por meio de fricção mecânica (Anvisa, 2007b).

Por outro lado, a microbiota residente está aderida às camadas mais profundas da pele (Anvisa, 2007b). As bactérias que compõem esta microbiota como *Staphylococcus coagulase negativa*, *Corynebacterium sp.*, *Propionibacterium sp.*, *Acinetobacter sp.*, e certos membros do grupo *Klebsiella-Enterobacter*, estendem-se por toda a pele e não podem ser totalmente removidas pela simples lavagem, requerendo o uso de soluções com propriedades antimicrobianas (Couto et al., 1999; Silva et al, 2000; Bucalem & Wei, 2012). Assim, a higienização das mãos dos profissionais de saúde e a limpeza e a desinfecção de superfícies são fundamentais para a prevenção e redução das infecções relacionadas à assistência (Farmacopeia Brasileira, 2010).

Denomina-se antissepsia às medidas propostas para inibir o crescimento ou destruir os microrganismos existentes nas camadas superficiais, microbiota transitória, ou nas camadas profundas, microbiota residente, da pele ou mucosa, por meio da aplicação de um germicida classificado como antisséptico (Rodrigues et al., 1997; Anvisa, 2007b). Esses produtos associam detergentes com antissépticos, e são indicados para a higienização antisséptica das mãos dos profissionais e para pele ou mucosa do paciente em áreas onde serão realizados procedimentos invasivos ou cirúrgicos (Oppermann & Pires, 2003; Anvisa, 2007b).

As preparações que podem ser utilizadas para antissepsia das mãos são soluções de iodopolvidona (PVPI a 10%) e digluconato de clorexidina a 4% (Brasil, 2012). Devem-se atender aos seguintes requisitos: amplo

espectro de ação antimicrobiana; ação rápida; efeito residual cumulativo; baixa ou nenhuma toxicidade; não possuir absorção sistêmica; não causar hipersensibilidade, ressecamento, manchas, irritação, corrosão ou fissuras; possuir odor agradável ou ausente; boa solubilidade; adequada estabilidade química para impedir sua decomposição por efeito da luz e calor; baixo custo e veiculação funcional em dispensadores ou embalagens de pronto uso (Anvisa, 2007b).

Apesar de existirem poucas evidências científicas, preconiza-se que as soluções de digluconato de clorexidina devam ser utilizadas em detrimento daquelas à base de PVPI (Casey, 2009). A clorexidina tem demonstrado resultados satisfatórios em relação a outros antissépticos como PVPI, álcool 70% e triclosan, inclusive devido à sua ação residual, em estudos comparativos de ação microbiológica de antissépticos empregados para lavagem das mãos (Silva et al., 2000; Magro-Filho et al., 2000).

Estrela e colaboradores (2003) determinaram a concentração inibitória mínima para clorexidina a 2% contra *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* e uma mistura desses microrganismos, com uma diluição seriada de 10. Os resultados mostraram efetividade antimicrobiana para as soluções testadas.

Com o objetivo de avaliar a ação dos princípios ativos clorexidina, iodóforo e triclosan, como antissépticos *in vitro* e nas condições de uso da indústria, Litz e colaboradores (2007) submeteram três formulações comerciais ao teste de eficácia de desinfetantes e avaliação microbiológica em manipuladores de uma indústria frigorífica, a fim de verificar a redução da população microbiana das mãos a níveis aceitáveis. Os dados obtidos, *in vitro*, demonstraram que somente a clorexidina foi eficaz em 30 segundos frente aos microrganismos testados. Na avaliação microbiológica, os antissépticos testados reduziram as contagens iniciais de mesófilos aeróbios e *Staphylococcus* sp. A análise de variância apontou a superioridade da clorexidina tanto na redução da contagem de mesófilos aeróbios como de *Staphylococcus* sp. e não houve diferença estatística entre iodóforo e triclosan.

Ainda, quando empregada como agente degermante na técnica cirúrgica de lavagem das mãos, mostra ter um efeito imediato de 90,5% e um efeito residual de 93,8%, sendo a melhor opção para os profissionais sensíveis aos produtos derivados do iodo (Réus, 2002). A atividade antimicrobiana imediata é mais lenta em relação aos álcoois e por isso considerada de nível intermediário, entretanto, seu efeito residual de 6 a 8 horas por ter forte afinidade aos tecidos, torna-a o melhor dos antissépticos disponíveis (Rodrigues et al., 1997; Anvisa, 2007b). Em termos de rapidez no início de ação, a clorexidina apresenta atividade mais pronunciada do que o PVPI, e esta atividade persiste por mais tempo do que o PVPI. Outra grande vantagem da clorexidina, é que sua ação persiste mesmo em contato com matéria orgânica, como secreções purulentas, urina e sangue (Rodrigues et al., 1997).

Em estudo realizado por Magro-Filho (2000) foi avaliado o efeito imediato e residual da água e sabão, da clorexidina e do PVPI sobre o crescimento de *Staphylococcus* sp coletados das mãos de voluntários. A contagem microbiológica foi realizada antes da

degermação, após a degermação e uma hora após o uso de luvas. Seus resultados demonstram uma pequena vantagem da clorexidina sobre o PVPI, e uma ação visivelmente maior dos dois antissépticos frente à água e sabão comum.

Além disso, a clorexidina apresenta baixo potencial de toxicidade e irritabilidade, sendo seguro para uso em recém-nascidos, além de representar uma alternativa para pacientes alérgicos ao iodo e é pouco absorvida pela pele íntegra (Korolkovas, 1988). Não apresenta inconvenientes como coloração, ressecamento da pele e reações cutâneas nos locais onde são aplicados (Synder, 1994).

A natureza catiônica da clorexidina minimiza a absorção através da pele e das mucosas incluindo a do trato gastrointestinal. Logo, a toxicidade sistêmica da aplicação tópica não é relatada, e não há evidências de teratogenicidade em modelo animal (Lindhe et al., 1970).

A clorexidina é uma bisbiguanida catiônica com propriedades hidrofílicas e hidrofóbicas, pode se apresentar na forma de diversos sais, como o gluconato, digluconato, acetato e hidrocloreto, sendo que o digluconato é o mais indicado por ter maior solubilidade em água; e em pH fisiológico dissocia-se liberando o componente catiônico (Carranza & Newman, 1997; Tortora et al., 2000). A molécula catiônica da clorexidina é rapidamente adsorvida pela carga negativa da superfície das células bacterianas e esta adsorção é acompanhada por outras alterações citológicas que incluem alterações da permeabilidade das células e nas suas propriedades ópticas (Hugo & Longworth, 1964; Zanatta & Rösing, 2007).

Em dosagens elevadas, ela causa precipitação e coagulação das proteínas citoplasmáticas e morte bacteriana. Em doses mais baixas, a integridade da membrana celular é alterada, resultando num extravasamento dos componentes bacterianos de baixo peso molecular (Hugo & Longworth, 1964; Zanatta & Rösing, 2007).

No mercado está disponível normalmente nas concentrações de não menos que 19% (190 g/L) e não mais que 21% (210 g/L). Para a manipulação de formulações contendo essa solução, o farmacêutico deve estar atento à sua diluição, utilizando o fator de correção do ativo. Considerando que o digluconato de clorexidina, em média, está na concentração de 20%, seu fator de correção é igual a cinco (Appel & Reus, 2005).

Esse antisséptico é efetivo contra bactérias Gram-positivas e menos eficaz para bactérias Gram-negativas, como fungos e algumas espécies de *Proteus*. Possui atividade apenas para alguns tipos de vírus envelopados, entre eles vírus da hepatite, herpes simples, HIV, citomegalovírus, influenza e vírus sincicial respiratório. Para as micobactérias, a clorexidina apresenta mínima atividade; contra endósporos e cistos de protozoários a atividade é nula (British Pharmaceutical Codex, 1973; Neidle & Yagiela, 1991; Bonacorsi et al., 2000; Thomas et al., 2000; Tortora et al., 2000; Martindale, 2007; Anvisa, 2007b). A lavagem das mãos utilizando sabonetes degermantes é primordial para diminuição do risco de infecções e desse modo, o ideal é o emprego de sabões degermantes (associação de antisséptico a um detergente) de clorexidina 2% a 4% (Cyrillo, 2012).

O produto mais utilizado com a finalidade de limpar a pele é o sabão, cujas primeiras evidências datam de cerca de 2800 a. C. (Ribeiro, 2010). São constituídos por

sais de ácidos graxos de origem animal ou vegetal, com propriedades detergentes, resultantes da saponificação entre um produto alcalino com ácidos graxos superiores e seus glicerídeos. (Draelos, 1999; Peyrefitte et al., 1998; Hernandez & Merciel-Fresnel, 1999). Atualmente, algumas empresas têm abandonado o uso de material graxo derivado de fonte animal e dado lugar aos produtos de origem vegetal. Os sabonetes em barra podem ser elaborados principalmente a partir do sabão, e dependendo do tipo de tensoativo utilizado, obtêm-se vários tipos de sabonete, dentre eles os líquidos (Ribeiro, 2010).

A formulação mais comum encontrada nos sabonetes líquidos disponíveis no mercado é constituída por um tensoativo como, por exemplo, o lauril éter sulfato de sódio e co-tensoativos como cocoamidopropilbetaína os quais são usados para garantir a estabilidade da espuma, aumentar a viscosidade e reduzir o ponto de turvação (Silva-Filho & Sena, 2008). Hoje, em quase sua totalidade, os sabonetes líquidos são constituídos por misturas de tensoativos sintéticos ou derivados de produtos naturais (Ribeiro, 2010). Também fazem parte da sua composição matérias-primas espessantes, preservantes, sequestrantes, princípios ativos e fragrância (Consulcom, 2002).

Os sabonetes podem ainda conter outros aditivos, entre eles, os agentes antissépticos (Peyrefitte et al., 1998). Em razão aos avanços nas formulações, principalmente com a adição de ingredientes com função de proteção e hidratação da pele dentre outros benefícios, os sabonetes líquidos vêm aumentando seu consumo (Silva-Filho & Sena, 2008). É preferível o uso de sabonetes líquidos para lavagem das mãos e para servir de veículo para antissépticos, pois estes se mantêm em frascos fechados menos susceptíveis às contaminações, visto que já se cultivou microrganismos a partir de sabões em barra (Guimarães, 2001).

Os tensoativos são substâncias naturais ou sintéticas que modificam a tensão superficial e interfacial das moléculas, podendo ser classificados em aniônicos, catiônicos, não iônicos e anfotéricos, de acordo com seu comportamento em solução aquosa (Zago-Neto, 2012; Hernandez & Mercier-Fresnel, 1999; Silva-Filho & Sena, 2008). São responsáveis pela característica mais importante e desejada em um detergente, a capacidade de remoção das sujidades através da formação de micelas. A adição de sódio é comum em formulações de sabonetes líquidos e xampus, pois auxiliam na formação dessas micelas em meio aquoso o que confere maior viscosidade ao produto. Porém devido ao fato da clorexidina ser incompatível com ânions, é desaconselhável incluir NaCl (Cloreto de sódio) na formulação.

Desta forma, deve ser encontrada outra maneira para espessar o sabonete líquido, já que os tensoativos não iônicos sem adição de sal têm sua capacidade espessante reduzida. Uma alternativa é o polímero de hidroxietilcelulose (HEC), que possui características não iônicas compatíveis com a formulação, e em diferentes concentrações, proporcionam diferentes níveis de espessamento (Schueller & Romanowski, 2002; Consulcom, 2002). A HEC além de modificar a reologia das formulações, não é afetada pelo pH das soluções nem pela concentração de NaCl e também melhora as características da espuma (Schueller & Romanowski, 2002).

Vale ressaltar que a clorexidina, por ser uma base de caráter catiônico, quando utilizada juntamente com tensoativos aniônicos inorgânicos como sulfatos, carbonatos e fosfatos e orgânicos como os sabões, não traz resultados satisfatórios, podendo resultar em turvação, precipitação e perda do poder antisséptico. Os tensoativos indicados para formulações com digluconato de clorexidina são os não iônicos e, ou os anfóteros, como por exemplo, o lauril poliglicosídeo, a dietanolamida de ácidos graxos de côco e a cocoamidopropil betaína (British Pharmaceutical Codex, 1973; Bonacorsi et al., 2000; Martindale, 2007).

A estabilidade é definida como o tempo no qual um produto mantém, dentro dos limites especificados, e em todo o seu período de estocagem ou utilização, as mesmas propriedades e características que possuía no momento da sua fabricação (Vadas, 2004; Brasil, 2012). Depende de fatores relacionados ao próprio produto, chamados de fatores intrínsecos, como a composição da forma farmacêutica, as propriedades físico-químicas dos princípios ativos e excipientes, o pH, as impurezas presentes, o tipo e as propriedades dos materiais de embalagem e do processo empregado na sua obtenção. Vários fatores que podem interferir na estabilidade de preparações contendo clorexidina, entre eles pH, luz, presença de substâncias com caráter aniônico na composição e acondicionamento em recipientes inadequados (Weller, 2005). O impacto dos fatores extrínsecos na estabilidade pode ser minimizado com o uso de excipientes específicos, embalagens apropriadas e condições adequadas de armazenamento (Brasil, 2012).

O desenvolvimento de produtos com qualidade sensorial e boa estabilidade não deve partir somente de grandes indústrias cosméticas e farmacêuticas. As farmácias de manipulação devem estar aptas para manipular veículos de bom sensorial, e a eles incorporar os ativos prescritos nas receitas médicas (Costa et al., 2007). É de grande relevância para as farmácias de manipulação o estudo de alguns produtos eficazes, de sensorial agradável, custo reduzido e fácil produção, a fim de proporcionar ao cliente um melhor resultado, maior aderência ao tratamento e fidelização à farmácia. Portanto, objetiva-se desenvolver formulações de sabonete líquido com um ativo já comprovadamente eficaz na assepsia das mãos e realizar uma avaliação físico-química, para uma maior segurança quando da comercialização desses produtos nas farmácias.

MATERIAL E MÉTODOS

Materiais e Equipamentos

A substância química de referência utilizada foi o digluconato de clorexidina. Foram desenvolvidas duas formulações e, baseando-se nas incompatibilidades dos tensoativos usuais com a clorexidina, optou-se por tensoativos conhecidos por seu poder detergente e com características não iônicas. Para melhorar a viscosidade das formulações foi selecionado o gel de hidroxietilcelulose, com caráter não iônico, da mesma forma.

Todos os insumos utilizados no desenvolvimento das formulações são de grau farmacêutico e adquiridos em empresas brasileiras especializadas no ramo. São eles:

Digluconato de clorexidina (DEG); decilpoliglicosídeos (All Chemistry); dietanolamina do ácido graxo de coco (Mapric); hidroxietilcelulose (Via Farma); EDTA tetrassódico (DEG); **ácido cítrico** (DEG); cocoamidopropilbetaina (Vital química). A tabela 1 mostra as matérias-primas selecionadas para o desenvolvimento das fórmulas, a concentração (em %) e as funções dos componentes bem como seus nomes na INCI - *International Nomenclature of Cosmetic Ingredient*.

Tabela 1 Matérias-primas, concentração (em %) e as funções dos componentes utilizados nas formulações.

Matéria-prima/ Nome INCI	Fórmula 1	Fórmula 2	Função
Dietanolamina do ácido graxo de coco/Cocamide DEA	5%	5%	Tensoativo não iônico
Cocoamidopropilbetaina/Cocamidopro-pylbetain	-	10%	Tensoativo anfotérico
Hidroxietilcelulose(Natrosol®)/Hydroxyethylcellulose	0,8%	1%	Agente gelificante/ doador de viscosidade
Decilpoliglicosídeo/Decyl Glucoside	20%	-	Tensoativo não iônico
Ácido cítrico/Citric acid	qsp pH 6,35	qsp pH 6,03	Ajuste de pH
EDTA tetrassódico/Tetrasodium EDTA	0,1%	0,1%	Quelante
Digluconato de Clorexidina/Chlorhexi-dine Digluconate	2%	2%	Princípio ativo antisséptico
Água destilada	qsp 100%	qsp 100%	Veículo

Os equipamentos utilizados para o preparo das fórmulas foram: balança eletrônica Gehaka® com sensibilidade de 0,001g; agitador mecânico Fisaton® (713 A); picnômetro de alumínio universal, com capacidade de 25 ml; viscosímetro rotacional Brookfield® RV (DV II +), Spindle S70, acoplado ao Spiral adapter Brookfield; estufa Nevoni® (NV 1.4); pHmetro Marte® (MB-10); Refrigerador Cônsul (280 litros); Bico de Bunsen e vidrarias de uso comum em laboratório.

2. Preparo das formulações

As formulações foram preparadas seguindo-se as boas práticas de fabricação e controle, preconizados pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 67/2007 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Primeiramente, foram calculadas as quantidades necessárias de cada componente, em seguida, todos foram pesados individualmente. Como o digluconato de clorexidina estava em solução a 20%, foi feita a correção. O preparo do gel de natrosol® foi feito sob aquecimento em banho-maria. O decilpoliglicosídeo e a dietanolamina de ácido graxo de côco correspondentes a fórmula 1 foram solubilizados, utilizando-se 19 mL de água destilada. A dietanolamina do ácido graxo de côco e a cocoamidopropilbetaina constituintes da fórmula 2 foram solubilizados utilizando 20 mL de água destilada. Ambos foram levados separadamente à leve aquecimento em banho-maria sob homogeneização para melhor solubilização. O gel de natrosol foi adicionado aos demais componentes sob homogeneização lenta. Para correção do pH, optou-se pelo preparo de uma solução a 10% de ácido cítrico.

Posteriormente, foi feita a determinação do pH de cada uma das misturas, acertando-se os valores com o referido ácido até alcançar o pH 7,0. Acrescentou-se o digluconato de clorexidina em cada formulação, e em seguida foi efetuada nova verificação do pH, que foi ajustado para 6,35 (fórmula 1) e 6,03 (fórmula 2).

Avaliação das características sensoriais do produto

Neste estudo não houve a realização de testes dentro dos rigores científicos exigidos para a análise sensorial, conforme a Associação Brasileira de Normas Técnicas. Houve apenas avaliação de caráter orientativo, onde o produto foi submetido a algumas pessoas no próprio laboratório, em que foram analisadas as sensações durante a lavagem e após a secagem das mãos, bem como a observação visual das amostras, odor e cor.

Ensaio Organolépticos

As formulações foram avaliadas quanto ao aspecto, cor, odor e classificados de acordo com o nível de alteração logo após o preparo e após submissão aos testes (Anvisa, 2004; Anvisa, 2007a).

Parâmetros físico-químicos

Os parâmetros físico-químicos analisados foram: valores de pH, viscosidade e densidade. Para desenvolvimento desse estudo, utilizou-se pHmetro Marte® MB-10, picnômetro metálico e viscosímetro de Brookfield® (Farmacopeia Brasileira, 2010; Anvisa, 2007a).

Testes de estabilidade

As formulações foram desenvolvidas com o objetivo de escolher qual delas apresentaria melhores resultados nos testes realizados. Os parâmetros utilizados para escolha do melhor produto limitaram-se às análises propostas, que foram conduzidas imediatamente após o preparo dos produtos (tempo zero) e ao final de cada teste, de acordo com metodologia de avaliação da estabilidade preliminar apresentada pelo Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (Anvisa, 2004).

Conforme o referido guia (Anvisa, 2004) para os testes de estabilidade, as condições de armazenagem mais comuns das amostras são: temperatura (ambiente, elevada, baixa), exposição à luz e ciclos de congelamento e descongelamento. Nesse estudo as amostras para avaliação da estabilidade preliminar foram divididas em alíquotas e acondicionadas em tubos de vidro transparente vedados, que foram armazenados em condições variadas de temperatura, alternadas em intervalos regulares de tempo. A primeira alíquota de cada amostra foi submetida a três ciclos alternados de temperaturas: 24 horas em temperatura ambiente, em seguida 24 horas em estufa à 45°C±2°C e finalmente 24 horas em refrigerador à -5°C±2°C. A segunda alíquota das amostras foi levada ao freezer, e mantida sete dias à -5° C ±2°C. Uma terceira alíquota foi mantida em estufa por sete dias à 45° C ±2°C.

RESULTADOS

A não aceitação de produtos pelos profissionais de saúde pode ser um fator causal da diminuição da frequência de higienização das mãos. As características do produto que podem afetar a aceitação pelo pessoal são: odor, consistência e cor. No caso de sabonetes, a facilidade de se espalhar pode interferir na preferência (Anvisa, 2007b). Quando submetidas à análise sensorial, ambas as formulações foram bem aceitas visualmente, sendo que as pessoas acharam sua aparência agradável e a sensação relatada ao aplicar nas mãos foi de maciez.

No tempo zero, as formulações 1 e 2 foram analisadas paralelamente, e apresentaram aspecto uniforme, sem separação de fases (1 e 2), cor branca perolizada (1) e branca opaca (2); odor característico de tensoativos (1 e 2); valores de densidade de 1,002 g/cm³ (1) e 1,003 g/cm³ (2), pH 6,35 (1) e 6,03 (2) e viscosidade de 1000 mPas (1) e 1100 mPas (2). A tabela 2 mostra os resultados obtidos nas análises dos testes sobre formulação 1.

Tabela 2 Resultados obtidos nas análises subsequentes dos testes sobre formulação 1.

	Tempo Zero	Três ciclos de temp.	Sete dias em estufa 45°C	Sete dias em geladeira -5°C
Aspecto	Uniforme	Levemente separado	Levemente separado	Sem alterações
Cor	Branca perolada	Sem alterações	Levemente alterada	Sem alterações
Odor	Característico	Sem alterações	Sem alterações	Sem alterações
Densidade	1,002 g/cm	0,993 g/cm ³	0,562 g/cm ³	0,957 g/cm ³
pH	6,35	7,16	8,13	6,47
Viscosidade	1000 mPas	1000mPas	1000mPas	1000mPas

A tabela 3 mostra os resultados obtidos nas análises dos testes sobre a formulação 2.

Tabela 3 Resultados obtidos nas análises subsequentes dos testes sobre formulação 2.

	Tempo Zero	Três ciclos de temp.	Sete dias em estufa 45°C	Sete dias em geladeira -5°C
Aspecto	Uniforme	Sem alterações	Levemente separado	Sem alterações
Cor	Branca opaca	Sem alterações	Intensamente modificado	Sem alterações
Odor	Característico	Sem alterações	Sem alterações	Sem alterações
Densidade	1,003 g/cm ³	0,971 g/cm ³	0,928 g/cm ³	0,964 g/cm ³
pH	6,03	6,23	6,94	6,09
Viscosidade	1100 mPas	1000mPas	1000mPas	1000mPas

DISCUSSÃO

Dentre as formulações desenvolvidas e testadas, a de número dois foi a que melhor atendeu aos parâmetros

analisados, sendo considerada a de escolha. Suas características físico-químicas e organolépticas se mantiveram mais estáveis que as da formulação 1, que apresentou discreta separação de fases logo no início dos testes de temperatura elevada, além de alterações de pH, o que pode levar a inativação da Clorexidina, incompatível com pH acima de 8,0. No caso da formulação 2, quando submetida aos três ciclos de temperatura e a -5°C, manteve-se sem alterações, o que não ocorreu quando submetida à temperatura de 45° por 7 dias, em que houve intensa modificação da coloração e leve separação. Provavelmente, a mudança de coloração foi devido à oxidação dos componentes da formulação, pois se optou pela não adição de outros conservantes, uma vez que a clorexidina exerceria essa função. A utilização de um produto antioxidante, como o Butilhidroxitolueno (BHT) poderia evitar essa oxidação. A luz, o oxigênio e o calor podem causar ou acelerar reações de oxidação e decomposição. Para preveni-las devem ser utilizados fotoprotetores, sequestrantes, antioxidantes e orientar o consumidor para conservação do produto ao abrigo do calor (Consulcom, 2002).

A adição de quelante (EDTA) e a correção do pH são de extrema importância no desenvolvimento de formulações contendo clorexidina, pois os sais da mesma podem ter atividade reduzida em presença de agentes suspensores e compostos insolúveis de cálcio, magnésio e zinco. Ainda, a decomposição dos sais de clorexidina em soluções aquosa, influenciada pela temperatura elevada e pH alcalino, evidencia traços de 4-cloroanilina (Martindale, 2007). Portanto, o pH de estabilidade do produto final deve estar compreendido entre 5,5 e 7,0; pois em pH alcalino a atividade antimicrobiana é reduzida, uma vez que acima do pH 8,0 a clorexidina pode precipitar (Weller, 2005).

De acordo com Ferreira (2010), de um modo geral pode-se considerar que a densidade dos shampoos e sabonetes líquidos encontram-se entre 1,010 e 1,020g/cm³. A viscosidade manteve-se praticamente inalterada em ambas as formulações, provavelmente devido à boa manutenção do sistema com uso de produtos com características não iônicas compatíveis com a clorexidina.

Na manipulação de fórmulas contendo digluconato de clorexidina os adjuvantes devem ser compatíveis com o caráter catiônico desta matéria-prima. Portanto, substâncias aniônicas tais como tensoativos aniônicos (lauril sulfato de sódio), e agentes suspensores tais como alginatos e goma tragacanto, devem ser evitadas. Além dessas, outras incompatibilidades devem ser observadas, pois a clorexidina pode ser inativada parcialmente por lecitina e polissorbatos (Tween 80). Outras incompatibilidades envolvem ainda: boratos, bicarbonatos, carbonatos, cloretos, citratos, nitratos, fosfatos e sulfatos, formando sais pouco solúveis. Altas concentrações de eletrólitos, acácia, carboximetilcelulose sódica (CMC), amido, sulfato de cobre, verde brilhante, cloranfenicol, fluoresceína sódica, formol, nitrato de prata e sulfato de zinco (Cavalcanti, 2006; Ferreira, 2010).

O desenvolvimento de uma fórmula adequada de sabonete líquido como veículo para a clorexidina requer o estudo aprofundado sobre as matérias-primas compatíveis para que a substância ativa seja preservada, se faz necessário também a realização de testes completos de estabilidade e vida de prateleira, assim como análise microbiológica,

teor de clorexidina e atividade antimicrobiana *in vitro* do sabonete antisséptico antes e após aplicação na pele.

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 ambiente (Cavalcanti, 2006; Ferreira, 2010).

Sabonetes líquidos contendo clorexidina podem ser preparados magistralmente desde que respeitadas todas as condições de incompatibilidades, estabilidade, acondicionamento e armazenamento.

ABSTRACT

Development and physicochemical study of liquid soap containing chlorhexidine digluconate

The skin and mucous membranes form a natural barrier against the invasion of harmful microorganisms. The elimination of these microorganisms from the skin surface requires the use of antiseptic substances, which combined with simple washing, provide efficient decontamination of the skin. Current compounding pharmacies are capable of developing vehicles with attractive sensorial properties and the incorporation of different active ingredients. The aim of the present study was to develop a liquid soap containing chlorhexidine, which has proven antiseptic effectiveness. Considering the usual incompatibility of chlorhexidine with products displaying anionic characteristics, two formulas were developed – one containing surfactants with non-ionic characteristics and one containing hydroxyethyl cellulose gel. The formulations were submitted to physicochemical studies of density, viscosity, pH and organoleptic characteristics (appearance, color and odor). Samples were then stored under different temperature conditions: refrigerator (-5 ± 2 °C), greenhouse (45 ± 2 °C) and room temperature (25 ± 2 °C). The formulations only exhibited changes when submitted to high temperature.

Keywords: Liquid soap. Chlorhexidine digluconate. Physicochemical stability.

REFERÊNCIAS

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA; 2004.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Gerência-Geral de Cosméticos. Séries Temáticas: Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos. Brasília: ANVISA; 2007a.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Higienização das mãos em serviços de saúde [Internet]. Brasília: ANVISA, 2007b [citado 2012 out 04]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/higienizacao_maos.pdf.
- Appel G, Reus M. Formulações aplicadas à odontologia. 2 ed. São Paulo: RCN; 2005.
- 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.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2 ed. Brasília: Anvisa; 2012.
- British Pharmaceutical Codex 1973. London: Pharmaceutical Press; 1973.
- Bucalem G, Wei T H. Antissépticos na lavagem das mãos do cirurgião [Internet]. 2012 [citado 2012 out 05]. Disponível em: <http://www.inscricaoonline.com.br/docs/sbcj/img/V2A0aa0015.pdf>.
- Carranza JRFA, Newman MG. Periodontia Clínica. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997.
- Casey AL, Elliott TS. Progress in the prevention of surgical site infection. Curr Opin Infect Dis. 2009;22(4):370-5. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32832c4048.
- Cavalcanti LC. Incompatibilidades farmacotécnicas na farmácia magistral. São Paulo: Phamabooks; 2006.
- Consulcom. Cosméticos em veículos tensoativos. Apostila do curso de cosmetologia. Curitiba; 2002.
- Costa CK, Oliveira AB, Zanin SMW, Miguel MD. Um estudo da pele seca: produtos emulsionados para seu tratamento e busca de sensorial agradável para o uso contínuo. Rev Visão Acadêmica. 2007;5(2):69-78.
- Couto RC, Pedrosa, TMG, Nogueira JM. Infecção hospitalar: epidemiologia e controle. 2nd ed. Rio de Janeiro: Medsi; 1999. p. 357-364.
- Custódio J, Alves JF, Silva FM, Von Dolinger EJO, Santos JGS, Brito D. Avaliação microbiológica das mãos de profissionais da saúde de um hospital particular de Itumbiara, Goiás. Rev Ciênc Méd. 2009;(18):7-11.
- Cyrillo MA. Manual sobre o uso de anti-sépticos [Internet]. 2012 [citado 2012 out 05]. Disponível em: http://www.2.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretaria/saude/ass_farmaceutica/0026/anti_septicos.pdf. Acesso em: 02/06/2012
- Draelos ZD. Cosméticos em dermatologia. 2 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1999.
- Estrela C, Ribeiro RG, Estrela CRA, Pécora JD, Sousa-Neto MD. Antimicrobial effect of 2% sodium hypochlorite and 2% chlorhexidine tested by different methods. Braz Dent J. 2003;14(1):58-62.
- Farmacopeia Brasileira. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010. v. 2.
- Ferreira, AO. Guia Prático da Farmácia Magistral. 4ª ed. São Paulo: Phamabooks; 2010.

- Guimarães Jr J. Biossegurança e controle de infecção cruzada em consultórios odontológicos. São Paulo: Santos; 2001.
- Hernandez M, Mercier-Fresnel MM. Manual de cosmetologia. Rio de Janeiro: Revinter; 1999.
- Hugo WB, Longworth AR. Some aspects of the mode of action of chlorhexidine. *J Pharm Pharmacol*. 1964;(16):655-62.
- Korolkovas A, Burckhalter JH. Química farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988.
- Lindhe J, Heyden G, Svanberg G, Loe H, Schiott CR. Effect of local applications of chlorhexidine on the oral mucosa of the hamster. *J Periodont Res*. 1970;5(3):177-82.
- Litz VM, Rodrigues LB, Santos L R, Pilotto F. Anti-sepsia de mãos na indústria de carnes: avaliação da clorhexidina, triclosan e iodóforo na redução da contaminação microbiana em manipuladores. *Acta Sci Vet*. 2007;35(3):321-6.
- Magro-Filho O, et al. Lavagens da mãos com soluções de PVP-I, Clorexidina e Sabão Líquido: estudo microbiológico. *Rev Assoc Paul Cir Dent*. 2000;54(1);25-8.
- Martindale: The Complete Drug Reference. 35th ed. London: Pharmaceutical Press; 2007.
- Neidle EA, Yagiela JA. Farmacologia e terapêutica para dentistas. 3^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991.
- Oppermann CM, Pires LC. Manual de biossegurança para serviços de saúde [Internet]. Porto Alegre: PMPA/SMS/CGVS; 2003. 80p. 2012 [citado 2012 out 04]. Disponível em: http://proweb.procempa.com.br/pmpa/prefpoa/sms/usu_doc/manualbiosseguranca.pdf
- Peyrefitte G, Martini MC, Chivot M. Estética-cosmética: cosmetologia, biologia geral, biologia da pele. São Paulo: Organização Andrei; 1998.
- Réus M. Biossegurança em consultório odontológico. *Rev Racine*. 2002;12:52-67.
- Ribeiro CJ. Cosmetologia aplicada a dermocosmética. 2^a ed. São Paulo: Pharmabooks Editora; 2010.
- Rodrigues EAC, Mendonça JS, Amarante JMB, et al. Infecções hospitalares prevenção e controle. São Paulo: Sarvier; 1997.
- Schueller R, Romanowski P. Iniciação à química cosmética. São Paulo: Tecnopress; 2002.
- Silva DAR, Costa MM, Vargas AC, et al. O gluconato de clorexidina ou o álcool-iodo-álcool na anti-sepsia de campos operatórios em cães. *Ciênc Rural*. 2000;30(3):431-7.
- Silva-Filho EA; Sena GL. Propriedades físico-químicas dos tensoativos em sabonetes líquidos. *Cosmetic & Toiletries*. 2008;20(1):59-60.
- Synder ID, Finch RG. Antissépticos, desinfetantes e esterilização. In: Craig CR, Stitzel ER. Farmacologia moderna. 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994. p. 591-3.
- Thomas L, Maillard JY, Lambert RJW, Russell AD. Development of resistance to chlorhexidine diacetate in *Pseudomonas aeruginosa* and the effect of a residual concentration. *J Hosp Infect*. 2000;46(4):297-303.
- Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Controle do crescimento microbiano. In: Tortora, GJ, Funke, BR, Case, CL. Microbiologia. 6^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2000. p.181-206.
- Zago Neto, OG; Del Pino, JC. Trabalhando a química dos sabões e detergentes [Internet]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2012 [citado 2012 out 04]. Disponível em: <http://www.iq.ufrgs.br/aeq/html/publicacoes/matdid/livros/pdf/sabao.pdf>.
- Zanatta FB, Rösing CK. Clorexidina: mecanismo de ação e evidências atuais de sua eficácia no contexto do biofilme supragengival. *Scientific-A*. 2007;1(2):35-43.
- Vadas EB. Estabilidade de produtos farmacêuticos. In: Gennaro, AR. Remington: a ciência e a prática da farmácia. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
- Weller PJ. Chlorhexidine. In: Rowe RC, Sheskey PJ, Owen, SC. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 5^a ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

Recebido em 01 de agosto de 2012

Aceito para publicação em 11 de dezembro de 2012.

