Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2010;31(2):199-203
ISSN 1808-4532

Verificação do prazo de validade de cremes contendo hidroquinona preparados magistralmente: evidências do processo de oxidação

Kato, F.P.[1*]; Souza, M.S.[1]; Gomes, A.J.P.S.[2]

[1]Curso de Farmácia da Universidade do Oeste Paulista
[2]Docente do Curso de Farmácia da Universidade do Oeste Paulista

Recebido 12/01/2010 / Aceito 23/06/2010

RESUMO

A maioria das preparações dermocosméticas clareadoras da pele contém hidroquinona. A tentativa de se obter estabilidade desta substância pode ser considerada um desafio, pois ela sofre decomposição química facilmente, especialmente a auto-oxidação. O objetivo deste trabalho foi verificar o prazo de validade de cremes contendo hidroquinona preparados magistralmente em Presidente Prudente-SP. Para tanto, foram adquiridas em cinco farmácias de manipulação desta cidade três embalagens de creme contendo 2% deste ingrediente, os quais foram submetidos a análises periódicas dentro do prazo de validade vigente. As amostras foram submetidas à avaliação das caracteristicas organolépticas, ao teste de estabilidade por centrifugação, à determinação dos valores de pH e a análises de absorção no ultravioleta a fim de dosar a concentração de hidroquinona no creme. Os resultados obtidos mostraram que os cremes contendo esta substância não cumprem o prazo de validade declarado no rótulo, uma vez que todas as preparações não apresentaram acordância farmacopéica (USP 30) frente aos ensaios de doseamento e pH, embora não haja significância (p > 0,05) no teor de hidroquinona encontrado nos produtos.

Palavras-chave: Hidroquinona. Oxidação. Antioxidante.

INTRODUÇÃO

A hiperpigmentação da pele e o fotoenvelhecimento têm sido considerados inaceitáveis do ponto de vista estético. Sobre este fato, podem ser citadas algumas razões generalizadas da hiperpigmentação como, por exemplo, causas congênitas, desordens endócrinas (gravidez, estrógenos, acromegalia, hipoadrenalismo e síndrome de Cushing com hormônios adrenocorticotróficos elevados), doença sistêmica (cirrose biliar, insuficiência renal crônica, hemocromatose e tuberculose) e radiação ultravioleta (UV). Além disso, distúrbios da pigmentação também podem ser causados por alguns fármacos, como anti-inflamatórios não hormonais (AINEs), amiodarona, arsénio, bleomicina, busulfan, ciclofosfamida, cloroquina, clorpromazina, esteróides, estrógenos, fenotiazinas, fenitoína, ferro, fluorouracila, hidroxicloroquina, metais pesados, fenolftaleína em laxantes, minociclina, niacina (ácido nicotínico), peróxido de benzoíla, tretinoína (vitamina A), tetraciclina e trimetoprima-sulfametoxazol (Allen, 2004).

A hidroquinona (1,4 benzenodiol) é um agente despigmentante da pele, cuja estrutura química está representada na Figura 1. É utilizada topicamente no tratamento de despigmentação de manchas dermatológicas, como melasmas, sardas, lentigos senis, hiperpigmentação pós-inflamatória e dermatite de berloque (causada por determinados tipos de perfumes), atuando como um substrato da tirosinase, competindo com a tirosina e inibindo a formação de melanina. Soma-se a este fato sua utilização como monofármaco ou sua associação com outros ativos, tais como ácido retinóico, ácido glicólico e corticóides em loções, cremes e géis. (Knutson & Pershing, 2004; Batistuzzo et al., 2006; Ferreira, 2008).

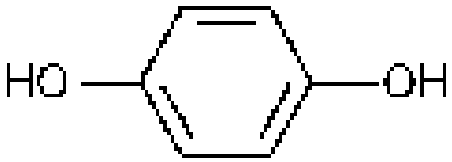

Figura 1 – Estrutura química da hidroquinona

De modo geral, para produtos que se destinam à aplicação facial, a concentração normalmente utilizada varia de 2 a 5% p/p e, para aplicação no tronco e extremidades, varia de 6 a 10% p/p. A despigmentação obtida é reversível, ou seja, basta interromper o tratamento para que a síntese de melanina seja normalizada. Por esta razão, deve-se fazer o uso de bloqueadores solares durante e após o tratamento (Tagliari et al., 2008; Batistuzzo et al., 2006).

Autor correspondente: Fabiana Polidorio Kato - Av. Dionísia Alves Barreto nº 366 ap. 62 - Jardim Bela Vista - CEP.06086-040 - Osasco – SP - e-mail: fabipolidorio@hotmail.com - tel: (11) 3681-0173 - cel: (18) 8152-8712

De acordo com Frasson & Canssi (2008), a hidroquinona é uma substância muito eficaz na descoloração das manchas. Porém, possui como inconveniente a instabilidade química, sendo facilmente oxidada. Por isso, são necessários cuidados especiais na sua formulação, protegendo-a da luz, da umidade e do ar e evitando que se oxide antes de entrar em contato com a pele, pois o processo de oxidação só deve ocorrer após a sua aplicação.

Na tentativa de retardar o processo oxidativo, são utilizados agentes antioxidantes nas formulações, ou seja, substâncias que agem retardando esse processo e evitando o escurecimento e a perda da ação da hidroquinona (Frasson & Canssi, 2008).

O antioxidante ideal deve ser estável e eficaz sobre uma ampla faixa de pH, além de ser solúvel em sua forma oxidada, incolor, atóxico, não volátil e que não cause irritação, eficaz em pequenas concentrações, termoestável e compatível com o sistema fechado dos recipientes e ingredientes da fórmula (Vadas, 2004).

De acordo com Ferreira (2008), antioxidantes para sistemas aquosos, tais como bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio, ditionito de sódio ou combinações destes com antioxidantes para sistemas oleosos como bissulfito ou metabissulfito com butil-hidroxitolueno (BHT) e vitamina C com vitamina E, são normalmente utilizados em preparações contendo hidroquinona (Frasson & Canssi, 2008). O uso de agentes sequestrantes, como o edetato dissódico (EDTA), é também recomendado para a quelação de íons metálicos contaminantes presentes na formulação e que poderiam favorecer cataliticamente a oxidação da hidroquinona.

Em paralelo, é recomendável conservar as formulações magistrais com hidroquinona sob refrigeração e adotar um prazo de validade não superior a três meses (Ferreira, 2008).

Por fim, é válido salientar que após a avaliação de dez sistemas antioxidantes em base aniônica e não-iônica, envasados em potes opacos de paredes duplas e bisnagas metálicas, foi possível concluir que o creme aniônico (Lanette®) apresentou-se como uma excelente base para a incorporação de hidroquinona, mantendo-se estável durante o período de seis meses nas condições da análise. Além disso, as bisnagas metálicas retardaram o processo oxidativo quando comparadas aos potes opacos de paredes duplas, o que pode ser explicado pelo fato de que nos potes opacos a superfície de contato com o ar é maior do que nas bisnagas metálicas (Wille, 2002).

Soma-se a isso o fato de que a hidroquinona escurece com a exposição ao ar (Knutson & Pershing, 2004).

Diante deste contexto, o objetivo deste trabalho foi verificar o prazo de validade de cremes contendo hidroquinona preparados magistralmente na cidade de Presidente Prudente, SP, no período de outubro a dezembro de 2009.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram adquiridas três (03) embalagens de 60 g de creme Lanette contendo 2% p/p de hidroquinona ($C_6H_6O_2$) em 5 farmácias de manipulação, denominadas farmácias A, B, C, D e E, as quais foram submetidas, em duplicata, a análises periódicas dentro do prazo de validade vigente. Todas as amostras foram adquiridas em Farmácias de Manipulação na cidade de Presidente Prudente, SP. A análise do tipo de embalagem de cada creme dermatológico foi realizada conforme Shimabuku et al. (2009).

A Tabela 1 traz a apresentação e as informações declaradas no rótulo dos cremes contendo hidroquinona.

Tabela 1 – Apresentação e informações declaradas nos rótulos dos cremes contendo hidroquinona.

Farmácia	Material de acondicionamento	Condição de armazenamento	Prazo de validade
A	Bisnaga de plástico	Temperatura ambiente	90 dias
B	Bisnaga de plástico	Temperatura ambiente	90 dias
C	Bisnaga de metal	Temperatura ambiente	90 dias
D	Bisnaga de plástico	Temperatura ambiente	90 dias
E	Bisnaga de metal	Sob refrigeração	90 dias

Vale ressaltar que todos os produtos foram armazenados em áreas reservadas, durante o período de outubro a dezembro de 2009, no ambiente magistral da Unofarma Farmácia Ltda. (Farmácia-Escola da Universidade do Oeste Paulista), atendendo as instruções dos rótulos. Para tanto, os produtos provenientes das Farmácias A, B, C e D permaneceram sob temperatura ambiente controlada (15 – 30 ºC) no almoxarifado de matérias-primas e o produto da Farmácia E permaneceu sob temperatura refrigerada e controlada (2 – 8 ºC) no refrigerador.

Avaliação das características organolépticas

Os cremes com hidroquinona 2% p/p foram avaliados segundo suas propriedades organolépticas através da visualização e do olfato, observando qualquer alteração da coloração, odor, consistência ou separação de fases durante o seu prazo de validade conforme Shimabuku et al. (2009).

Teste de estabilidade para cremes por centrifugação

O teste preliminar de estabilidade foi realizado centrifugando 5 g da formulação por 30 minutos a 3.000 rpm usando centrífuga Olidef CZ- CD 4000, a fim de verificar a separação de fases conforme Gonçalves et al. (2009).

Doseamento da hidroquinona

Inicialmente, foram dissolvidos 100 mg de hidroquinona (Sigma) em um balão volumétrico de 100 mL usando metanol (1000 µg/mL). A partir deste processo, foi confeccionada uma curva de calibração nas seguintes concentrações: 5, 8, 10, 20 e 25 µg/mL, as quais foram submetidas à leitura no comprimento de onda de 293 nm usando metanol como branco (USP 30) e espectrofotômetro Shimadzu UV- 1601PC.

Em paralelo, foi transferida uma porção do creme precisamente pesado (0,50 g), equivalente a 10 mg de hidroquinona, para um béquer de 100 mL. O creme foi

triturado com 50 mL de metanol e o líquido filtrado a vácuo usando o papel de filtro dobrado, previamente lavado com metanol em um balão volumétrico de 100 mL. Em seguida, foram pipetados 5 mL desta solução para um balão de 50 mL, onde foi adicionado metanol até completar o volume (10 µg/mL). A leitura das absorvâncias foi realizada no comprimento de onda de 293 nm usando metanol como branco (USP 30) e espectrofotômetro Shimadzu UV- 1601PC.

Determinação do pH

De acordo com Souza (2004) e Shimabuku et al. (2009), o pH de uma preparação estável contendo hidroquinona deve estar entre 4,5 e 5,0. Para tanto, foram preparadas soluções aquosas 10% p/V dos cremes em questão e, em seguida, tal solução foi aquecida a 70ºC, resfriada até a temperatura ambiente e filtrada em algodão. Por fim, o eletrodo foi imerso no filtrado a fim de se efetuar a leitura em pHmetro digital Quimis Q400A (Gil, 2007).

Análise estatística

Os resultados foram expressos como média ± desvio padrão (±DP), submetidos à análise de variância (one-way ANOVA) e, subsequentemente, ao teste de comparações múltiplas, denominado Tukey, utilizando o software Prisma versão 3.0. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significantes.

RESULTADOS

A avaliação organoléptica e o teste de estabilidade por centrifugação, realizados durante o período de desenvolvimento deste trabalho, não revelaram alterações de caráter físico nos produtos, pois não foram observadas mudanças de cor e odor e, tampouco, separação de fases após submeter as amostras à centrifugação.

A Tabela 2 mostra os valores de pH encontrados nos produtos submetidos à análise e que, segundo Souza (2004) e Shimabuku et al. (2009), deve estar entre 4,5 e 5,0.

Tabela 2 – Valor do pH dos cremes contendo hidroquinona.

Amostras	1º dia	45º dia
A	6,33 (± 0,06)	6,53 (± 0,06) [a]
B	6,11 (± 0,04)	6,60 (± 0,03) [a]
C	5,80 (± 0,03)	6,20 (± 0,02) [b,c]
D	5,53 (± 0,06)	6,34 (± 0,05) [b]
E	5,41 (± 0,03)	6,04 (± 0,05) [c]

Valores expressos como média e desvio padrão (± DP). Teste de comparações múltiplas, Tukey. Valores com a mesma letra não são significativamente diferentes ($p > 0,05$).

Adicionalmente, o teor de hidroquinona encontrado nos cremes preparados magistralmente está demonstrado na Figura 2. Pode-se observar no gráfico a seguinte situação: no 45º dia, todos os produtos apresentaram % de hidroquinona inferior a recomendação farmacopéica, que deve ser de 94 – 106% (USP 30, 2007), justificando, pois, a finalização dos ensaios físico-químicos (pH e doseamento).

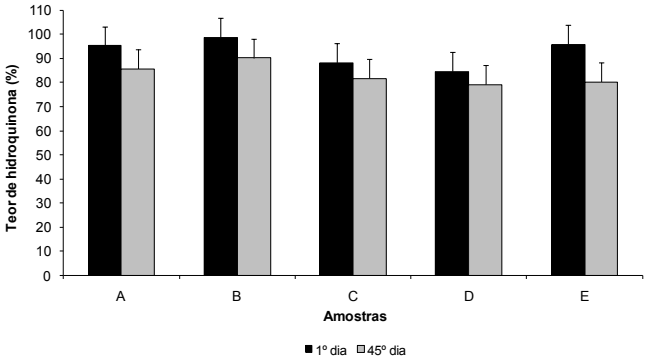

Figura 2 – Teor de hidroquinona encontrado nos cremes preparados pelas farmácias A, B, C, D e E. Valores expressos como média e desvio padrão (± DP). Teste de comparações múltiplas, Tukey.

DISCUSSÃO

De acordo com Vadas (2004), o recipiente farmacêutico é definido como um dispositivo que contém o fármaco e está ou pode estar em contato direto com a preparação. Isso significa que a escolha do recipiente e do sistema de fechamento pode ter um papel fundamental no efeito da estabilidade do produto farmacêutico, pois alguns dos elementos do recipiente estão, eles mesmos, sujeitos a mudanças de ordem física ou química, que podem ser dependentes do tempo e da temperatura.

Neste sentido, a bisnaga de metal, revestida no seu interior com material plastificante, é a embalagem de escolha para formulações contendo princípios ativos reconhecidamente vulneráveis a oxidação, como é o caso da hidroquinona, pelo fato de proteger a formulação do contato com o ar e a luz. Tal condição deve ser aliada à temperatura sob refrigeração (2 – 8ºC), o que é aconselhável para fármacos com esta natureza (Ferreira, 2008; Frasson & Canssi 2008; Shimabuku et al., 2009).

Apesar disso, pode-se observar na Tabela 1 que apenas duas das farmácias em questão, ou seja, 40%, acondicionaram o creme contendo hidroquinona em bisnagas metálicas, ao passo que as demais (60%) optaram por bisnagas plásticas (polipropileno). Além disso, apenas a Farmácia E recomendou que o produto fosse armazenado sob refrigeração, indicando a necessidade de melhores condições de acondicionamento e armazenamento em relação a preparações magistrais contendo hidroquinona.

Considerando que a faixa de pH mais adequada para o creme contendo hidroquinona é de 4,5 – 5,0 (Shimabuku et al., 2009), pode-se observar que os resultados presentes na Tabela 2 revelam que, desde o início, todas as formulações apresentavam pH superior a esta faixa, sendo o menor deles encontrado no 1º dia no produto da Farmácia E (pH = 5,41 ± 0,03). Subsequentemente, houve um acréscimo significativo no valor do pH ($p < 0,05$) em todas as preparações, independentemente do material de acondicionamento e da temperatura de armazenamento. Isso mostra que embora a permeação em duas vias seja uma desvantagem do plástico em relação ao metal, permitindo que gases, como o oxigênio, causem efeitos negativos sobre o produto – por exemplo, migrem através das paredes do recipiente, afetem a preparação (Vadas, 2004) e ocasionem alterações organolépticas, aumento na toxicidade e

irritabilidade, degradação, perda ou ganho de eficiência microbiana, alteração na coloração e desvios de pH (Dean, 2005) -, o material de acondicionamento, plástico ou metal, não interferiu no aumento significativo do pH durante o período em que os produtos foram analisados.

É válido comentar que cada fármaco deve ser mantido em um valor de pH mais favorável à sua estabilidade. Isso varia em cada preparação e deve ser determinado de forma específica para o fármaco em questão, pois a penetração cutânea do creme depende do seu grau de ionização, e o pH promove essa dissociação (Allen et al., 2007).

Lachman et al. (2001) relatam que muitas oxidações são catalisadas por prótons ou hidroxilas. Isso explica o fato de o potencial redox para muitas reações depender do pH, o que ocorre frequentemente para fármacos que são ácidos fracos, como é o caso do sistema quinona/hidroquinona. Uma preparação contendo hidroquinona deve conter um sistema antioxidante, como metabissulfito de sódio e agentes sequestrantes, como o EDTA (Shimabuku et al., 2009). Diante disso, observa-se o papel fundamental do uso apropriado de antioxidantes, da escolha da base galênica, do material de acondicionamento e da temperatura adequada para preparações desta natureza.

De acordo com a Figura 2, o primeiro ensaio de doseamento demonstrou que 60% dos produtos (três amostras) apresentaram teor de hidroquinona dentro dos limites recomendados pela USP 30 (de 94 a 106%). Por outro lado, duas farmácias (40%) disponibilizaram os seus produtos com teores de hidroquinona abaixo do limite disponível na literatura (USP 30). Isso pode ser atribuído ao manuseio diário desta substância nos estabelecimentos magistrais, expondo excessivamente a matéria-prima à luz, umidade do ar e oxigênio durante o seu prazo de validade.

Após o segundo ensaio de doseamento (45º dia), pode-se observar a ineficácia dos sistemas antioxidantes empregados, uma vez que nenhuma das preparações analisadas manteve-se acima de 94 % e, tampouco, com pH entre 4,5 e 5,0, conforme mostra a Figura 2 e a Tabela 2, respectivamente. Apesar disso, não houve diferença significativa entre as porcentagens encontradas de hidroquinona ($p > 0,05$). Tais dados podem ser relacionados ao aumento do pH em todas as preparações (Tabela 2), sugerindo que o acréscimo do valor de pH pode ter refletido na degradação da hidroquinona, independente do material de acondicionamento e da temperatura de armazenamento, sugerindo, portanto, que o pH acima de 5,0 pode ter influência sobre a velocidade da reação de oxidação.

Contraditoriamente aos resultados físico-químicos (pH e doseamento), todas as amostras apresentaram estabilidade física adequada, demonstrada através dos caracteres organolépticos e do teste de estabilidade por centrifugação realizado durante o prazo de validade vigente (90 dias), indicando que somente a realização deste teste não determina a qualidade de preparações farmacêuticas.

É importante salientar que as Farmácias B, C e E declararam usar 0,60 % de metabissulfito de sódio como agente antioxidante, ao passo que as Farmácias A e D declararam usar 0,20 % de metabissulfito de sódio e 0,50 % de vitamina E.

Pode-se constatar que apesar do creme Lanette ser uma base aniônica adequada para incorporação de hidroquinona, os ensaios de doseamento e determinação de pH revelaram que as preparações não atendem aos requisitos farmacopéicos (USP 30) para estabelecer um prazo de validade de 90 dias (3 meses), como mostra a Tabela 1, embora as características organolépticas e de estabilidade física tenham sido favoráveis.

Em conclusão, sugere-se a necessidade de melhores condições de acondicionamento e armazenamento da matéria-prima e do produto acabado nos estabelecimentos magistrais. Outras sugestões a respeito da matéria-prima envolvem o histórico do fornecedor e aquisições de quantidades menores de hidroquinona, além da recomendação para fracioná-la em vários recipientes herméticos e foto-resistentes. Quanto ao procedimento, recomenda-se que o ambiente esteja ausente de luz artificial e ao produto acabado aconselha-se a padronização das embalagens para bisnaga de metal e armazenamento sob refrigeração, além da adição de um sistema antioxidante eficaz.

AGRADECIMENTOS

Ao CCPq da Universidade do Oeste Paulista.

ABSTRACT

Shelf life testing of compounded hydroquinone creams: evidence of oxidation

Most skin-lightening cosmetic preparations contain hydroquinone. Improving the stability of hydroquinone can be described as a challenge, as this substance undergoes chemical decomposition easily, especially autoxidation. The objective of this study was to determine the shelf life of hydroquinone creams compounded in Presidente Prudente (SP, Brazil). To this end, 3 tubes of cream containing 2% hydroquinone were purchased in each of 5 pharmacies in this city and subjected to periodic analysis within the recommended shelf life. The cream samples were assessed with respect to organoleptic characteristics, stability under centrifugation, pH and analyzed for hydroquinone content by UV absorption spectroscopy. The results showed that the creams did not exhibit the shelf life stated on the label, since after 45 days none of the preparations were in accord with pharmacopoeial specifications (USP 30) for hydroquinone content and pH, although there was no significant difference (p > 0.05) between the hydroquinone contents of the 5 products.

Keywords: Hydroquinone. Oxidation. Antioxidant.

REFERÊNCIAS

Allen Jr LV, Popovich NG, Ansel HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. 775 p.

Allen LV Jr. Basics of compounding for skin discolorations. Int J Pharm Compd. 2004; 8(5):376-80.

Batistuzzo JAO, Itaya M, Eto Y. Formulário Médico-Farmacêutico. 3.ed. São Paulo: Pharmabooks; 2006. 670 p.

Dean D. Embalagem e acondicionamento. In: Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2.ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. p.556-72.

Ferreira AO. Guia prático da farmácia magistral. 3 ed. São Paulo: Pharmabooks; 2008. 409 p.

Frasson APZ, Canssi CM. Análise da qualidade de cremes com hidroquinona 2% manipulados no município de Ijuí/RS. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2008; 29(2):197-201.

Gil ES. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 2.ed. São Paulo: Pharmabooks; 2007. 485 p.

Gonçalves GMS, Gomes CON, Ferreira TMC, Silva GH, Soeiro OM. Obtenção de extrato de rosas vermelhas e uso no desenvolvimento de formulação de uso tópico. Infarma 2009; 21(3/4):3-6.

Knutson K, Pershing LK. Medicamentos Tópicos. In: Gennaro AR. Remington: A ciência e a prática da farmácia. 20.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.1246-64.

Lachman L, Deluca P, Akers MJ. Testes de estabilidade e fundamentos de cinética química. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001. p .1277-355.

Souza VM. Ativos dermatológicos. 2.ed. São Paulo: Tecnopress; 2004. 225 p.

Shimabuku PS, Zilotti LMA, Cunha ARC, Rigato LAB, Zocoler MA. Avaliação da qualidade de cremes dermatológicos manipulados na cidade de Marília, SP. Colloq Vitae 2009; 1(1):30-7.

Tagliari MP, Stulzer HK, Kelmann RG, Kuminek G, Silva MAS. Estabilidade térmica e compatibilidade da hidroquinona. Cosmet Toilet. 2008; 20(3):50-3.

United States Pharmacopeia [book on CD-ROM]. 30th.ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2007.

Vadas EB. Estabilidade de produtos farmacêuticos. In: Gennaro AR. Remington: A ciência e a prática da farmácia. 20.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.1022-31.

Wille D. Substâncias utilizadas no tratamento das hiperpigmentações e avaliação de sistemas antioxidantes para a hidroquinona em diferentes bases cosmecêuticas. [Trabalho de Conclusão de Curso] Unijuí: Curso de Farmácia, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul; 2002.