



# Incremento na dissolução da caffeine em base de ammonium acryloyldimethyltaurate/vp copolymer: desenvolvimento farmacotécnico de géis anti-celulite

Éder de Menezes Fernandes<sup>1</sup>; Gabriel Azevedo de Brito Damasceno<sup>2</sup>; Márcio Ferrari<sup>2</sup>, Eduardo Pereira de Azevedo<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, Departamento de Farmácia, Laboratório de Farmacotécnica, Natal/RN, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, Departamento de Farmácia, Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Produtos Cosméticos, Natal/RN, Brasil.

## RESUMO

A hidrolipodistrofia ginóide (HLDG), popularmente conhecida como “celulite”, consiste em uma alteração patológica do tecido adiposo e da função venolinfática. Géis contendo caffeine tem sido empregados no tratamento não-invasivo da HLDG, oferecendo resultados satisfatórios a baixos custos. Devido a baixa hidrossolubilidade da caffeine, este gel apresenta como principal inconveniente a formação de precipitados/grumos, oriundos da precipitação da caffeine na base hidrofílica (gel). Este trabalho tem como objetivo o incremento na dissolução da caffeine em gel de Ammonium Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymer, através da adição de adjuvantes como o citric acid e o sodium benzoate, além de solução hidroalcoólica, empregada como co-solvente da caffeine. O incremento na dissolução da caffeine foi verificado através da determinação do seu teor nos géis. Além disso, todas as amostras foram submetidas a análises macroscópicas e determinações de pH e viscosidade. A análise macroscópica permitiu a nítida visualização dos precipitados/grumos nos géis preparados sem os adjuvantes, enquanto que o emprego dos mesmos originou géis sem a presença de precipitados. A determinação do teor de caffeine demonstrou que os adjuvantes e co-solvente quase dobraram a concentração deste ativo nos géis. O pH do gel e a concentração de citric acid não influenciaram na dissolução da caffeine. Por outro lado, esses parâmetros influenciaram negativamente na viscosidade dos géis, o que parece ter sido ocasionado pela instabilidade do ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer em valores baixos de pH. Com isso, o aumento na dissolução da caffeine no gel anti-celulite parece ter sido ocasionada pela formação de sais hidrossolúveis com os adjuvantes empregados.

Palavras-chave: Hidrolipodistrofia ginóide. Gel redutor. Cafeína. Dissolução.

*Autor correspondente:* Eduardo Pereira de Azevedo, Rua Gen. Gustavo de Farias, 384, Petrópolis, Natal/RN, 59012-570. Email: azevedoep@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

A hidrolipodistrofia ginóide (HLDG), popularmente conhecida como “celulite”, consiste numa afecção do tecido conjuntivo subcutâneo, que compromete a estrutura do tecido adiposo (Avram, 2004; Draelos & Marenus, 1997). Na HLDG, devido ao aumento no volume dos adipócitos, a microcirculação pode estar bastante comprometida, o que leva a uma compressão das vênulas e dos vasos linfáticos, contribuindo para o surgimento do edema. Pode-se observar também, um aumento da flacidez e diminuição da taxa de renovação celular, com afinamento da derme e epiderme (Ribeiro, 2010).

Os tratamentos oferecidos para a HLDG são diversos, não curativos, que tem como finalidade corrigir as possíveis causas e diminuir a gravidade do quadro. Os mais utilizados são: drenagem linfática, ultra-som, endermologia, eletrolipólise sem agulha, radiação infravermelha, exercícios físicos, procedimentos médicos e produtos cosméticos (Pavicic, *et al.*, 2006; Ribeiro, 2010).

Diversos produtos cosméticos vêm sendo desenvolvidos para o tratamento da HLDG, a fim de evitar procedimentos invasivos. Tais produtos tem como finalidade principal a indução da lipólise, sendo eficazes na redução de medidas, oferecendo assim, resultados satisfatórios a baixos custos (Krupek & Mareze-da-Costa, 2012).

A caffeine tem sido largamente empregada no tratamento da HLDG e na redução da gordura localizada. Geralmente, esta substância é veiculada em formulações a base de géis hidrofílicos (Krupek & Mareze-da-Costa, 2012; Ribeiro, 2010). Porém, a caffeine é uma substância ligeiramente solúvel em água, podendo precipitar durante a fabricação das formulações de gel, levando à formação de grumos de difícil redispersão. Desta forma, a precipitação da caffeine se torna um fator limitante para a eficácia da preparação, pois sua concentração no sítio de aplicação seria reduzida (Emerson, 2010).

O objetivo deste trabalho foi incrementar a dissolução da cafeína em formulação de gel, através do uso dos adjuvantes citric acid e sodium benzoate e do emprego

de solução hidroalcoólica como co-solvente para a cafeína. O emprego dessas alternativas poderia evitar a precipitação da cafeína, aumentando assim a sua concentração efetiva no gel, sugerindo maior potencial de eficácia na redução da HLDG e da gordura localizada, além de melhorar o aspecto da preparação e a aceitação por parte dos usuários.

## MATERIAL E MÉTODOS

### *Composição do gel anti-celulite*

Os experimentos foram realizados tendo como base o gel anti-celulite, comercializado por uma farmácia de manipulação do município de Natal-RN, cuja formulação está representada na Tabela 1. Com o intuito de incrementar a solubilidade da cafeína neste gel, o citric acid (adicionado nas razões m:m de cafeína:citric acid de 1:1 e 3:1) e o sodium benzoate (adicionado na razão m:m de 1:1 com a cafeína) foram empregados nesta formulação como adjuvantes. Além disso, solução hidroalcoólica, na razão volumétrica de 1:1 entre água:etanol (10% em relação ao volume total da preparação), foi empregada como co-solvente para a cafeína.

Tabela 1: Formulação padrão do gel anti-celulite, comercializado por uma farmácia de manipulação do município de Natal/RN.

Insumo (INCI)	Quantidade
Caffeine	0,30 g
Extrato glicólico de <i>Centella asiatica</i> (L.) Urban	0,20 g
Extrato glicólico de <i>Aesculus hippocastanum</i> L.	0,20 g
L-arginine	0,30 g
Water	Qs
Ammonium Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymer Gel (3%)	Qsp 10,0 g

### *Técnica de preparo do gel anti-celulite*

O gel de ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer, previamente preparado na concentração de 3% (m:m), foi utilizado como base ou veículo para a preparação do gel anti-celulite, cuja formulação está descrita na Tabela 1. Primeiramente, a L-arginine foi incorporada na metade da massa total do gel de ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer, seguido da adição dos extratos de *Centella asiatica* (L.) Urban e *Aesculus hippocastanum* L.. Antes de incorporar a cafeína na outra metade do gel de ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer, a mesma foi dispersa sob agitação em 0,5 mL de água destilada, em banho termostatizado a 70°C. Finalmente, a porção do gel contendo L-arginine e os extratos foi adicionada à outra porção do gel contendo cafeína e homogeneizado por mais dois minutos.

Com o intuito de verificar a influência dos adjuvantes citric acid e sodium benzoate, bem como do co-solvente (solução hidroalcoólica) na dissolução da cafeína no gel

anti-celulite, este ativo foi dissolvido em 0,5 mL de uma solução de cada um desses adjuvantes, ao invés de água destilada, como descrito no parágrafo anterior. No caso do co-solvente, 1ml de solução hidroalcoólica foi utilizada para dissolver a cafeína antes de incorporar no gel base, sem a necessidade de aquecimento em banho-maria. Após o preparo das amostras, fotos foram tiradas com o propósito de visualizar macroscopicamente a presença dos precipitados/grumos.

### *Determinação do teor de cafeína no gel anti-celulite*

Considerando que o teor de cafeína no gel está diretamente relacionado à fração deste ativo dissolvida no meio, utilizamos o teor de cafeína como parâmetro comparativo entre as amostras preparadas com e sem os adjuvantes/co-solvente. Com o intuito de reduzir o número de bolhas e garantir que a duração da interação entre cafeína e solvente fosse a mesma para todas as amostras, as análises foram realizadas 3 horas após o término do preparo dos géis anti-celulite.

Primeiramente, foi realizado um teste de varredura espectral parcial com o gel, utilizando todos os componentes supracitados, mas sem os adjuvantes e co-solvente. O teste de varredura espectral foi realizado em espectrofotômetro (EVOLUTION 300, ThermoScientific), utilizando faixa de comprimento de onda entre 240 e 300 nm. Para este ensaio, o gel contendo cafeína, diluído com água destilada até concentração de 20 mg/mL deste ativo, foi utilizado como amostra padrão, enquanto que o gel sem cafeína foi utilizado como branco.

A determinação do teor de cafeína foi realizada em triplicata, onde três amostras foram preparadas separadamente para cada grupo analisado. A partir das amostras obtidas, foram realizadas diluições com água destilada, onde a leitura da absorbância foi feita em espectrofotômetro, utilizando comprimento de onda de 272 nm. Os valores de absorbância foram convertidos em concentrações utilizando-se curva analítica.

### *Determinação dos valores de pH*

A análise foi realizada com o auxílio de um medidor de pH digital (HANNA instruments, modelo HI 221), previamente calibrado à temperatura de 25°C. O eletrodo foi inserido diretamente em cada amostra e deixado em repouso até a estabilização dos valores registrados. As determinações foram feitas em triplicata.

### *Determinação da viscosidade dos géis*

A determinação da viscosidade dos géis foi realizada em viscosímetro digital (Brookfield-modelo RV-III, EUA) tipo cone e placa, acoplado a um *Software Rheocalc* versão V3.01, utilizando o *spindle* CP 52 (d=12 mm,  $\theta=3^\circ$ ). Cada amostra de gel (0,5 g) foi submetida a taxas de cisalhamento de 2 a 20 seg<sup>-1</sup>, em temperatura de 25±2°C. Os valores de viscosidade de cada amostra foram plotados de acordo com a taxa de cisalhamento correspondente. As análises foram feitas em triplicatas.

## RESULTADOS

### Determinação do espectro de absorção da cafeína na região ultravioleta

O intuito deste teste foi determinar o comprimento de onda onde ocorria o pico máximo de absorbância para a cafeína nas amostras diluídas do gel anti-celulite. A amostra padrão do gel contendo cafeína apresentou um pico máximo de absorção em 272 nm, como pode ser observado na Figura 1. Segundo Holiday (1930), a cafeína apresenta pico máximo de absorção no UV na faixa de 271 a 275 nm. Com base neste resultado, todas as análises posteriores foram realizadas no comprimento de onda de 272 nm.

### Determinação do teor de cafeína nas diferentes amostras de gel

A Figura 2 mostra as médias dos teores de cafeína (em percentual) nas diferentes amostras de géis. Os valores foram obtidos através da relação entre os valores de concentração teórico e prático (determinado experimentalmente). A amostra de gel sem adjuvante e sem co-solvente foi utilizada como padrão comparativo (grupo controle), onde apresentou um teor de cafeína de 54%. Por outro lado, o emprego dos adjuvantes (cítrico acid e sódio benzoate) e do co-solvente (solução hidroalcoólica) contribuiu para um aumento considerável no teor de cafeína. As amostras preparadas com sódio benzoate ou solução hidroalcoólica apresentaram os maiores teores de cafeína (99,0% e 98,4%, respectivamente), o que representa um aumento de quase 2 vezes na concentração deste ativo nos géis.

### Determinação de pH dos géis

Todas as amostras foram submetidas à análise de pH, onde os valores obtidos estão listados na Tabela 2. Pode-se observar que a adição da solução hidroalcoólica não alterou o pH de forma pronunciada, quando comparado com o grupo controle. Por outro lado, o emprego do sódio

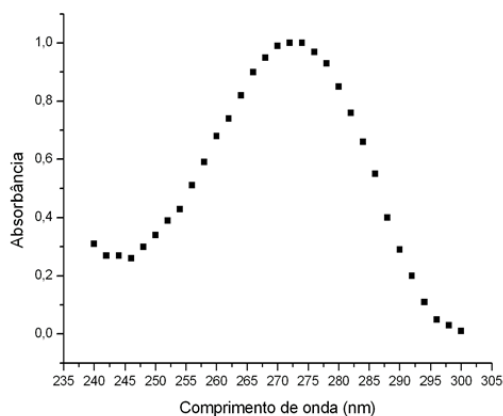


Figura 1: Espectro de absorção de solução de cafeína, determinado entre 240 e 300 nm.

Figura 2: Influência da adição de sódio benzoate e cítrico acid, bem como do emprego de solução hidroalcoólica, na dissolução da cafeína em amostras de géis anti-celulite, preparados de acordo com formulação utilizada por uma farmácia de manipulação do município de Natal/RN.

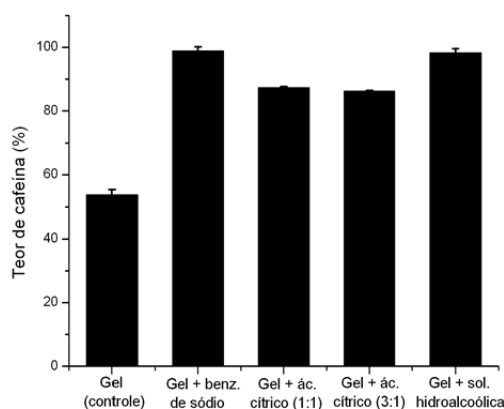


Figura 3: Avaliação macroscópica dos géis de cafeína, obtidos sem adição dos agentes solubilizantes (A) e com adição de sódio benzoate 1:1 (m:m) (B) e cítrico acid, nas razões (m:m) de cafeína:cítrico acid de 1:1 (C) e 3:1 (D), bem como utilização de solução hidroalcoólica (E) como co-solvente da cafeína. As setas pretas e brancas indicam a presença da cafeína precipitada e de bolhas de ar, respectivamente.

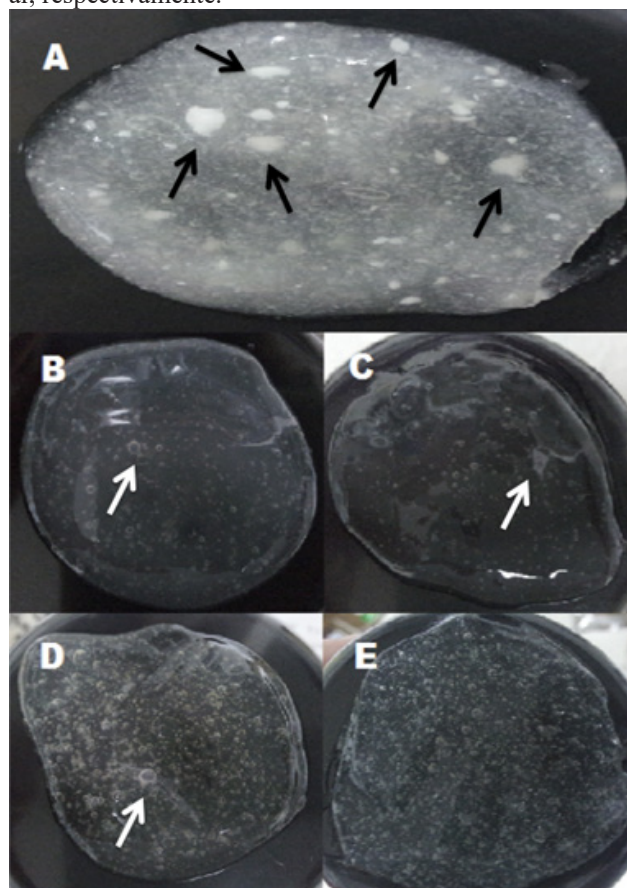


Tabela 2: Influência da presença de citric acid e sodium benzoate, bem como do emprego de solução hidroalcoólica, nos valores de pH dos géis anti-celulite.

Amostra	pH (média ± DP)
Gel sem adjuvante (grupo controle)	5,48 ± 0,035
Gel + sodium benzoate	6,66 ± 0,030
Gel + citric acid 1:1 (caff.:citric ac.)	2,67 ± 0,02
Gel + citric acid 3:1 (caff.:citric ac.)	3,27 ± 0,035
Gel + sol. hidroalcoólica	5,70 ± 0,025

benzoate elevou o do gel de 5,48 (controle) para 6,66, enquanto que o citric acid causou uma redução considerável no pH, principalmente na amostra em que este adjuvante encontrava-se na mesma proporção que a caffeine.

#### Análise macroscópica das amostras

Com base na Figura 3A, pode-se perceber que o gel preparado sem adjuvantes e co-solvente apresentou a nítida formação de grumos com coloração branca, caracterizando a precipitação da caffeine. Por outro lado, a análise macroscópica dos géis contendo os adjuvantes e co-solvente, corroboram os resultados obtidos na determinação do teor da caffeine, onde foi possível perceber o aumento na solubilização deste ativo pela ausência dos grumos/precipitados nas amostras preparadas com sodium benzoate (Figura 3B), citric acid (Figuras 3C e 3D) e solução hidroalcoólica (Figura 3E).

#### Determinação da viscosidade dos géis

A Figura 4 mostra os valores de viscosidade dos géis de acordo com as taxas de cisalhamento. Pode-se observar uma redução na viscosidade das amostras a medida que as taxas de cisalhamento aumentam, caracterizando um comportamento não-newtoniano. Além disso, a figura mostra que o citric acid foi o adjuvante que causou a redução mais acentuada na viscosidade do gel, sendo esta redução proporcional a quantidade deste adjuvante na amostra.

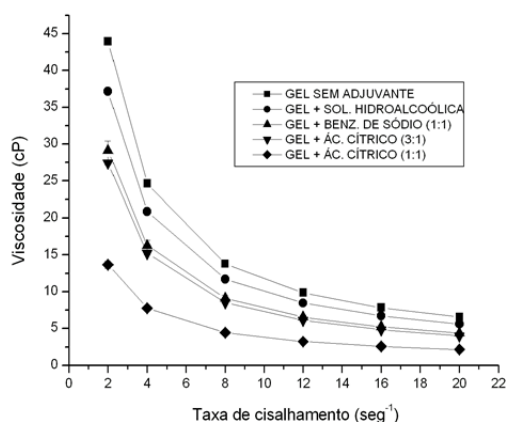


Figura 4: Viscosidade das diferentes amostras de géis anti-celulite, obtidos sem adição de adjuvantes (grupo controle) e com adição prévia de sodium benzoate, citric acid e solução hidroalcoólica.

## DISCUSSÃO

Diversos produtos cosméticos vêm sendo desenvolvidos para o tratamento da hidrolipodistrofia ginóide (celulite), cujo principal mecanismo de ação é através da indução da lipólise (Krupek & Mareze-da-Costa, 2012; Pavicic, *et al.*, 2006; Ribeiro, 2010). A caffeine representa o lipolítico mais utilizado em preparações cosméticas para o tratamento da celulite. Porém, a baixa hidrossolubilidade deste ativo leva a sua precipitação parcial quando incorporado em veículos/bases hidrofílicas, como os géis (Rossi & Vergnanini, 2000; Souza, 2004). A precipitação da caffeine reduz sua concentração efetiva no local de ação, o que poderia limitar o efeito lipolítico da preparação. Dessa forma, o emprego de mecanismos que incrementem a dissolução da caffeine nesses veículos, sugere uma maior eficácia no tratamento da celulite, além de contribuir para uma melhor aceitação por parte do usuário, tendo em vista que os precipitados/grumos estariam ausentes na preparação final.

Neste trabalho, procurou-se incrementar a dissolução da cafeína em um veículo hidrofílico (gel de ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer), utilizando o citric acid e o sodium benzoate como adjuvantes, além de solução hidroalcoólica como co-solvente. Apesar dos géis de ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer serem sensíveis a eletrólitos, os mesmos apresentam a vantagem de serem estáveis em uma ampla faixa de pH (4,0 – 9,0) (Loffler & Miller, 2002). O citric acid e o sodium benzoate foram escolhidos como adjuvantes por existirem indícios na literatura de que ambos formam complexos mais solúveis com a caffeine (Benoit & Fréchette, 1985; Higuchi & Zuck, 1953).

Com base nos valores do teor de cafeína apresentados na Figura 2, pode-se concluir que o emprego do sodium benzoate e do citric acid, contribuíram para aumentos expressivos na quantidade de caffeine dissolvida no gel anti-celulite. Além disso, a dissolução prévia da caffeine em solução hidroalcoólica (etanol:água 1:1), antes da sua incorporação do gel de ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer, gerou um aumento expressivo no teor deste ativo quando comparado com a amostra controle, onde a caffeine foi previamente dissolvida somente em água destilada. As amostras preparadas com sodium benzoate apresentaram um aumento no teor de caffeine em torno de 87%.

Tanto o sodium benzoate quanto o citric acid são considerados compostos hidrotropos, que consistem em sais orgânicos hidrossolúveis que formam estruturas organizadas na forma de complexos, capazes de aumentar a dissolução de fármacos hidrofóbicos (Shukla *et al.* 2012). O método da hidrotropia foi empregado para aumentar a dissolução do methyl benzoate utilizando o citric acid (Nathan *et al.*, 2009). O mesmo mecanismo foi empregado para incrementar a dissolução do p-aminobenzoic acid (Kumar & Gandhi, 2012) e do lornoxicam (Shukla *et al.*, 2014), ambos utilizando sodium benzoate como hidrotropo.

Por outro lado, as amostras manipuladas utilizando a solução hidroalcoólica como co-solvente da cafeína, apresentaram um aumento no teor deste ativo em torno de 86% em relação ao grupo controle. De fato, tem sido reportado que a utilização de uma solução hidroalcoólica como solvente para a cafeína, aumenta em aproximadamente quatro vezes a sua solubilização em água (Open Notebook Science Solubility Challenge, 2013).

Nas amostras em que o citric acid foi utilizado, observou-se um aumento de aproximadamente 65% no teor de cafeína no gel anti-celulite. Dois fatores poderiam ter contribuído para este aumento. Um deles seria o aumento na ionização da cafeína com a redução do pH, enquanto que o outro mecanismo seria baseado na formação de um complexo mais hidrossolúvel entre este ativo e o citric acid. A cafeína, por ser uma base fraca, ioniza-se em valores de pH mais baixos. Desta forma, a cafeína protonada adquire uma carga positiva, correspondente à carga do próton, se tornando mais solúvel em água (Anari *et al.*, 2002; Benoit & Fréchette, 1985; Spiro & Grandoso, 1989).

A equação abaixo determina o percentual de ionização de bases fracas de acordo com o pKa do soluto e o pH do meio (Anari *et al.*, 2002).

$$\text{Percentual de ionização (\%)} = \frac{100}{1 + 10^{(\text{pH} - \text{pKa})}}$$

Considerando que o pKa da cafeína é 8,3 (Tagliari *et al.*, 2012), o percentual de ionização deste ativo no pH de 5,48 do gel sem adjuvante (grupo controle) seria de 99,85%. Com isso, a simples redução do pH pela adição do citric acid não aumentaria de forma significativa a ionização da cafeína, já que a mesma se encontra quase que totalmente ionizada no gel sem o citric acid (grupo controle). Consequentemente, o aumento na dissolução da cafeína pelo citric acid, não pode ser atribuída a um aumento na ionização do primeiro por causa da redução no pH do gel. De fato, o aumento na quantidade de citric acid nos géis causou uma redução no pH de 3,27 para 2,67 (cafeína:citric acid 3:1 e 1:1, respectivamente) (Tabela 2), porém, o teor de cafeína nos géis não foi modificado com essa redução no pH (Figura 2). Ao que parece, o aumento na dissolução da cafeína no gel foi devido ao efeito isolado da formação de um complexo mais hidrossolúvel. A cafeína quando reage com o citric acid ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ ), este, um ácido orgânico tricarbônico, forma o cafeína citrate (Tagliari *et al.*, 2012), possivelmente mais hidrossolúvel que a cafeína pura.

Por outro lado, a amostra contendo sodium benzoate apresentou um pH próximo de 6,7 (Tabela 2). Este valor de pH é considerado acima do que se espera para produtos cosméticos de aplicação tópica (5,5). Já nas amostras em que foi utilizado o citric acid, o baixo pH do gel obtido, principalmente na proporção de cafeína:citric acid de 1:1, comprometeu a sua estabilidade, onde o mesmo apresentou uma viscosidade bastante reduzida quando

comparado ao grupo controle (Figura 4). Este efeito negativo na viscosidade do gel pode ter sido ocasionado pela instabilidade do ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer em valores mais baixos de pH. De fato, o gel de ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer mantém-se estável em uma faixa de pH entre 4,0 e 9,0, podendo haver liberação da amônia em valores de pH acima de 9,0, e o rompimento da rede polimérica em valores de pH abaixo de 4,0 (Loffler & Miller, 2002; Souza, 2004). Com isso, embora o citric acid tenha ocasionado um aumento na dissolução da cafeína em torno de 65%, seu emprego parece não ser vantajoso, devido ao seu potencial de comprometer a estabilidade do gel de ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer e causar uma redução mais acentuada na sua viscosidade.

A amostra em que foi utilizada a solução hidroalcoólica como co-solvente, foi a que apresentou menor modificação no pH do gel, ficando em torno de 5,7, sendo bastante próximo do pH do grupo controle (5,5). O pH da pele é levemente ácido, variando entre 4,5 a 5,8 e devido a essa característica, os cosméticos destinados a pele devem, preferencialmente, apresentar valores de pH dentro desta faixa (Galembeck & Csordas, 2009).

Com relação a análise macroscópica das amostras, foi possível perceber que todos os géis manipulados com adição de adjuvantes e co-solvente, obtiveram uma melhora significativa no aspecto, não apresentando precipitados de cafeína após o preparo. Além de uma melhora no aspecto e toque da preparação, o incremento na solubilização da cafeína pelos adjuvantes e co-solvente utilizados neste estudo, proporcionaria uma maior difusão deste ativo através das camadas da pele. De acordo com Mustapha (2011), a permeação cutânea da cafeína foi proporcional à sua concentração dissolvida na base (gel de Carbomer) (Mustapha *et al.*, 2011).

Dessa forma, pode-se afirmar que a utilização da solução hidroalcoólica, em iguais proporções entre água e etanol, e a adição de citric acid e sodium benzoate, mostraram-se eficazes no incremento da dissolução da cafeína no gel anti-celulite. Como todos os parâmetros envolvidos na técnica de preparo (temperatura do banho-maria, tempo de aquecimento e intervalo entre o preparo das amostras e a análise) foram cuidadosamente controlados e mantidos constantes para todas as amostras, podemos inferir que o incremento na dissolução da cafeína foi atribuído ao emprego dos adjuvantes e co-solvente utilizados neste estudo. Por outro lado, embora o tempo de agitação/dissolução tenha sido o mesmo para todos os grupos, a velocidade de agitação constituiu no único parâmetro que não foi possível controlar, já que esta operação foi realizada manualmente por meio de bagueta. Apesar da velocidade de agitação representar um dos fatores que influenciam na dissolução de solutos, o baixo desvio padrão dos resultados do teor de cafeína (abaixo de 3%) sugere que a velocidade de agitação das amostras não contribuiu para uma variação significativa na dissolução da cafeína entre as amostras.

Embora este trabalho seja constituído por estudos preliminares, tendo como objetivo principal a verificação da influência de adjuvantes e co-solvente na dissolução da cafeína em base de gel de ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer, reconhecemos a importância da determinação a longo prazo do teor de cafeína nas amostras, onde seria verificado se a solubilidade deste ativo será mantida durante o período de armazenamento dessas preparações. Esse estudo encontra-se em processo de execução em nosso laboratório.

## CONCLUSÃO

Concluindo, o emprego dos adjuvantes citric acid e sodium benzoate, bem como da solução hidroalcoólica, contribuíram para um aumento significativo na dissolução da cafeína nos géis anti-celulite. Pelo fato da solução hidroalcoólica ter sido a que menos alterou o pH e a viscosidade dos géis, além de ter ocasionado um aumento de 86% na dissolução da cafeína, esta alternativa parece ser a mais adequada na manipulação de géis anti-celulite com teores mais elevados deste ativo.

## ABSTRACT

*Dissolution enhancement of caffeine in the ammonium acryloyldimethyltaurate/vp copolymer base: pharmaceutical development of anti-cellulite gels*

**Gynoid hydrolipodystrophy, popularly known as cellulite, is a pathological alteration of the adipose tissue and the venous-lymphatic system. Gels containing caffeine has been used as a non-invasive treatment of cellulite offering satisfactory results at low costs. Due to the low aqueous solubility of caffeine, this gel has a major drawback, which is the formation of a drug precipitate in the hydrophilic excipient (ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer gel). The aim of this work is to increase the dissolution of caffeine in the gel by adding adjuvants such as citric acid and sodium benzoate, as well as a water-alcohol solution as a co-solvent for caffeine. The increase in the dissolution of caffeine was verified by determining its content in the gel. In addition, all samples were subjected to macroscopic analysis, pH determinations and viscosity measurements. Macroscopic analysis allowed a clear visualization of a white precipitate in the gels prepared without the adjuvants, whereas the use of both adjuvants and the water-alcohol solution avoided the precipitation of caffeine. Determination of caffeine content showed that the adjuvants and co-solvent nearly doubled the concentration of this drug in the gels. The pH of the gel and the concentration of citric acid did not influence the dissolution of caffeine, whereas the viscosity of the gel was negatively influenced by these parameters, which seems to be caused by the instability of ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer at low pH.**

**Thus, the increase in the dissolution of caffeine seems to have been caused by the formation of water-soluble salts with the adjuvants used.**

Keywords: Gynoid hydrolipodystrophy. Gel. Caffeine. Solubility.

## REFERÊNCIAS

Anari MR, Bakhtiar R, Zhu B, Huskey S, Franklin RB, Evans DC. Derivatization of ethinylestradiol with dansyl chloride to enhance electrospray ionization: Application in trace analysis of ethinylestradiol in rhesus monkey plasma. *Anal Chem.* 2002;74(16):4136-44.

Avram MM. Cellulite: A review of its physiology and treatment. *J Cosmet Laser Ther.* 2004;6(4):181-5.

Benoit RL, Fréchet M. Protonation of hypoxanthine, guanine, xanthine and caffeine. *Can J Chem.* 1985;63:3053-6.

Draeos ZD, Marenus KD. Cellulite. Etiology and purported treatment. *Dermatol Surg.* 1997;23(12):1177-81.

Cosméticos: a química da beleza. Sala de Leitura. [Internet]; 2009 [cited 2013 Outubro/20]. Available from: [http://web.ccead.puc-rio.br/condigital/mvsl/Sala%20de%20Leitura/conteudos/SL\\_cosmeticos.pdf](http://web.ccead.puc-rio.br/condigital/mvsl/Sala%20de%20Leitura/conteudos/SL_cosmeticos.pdf).

Higuchi T, Zuck DA. Investigation of some complexes formed in solution by caffeine. II. benzoic acid and benzoate ion. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc (Baltim).* 1953; 42(3):132-8.

Holiday ER. The characteristic absorption of ultra-violet radiation by certain purines. *Biochem J.* 1930;24(3):619-25.

Krupek T, Mareze-da-Costa CEM. Mecanismo de ação de compostos utilizados na cosmética. *Saúde e Pesquisa.* 2012;5(3):555-66.

Kumar ST, Gandhi NN. A study on the properties of hydrotrope solutions for the enhancement of solubility of p-aminobenzoic acid through hydrotrophy. *Int J Pharm Sci.* 2012;4(4):324-30.

Loffler M, Miller D. A new pH stable polymer for gels and O/W emulsions. *SOFW J.* 2002;128:46-53.

Mustapha RB, Lafforgue C, Fenina N, Marty JP. Influence of drug concentration on the diffusion parameters of caffeine. *Indian J Pharmacol.* 2011;43(2):157-62.

Nathan MS, Jayakumar C, Gandhi NN. Effect of hydrotropes on solubility and mass transfer coefficient of methyl benzoate. *Mod Appl Sci.* 2009;3(3):101-11.

Solubility of caffeine in organic solvents [Internet]; 2013 [cited 2013 Outubro/25]. Available from: <http://lxsrv7.oru.edu/~alang/onsc/solubility/allsolvents.php?solute=caffeine>.

Pavicic T, Borelli C, Korting HC. Cellulite: the greatest skin problem in healthy people? an approach. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2006;4(10):861-70.

Ribeiro C. Hidrolipodistrofia ginóide (celulite). In: Cosmetologia aplicada a dermoestética. 2nd ed. São Paulo: Pharmabooks; 2009.

Rossi AB, Vergnanini AL. Cellulite: A review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000; 14(4):251-62.

Shukla T, Khare P, Thakur N, Dhote V, Chandel HS, Pendey SP. Exploring the use of sodium benzoate as hydrotrope for the estimation of lornoxicam in their marketed formulation. *Pharm Method.* 2014;5(1):14-9.

Souza VM. Ativos dermatológicos: Guia de ativos dermatológicos utilizados na farmácia de manipulação, para médicos e farmacêuticos. 2ª ed. São Paulo: Tecnopress; 2004.

Spiro M, Grandoso DM. Protonation constant of caffeine in aqueous solution. *J Chem Soc Faraday trans.* 1989;85(12):4259-67.

Tagliari MP, Granada A, Kuminek G, Stulzer HK, Silva MAS. Desenvolvimento e validação de métodos analíticos para determinação de ácido glicirrízico, ácido salicílico e cafeína em nanopartículas de quitosana e alginato. *Quim Nova.* 2012;35(6):1228-32.

Recebido em 12 de fevereiro de 2014

Aceito em 9 de março de 2015

