



O USO DO MÉTODO TITULOMÉTRICO DE NEUTRALIZAÇÃO ÁCIDO-BASE PARA DETERMINAÇÃO DO TEOR DE ÁCIDO GLICÓLICO EM FORMULAÇÕES DERMATOCOSMÉTICAS

Gabriela Maria Freitas ¹

Gustavo Fabián Velardez ²

RESUMO

O ácido glicólico (HG), com peso molecular baixo, é muito eficaz em tratamentos dermatológicos, já que penetra em todos os tipos de pele, proporcionando uma esfoliação do extrato córneo, como no tratamento de *peeling químico*. Fatores como concentração, pH, tempo de exposição, e a quantidade de ácido presente livre influenciam na segurança e na eficácia desses produtos. Objetivou-se conferir que as concentrações das amostras analisadas estejam dentro dos parâmetros estabelecidos e atingir o limite de menor concentração de HG que pode ser medida com o equipamento disponível. Utilizou-se do método titulométrico de neutralização ácido-base, para medir a concentração de HG e o *pH* em amostras de soluções preparadas em farmácias de manipulação e em amostras comerciais, escolhidas aleatoriamente sem critérios de marca. As amostras I e II foram tituladas potenciométricamente com uma solução padrão de NaOH. Na amostra III, HG está presente como a sua base conjugada glicolato, G⁻. O glicolato é convertido a HG por adição de uma quantidade conhecida de HCl, e logo é titulada com a solução de NaOH padronizado, o que constitui uma titulação por retrocesso. Nesta procedimento, é possível medir concentrações mais baixas que nas titulações normais, o que melhora o limite de medição do equipamento. Diante dos resultados supracitados, por serem produtos destinados ao uso clínico, os valores de pH encontram-se dentro do recomendado para esse tipo de preparação.

Palavras-chave: Volumetria; α -hidroxiácido; Dermocosmético

¹ Graduanda do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde. Universidade Federal de Campina Grande. Campus de Cuité – PB. gabimffvieira@gmail.com.

² Professor Orientador: Professor da Unidade Acadêmica de Biologia e Química, do Centro de Educação e Saúde. Universidade Federal de Campina Grande. Campus de Cuité – PB. gustavo.velardez@ufcg.edu.br.



INTRODUÇÃO

O ácido 2-hidroxi-etanoico (HOCH_2COOH , HG), também denominado de ácido glicólico (HG), é o α -hidroxiácido mais pequeno, com um peso molecular baixo de 76,05 g/mol, e um valor de $\text{pK}_a = 3,83$ (PUBCHEM, 2020).

O HG é encontrado em produtos naturais, a exemplo da cana-de-açúcar e do abacaxi, sendo muito eficaz em tratamentos dermatológicos devido a facilidade que tem de penetrar em todos os tipos de pele e nas regiões corporais para tratar manchas, rugas, acne, fotoenvelhecimento, e outros problemas. (MARQUES et al., 2016). O HG possui uma boa absorção em diferentes camadas da pele, o que é uma propriedade ideal para ser usado na dermocosmética, pois age como solvente reduzindo a queratinização (HENRIQUES et al., 2007).

O mecanismo de ação do HG, bem como dos demais α -hidroxiácidos, visa proporcionar a esfoliação das células externas no extrato córneo, diminuindo a coesão dos corneócitos, promovendo flexibilidade da camada córnea, por consequência aumentando a renovação da pele. Desse modo, essa substância é usada em *peeling químico* como um dos recursos para melhorar a qualidade da pele, proporcionando esfoliação cutânea e renovação celular (DUTRA et al., 2005). O *peeling químico*, *dermopeeling* ou *quimioesfoliação*, é um procedimento o qual consiste na aplicação de um ou mais agentes na pele, ajudando a retirar camadas danificadas através da descamação e a regeneração dos tecidos lesados (ARAÚJO et al., 2017). É necessário ressaltar que o uso inapropriado e sem indicação dos α -hidroxiácidos, como o HG poderá acarretar efeitos adversos tais como irritação, ardência, sensibilidade à exposição solar, erupções bolhosas, sangramento, prurido e até mudança no tom da pele (REIS et al., 2015).

Existem fatores que influenciam na segurança e a eficácia desses produtos, para evitar o surgimento dessas reações adversas, tais como a concentração, pH, tempo de exposição, e a quantidade de ácido presente livre. Em testes *in vivo*, com diferentes concentrações de HG, foi observado que concentrações maiores de 3% podem causar irritações e queimaduras, mas em concentrações menores, entre 1 e 2%, a produção de citocinas e quimiocinas induzidas por UVB diminui substancialmente, mostrando que a concentração de HG é um fator importante para evitar danos na pele. (TANG et al. 2018). A aplicabilidade do HG no procedimento de quimioesfoliação depende da concentração de HG, e do pH da solução, sendo observado que a permeabilidade é mais rápida e profunda a maiores concentrações de HG e a menor pH (GUERRA et al., 2013). A atividade dos α -hidroxiácidos está diretamente relacionada ao valor



de pH, e que precisam estar na forma ácida para serem eficazes na promoção da esfoliação e renovação celular (ANVISA, 2006).

Portanto, o estudo e o desenvolvimento de métodos analíticos de estabilidade de formulações cosméticas, como também farmacêuticas, fazem parte do processo de garantia de qualidade, assegurando a eficácia e segurança, pelo consumidor, no uso desses produtos (DUTRA et al., 2005).

Os métodos potenciométricos de análise baseiam-se na medida do potencial de células eletroquímicas (E), sem circulação de corrente ($i = 0$), onde o potencial depende da concentração de prótons a medida que o titulante é adicionado, de acordo com a equação de Nernst: (ATKINS, 2010)

$$E_{célula} = E_{célula}^o - \frac{RT}{nF} \ln(|H^+|) + c = a + b \text{ pH}$$

onde a e b são constantes, em volts, $R = 8,314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$, $F = 96485 \text{ C mol}^{-1}$, n é o número de moles de elétrons envolvidos na célula eletroquímica e $\text{pH} = -\log(|H^+|)$, sendo $\ln(|H^+|) = 2,303 \log(|H^+|)$.

O ponto final da titulação corresponde ao volume de titulante onde acontece a maior variação de pH. Esse ponto final de titulação pode ser visualizado usando indicadores ácido-base ou registrando os valores de pH para cada volume adicionado de titulante e calculando as derivadas primeira e segunda de maneira numérica ou automatizada. Estes métodos são muito utilizados em laboratórios clínicos, estabelecimentos de saúde e industriais, devido a simplicidade do equipamento e aos preços relativamente baratos no mercado. (SKOOG et al., 2005)

Para a obtenção do ponto final de titulação, calculou-se a derivada de pH a respeito do volume de NaOH, de maneira aproximada e usando Δ (deltas) em vez de d (diferenciais):

$$\text{pH}' = \frac{d\text{pH}}{dV(\text{NaOH})} \sim \frac{\Delta\text{pH}}{\Delta V(\text{NaOH})}$$

O volume do ponto final de titulação corresponde ao máximo de pH' . Mas devido as características da função obtida e de usar um ΔV finito (e não infinitesimal), a determinação do ponto final é mais precisa calculando a derivada segunda do pH vs. $V(\text{NaOH})$, pH'' :

$$\text{pH}'' = \frac{d^2\text{pH}}{dV^2(\text{NaOH})} \sim \frac{\Delta^2\text{pH}}{\Delta V^2(\text{NaOH})} = \frac{\Delta(d\text{pH})}{\Delta V(\text{NaOH})}$$

O volume do ponto final da titulação corresponde ao volume onde $\text{pH}'' = 0$, pH' é máxima ou pH atinge o seu ponto de inflexão. Escolhendo os pontos onde ocorre a variação de



sinal em pH'' , se calcula a função linear que une esses pontos, para logo calcular o volume do ponto final de titulação, $V(PF)$, como a raiz dessa função linear:

$$pH'' = \alpha V(PF) + \beta = 0 \Rightarrow V(PF) = -\frac{\beta}{\alpha}$$

Esse é o procedimento que a maioria dos equipamentos automatizados usam para a determinação de concentrações por titulação (SKOOG et al., 2005).

O presente trabalho fez uso do método titulométrico de neutralização ácido-base para análise da concentração e pH de HG em amostras de soluções preparadas em farmácias de manipulação e em amostras comerciais e, desta maneira, conferir que as concentrações das amostras estão dentro dos parâmetros estabelecidos para o seu uso comercial ou tratamentos dermatológicos. Também a intenção é atingir o limite de menor concentração de HG que pode ser medida com o equipamento disponível, tendo em vista, a ampla aplicabilidade do método analítico por volumetria, e a rapidez, economia e fácil acessibilidade, principalmente para farmácias de manipulação e indústrias de pequeno porte.

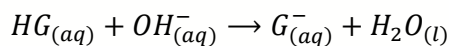
METODOLOGIA

As análises das amostras foram realizadas no Laboratório de Química Analítica do CES-UFCG. As amostras foram escolhidas aleatoriamente sem critérios de marca para efetuar o estudo.

Foi preparada uma solução padrão de NaOH de concentração $(0,1017 \pm 0,0002) \text{ mol L}^{-1}$ preparada a partir de NaOH sólido, de pureza analítica, e água destilada.

As amostras estudadas são: a amostra I, a qual tem uma concentração informada pelo fornecedor de 70% p/p de HG, com uma densidade de $(1,25 \pm 0,01) \text{ g mL}^{-1}$; a amostra II, de outro fornecedor com uma concentração informada de 10 % p/p e uma densidade de $(0,93 \pm 0,01) \text{ g mL}^{-1}$.

Para o estudo da amostra I, foi feita uma diluição em um fator 100, e uma amostra de $(5,0 \pm 0,1) \text{ mL}$ foi titulada por triplicata com a solução padrão de NaOH $(0,1017 \pm 0,0002) \text{ mol L}^{-1}$, usando como indicador fenolftateína, $pK_{in} = 9,3$. A reação de titulação é



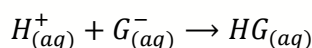
A concentração de HG diluída obtida é $(0,114 \pm 0,003) \text{ mol L}^{-1}$. Como o fator de diluição foi 100, então, a solução original de HG tem uma concentração de $(11,4 \pm 0,3) \text{ mol L}^{-1}$ o que corresponde a uma concentração de $(69 \pm 2)\%$ p/p, comparável com a informada pelo fornecedor.



As titulações potenciométricas foram realizadas com um pHmetro, modelo *Precision PH Meter PHS-3B* (TBTSCIETECH, 2020). Os valores de *pH* foram medidos a cada 0,5 mL de NaOH adicionado. Dessa forma, os valores de *pH* foram medidos e os valores de *pH'* e *pH''* vs. V(NaOH) foram calculados para encontrar o valor do ponto final.

A amostra II também foi diluída e valorada potenciométricamente com uma solução de NaOH padrão de concentração (0,1007±0,0002) mol L⁻¹.

A amostra III é uma amostra de sabonete com glicolato, $G_{(aq)}^-$, como reagente ativo. o *pH* = (5,85±0,01), o que corresponde a uma proporção de HG muito baixa. Neste caso, se realizou uma titulação por retrocesso, que permite medir concentrações mais baixas (SKOOG et al., 2005), adicionando uma quantidade em excesso de HCl (0,0117±0,0002) mol L⁻¹, previamente valorado com NaOH padrão (0,1007±0,0002) mol L⁻¹, para converter todo o glicolato em HG de acordo a reação:



A solução resultante terá então H⁺ e HG, para logo ser titulada com NaOH (0,1007±0,0002) mol L⁻¹ potenciométricamente.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Um volume da amostra I diluída 100 vezes, V = (10,0±0,1) mL foi titulado potenciométricamente com a solução padrão de NaOH (0,1017±0,0002) mol L⁻¹. Antes de começar a titulação, o *pH* da diluição de HG é (2,47±0,01), o que corresponde a uma proporção de HG na sua forma ácida, $\alpha_0 = 0,96$, onde (SKOOG et al., 2005)

$$\alpha_0 = \frac{|H^+|}{|H^+| + K_a}$$

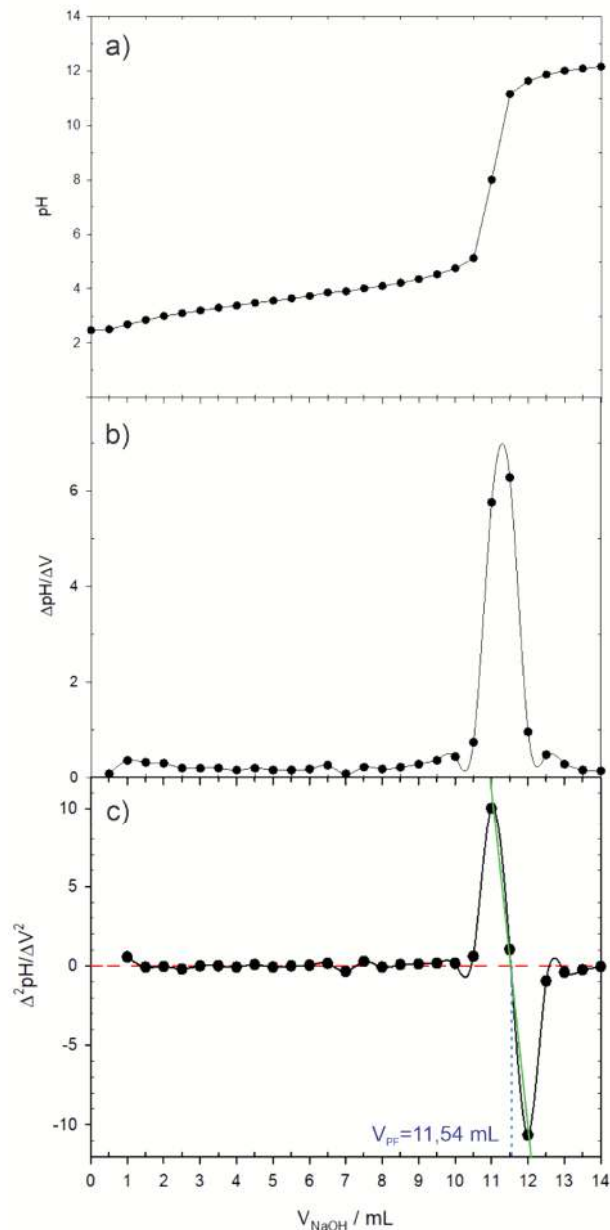
Os valores de *pH* foram registrados a cada 0,5 mL de NaOH adicionado. Desse modo, os valores de *pH* foram medidos e os valores de *pH'* e *pH''* vs. V(NaOH) foram calculados para encontrar o valor do ponto final. Neste caso, V_{PF} = (11,54±0,01) mL e, portanto, a concentração de HG diluído é (0,1174±0,0004) mol L⁻¹, fazendo com que a amostra concentrada tenha |HG| = (11,74±0,04) mol L⁻¹ ou (71,4±0,8)% p/p, o que está em bom acordo com a titulação anterior com fenolftaleína. A curva de titulação, *pH* vs. V_{NaOH} e suas derivadas, *pH'* e *pH''*, são demonstradas na Figura 1.

Para amostra II, foi preparada uma diluição antes da titulação. Um volume de (5,0±0,1) mL foi diluída em 100 mL de solução. Dessa solução diluída, (20,0±0,1) mL foram tituladas potenciométricamente com uma solução padrão de NaOH (0,1007±0,0002) mol L⁻¹ seguindo o



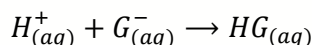
procedimento anterior. Analisando a curva de pH'' vs. V_{NaOH} , o volume do ponto final, $V_{PF} = (2,75 \pm 0,01)$ mL de NaOH. A solução diluída tem $[HG] = (0,0138 \pm 0,0001)$ mol L⁻¹, e portanto, a solução da amostra II, sem diluir, tem uma concentração de $(0,277 \pm 0,008)$ mol L⁻¹. A amostra comercial tem uma densidade $\rho = (0,93 \pm 0,01)$ g mL⁻¹, e portanto, a concentração é de $(2,3 \pm 0,1)$ %p/p, ao redor de quatro vezes mais baixa que a informada pelo fornecedor, 10 %p/p.

Figura 1: a) curva de pH vs. V_{NaOH} ; b) curva de pH' vs. V_{NaOH} ; c) curva de pH'' vs. V_{NaOH} , para a titulação da amostra diluída de $[HG] = (0,1174 \pm 0,0004)$ mol L⁻¹. O volume do ponto final, $V_{PF} = (11,54 \pm 0,01)$ mL de NaOH $(0,1017 \pm 0,0002)$ mol L⁻¹.





Uma situação diferente se apresenta para medir a concentração de HG em uma amostra comercial de sabonete, amostra III. No sabonete, HG está presente como a sua base conjugada, glicolato, G^- . A concentração de HG a pH maiores de 3,58 é muito pequena, e a sensibilidade do equipamento não é suficiente para obter um bom ponto equivalente. No sabonete, o $pH = (5,85 \pm 0,01)$, o que corresponde a uma proporção de HG de $\alpha_0 = 0,0106$, o que dá uma ideia da baixa concentração de ácido presente. Portanto, deve-se usar a técnica de retrocesso para medir a concentração de G^- presente (SKOOG et al., 2005). Na técnica por retrocesso, a ideia é converter todo o glicolato da amostra de sabonete em HG e logo titular a amostra ácida, que é uma mistura de H^+ em excesso e HG gerado. Foi preparada uma solução de sabonete diluída com $(1,00 \pm 0,02)$ mL da amostra concentrada em um volume de solução de $(50,0 \pm 0,1)$ mL. Logo, adicionou-se um volume de $(10 \pm 0,1)$ mL de HCl, $(0,0117 \pm 0,0002)$ mol L^{-1} , a uma amostra de $(1,00 \pm 0,02)$ mL de sabonete diluído, para neutralizar totalmente o glicolato. O ácido reage com G^- para converte-lo totalmente em HG de acordo com a reação:



Na solução resultante há uma mistura de HCl em excesso, junto ao HG, que foi gerado, e que provém do G^- presente inicialmente. Essa mistura é titulada potenciométricamente da mesma maneira que a as amostras de HG comerciais com NaOH. O volume de titulação corresponde a neutralização do excesso de H^+ (que vem de HCl) e o HG que vem do G^- neutralizado. Portanto, o volume do ponto final é

$$V_{PF} = V_{H^+} + V_{HG}$$

Como esse V_{PF} é para neutralizar todo o ácido presente, e conhecendo o volume adicionado do excesso de HCl, é possível calcular a concentração de HG:

$$|HG| = |HCl|_{total} - |HCl|_{excesso}$$

Os moles de G^- são iguais aos moles de HG titulados. Na mistura, $|HG| = |G^-| = (3,70 \pm 0,02) \times 10^{-5}$ mol L^{-1} . Então, a concentração da solução concentrada de glicolato é $|G^-| = (1,85 \pm 0,01) \times 10^{-3}$ mol L^{-1} . Deve-se ter em conta que o sabonete pode ter outras bases conjugadas de ácidos graxos, além de glicolato, que não podem ser diferenciados com esta técnica. Na Tabela 1, os valores das concentrações de HG estão listados.

Tabela 1: valores de pH iniciais, proporção de HG na amostra, concentrações de HG, em mol L^{-1} e %p/p, e concentração de HG informada pelo fornecedor, das amostras I, II e III. Na amostra III, está informado o pH inicial da mistura $HCl + G^-$, que é ácida, e entre colchetes o valor do pH inicial e a proporção de HG a esse pH, da amostra de sabonete.



amostra	pH inicial	α_0 (HG)	[HG]/mol L ⁻¹	[HG] / %p/p	ρ (g mL ⁻¹)	[HG] _{informado} / %p/p
I	2,47±0,01	0,9600	11,74±0,04	71,4±0,8	1,25±0,01	70
II	4,10±0,01	0,3490	0,277±0,008	2,3±0,1	0,93±0,01	10
III	2,24±0,01 [5,85±0,01]	0,9770 [0,0106]	(1,85±0,01)×10 ⁻³			

Dessa forma, a Câmara Técnica de Cosméticos (CATEC, 2020), recomenda para produtos cosméticos, uma concentração máxima de α -hidroxiácido e derivados de 10%, calculada na forma ácida, em pH maior ou igual a 3,5. Valores de pH próximos de 3,5 fornecem uma ótima relação entre esses parâmetros. Caso o pH seja maior de 5, HG está quase completamente na forma ionizada, 93,7%, como anion glicolato, HOCH₂COO⁻ (SKOOG et al. 2005). De acordo com a ANVISA (2006), as preparações com valores de pH, entre 3,5 e 5,0, são de grau 2, e as preparações com valor de pH superior a 5,0 são de grau 1.

É de suma importância lembrar que o pH e a concentração do ácido glicólico são parâmetros fundamentais para estabelecer a sua segurança e a sua eficácia. Desse modo, produtos contendo ácido glicólico normalmente tem o pH entre 3,0 e 5,0 para serem compatíveis com o pH da pele (4,2 a 5,6), a fim de diminuir as irritações que podem surgir na pele devido a um aumento do pH pelo HG (CARUSO et al., 2011)

Na análise da amostra comercial do sabonete esfoliante contendo HG, observou-se que não pode ser titulado diretamente, porque não se produz uma variação apreciável no pH no ponto final de titulação, devido as baixas concentrações encontradas de HG. Percebeu-se que a amostra era básica, pH = (5,85±0,01), devido quase todo HG se encontrar como glicolato, sendo considerado um produto de grau 1 pela ANVISA. Mas com a titulação por retrocesso, da conversão de glicolato a HG pela adição de um excesso de HCl a amostra, foi possível obter a concentração de glicolato no sabonete, menor que a concentração de HG nas amostras I e II.

CONCLUSÃO

As concentrações de ácido glicólico de amostras comerciais foram medidas por titulação potenciométrica, onde se mede o pH em função de volume de titulante, NaOH. Os volumes, e as derivadas primeiras e segundas em função do volume de titulante foram obtidas para calcular o ponto final da titulação. Antes das valorações, os pH foram medidos nas amostras, sendo os



das amostras I e II apropriados para o seu uso cosmético (2,47 e 4,10 respectivamente). O valor da concentração de HG na amostra I está de acordo com o valor informado pelo fornecedor, mas a amostra II tem uma concentração menor que a informada. A amostra III, que provém de uma amostra de sabonete esfoliante, teve um pH de 5,85, indicando que o ácido glicólico presente está convertido em quase a sua totalidade em glicolato. Portanto, a concentração de glicolato no sabão foi obtida logo depois de adicionar um excesso conhecido de HCl e logo titulado potenciométricamente com NaOH, o que constitui uma titulação por retrocesso. A concentração de glicolato é muito baixa e desta maneira, é possível medir concentrações mais diluídas, estendendo o intervalo de concentrações que podem ser mensuráveis.

Por serem produtos destinados ao uso clínico, os valores de pH encontram-se dentro do recomendado para esse tipo de preparação. Conseguindo atingir o limite de menor concentração de HG que pode ser medida com o equipamento disponível, tendo em vista, a ampla aplicabilidade do método analítico por volumetria, a rapidez, a economia e a fácil acessibilidade.

AGRADECIMENTOS

As titulações potenciométricas foram feitas nos laboratórios de Química Geral e Química Analítica do CES/UFCG, no Campus de Cuité.

REFERÊNCIAS

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/cosmeticos/pareceres>. Acesso em 30/03/2020.

ARAÚJO, L. D.; BRITO, J. Q. A. Uso do Peeling Químico no Tratamento da Acne Grau II: Revisão Sistemática. **Id On Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia**, v. 11, n. 35, p. 100-115, 2017.

ATKINS, P.; DE PAULA, J. *Physical Chemistry*, 9th ed. W. H. Freeman: New York, 2010.

BORBA, Y. R. B. Complicações decorrentes do uso de peelings químicos em dermatologia. **Trabalho de conclusão de curso**, 2018.

CATEC, Câmara Técnica de Cosméticos.



Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/camara.htm>. Acesso em 30/03/2020.

CARUSO, P. V.; LUBI, N. C. Atuação do ácido glicólico no envelhecimento cutâneo. Disponível em: <https://tcconline.utp.br/media/tcc/2017/05/ATUACAO-DO-ACIDO-GLICOLICO-NO-ENVELHECIMENTO-CUTANEO.pdf>. Acesso em: 20/10/2020.

DUTRA, E. A. Determinação de alfa-hidroxiácidos por eletroforese capilar e cromatografia líquida de alta eficiência em produtos cosméticos. **Tese de Doutorado**. Universidade de São Paulo, 2005.

GUERRA, F. M. R. M. Aplicabilidade dos peelings químicos em tratamentos faciais: estudo de revisão. Paraná. 2013. Disponível em: http://www.mastereditora.com.br/periodico/20130929_214058.pdf. Acesso em 15/01/2020.

HENRIQUES, G. B., et al. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para a determinação do teor de ácido glicólico na matéria-prima e em formulações dermocosméticas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 1, p. 39-45, 2007.

MARQUES, J.; TOMAZZONI, R. C.; FRANÇA, A. J. V. B. V. Uso do peeling de ácido glicólico no tratamento da pele fotodanificada. **TCC (Curso Superior em Estética)** – Universidade do Vale do Itajaí, Balneário Camboriú, p. 15, 2016.

REIS, M. C. M.; NETO, R. P.; APARECIDA, S. M. APLICAÇÕES DOS ALFA HIDROXIÁCIDOS NA COSMÉTICA DERMATOLÓGICA-Alpha Hydroxyacids Applications in Dermatological Cosmetic. **Cadernos de Estudos e Pesquisas-Journal of Studies and Research**, v. 18, n. 40, 2015.

SKOOG, D. A.; WEST, D. M.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Fundamentos de Química Analítica**. 8ª edição. Thompson. Mexico D.F. 2005.

FDA, U.S. Food and Drug Administration: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/alpha-hydroxy-acids>. Acesso em 30/03/2020.



RCSB PDB, **Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank.**

<https://www.rcsb.org/ligand/GOA>. Acesso em 30/03/2020

PUBCHEM. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glycolic-acid>. Acesso em 30/03/2020.

TANG, SC; YANG, JH. Efeito duplo dos alfa-hidroxiácidos na pele. **Molecules** , v. 23, n. 4, pág. 863, 2018.

TBTSCIETECH. <http://tbt-scietech.com/product/414-precision-ph-meter--phs-3b---b759/> . Acesso em 31/03/2020.