

DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO SEMI-SÓLIDA CONTENDO EXTRATO DE STRYPHNODENDRON BARBATIMAN APLICANDO PLANEJAMENTO FATORIAL

SILVA, Elizabeth Pereira Anselmo da¹

SANTOS, Luís José Lima dos²

VASCONCELOS, Tiberio César Lima de³

RESUMO

O *Stryphnodendron barbatiman*, sinônimo do *S. adstringens*, popularmente conhecido com barbatimão, sua casca contém grande teor de taninos, atribuídos à atividades biológicas. Destacando-se as características adstringentes, cicatrizantes e antimicrobianas, sendo amplamente utilizado em tratamento de feridas em humanos e animais. O objetivo desse estudo foi aplicar planejamento fatorial 2³ para o desenvolvimento dos géis à base de barbatimão, variando as concentrações do carbopol 940 (0,5-1,5, cp 1,0), glicerol (5%-15%, cp 10%) e extrato glicólico (3%-5%, cp 4%), as variáveis respostas observadas foram pH, viscosidade e espalhabilidade. Para caracterização do barbatimão foi aplicado o método de Folin-Ciocalteu para determinação de fenóis totais, a quantificação dos taninos condensados foi realizada por espectrofotometria, assim como caracterização dos teores de umidade e cinzas totais. O resultado do comportamento físico-químico do gel foi observado no gráfico de Pareto. Como esperado, o carbopol 940 contribuiu para a alteração de todas as variáveis de resposta abordadas neste estudo, além de interagir com o glicerol, contribuindo para a viscosidade e densidade. Quando analisada a espalhabilidade foi observada a influência da interação carbopol 940/extrato glicólico. Também foi possível obter equações de regressão que auxiliam na previsão do comportamento físico-químico da forma farmacêutica em questão.

PALAVRAS-CHAVE: Barbatimão. Planejamento Fatorial. Comportamento físico-químico.

DEVELOPMENT OF SEMI-SOLID FORMULATION CONTAINING STRYPHNODENDRON BARBATIMAN EXTRACT APPLYING DESIGN OF EXPERIMENT

ABSTRACT

Stryphnodendron barbatiman, is a synonymous of *S. adstringens*, popularly known as barbatimão in Brazil. Its bark contains a high tannin content, attributed to biological activities. Highlighting the astringent, healing and antimicrobial characteristics, being widely used to treat wounds in humans and animals. The objective of this study was to apply factorial design 2³ for the development of barbatimão-based gels, varying the concentrations of carbopol 940 (0.5-1.5, cp 1.0), glycerol (5% -15%, cp 10 %) and glycolic extract (3% -5%, cp 4%), after that analyze the response variables as pH, viscosity and spreadability. To characterize *S. barbatiman*, the Folin-Ciocalteu method was applied to determinate phenols content, the quantification of condensed tannins was performed by spectrophotometry, as well as moisture and ashes contents characterization. The result of the physical-chemical behavior of the gel was observed in the Pareto chart. As expected, carbopol 940 contributed to the alteration of all response variables addressed in this study, in addition to interacting with glycerol, contributing to viscosity and density. When the spreadability was analyzed the influence of carbopol 940 / glycolic extract interaction was observed. It was also possible to obtain regression equations that help predict the physicochemical behavior of the pharmaceutical form in question.

KEYWORDS: Barbatimão. Factorial Design. Physico-chemical behavior.

1. INTRODUÇÃO

O *Stryphnodendron barbatiman*, sinônimo do *Stryphnodendron adstringens* (ANVISA, 2010b) é uma árvore de pequeno porte (LORENZI, 1998). Sua casca é repleta de taninos o que explica suas

¹ Acadêmica do curso de Farmácia UNIFAVIP|WYDEN – Centro Universitário Vale do Ipojuca, Caruaru – PE, Brasil. E-mail: pereiraelizabeth@gmail.com

² Acadêmico do curso de Farmácia UNIFAVIP|WYDEN – Centro Universitário Vale do Ipojuca, Caruaru – PE, Brasil. E-mail: lluisjlima@hotmail.com

³ Farmacêutico e Docente do UNIFAVIP|WYDEN – Centro Universitário Vale do Ipojuca, Caruaru – PE, Brasil. E-mail: tiberio.vasconcelos@unifavip.edu.br

atividades adstringente (CABRAL et al, 2010), antimicrobiana e cicatrizante (ARDISSON et al., 2002; LUZ NETO JUNIOR; RIBEIRO; RODRIGUES, 2006).

Uma pomada com 3% (v / m) do extrato de Barbatimão teve efeitos em pacientes com úlcera de decúbito dentro de dois meses de uso, 70% dos pacientes tiveram cicatrização total de feridas (Minatel et al, 2010).

Outro estudo, aplicou-se uma solução de pedilúvio a 5%, do extrato a 20% concentração, em lesões interdigitais de bovinos, a qual não apresentou diferenças significativas macroscópicas quando comparado ao grupo controle que continha apenas água na preparação do pedilúvio. Entretanto, a fibras colágenas no grupo teste com extrato de barbatimão foi maior, mostrando uma melhora na cicatrização (MOURA, 2011).

O efeito cicatrizante também é ligado os altos níveis de taninos condensados no extrato do barbatimão, estando associado ao aumento do número de ligações cruzadas entre as fibras colágenas na matriz extracelular (HERNANDES et al, 2010).

Os taninos estão enquadrados na classe dos polifenóis e podem ser subclassificados de acordo com sua estrutura química, uma destas classes é a de taninos condensados (OSZMIANSKI, 2007), ou proantocianidinas. As que apresentam pigmentos avermelhados da classe das antocianidinas (MONTEIRO et al, 2005).

Compostos fenólicos podem ser caracterizados com métodos de determinação de compostos fenólicos totais, quantificação individual e/ou em grupo, ou classe de compostos fenólicos (MOURE et al, 2001), em geral métodos espectrofotométricos estão envolvidos nas análises (ANGELO; JORGE, 2007).

O método de Folin-Ciocalteu é utilizado na caracterização de fenóis totais em bebidas e vegetais. Baseia na redução dos ácidos fosfomolibdico-fosfotúngstico por hidroxilas fenólicas originando óxidos azuis que absorvem em 760 nm de comprimento de onda máximo. A reação ocorre em meio alcalino e o carbonato de sódio é o mais indicado (MOYER et al, 2002).

A preparações de gel resulta da dispersão de polímeros de alto peso molecular (MARTIN, 1993), que proporcionar viscosidade ao meio (AULTON, 2005; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2005). A natureza dos polímeros utilizados para preparar géis é bastante diversa. Entretanto, o carbômero é um dos polímeros mais utilizados para esta aplicação (CORRÊA et al., 2005).

A estabilidade coloidal depende de fatores ambientais e relacionados ao produto, como processo de fabricação, propriedades do material, embalagem e armazenamento (ANVISA, 2004). Testes de estabilidade são necessários para avaliar as características físico-químicas, indicando sinais de instabilidade no produto (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

O planejamento fatorial pode ser aplicado a estudos de características físico-químicas, considerando as variáveis de resposta escolhidas, ajudando a definir pontos importantes que podem influenciar os aspectos do produto final (BUTTON, 2001).

Um planejamento fatorial completo requer a realização de 2^3 , totalizando 8 experimentos. A partir dessa matriz, obtemos três efeitos principais (A, B, C), interações de três fatores (AB, AC e BC) e interação de três fatores (ABC) (MARINHO; CASTRO, 2005).

Este estudo teve como objetivo quantificar as concentrações de compostos fenólicos totais e taninos condensados do extrato de *S. barbatiman*, desenvolver uma formulação semi-sólida utilizando planejamento fatorial 2^3 . Avaliar as características físico-químicas e efeitos produzidos pelas variações descritas na matriz fatorial. Obter dos efeitos isolados e combinados, e equações que predizem seu comportamento físico-químico.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para realização dos testes foi utilizado material vegetal adquirido comercialmente do fornecedor J T F Produtos naturais, CNPJ 08.852.492/0001-55, Lote 082018, Validade 10/2019.

A matéria-prima foi triturada mecanicamente e os testes foram feitos em duplicata. Todos os testes foram realizados no laboratório multidisciplinar da UNIFAVIP | WYDEN.

2.1 PREPARAÇÃO DO EXTRATO GLICÓLICO

Adicionou-se 25g da casca em pó a 100 mL de uma solução extratora propilenoglicol:água (80:20) colocada em vidro âmbar por 8 dias em maceração com agitação manual diária (ARDISSON et al, 2002). Depois, o extrato foi filtrado e armazenado em vidro âmbar.

2.2 DETERMINAÇÃO DOS TEORES DE UMIDADE E CINZAS TOTAIS

Cadinhos de porcelana foram dessecados em estufa e mufla por, aproximadamente, 12 horas para remoção de eventuais interferentes. Adicionou-se 3g de material vegetal em cada cadinho e estes foram postos em estufa Ethik Technology (404-2D) a $105^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, até peso constante para determinação do teor de umidade, e forno mufla SPPencer® (SP 704-25) a $600^{\circ}\text{C} \pm 25^{\circ}\text{C}$, até peso constante para quantificação do teor de cinzas totais (ANVISA, 2010b).

2.3 DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DE FENÓLICOS TOTAIS

Inicialmente foi preparada uma solução extratora etanol:água (60:40) a qual foi adicionada a 2,5g do vegetal pulverizado para extração. Este sistema é de fácil extração e baixa toxicidade (REZENDE, 2010).

Adicionou-se em tubo falcon 0,5 mL do extrato etanólico anteriormente preparado, 2,5 mL de solução do reagente de Folin-Ciocalteu (1:10) e 2,0 mL de carbonato de sódio (7,5% m/v), completou-se o volume do tubo com água e prosseguiu-se com a análise conforme descrito por Rezende (2010).

A determinação quantitativa foi feita através da equação da reta obtida mediante curva de calibração de Ácido Gálico (Êxodo Científica, lote 1810202613) e as leituras foram realizadas em espectrofotômetro Web Labor (WUV - M51) sob comprimento de onda de 760 nm (REZENDE, 2010).

2.4 DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DE TANINOS CONDENSADOS

Foram adicionados, em tubos de ensaio, 0,5 mL de extrato etanólico diluído em água (1:100), 0,1 mL de reagente férrico e 3 mL de reagente butanol-HCl. Os tubos foram agitados, manualmente, por alguns segundos e em seguida, levados a banho-maria a 100°C por 15 minutos e o branco não foi aquecido (NOZELLA, 2001).

Foram realizadas as leituras em espectrofotômetro Web Labor (WUV - M51) em comprimento de onda de 550 nm e os valores foram expressos em g/Kg de Matéria Seca (MS), aplicando a fórmula sugerida por Nozella (2001): $\text{absorbância} \times 78,26 \times \text{fator de diluição} / \% \text{ de matéria seca}$.

2.5 DESENVOLVIMENTO DAS FORMULAÇÕES APLICANDO PLANEJAMENTO FATORIAL

Neste estudo, adotou-se o planejamento fatorial em 2^3 envolvendo as variáveis carbopol, glicerol e extrato glicólico de *S. barbatiman*. O procedimento contém uma variável de ponto central que constitui as amostras 5 e 6, totalizando então 10 amostras que foram formuladas de modo aleatório.

As formulações foram desenvolvidas seguindo a matriz de planejamento (Tabela 1) embasada na tabela de Galdámez (2002)

As concentrações do carbopol foram baseadas nos estudos de Rowe, Sheskey e Quinn (2009); glicerol nos estudos de A-Sasutjarit, Sirivat e Vayumhasuwan (2005); extrato conforme Minatel et. al (2010) e Moura et. al (2011). Os componentes fixos da formulação estão descritos na Tabela 2.

Tabela 1. Matriz de planejamento fatorial 2³ dos componentes variáveis da formulação.

Ensaio	Carbopol (%)	Glicerol (mL)	Extrato de S. barbatiman (%)
1	-1 (0,5)	-1 (5,0)	1 (3,0)
2	1 (1,5)	1 (15,0)	-1 (5,0)
3	-1 (0,5)	1 (15,0)	1 (3,0)
4	1 (1,5)	1 (15,0)	1 (3,0)
5	0 (1,0)	0 (10,0)	0 (4,0)
6	0 (1,0)	0 (10,0)	0 (4,0)
7	-1 (0,5)	-1 (5,0)	-1 (5,0)
8	1 (1,5)	-1 (5,0)	1 (3,0)
9	1 (1,5)	-1 (5,0)	-1 (5,0)
10	-1 (0,5)	1 (15,0)	-1 (5,0)

Fonte: Autores (2019)

Tabela 2. Componentes fixos da formulação.

Componentes	Quantidade
Água deionizada q.s.p.	q.s.p.
EDTA dissódico	0,05%
Solução conservante de parabenos	0,05%
Solução de hidróxido de sódio 4 M	q.s. pH 6,5 – 7,0

Fonte: Autores (2019)

2.6 AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS DE RESPOSTA

O ensio de pH foi realizada conforme o método descrito pela ANVISA (2010a) utilizando pHmetro (Bel Engineering - W3B pH meter) calibrado com as soluções padrão, a análise da viscosidade foi feita em Viscosímetro de Brookfield (Marte MDV-20) em velocidade 90 rpm (MIURA, 2012) e spindle nº 4 (ANSI, 2005).

Teste de densidade foi realizando com picnômetro metálico conforme as orientações da ANVISA (2007). Espalhabilidade foi avaliada com placas de vidro circular com orifício central de 1,5 mm de diâmetro. Utilizando papel milimetrado sob a placa de vidro, a amostra foi inserida no orifício, nivelada com espátula e avaliada conforme metodologia descrita por Borghetti e Knorst (2006). Análise de dados foi feita no software estatístico Minitab 17.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

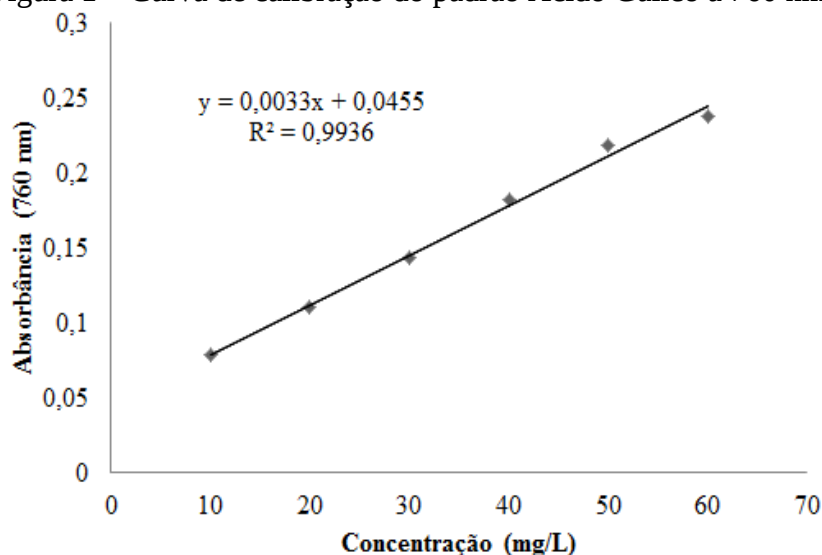
3.1 DETERMINAÇÃO DOS TEORES DE UMIDADE E CINZAS TOTAIS

No que diz respeito à análise de umidade, a amostra apresentou 12,52% enquanto a presença de cinzas totais no vegetal foi de 0,85%. São resultados bem proveitosos e, conforme a monografia do vegetal é possível caracterizar esta amostra como pura, já que os limites permitidos para tal constituem os valores de, no máximo, 14% para umidade e 2% para cinzas totais (ANVISA, 2010b). Sendo assim, pudemos então prosseguir para as análises posteriores.

3.2 DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DE FENÓLICOS TOTAIS

Realizou-se inicialmente a leitura dos padrões de ácido gálico e obtiveram-se as absorbâncias abaixo evidenciadas na Figura 1.

Figura 1 – Curva de calibração do padrão Ácido Gálico a 760 nm.



Fonte: Dados da Pesquisa (2019)

A média obtida das leituras em comprimento de onda de 760 nm foi de 0,4345. Conforme a equação da reta, o teor de fenóis totais presentes nesta amostra do vegetal foi de 117,88 mg/L equivalente de ácido gálico (EAG). O estudo de Costa et al, (2012) apresentou um teor de fenóis totais de 102,7 mg/g EAG para o extrato hidroalcoólico da espécie *S. rotundifolium*.

A presença de compostos fenólicos confere ao vegetal o seu potencial antioxidante (KIM et al, 2003), sendo desta forma importante a sua quantificação.

3.3 DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DE TANINOS CONDENSADOS

Após o aquecimento das amostras, as mesmas apresentaram coloração rósea, conforme exibido na Figura 2, o que indica a presença de proantocianidinas da classe das antocianidinas (MONTEIRO et al, 2005).

Figura 2 – Extrato etanólico de *S. barbatiman* utilizado para determinação de taninos condensados acrescido de Butanol-HCl e reagente férrico.



Fonte: Autores (2019)

A média obtida das absorbâncias em comprimento de onda de 550 nm foi de 0,9425. Aplicando a fórmula sugerida por Nozella (2001), o teor de taninos condensados presentes no vegetal foi de 3,32 g/Kg MS. Resultados semelhantes podem ser observados no estudo de Wang et al, (1998) onde a média para taninos condensados encontrados no grão de ervilha (*Lathyrus sativus* L.) foi de 3,44 g/Kg MS.

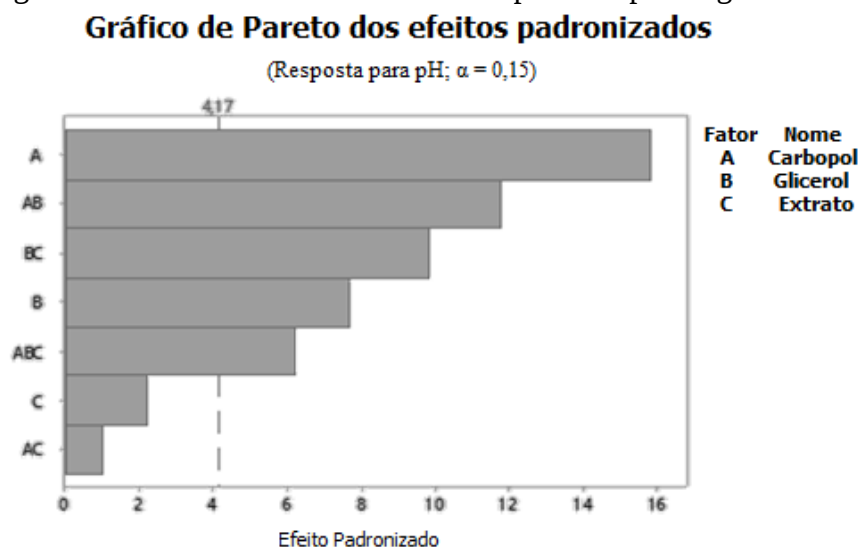
Quantidades moderadas de taninos (10 - 40 g/Kg MS) podem prevenir timpanismo e melhorar a utilização de aminoácidos essenciais provenientes da dieta (BRANDES; FREITAS, 1992). Além disso, conferem ao vegetal característica adstringente, podendo também ter ações contra alguns microrganismos, agentes carcinogênicos e agentes que causam toxicidade hepática (MONTEIRO et al, 2005; CABRAL et al, 2010).

3.4 DESENVOLVIMENTO DAS FORMULAÇÕES APLICANDO PLANEJAMENTO FATORIAL E AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS DE RESPOSTA

3.4.1 pH

É possível observar abaixo, na figura 3, a influência das combinações das variáveis de resposta na variação do pH observadas no estudo.

Figura 3 – Influência das variáveis de resposta no pH do gel.



Fonte: Dados da Pesquisa (2019)

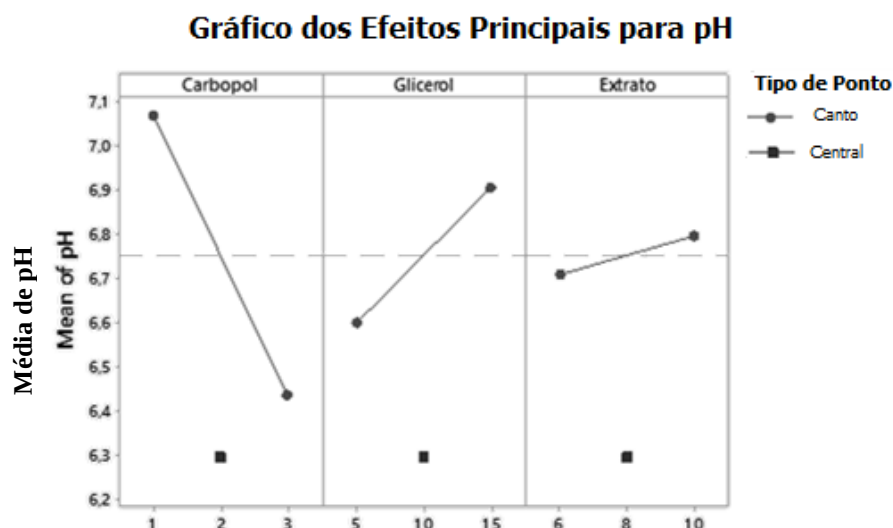
Conforme demonstrado no gráfico de Pareto, apenas o extrato (C) ou a combinação carbopol/extrato (AC) não foram capazes de modificar significativamente o pH dos géis em estudo, enquanto que houve uma grande indução da variação deste parâmetro quando analisadas a influência dos efeitos combinados do carbopol/glicerol (AB), glicerol/extrato (BC), glicerol (B) e carbopol/glicerol/extrato (ABC), onde o carbopol (A) por si só, como esperado, causou a maior das variações, seguido da interação carbopol/glicerol (AB).

O carbopol, além de agente gelificante em dispersões aquosas, acidifica o sistema, deixando o pH do meio entre 2,5 e 4,0 devido ao seu valor de $pK_a = 6,0 \pm 0,5$ (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009), o qual é favorável para a dispersão de íons H^+ .

Por intumescer na presença de glicerol (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009), acredita-se que este fator também influenciou na interação carbopol/glicerol (AB), contribuindo também para a acidificação do meio. Os componentes da formulação podem ter favorecido à interação com a estrutura do carbopol que contém diversos grupamentos carboxílicos e de alguma forma pode ter contribuído para o efeito sinérgico no pH durante o estudo.

Na figura 4, é possível ainda observar os efeitos individuais das variáveis no pH, a qual mostra claramente o quanto o aumento da concentração de carbopol contribui para a acidificação do sistema, enquanto o glicerol apresenta baixa influência e inversa ao carbopol neste parâmetro e o extrato praticamente nenhuma.

Figura 4 – Gráfico dos efeitos: influência das variáveis no resultado do pH.



Fonte: Dados da Pesquisa (2019)

Através no nível de significância utilizado no teste e as variáveis apresentando p-Valor < 0,05, as variáveis podem ser utilizadas para criação do modelo de regressão dado pela seguinte equação:

$$\text{pH} = 2,239 + 1,227 \text{ Carbopol} + 0,4814 \text{ Glicerol} + 0,4872 \text{ Extrato} - 0,1466 \text{ Carbopol} * \text{Glicerol} - 0,1341 \text{ Carbopol} * \text{Extrato} - 0,04456 \text{ Glicerol} * \text{Extrato} + 0,01244 \text{ Carbopol} * \text{Glicerol} * \text{Extrato} - 0,4569 \text{ Ct Pt.}$$

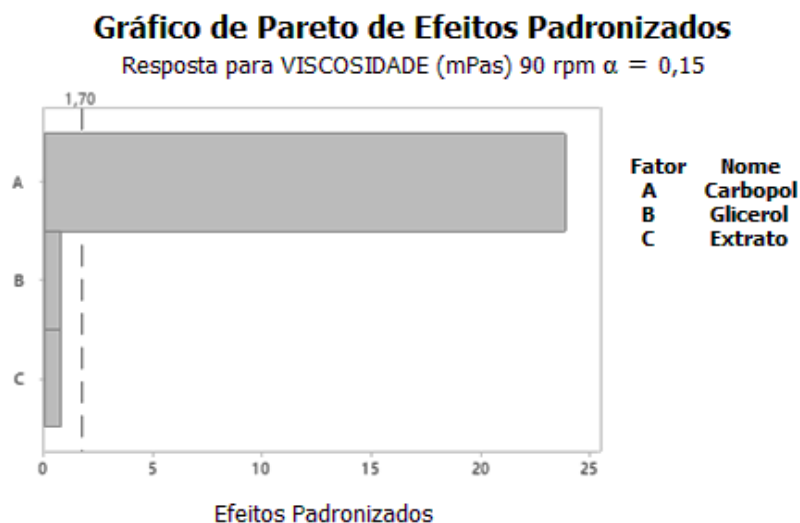
Quando aplicada a concentração de cada variável de resposta à equação, é possível prever o valor do pH de um gel de mesma composição e formulado nas mesmas condições.

Mokale et al. (2016), estudaram o desenvolvimento de formulações de nanopartículas contendo metformina, os resultados apontaram para uma interação entre a droga e o polímero utilizado no estudo, da mesma forma que obtiveram uma equação de regressão para a previsão do encapsulamento da droga.

3.4.2 Viscosidade

Na análise da viscosidade a 90 rpm, o gráfico de Pareto (figura 5) demonstra que a concentração do carbopol (A) influenciou significativamente (p-Valor > 0,05) o comportamento da viscosidade, como já esperado, já que o polímero atuou no sistema como agente gelificante e doador de viscosidade. O extrato (B) e o glicerol (C) não contribuíram significativamente neste fator.

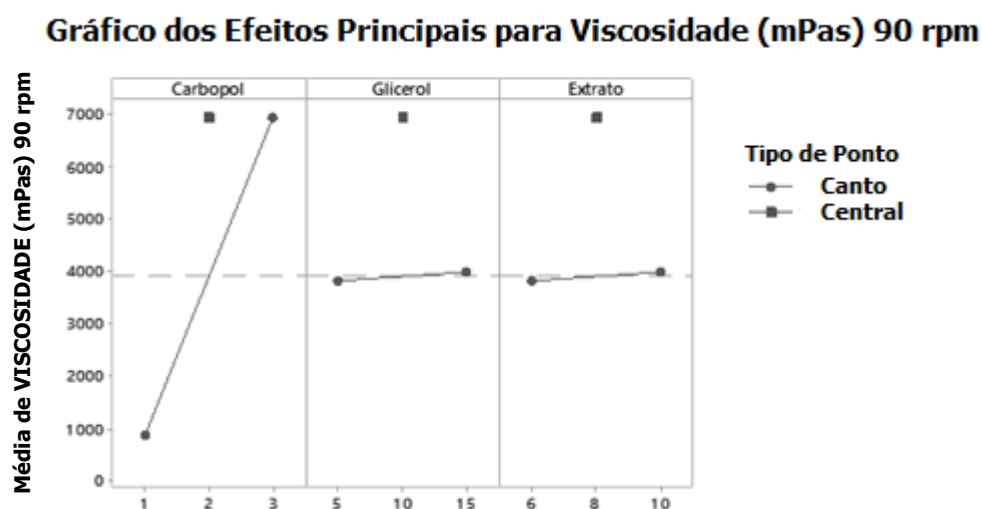
Figura 5 – Influência do carbopol na viscosidade do gel.



Fonte: Dados da Pesquisa (2019)

Conforme já demonstrado anteriormente no gráfico de Pareto, a figura 6 possibilita uma demonstração mais clara do quanto o carbopol influenciou a viscosidade do meio, enquanto o glicerol e o extrato não contribuíram com nenhuma função significativa neste parâmetro.

Figura 6 – Gráfico dos efeitos: influência das variáveis na viscosidade.



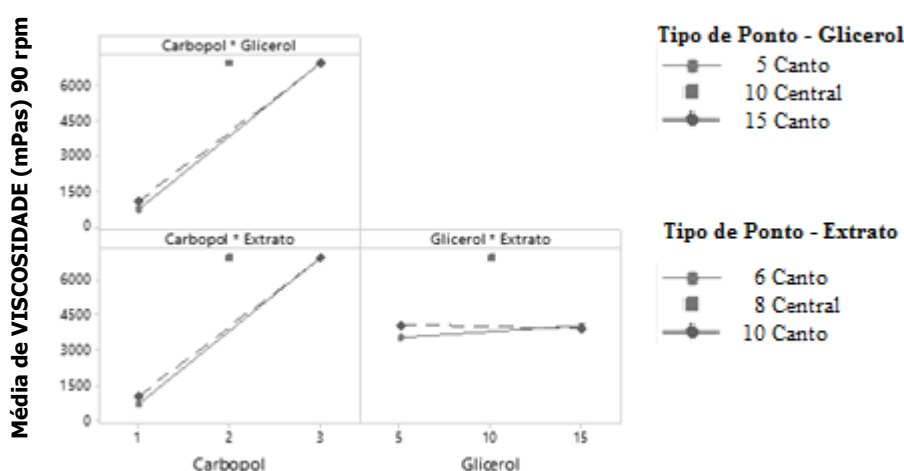
Fonte: Dados da Pesquisa (2019)

O gráfico das interações, evidenciado na figura 7, demonstra que a interação carbopol/glicerol (AB) e carbopol/extrato (AC) foi o fator que contribuiu com os maiores efeitos sobre a viscosidade, enquanto a interação glicerol/extrato (BC) contribuiu minimamente para este aspecto.

A interação carbopol/glicerol (AB) modifica a viscosidade quando a concentração do carbopol é baixa, independente da concentração de glicerol. Se a concentração do carbopol aumentar, a viscosidade irá depender também da concentração de glicerol. As concentrações mais baixas de glicerol geram sistemas de baixa viscosidade, enquanto níveis de glicerol em 5% aumentam a viscosidade devido às ligações de hidrogênio criadas na interação carbopol/glicerol (CONTRERAS; SANCHEZ, 2002).

Figura 7 – Gráfico das interações: influência na viscosidade.

Gráfico das Interações para VISCOSIDADE (mPas) 90 rpm



Fonte: Dados da Pesquisa (2019)

Dessa forma foi possível obter a equação de regressão que permite prever o comportamento do gel nessas condições:

$$\text{VISCOSIDADE (mPas) 90 rpm} = -2696 + 3041 \text{ Carbopol} + 17,8 \text{ Glicerol} + 43,3 \text{ Extrato} + 3040 \text{ Ct Pt.}$$

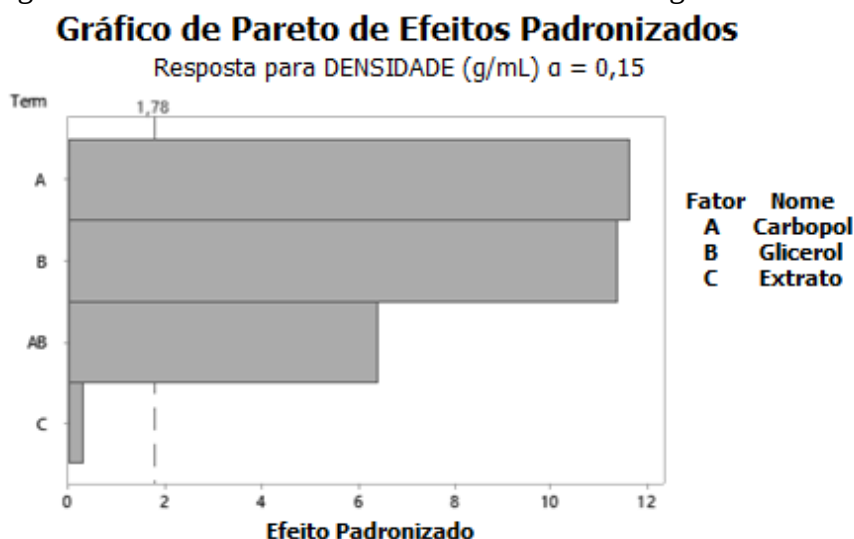
Em seu estudo, Contreras e Sánchez (2002) relatam que o efeito do carbopol depende da concentração de glicerol, onde para as concentrações de 1% de polímero, existe relação direta entre as concentrações de glicerol e a elasticidade do sistema, já que ocorrem formações de ligações de hidrogênio entre o polímero e o glicerol. Bonacucina et al (2008) confirmam que o uso de solventes mais viscosos aumenta a atração entre as partículas dispersas, favorecendo a interação entre o solvente e o polímero.

Contreras e Sánchez (2002) apresentaram ainda, um modelo de equação linear preditiva do comportamento visco elástico do polímero em relação à variação de Carbopol, bem como do etanol e suas interações com o polímero e o glicerol.

3.4.3 Densidade

Na figura 8 observa-se o quanto o carbopol (A) e o glicerol (B) provocaram efeitos na densidade do sistema, bem como a interação entre estes dois constituintes (AB). O extrato (C) por si só não causou alterações significativas no parâmetro avaliado.

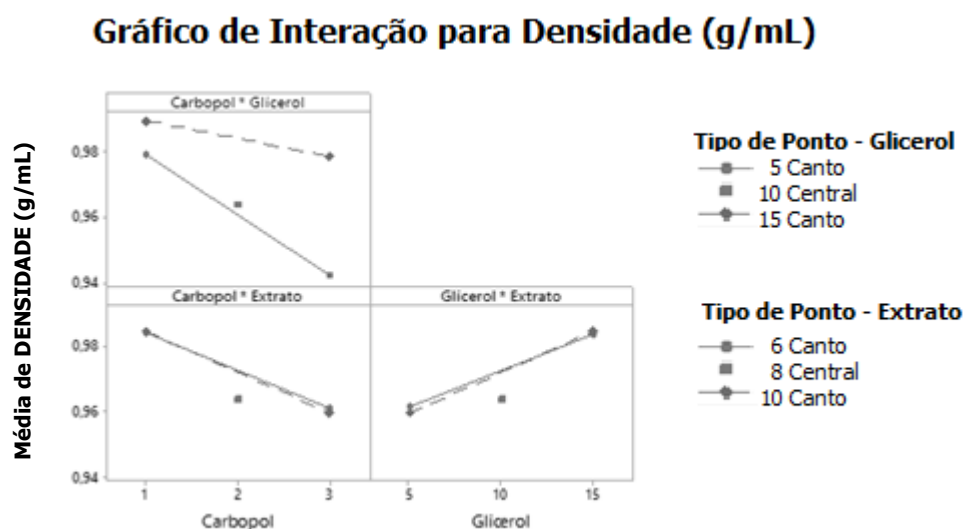
Figura 8 – Influência das variáveis na densidade dos géis.



Fonte: Dados da Pesquisa (2019)

O gráfico de interações (figura 9), bem como o gráfico dos efeitos (figura 10), confirmam o comportamento das variáveis observado no gráfico de Pareto:

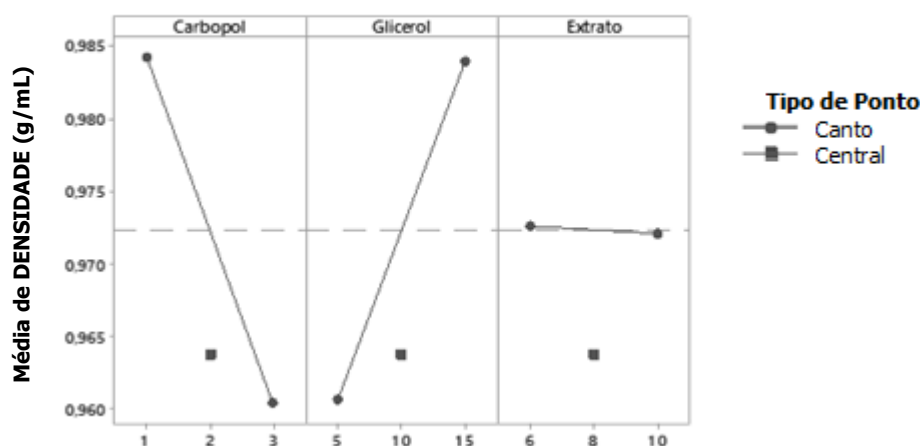
Figura 9 – Gráfico das interações: influência na densidade.



Fonte: Dados da Pesquisa (2019)

Figura 10 – Gráfico dos efeitos: influência das variáveis na densidade.

Gráfico dos Efeitos Principais para DENSIDADE (g/mL)



Fonte: Dados da Pesquisa (2019)

A análise de regressão resultou na seguinte equação preditiva:

$$\text{DENSIDADE (g/mL)} = 1,00041 - 0,02516 \text{ Carbopol} - 0,000301 \text{ Glicerol} - 0,000136 \text{ Extrato} + 0,001320 \text{ Carbopol} * \text{Glicerol} - 0,00858 \text{ Ct Pt.}$$

A adição de glicerol ao carbopol resulta na diminuição da tensão de escoamento em relação a amostras com mesma concentração de polímero, mas misturadas apenas com água (DAVAILLE et al, 2013).

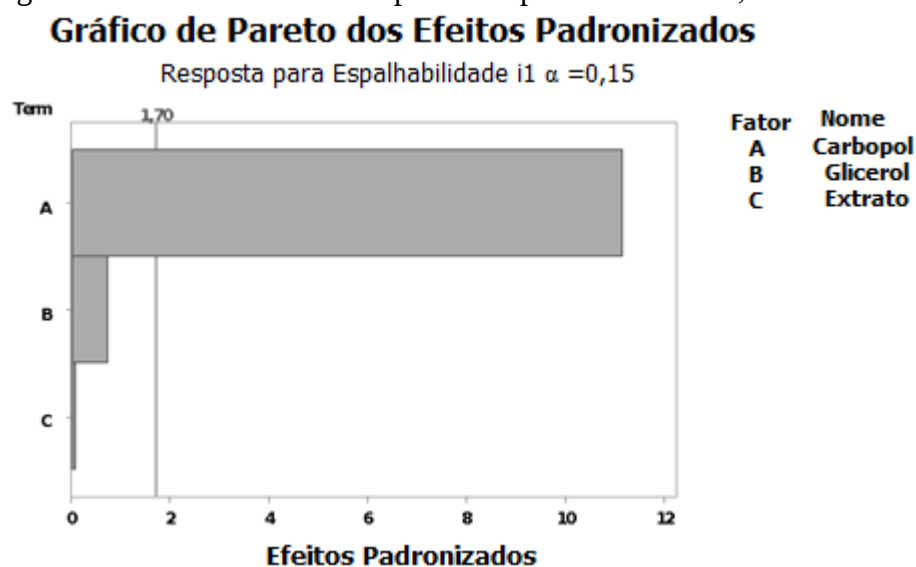
Como mencionado anteriormente no estudo de Contreras e Sánchez (2002), elevadas concentrações de carbopol e glicerol aumentam a quantidade ligações de hidrogênio do sistema, o que irá aumentar consequentemente a visco elasticidade do gel. Além de contribuir com a viscosidade de sistemas, a adição de carbopol irá também propiciar o espessamento e estabilização dos mesmos (RECHIA, 2010).

3.4.4 Espalhabilidade

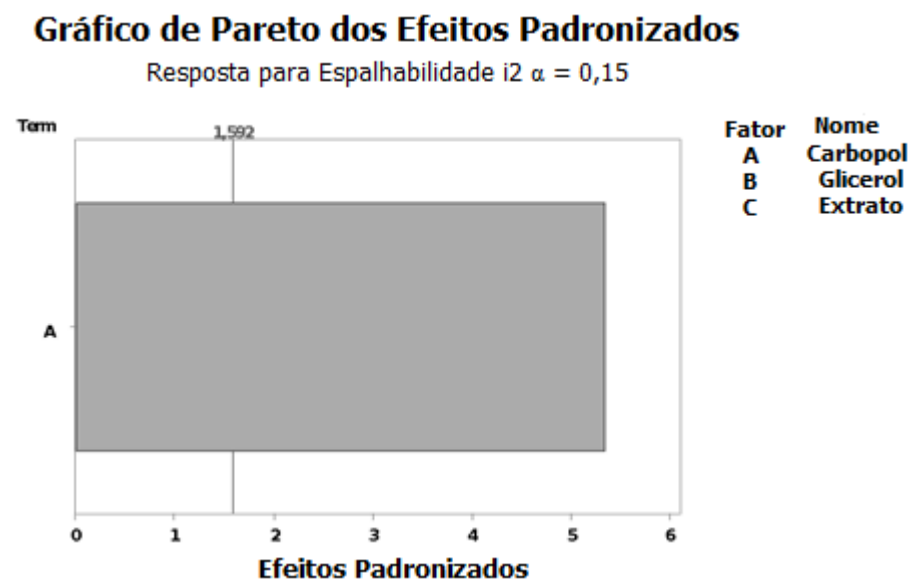
Na análise de espalhabilidade, podemos observar que a presença do carbopol (A) foi predominante como agente modificador desse parâmetro, enquanto as outras variáveis demonstraram pouca ou nenhuma significância (figura 11).

Já que o carbopol não forma uma solução, mas sim uma rede tridimensional polimérica (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009), esta característica acaba influenciando na resistência do produto ao deslocamento forçado.

Figura 11 – Influência do carbopol nas espalhabilidades i1, i2 e i3.

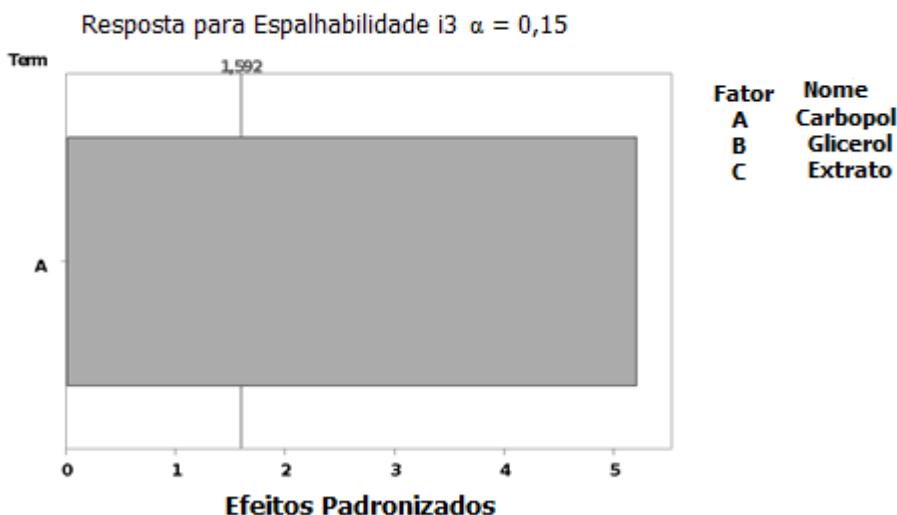


Fonte: Dados da Pesquisa (2019)



Fonte: Dados da Pesquisa (2019)

Gráfico de Pareto dos Efeitos Padronizados

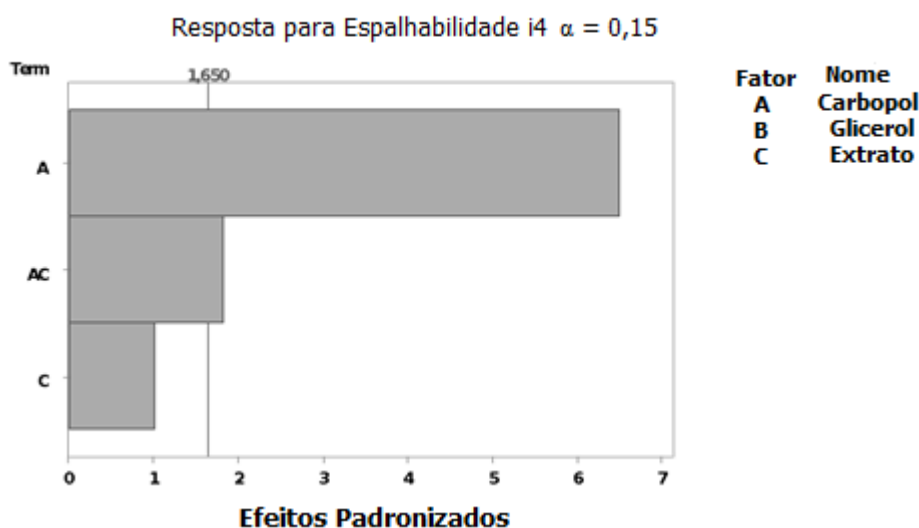


Fonte: Dados da Pesquisa (2019)

Entretanto, na espalhabilidade i4 onde podemos observar que além do carbopol como agente influenciador da espalhabilidade, também houve uma interação do carbopol com o extrato (AC) que demonstrou uma pequena contribuição na espalhabilidade dos géis ao adicionar a placa mais pesada (figura 12).

Figura 12 – Interação carbopol/extrato na espalhabilidade i4.

Gráfico de Pareto dos Efeitos Padronizados



Fonte: Dados da Pesquisa (2019)

A interação carbopol/extrato (AC) pode ser explicada pela presença de 20% de água no extrato glicólico, já que o polímero também intumescce na presença de água. No que diz respeito à espalhabilidade, o propilenoglicol utilizado em formulações farmacêuticas é comumente usado como

agente plastificante promotor de revestimento em filme (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009), sendo então algo a ser levado em consideração na influência deste fator.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise espectrofotométrica do extrato em questão, tornou-se possível observar o teor de dois metabólitos secundários do vegetal, aos quais são associadas suas atividades adstringentes, cicatrizantes e antimicrobianas. Entretanto, sugerimos que estudos subsequentes sejam realizados para comprovação de sua atividade biológica *in vitro*.

Através da aplicação do planejamento fatorial no modelo 2³ associado à análise de dados no software estatístico, foi possível obter equações de regressão que auxiliarão na previsão do comportamento físico-químico da forma farmacêutica abordada neste estudo. Ao aplicar as concentrações dos componentes variáveis na equação de regressão, torna-se possível presumir o comportamento físico-químico da formulação quanto ao pH, viscosidade e densidade, já que a relação entre as concentrações dos componentes do gel é explicados por estas equações.

Os estudos de planejamento fatorial aplicados ao pré-desenvolvimento de géis são consideravelmente úteis já que permite determinar a relação entre as variáveis de resposta com o comportamento físico-químico da forma farmacêutica abordada, algo que irá gerar economia de tempo, dinheiro e matérias-primas, sendo então algo de muita utilidade e relevância para pesquisadores e para a indústria.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. - “Ansel’s pharmaceutical dosage forms”, **Lippincot Williams & Wilkins**, Philadelphia (2005);
- ANGELO, Priscila Milene; JORGE, Neuza. Compostos fenólicos em alimentos – Uma breve revisão. **Rev Inst Adolfo Lutz**, S/i, v. 66, n. 1, p.1-9, 2007;
- ANSI – AMERICAN NATIONAL STANDARDS INSTITUTE. ASTM D2196- 05. **Standard Test Methods for Rheological Properties of Non-Newtonian Materials by Rotational (Brookfield type) Viscometer**. New York: ANSI, 2005;
- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos** / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 1. ed. Brasília: ANVISA, 2004. 52 p;
- ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **GUIA DE CONTROLE DE QUALIDADE DE PRODUTOS COSMÉTICOS**: Uma abordagem sobre os ensaios físicos e químicos. Brasília: Editora Anvisa, 2007. 125 p.;

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira, Volume 1**. 5 ed. Brasília: Fiocruz, 2010a. 545 p.;

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira, Volume 2**. 5 ed. Brasília: Fiocruz, 2010b. 899 p.;

ARDISSON, L. et al. Preparação e caracterização de extratos glicólicos enriquecidos em taninos a partir das cascas de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s/i], v. 12, n. 1, p.27-34, 2002;

A-SASUTJARIT, Rathapon; SIRIVAT, Anuvat; VAYUMHASUWAN, Panida. Viscoelastic Properties of Carbopol 940 Gels and Their Relationships to Piroxicam Diffusion Coefficients in Gel Bases. **Pharmaceutical Research**, [s.I.], v. 22, n. 12, p.2134-2140, 14 out. 2005;

AULTON, M.E. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2a Edição. Porto Alegre: **Artmed**, 2005;

BONACUCINA, Giulia. et al. Rheological evaluation of silicon/carbopol hydrophilic gel systems as a vehicle for delivery of water insoluble drugs. **The AAPS Journal**, S/i, v. 10, n. 1, p.84-91, mar. 2008;

BORGHETTI, Greice Stefani; KNORST, Miriam Teresinha. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s/i], v. 42, n. 4, p.531-537, dez. 2006.

BOX, G. E. P. HUNTER, W. G., HUNTER, J. S. **Statistics for experiments. An introduction to design, data analysis and model building**, Wiley: New York, 1978;

BRANDES, D.; FREITAS, E.A.G. Taninos condensados – uma ferramenta para melhorar o desempenho de ruminante. **Agropecuária Catarinense**, v.5, n.3, p.44-48, 1992;

BUTTON, Sérgio Tonini. Metodologia para planejamento experimental e análise de resultado. São Paulo, **Universidade de Campinas**, 2001. 88 p;

CABRAL, D. L. V. et al. **Relationship of biometric parameters on the concentration of tannins in two medicinal plants – a case study**. Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas, v.9, n.5, p.368-376, 2010;

CONTRERAS, M.d; SANCHEZ, R. Application of a factorial design to the study of the flow behavior, spreadability and transparency of a Carbopol ETD 2020 gel. Part II. **International Journal Of Pharmaceutics**, [s.l.], v. 234, n. 1-2, p.149-157, mar. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0378-5173\(01\)00954-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-5173(01)00954-1);

COSTA, José Galberto Martins da et al. Antioxidant Effect of *Stryphnodendron rotundifolium* Martius Extracts from Cariri-Ceará State (Brazil): Potential Involvement in Its Therapeutic Use. **Molecules**, [s.l.], v. 17, n. 1, p.934-950, 18 jan. 2012;

DAVAILLE, A., GUESLIN, B., MASSMEYER, A., DI GIUSEPPE, E., 2013. Thermal instabilities in a yield stress fluid: existence and morphology. *J. Non-Newtonian Fluid Mech.* 193, 144–153;

GALDÁMEZ, Edwin Vladimir Cardoza. **APLICAÇÃO DAS TÉCNICAS DE PLANEJAMENTO E ANÁLISE DE EXPERIMENTOS NA MELHORIA DA QUALIDADE DE UM PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE PRODUTOS PLÁSTICOS**. 2002. 133 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia de Produção, Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002;

HERNANDES, Luzmarina et al. Wound-healing evaluation of ointment from *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão) in rat skin. **Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [s.l.], v. 46, n. 3, p.431-436, set. 2010;

ISAAC, Vera Lucia Borges et al. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, S/i, v. 29, n. 1, p.81-96, 2008;

KIM, D.; JEONG, S.W.; LEE, C.Y. Antioxidant capacity of phenolic phytochemicals from various cultivars of plums. *Food Chemistry*, v. 81, p. 231-326, 2003;

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001;

LORENZI, Harri. **Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil**. 3. ed. 2 v. Nova Odessa – São Paulo: Plantarum, 1998.

LUZ NETO JUNIOR, Nilton; RIBEIRO, João Estevam Giumi; RODRIGUES, Angelo Giovani. O programa de pesquisas de plantas medicinais da central de medicamentos. In: BRASIL. Ministério da Saúde. A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. p. 29-118.

MARINHO, Mary R M; CASTRO, Walman B de. PLANEJAMENTO FATORIAL: UMA FERRAMENTA PODEROSA PARA OS PESQUISADORES. In: XXXIII CONGRESSO BRASILEIRO DE ENSINO DE ENGENHARIA, 2005, Campina Grande. **ABENGE**, 2005. 9 p.

MARTIN, A. **Physical Pharmacy**. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p. 153- 476.

MINATEL, D. G et al. Estudo clínico para validação da eficácia de pomada contendo barbatimão (*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville)* na cicatrização de úlceras de decúbito. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 67, n. 7, p.250-256, 2010;

MIURA, Daniele Yuri. **Desenvolvimento farmacotécnico e estudo de estabilidade de géis de papaína destinados ao tratamento de feridas**. 2012. 120 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Aplicadas a Produtos Para Saúde, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2012;

MOKALE, Vinod et al. Formulation of metformin hydrochloride nanoparticles by using spray drying technique and in vitro evaluation of sustained release with 32-level factorial design approach. **Drying Technology**, [s.l.], v. 34, n. 12, p.1455-1461, 26 fev. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/07373937.2015.1125916>.

MONTEIRO, Julio Marcelino et al. **Taninos: uma abordagem da química à ecologia**. Quím. Nova. 2005, vol.28, n.5, pp.892-896;

MOURA, Maria Ivete de. **Enfermidades cutâneas digitais bovinas: aspectos genéticos e terapêuticos**. 2011. 113f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciência Animal, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2011;

MOYER, et al. Anthocyanins, phenolics, and Antioxidants capacity in diverse small fruits: Vaccinium, Rubus, and Ribes. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 3, p. 519-525, 2002.

NOZELLA, Eduardo Fernando. **Determinação de taninos em plantas com potencial forrageiro ruminante**. 2001. 72 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Ciências, Centro de Tecnologia Nuclear na Agricultura, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2001;

OSZMIANSKI J. et al. Antioxidant tannins from Rosaceae plant roots. **Food Chem**, 2007; 100 (2): 579-83

RECHIA, L. M. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de gel a base de extrato de melissa officinalis l**. 2010. 128f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010;

REZENDE, Larissa Cavalcante de. **AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE E COMPOSIÇÃO QUÍMICA DE SEIS FRUTAS TROPICAIS CONSUMIDAS NA BAHIA**. 2010. 118 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química Com Ênfase em Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2010;

ROWE, R.C.; SHESKEY, P.J., QUINN, M.E. **Handbook of pharmaceutical excipients**. 6 ed. London: Pharmaceutical Press, 2009;

WANG, Xiaofang et al. Total phenolics and condensed tannins in field pea (*Pisum sativum* L.) and grass pea (*Lathyrus sativus* L.). **Euphytica**, [s.l.], v. 101, n. 1, p.97-102, 1998. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1023/a:1018371604056>;