

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE CREMES ANIÔNICOS CONTENDO HIDROQUINONA

STABILITY TESTS IN ANIONICS CREAMS CONTAINING HYDROQUINONE

FRANCIELI MARIA IORI LUCHEZI¹, ANDRESSA DE SOUZA CATANIO², SUZANA ESTER NASCIMENTO OGAVA^{3*}, GEYSE FREITAS⁴

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ; 2. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ; 3. Orientadora. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá. Professora do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ. Coordenadora do curso de Especialização em Manipulação Magistral da Faculdade INGÁ; 4. Co-orientadora. Especialista em Manipulação Magistral pela Faculdade INGÁ. Professora do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ

* Rua Floriano Peixoto, 1307, apto 22, Zona Sete, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87030-030. magistraluninga@hotmail.com

Recebido em 22/09/2015. Aceito para publicação em 29/11/2015

RESUMO

A hiperpigmentação da pele e o fotoenvelhecimento têm sido considerados inaceitáveis do ponto de vista estético. A hidroquinona é uma substância muito eficaz na descoloração das manchas, no entanto essa substância é muito instável e facilmente oxidada. Por esse motivo, são fundamentais cuidados especiais na sua formulação, protegendo-a da luz, da umidade e do ar e evitando dessa forma que se oxide antes de entrar em contato com a pele. Este trabalho teve por objetivo avaliar o comportamento de cremes contendo hidroquinona associada a diferentes tipos de estabilizantes, embalagens e temperaturas, por um período de 90 dias. As formulações foram preparadas no laboratório de semi-sólidos da Farmácia de manipulação da Farmácia Escola da Uningá. Ao todo foram produzidas quatro formulações em triplicata. Para a formação dos cremes, utilizou-se uma simples adição de componentes ao veículo base, o creme; a hidroquinona e os antioxidantes utilizados em cada formulação foram dissolvidos em propilenoglicol e sobre os mesmos foi adicionado o creme base. Os resultados indicam que as amostras contendo os estabilizantes metabisulfito de sódio e ditionito de sódio acondicionadas em bisnagas de alumínio e armazenadas em geladeira apresentaram o melhor comportamento na manutenção da estabilidade não sendo observadas alterações visíveis na coloração inicial no período de 90 dias.

PALAVRAS-CHAVE: Oxidação, estabilidade, antioxidante.

ABSTRACT

The hyperpigmentation of the skin and the photoaging have been considered unacceptable from an esthetic point of view. The hydroquinone is a very effective substance for bleaching of skin blemishes, however this substance is highly unstable and easily oxidized. Therefore, special cares are fundamental in its formulation, protecting it from the light and humidity, thus avoiding that oxide before contact with skin. This study aimed to analyze the behavior of the cream containing hydroquinone associated with different types of stabilizers, packages and temperature along 90 days. The formulations were prepared in

the semi-solid laboratory of compounding pharmacy in "Farmácia Escola da Uningá". In this study, four formulations were produced in triplicate. To produce the creams, it were used a simple addition of components to the cream; hydroquinone and antioxidants used in each formulation were dissolved in propylene glycol and then added to the cream base. The results lead to conclude that the samples containing the stabilizers, metabisulphite and sodium dithionite packaged in aluminum tubes and stored in a refrigerator showed the best results in the maintenance of stability and visible changes were not observed in initial coloration within 90 days.

KEYWORDS: Oxidation stability, antioxidant.

1. INTRODUÇÃO

Historicamente, o homem tem feito tentativas em alterar artificialmente a cor da pele, através do clareamento ou escurecimento da mesma. Considerando-se as diferenças individuais, as pessoas não apresentam a mesma coloração em todas as áreas do corpo¹. A alteração da tonalidade da cor da pele, com finalidade estética, está ligada a fatores sócio/culturais dos diferentes padrões de beleza estabelecidos, que variam nas diversas regiões do mundo². A hiperpigmentação da pele e o fotoenvelhecimento têm sido considerados inaceitáveis do ponto de vista estético.

As preparações dermatológicas contendo substâncias despigmentantes, são usadas com a finalidade de tratamento para as hiperpigmentações que podem ser desencadeadas por diferentes fatores³. A hidroquinona é uma substância muito eficaz na descoloração das manchas⁴. Para que a síntese de melanina seja normalizada é só interromper o tratamento e a despigmentação se torna irreversível⁵. Portanto, durante e após o tratamento deve-se fazer o uso de bloqueadores solares⁶. Essa substância pode causar irritações na pele por ser muito instável e facilmente oxidada⁵. Por esse motivo, são fundamentais 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, nesse caso o processo de oxidação só deve ocorrer após sua aplicação⁴. A hidroquinona é usada nas formas farmacêuticas de géis e cremes^{7,8}. Para as formulações que se destinam a aplicação facial a concentração utilizada é de 2 a 5%, e para aplicação no tronco ou extremidades de 6 a 10%^{9,4}. As preparações magistrais sofrem com fatores intrínsecos que podem afetar a estabilidade de matérias-primas e do produto acabado onde os mais comuns são a hidrólise e a oxidação, além disso, habitualmente, o aumento da temperatura acelera processos de degradação química¹⁰.

Para se evitar o processo oxidativo e o escurecimento com conseqüente perda da ação da hidroquinona, são utilizados agentes antioxidantes nas formulações, retardando esse processo⁴. As preparações magistrais contendo hidroquinona devem também ser conservados sob refrigeração (2 a 8°C), protegidos da luz e armazenadas em recipientes hermeticamente fechados¹¹.

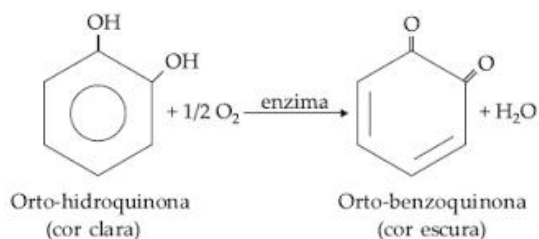


Figura 1. Reação de oxidação da hidroquinona

O antioxidante ideal deve ser incolor, atóxico, não volátil, eficaz em pequenas concentrações, termoestável, que não cause irritação, solúvel em sua forma oxidativa, compatível com os ingredientes da fórmula e com uma ampla faixa de pH¹²:

Características químicas da hidroquinona e mecanismo de ação

A hidroquinona é um agente clareador cutâneo que causa diminuição da síntese de melanina (pigmento endógeno considerado principal determinante da coloração cutânea) por inibição da enzima tirosinase¹³. A substância química tem estrutura conhecida como 1,4 benzenodiol, da família do fenol que expressa como um cristal acicular branco ou incolor, possuindo uma fórmula molecular de $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$ e seu peso molecular é de 110,11 g/mol. Apresenta-se ponto de fusão entre 170°C a 171°C e solubilidade em água, etanol e éter etílico, praticamente solúvel em clorofórmio e praticamente insolúvel em benzeno¹⁴.

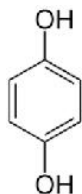


Figura 2. Estrutura química da hidroquinona (Google imagens).

Este trabalho teve por objetivo avaliar a estabilidade de cremes aniônicos contendo hidroquinona associada a diferentes tipos de estabilizantes (EDTA, Metabissulfito de sódio e Ditionito de sódio), embalagens (bispaga plástica branca leitosa e bispaga de alumínio) e temperaturas (temperatura ambiente e geladeira), por um período de 90 dias.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A. Ativos

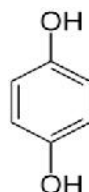
Hidroquinona

Lote: 1206209

Fornecedor: Via farma

Data de fabricação: 01/08/2012

Data de validade: 01/08/2015



B. Estabilizantes

EDTA (Edeatodissódico)

Lote: 130128

Fornecedor: Via Farma

Data de fabricação: 01/2013

Data de validade: 01/2016

Metabissulfito de Sódio

Lote: 51632536WO

Fornecedor: Via Farma

Data de fabricação: 10/2013

Data de validade: 10/15

Ditionito de Sódio

Lote: C1589

Fornecedor: Via Farma

Data de fabricação: 05/2014

Data de validade: 05/2016

C. Base

Emulsão aniônica

Lanette N (Fornecedor: Fagron) – 15% / BHT (Fornecedor: Via Farma) – 0,05% / Nipazol (Fornecedor: Via Farma) – 0,05% / Glicerina (Fornecedor: Via Farma) – 5% / Nipagin (Fornecedor: Via Farma) – 0,15% / EDTA (Fornecedor: Fagron) – 0,2% / Água purificada – q.s.p.

D. Material de acondicionamento

Bispaga de alumínio e Bispaga de plástico branco leitoso

E. Determinação do pH

As amostras foram analisadas semanalmente com a fita de pH Macherey-Nagel.

F. Avaliação das características organolépticas

Nos cremes contendo hidroquinona 4% foram avaliadas suas propriedades organolépticas por meio da visualização e do olfato, observando com detalhe toda alteração da coloração, odor, consistência.

G. Preparo das amostras

As formulações foram preparadas no laboratório de semi-sólidos da Farmácia de manipulação da Farmácia Escola da Uningá. Primeiramente foi preparado o Creme aniônico (creme Lanette®) em laboratório, base galênica escolhida para a incorporação da Hidroquinona; em seguida procedeu-se com o pré-teste para verificar a compatibilidade do ativo à base mencionada anteriormente.

Passada a fase inicial, iniciou-se a fase de preparo das formulações testes.

Ao todo foram produzidas quatro formulações em triplicata. Para a formação dos cremes, utilizou-se a simples adição de componentes ao veículo base, o creme;

Formulação 4: Hidroquinona 4%, Ditionito de sódio 0,8% e creme base com o mínimo de estabilizante

Ao todo foram preparadas quarenta e oito bisnagas contendo 10g de creme Lanette® em cada uma delas. Sendo que doze bisnagas continham a formulação 1, doze bisnagas continham a formulação 2, doze bisnagas continham a formulação 3 e doze bisnagas continham a formulação 4.

Do total das dozes formulações, seis foram acondicionadas em bisnaga de plástico branco leitoso e as outras seis foram acondicionadas em bisnaga de alumínio. Sendo assim, três das bisnagas de plástico branco leitoso e três das bisnagas de alumínio foram conservadas em temperatura ambiente, e as outras três das bisnagas de plástico branco leitoso e três das bisnagas de alumínio foram conservadas em geladeira. As amostras foram analisadas no tempo zero, 30, 60 e 90 dias. Todas as alterações das amostras foram anotadas e fotografadas.

3. RESULTADOS

Os resultados obtidos estão apresentados sob forma de tabelas para cada um dos períodos estudados.

Tabela 1. Análise das emulsões no tempo zero.

	AMOSTRA – A				AMOSTRA – B				AMOSTRA - C				AMOSTRA - D			
	1Alumínio		Plástico		Alumínio		Plástico		Alumínio		Plástico		Alumínio		Plástico	
	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB
Odor	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
pH	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Cor	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Viscosidade	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA

a hidroquinona e os antioxidantes utilizados em cada formulação foram dissolvidos em quantidade suficiente de propilenoglicol e sobre os mesmos foi adicionado o creme base.

Amostra A= hidroquinona 4% sem estabilizante; amostra B= hidroquinona 4% com EDTA 0,2%; amostra C=hidroquinona 4% com metabisulfito de sódio 0,8%; amostra D= hidroquinona 4% com ditionito de sódio 0,8%. TA= temperatura ambiente; TB= geladeira. SA= sem alteração. *indica uma escala de coloração que vai do branco (coloração inicial =*) ao marrom escuro (****).

Tabela 2. análise das emulsões no intervalo de 30 dias.

	AMOSTRA – A				AMOSTRA – B				AMOSTRA – C				AMOSTRA – D			
	2Alumínio		Plástico		Alumínio		Plástico		Alumínio		Plástico		Alumínio		Plástico	
	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB
Odor	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
pH	5,0	4,0	4,0	4,0	5,0	4,5	5,0	5,0	5,0	4,0	5,0	4,0	5,0	4,0	5,0	4,0
Cor	**	**	**	**	**	*	**	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Viscosidade	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA

Formulação 1: Hidroquinona 4% e creme base sem estabilizante

Formulação 2: Hidroquinona 4%, EDTA 0,2% e creme base com o mínimo de estabilizante

Formulação 3: Hidroquinona 4%, Metabisulfito de sódio 0,8% e creme base com o mínimo de estabilizante

A= hidroquinona 4% sem estabilizante; amostra B= hidroquinona 4% com EDTA 0,2%; amostra C=hidroquinona 4% com metabisulfito de sódio 0,8%; amostra D= hidroquinona 4% com ditionito de sódio 0,8%. TA= temperatura ambiente; TB= geladeira. SA= sem alteração. *indica uma escala de coloração que vai do branco (coloração inicial =*) ao marrom escuro (****).

Tabela 3. Análise das emulsões no intervalo de 60 dias

	AMOSTRA – A				AMOSTRA – B				AMOSTRA – C				AMOSTRA – D				
	3Alumínio		Plástico		Alumínio		Plástico		Alumínio		Plástico		Alumínio		Plástico		
	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	
Odor	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
pH	5,0	4,5	5,0	4,0	5,0	4,5	5,0	5,0	5,0	4,0	5,0	4,0	5,0	4,0	5,0	4,0	
Cor	***	**	***	***	****	**	****	**	*	*	*	*	*	*	*	*	
Viscosidade	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	

A= hidroquinona 4% sem estabilizante; amostra B= hidroquinona 4% com EDTA 0,2%; amostra C=hidroquinona 4% com metabisulfito de sódio 0,8%; amostra D= hidroquinona 4% com ditionito de sódio 0,8%. TA= temperatura ambiente; TB= geladeira. SA= sem alteração. *indica uma escala de coloração que vai do branco (coloração inicial =*) ao marrom escuro (****).

As amostras contendo hidroquinona, creme Lanette® e EDTA, em temperatura ambiente começaram a sofrer o processo de oxidação a partir de 30 dias; a intensidade da cor aumentou ainda mais após 60 dias, chegando ao grau máximo de coloração em 90 dias, principalmente

Tabela 4. análise das emulsões no intervalo de 90 dias.

	AMOSTRA – A				AMOSTRA – B				AMOSTRA – C				AMOSTRA – D			
	4Alumínio		Plástico		Alumínio		Plástico		Alumínio		Plástico		Alumínio		Plástico	
	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB	TA	TB
Odor	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA
pH	6,0	4,5	5,0	4,0	5,0	4,5	5,0	5,0	5,0	4,0	5,0	4,0	5,0	4,0	5,0	4,0
Cor	****	**	****	***	****	**	****	**	*	*	*	*	*	*	*	*
Viscosidade	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA

Amostra A= hidroquinona 4% sem estabilizante; amostra B= hidroquinona 4% com EDTA 0,2%; amostra C=hidroquinona 4% com metabisulfito de sódio 0,8%; amostra D= hidroquinona 4% com ditionito de sódio 0,8%. TA= temperatura ambiente; TB= geladeira. SA= sem alteração. *indica uma escala de coloração que vai do branco (coloração inicial =*) ao marrom escuro (****).

4. DISCUSSÃO

As análises demonstraram claramente o processo de instabilidade pelos quais as preparações com hidroquinona, sem agentes estabilizantes, sofreram em relação àquelas contendo antioxidantes.

Nas tabelas 1, 2, 3 e 4 encontram-se os resultados das quarenta e oito amostras preparadas e acondicionadas em bisnagas plásticas e bisnagas de alumínio e conservadas em temperatura ambiente e geladeira.

Todas as amostras no tempo zero apresentaram a mesma intensidade de cor e pH 4, conforme demonstrado na tabela 1.

Nas amostras contendo hidroquinona e creme Lanette® sem estabilizante, em temperatura ambiente, observou-se oxidação já partir da primeira semana após o preparo, intensificando-se mais a cada semana e apresentando uma grande mudança de cor no período de 30, 60 e 90 dias respectivamente, como observado nas tabelas 2, 3 e 4. O ocorrido comprova a afirmação de Thompson¹⁵ da necessidade de adição de um antioxidante para evitar a reação de oxidação, e que este antioxidante tem que possuir propriedades ideais para o seu uso.

nos cremes acondicionados em bisnagas de alumínio e plástico que não foram conservados em geladeira. A coloração manteve-se mais intensa após 90 dias, tanto na embalagem plástica quanto de alumínio em temperatura ambiente, já em temperatura de geladeira as amostras começaram o processo de oxidação após 60 dias tanto no produto acondicionado na embalagem de alumínio quanto no acondicionado na de plástico. Essas alterações foram descritas nas tabelas 2, 3 e 4. Isso pode ter ocorrido devido a vários fatores dentre eles a oscilação de temperatura. Geralmente temperaturas elevadas aumentam a velocidade de oxidação e a refrigeração retarda esse processo; já a exposição frequente a luz aumenta essa velocidade¹⁶. O agente EDTA mostrou-se ineficaz quando usado isoladamente não conseguindo impedir que a formulação oxidasse.

As amostras contendo hidroquinona, creme Lanette®, metabisulfite de sódio e as contendo hidroquinona, creme Lanette® e ditionito de sódio não apresentaram alteração da coloração até 90 dias de observação como demonstrado nas tabelas 2, 3 e 4. Estes antioxidantes conseguiram cumprir o papel de manter a formulação de hidroquinona estável durante o seu armazenamento reduzindo possíveis ações oxidativas provocadas pelo oxigênio do ar e pela incidência da luz¹⁵. Em nenhuma das formulações houve alteração de odor e consistência.

A faixa de pH mais adequado para hidroquinona é de 4,0-5,0. Cada fármaco deve ser mantido com o pH mais

próximo da sua estabilidade⁸. Em relação aos valores de pH, foram observadas mudanças mais significativas, somente na formulação contendo hidroquinona sem agente estabilizante, acondicionada em bisnaga de plástico e em temperatura ambiente conforme evidenciado nas tabelas 2,3 e 4.

5. CONCLUSÃO

Através dos resultados obtidos, conclui-se que na ausência de antioxidantes as formulações contendo hidroquinona apresentam maior instabilidade que aquelas com algum tipo de antioxidante, tornando-se fundamental a escolha apropriada do antioxidante. Pode-se observar também que entre os três antioxidantes testados, os que apresentaram melhor capacidade de proteção foram o metabissulfito de sódio e o ditonito de sódio, pois as amostras contendo estes produtos não sofreram nenhuma alteração ao longo dos 90 dias de estudo. E a melhor embalagem de acondicionamento foi a bisnaga de alumínio conservada em temperatura de geladeira. Portanto, uma formulação contendo hidroquinona deve conter um sistema antioxidante eficiente, além de ser acondicionada em embalagem e temperatura ideal.

REFERÊNCIAS

- [01] Lee OS, Kim EJ. Skin lightening. *Cosm.Toil.* 1995; 110(10):51-6.
- [02] Nicoletti MA, Orsine EMA, Duarte ACN, Bueno GA. Hiperchromias: aspectos gerais e uso de despigmentantes cutâneos. *Cosm. Toil.* (Ed. Port.). 2002; 14(3):46-53
- [03] Nicoletti *et al.* Alteração de coloração de formulações contendo hidroquinona em presença de estabilizante, como parâmetro indicativo de instabilidade em emulsões. *Revista de saúde da UnG.* 2009; 3(1).
- [04] Frasson APZ, Canssi CM. Análise de qualidade de cremes com hidroquinona 2% manipulados no município de Ijuí/ RS. *Ver. CiênFarm Básica Apl.* 2008; 29(2):197-201.
- [05] Wille D. Substâncias utilizadas no tratamento das hiperpigmentações e avaliação de sistemas antioxidantes para a hidroquinona em diferentes bases cosmecêuticas. Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul. 2002.
- [06] Tagliari MP, Stulzer HK, Kelmann RG, Kuminek G, Silva MAS. Estabilidade térmica e compatibilidade da hidroquinona. *Cosmet Toilet.* 2008; 20(3):50-3.
- [07] Garcia PL. Desenvolvimento de metodologias analíticas para determinação de hidroquinona em cosméticos e medicamentos. Universidade de São Paulo. São Paulo. 2004.
- [08] Shimabukuet *al.* Avaliação da qualidade de cremes dermatológicos manipulados na cidade de Marília, SP. *Coloq Vitae.* 2009; 1(1):30-7
- [09] Souza VM. *Ativos dermatológicos.* 2ªed. São Paulo: Tecnopress. 2004.
- [10] Aulton ME. *Delineamento de formas farmacêuticas.* 2ª. Ed. Porto Alegre: Artmed. 2005.
- [11] Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos. 52 p. Diário oficial da República federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília-DF. 2004.
- [12] 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; 1022-31.
- [13] Gardoni BLK, Sato MEO, Pontarolo R. Avaliação Clínica e Morfológica da Ação da Hidroquinona. 2004
- [14] Brasil. *Farmacopéia Brasileira.* 5ª edição. Brasília: Fiocruz, vol.1 e vol.2
- [15] Thompson JE. *A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos.* 3ª ed. Artmed. 2013.