

## ANÁLISE COMPARATIVA DA CINÉTICA DE PENETRAÇÃO *IN VITRO* DE GELOL<sup>®</sup> NAS FORMAS SPRAY E POMADA ATRAVÉS DA TÉCNICA FOTOACÚSTICA

Sabrina B. Pinto, Mariah A. Archangelo, Paulo R. Barja

FASBio – Laboratório de Fotoacústica Aplicada a Sistemas Biológicos  
Instituto de Pesquisa & Desenvolvimento (IP&D), UNIVAP, São José dos Campos, SP, 12244-000

**Resumo-** O efeito fotoacústico consiste na produção de ondas acústicas por absorção de luz modulada ou pulsada. A aplicação tópica de medicamentos tem sido utilizada para tratamento de diversos processos patológicos. A eficácia do tratamento está associada à eficiência de penetração da droga nas camadas internas da pele, o que podemos chamar de via transdérmica. O uso de produtos a base de salicinato de metila, essência de terebintina, cânfora e mentol é muito freqüente entre os profissionais da fisioterapia e medicina no tratamento de doenças como reumatismo e nevralgias, por exemplo, sendo utilizada a aplicação tópica. O objetivo do presente projeto é avaliar comparativamente a cinética de penetração de um produto a base de salicinato de metila, essência de terebintina, cânfora e mentol (Gelo<sup>®</sup>), utilizando a técnica fotoacústica como ferramenta de análise.

**Palavras-chave:** Fotoacústica, cinética de penetração, aplicação tópica.

**Área do Conhecimento:** Engenharia

### Introdução

A técnica fotoacústica baseia-se no efeito do mesmo nome, descoberto por Graham Bell em 1880. O efeito fotoacústico é obtido em uma célula constituída por um recipiente fechado, preenchido por um gás (em geral o ar), no qual existe uma janela de vidro que permite a entrada de luz. Um feixe de luz modulada atravessa a janela, atinge a amostra e por ela é absorvida. Por um processo de desexcitação não radiativo, a radiação absorvida é transformada em energia térmica, gerando ondas de pressão (ondas acústicas) que podem ser captadas por um microfone (BARJA, 2000). A análise do sinal fotoacústico permite estudar propriedades ópticas e térmicas da amostra.

Muitos materiais biológicos são limitados por membranas, partes de células ou estruturas de tecidos que se apresentam de forma insolúvel, dificultando a obtenção de dados ópticos por meio de técnicas convencionais, uma vez que tais materiais são significativamente alterados pela solubilização (ROSENCWAIG, 1980). A espectroscopia fotoacústica possibilita a obtenção de dados ópticos nestes tecidos biológicos intactos, dispensando preparação prévia da amostra (PUC CETI, LEBLANC, 1997). Além disso, o espalhamento da luz e a opacidade de tecidos biológicos não atrapalham a obtenção de sinal fotoacústico, uma vez que este depende apenas da radiação efetivamente absorvida pela amostra.

A aplicação tópica de medicamentos tem sido utilizada para tratamento de diversos processos patológicos. A eficácia do tratamento está associada à eficiência de penetração da droga nas camadas internas da pele, o que podemos chamar de via transdérmica, que visa promover efeitos sistêmicos. Esta via oferece muitas vantagens se comparada a outros meios de administração de drogas, pois exclui a possibilidade de degradação do fármaco pelo trato digestivo e a eliminação hepática, podendo manter a droga por mais de sete dias no organismo (MITRAGOTRI, 2001; MACHET, BOUCAD, 2002).

Os medicamentos podem ser administrados em inúmeras formas farmacêuticas e por várias vias de administração. Os efeitos locais são obtidos pela aplicação direta no local desejado de ação. Os efeitos sistêmicos resultam de sua entrada no sistema circulatório e do subsequente transporte para o local da ação. Um fármaco pode ser manipulado em diversas formas farmacêuticas que resultam em diferentes velocidades de absorção. A técnica fotoacústica é uma opção experimental adequada ao estudo da cinética de penetração de produtos topicamente aplicados, permitindo inclusive selecionar a espessura de pele a ser estudada conforme a freqüência de modulação incidente. Nos últimos anos, a técnica tem sido bastante aplicada em diversas áreas da ciência, particularmente no estudo de temas biológicos e biomédicos (SEHN et al, 2003; MOTA et al, 2007).

O objetivo do presente projeto é avaliar comparativamente a cinética de penetração de um produto a base de salicilato de metila, essência de terebintina, cânfora e mentol (Gelo<sup>®</sup>) nas formas de spray e pomada, utilizando a técnica fotoacústica como ferramenta de análise.

### Metodologia

O experimento foi realizado no laboratório de Fotoacústica Aplicada a Sistemas Biológicos (FASBio) do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento (IP&D) da UNIVAP e compreendeu a realização de medidas *in vitro* (em amostras de VitroSkin<sup>®</sup>, pele artificial).

No esquema experimental utilizado (Figura 3), a luz emitida por uma lâmpada halógena de Tungstênio (Xelux, 24V-250W) é modulada mecanicamente (a 17Hz) com o auxílio de um modulador modelo SR540 (Stanford Research Systems) conectado, juntamente com o microfone da célula fotoacústica, a um amplificador síncrono (Stanford Research Systems, modelo SR530), que recebe as informações sobre a frequência de referência e o sinal fotoacústico. O amplificador síncrono faz a coleta do sinal do microfone, conectado a um microcomputador para aquisição dos dados.

Para a análise da cinética de penetração, foi utilizada uma célula fotoacústica aberta (OPC) de duas faces, confeccionada na UNIVAP, sendo uma delas correspondente à janela de vidro por onde passa a luz incidente; na face oposta, foi posicionado a amostra de VitroSkin<sup>®</sup>, sendo feita a vedação com o auxílio de graxa de silicone.

Para o experimento, foram utilizadas duas formas de aplicação de um produto a base de salicilato de metila, essência de terebintina, cânfora e mentol (Gelo<sup>®</sup>), em spray e pomada.

Para avaliação da cinética de absorção do produto, medidas fotoacústicas sucessivas foram realizadas, cinco medidas da aplicação com o spray e quatro medidas da aplicação com a pomada, à frequência de 17Hz, em varreduras de 60 pontos com intervalo de três minutos entre as medidas, até o tempo máximo de 30 minutos após aplicação do spray ou pomada, totalizando doze medidas por amostra.

Os dados foram armazenados no computador e as curvas de ajuste geradas através do programa Origin 7.5<sup>®</sup> (Microcal Software Inc.).

Para ajuste das curvas experimentais, uma possibilidade seria utilizar a equação:

$$y = y_0 + Ae^{-x/t}$$

onde  $y_0$  é a amplitude de sinal fotoacústico para pele limpa,  $y$  é a amplitude de sinal  $x$  minutos após

a aplicação do gel e  $t$ , o tempo típico de permeação (ROSSI et al, 2008).

Pode se ajustar os resultados também pela curva de Boltzmann expressa por:

$$PA(t) = \frac{A_1 - A_2}{1 + e^{(t-t_0)/dt}} + A_2$$

onde os parâmetros de importância são  $t_0$  (tempo de penetração ou tempo de meia-absorção; é o tempo após a aplicação correspondente a 50% de absorção) e  $dt$  (intervalo de tempo tal que 67% da absorção ocorre entre  $(t_0-dt)$  e  $(t_0+dt)$ ) (VELOSO et al, 2007).

Após análise de medidas preliminares efetuadas no produto em estudo, adotou-se a curva de Boltzmann para este trabalho.

### Resultados

Tabela 1 – Tempo típico de permeação ( $t_0$ ) e intervalo de tempo da absorção ( $dt$ ), em minutos (media  $\pm$  erro padrão).

	Pomada	Spray
$t_0$	27 $\pm$ 4	20 $\pm$ 3
$dt$	3 $\pm$ 1	3 $\pm$ 1

### Discussão

Rossi em seu trabalho obteve um tempo típico de penetração de 17 minutos em suas medidas *in vitro* para géis de uso tópico (ROSSI et al, 2008). Já Lobato obteve um tempo típico de penetração em torno de uma hora para hidratantes (LOBATO et al, 2007).

Conforme o ajuste efetuado para este trabalho, obteve-se um tempo típico de penetração de 20 minutos para o spray e entre 20 e 30 minutos para a pomada. Nota-se que os resultados obtidos são próximos aos resultados obtidos por Rossi em seu estudo, isso se deve devido a analogia entre os produtos estudados por Rossi e os produtos estudados neste trabalho.

O fato do produto na forma de spray ser mais rápido pode ser justificado pela aquosidade do produto ser maior do que a pomada, sendo assim absorvido mais facilmente pela pele.

Para que a cinética de permeação seja ativada, deve-se enfatizar a eficiência do veículo. As medidas em VitroSkin<sup>®</sup> demonstram a possibilidade de realizar estudos *in vitro*, facilitando a realização de futuros experimentos. No entanto, os valores encontrados para os tempos típicos de absorção em experimentos realizados *in vitro* não podem ser extrapolados diretamente para a pele (medidas *in vivo*). Deve-se levar em conta as diferenças entre os tempos

tipicos e a influencia da microcirculação local como facilitador no transporte transdermico nos testes em seres humanos (ROSSI *et al*, 2008).

### Conclusão

Apesar de haver diferença no tempo de penetração dos produtos, o teste estatístico realizado não mostrou significância para a comparação efetuada. Isto pode ser atribuído ao número ainda reduzido de medidas realizadas até o presente momento. Sabe-se que entre os fisioterapeutas há recomendação de uso do produto na forma spray, devido a sua facil aplicação.

Como perspectiva de trabalho, a penetração do produto aplicado na forma de spray e de pomada deverá ser investigada através de medidas adicionais efetuadas *in vitro* tanto na VitroSkin® (substrato utilizado no presente estudo) como em outros substratos empregados para testes na industria farmacêutica.

### Agradecimentos

Os autores agradecem a Sergio Oliveira (Johnson & Johnson®), pelo auxilio na obtenção de amostras (substrato) para o presente estudo.

### Referências

- BARJA, P. R. *Produção e Difusão de Oxigênio: Processos Biofísicos da Fotossíntese investigados com a Técnica Fotoacústica*. 122p. Tese (Doutorado em Física) – Instituto de Física Gleb Wataglin, Universidade Estadual de Campinas, 2000.

- LOBATO, C. A.; Barja, P. R. Efeito fotoacústico da cinética de penetração de hidratantes em diferentes formulações. In: XI Congresso Latino-Americano de Iniciação Científica e VII Encontro de Pós-Graduação - O Paradigma do Desenvolvimento Sustentável, 2007, São José dos Campos. Anais de Trabalhos Completos. São José dos Campos: UNIVAP, 2007. v. CD. p.497-500.

- ROSENCWAIG, A; GERSHO, A. Theory of photoacoustic effect with solids. **J. Applied Physics**, v. 47, n.1, p.64-69, 1976.

- PUCETTI, G; LAHJOMRI, F; LEBLANC, RM. Pulsed photoacoustic spectroscopy applied to the diffusion of sunscreen chromophores in human skin: the weekly absorbente regime. **J. Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v.39, p.110-120, 1997

- MITRAGOTRI, S. Effect of therapeutic ultrasound on partition and diffusion coefficients in human stratum corneum. **J. Controlled Release**, v. 71, p.23-29, 2001.

- MOTA, J. P.; Barja, P. R. Classificação fotoacústica in vivo do nível de pigmentação da pele. In: XI Congresso Latino-Americano de Iniciação Científica e VII Encontro de Pós-Graduação - O Paradigma do Desenvolvimento Sustentável, 2007, São José dos Campos. Anais de Trabalhos Completos. São José dos Campos: UNIVAP, 2007. v. CD. p.852-855.

- ROSSI, R. C. P.; R.F. de Paiva, M.D. da Silva, and P.R. Barja. Photoacoustic study of percutaneous absorption of Carbopol and transdermic gels for topic use in skin. **Eur. Phys. J. Special Topics** 153, 2008.

- SENH, E. et al. Photoacoustic spectroscopy to evaluate the penetration of sunscreens into human skin in vivo: A statistic treatment. **Rev. Sci. Instr.**, v.74, n.1, p.758-760, 2003.

- VELOSO, D. J. D. V.; Barja, P. R.; Costa, C. R. L. M. Estudo Fotoacústico Da Nimesulida Aplicada À Pele *In Vivo*. **Safety, Health and Environmental World Congress**, 2007.