

ESTABILIDADE DA VITAMINA C EM GEL DE NATROSOL®

STABILITY OF VITAMIN C GEL IN NATROSOL®

ANDRESSA DE SOUZA CATANIO¹, FRANCIELI MARIA IORI LUCHEZI², GEYSE FREITAS^{3*}, SUZANA ESTER NASCIMENTO OGAVA⁴

1. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ; 2. Acadêmica do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ; 3. Orientadora. Especialista em Farmácia Magistral com ênfase em cosmetologia. Docente no curso de Farmácia da Faculdade INGÁ; 4. Co orientadora. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Maringá, docente do Curso de Farmácia da Faculdade INGÁ, coordenadora do curso de especialização em manipulação magistral da Faculdade Ingá.

* Avenida XV de Novembro, 190, Centro, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87013-230. prof.geysefreitas@uninga.edu.br

Recebido em 21/09/2015. Aceito para publicação em 24/11/2015

RESUMO

A prescrição de formulações magistrais tem aumentado exponencialmente nos últimos anos, em igual proporção ocorreu à preocupação com a qualidade e estabilidade dos produtos finais. A Vitamina C é um produto reconhecidamente instável, dessa forma faz-se necessário um rigoroso controle de qualidade sobre ela. O objetivo deste trabalho foi avaliar a estabilidade de géis-creme contendo a Vitamina C com ou sem o uso de conservantes em temperaturas e embalagens variadas. A análise das amostras ocorreu em tempo zero, 30,60 e 90 dias e foi observado que nenhuma das amostras apresentou alteração sob refrigeração e as amostras mais estáveis em 90 dias foram aquelas que continham o conservante Metabissulfito de Sódio acondicionada em bisnagas de alumínio. Portanto este trabalho evidenciou que para as amostras contendo Vitamina C o conservante ideal é o Metabissulfito de Sódio e a embalagem de escolha é a revestida com alumínio devendo-se manter o gel sob refrigeração. Finalmente conclui-se que tão importante quanto seguir as boas práticas de manipulação é a escolha correta de estabilizantes e embalagens de acondicionamento para as formulações.

PALAVRAS-CHAVE: Natrosol®, estabilidade, Vitamina C, antioxidante.

ABSTRACT

The prescription compounding formulations has increased exponentially in the last years, in equal proportion occurred to concerns about the quality and stability of the final products. Vitamin C is known to be an unstable product, hence it is necessary a thorough quality control over it. The objective of this study was to evaluate the stability of creme-gels containing a Vitamin C with OR without the use of preservatives in different temperatures and packaging. The Analysis of samples occurred at zero time, 30, 60 and 90 days and it was observed that none of the samples showed a change under refrigeration and most stable samples in 90 days were those that contained the preservative Sodium Metabisulfite packaged in aluminum tubes. Therefore this work showed that

for this samples containing Vitamin C the ideal preservative is Sodium Metabisulfite and the packaging of choice should be coated with aluminum and kept under refrigeration. Lastly it has been concluded that as important as following good manufacturing practices, is the correct choice of stabilizers and packaging for the formulations' stowage.

KEYWORDS: Natrosol®, stability, Vitamin C, antioxidant.

1. INTRODUÇÃO

A busca crescente pela longevidade tem levado mulheres e homens alavancarem o mercado dermocosmético industrial e magistral. O mercado atento a esta procura lança a todo o momento fórmulas inovadoras para atender à demanda. Neste contexto, a vitamina C, também conhecida quimicamente como ácido ascórbico tem ganhado espaço e interesses¹.

A Vitamina C apresenta ampla atividade antioxidante podendo ser utilizada via oral e topicamente. Via oral ainda defende o organismo contra vários tipos de infecções, mantendo também a integridade das paredes dos vasos sanguíneos². Topicamente, combate os radicais livres da pele e atua concomitantemente como despigmentante, sendo desta forma considerado um bom rejuvenescedor.

A vitamina C atua ainda estimulando a formação de fibras colágenas pelos fibroblastos dérmicos independentemente da idade e em praticamente todos os tecidos corpóreos, como derme, cartilagem e ossos². Há descrição ainda de sua atuação na proliferação celular, na aceleração de cicatrização de feridas, hidratando e tonificando a derme, reduzindo assim, a duração e o grau de eritema pós *peeling*³.

A manipulação do ácido ascórbico depende de uma série de cuidados durante todo o processo magistral para garantir a estabilidade química da formulação durante todo o tempo de tratamento; tão importante quanto o

processo magistral é a forma de acondicionamento da formulação.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a estabilidade química de formulações em gel-creme contendo Vitamina C associada a diferenciados tipos de agentes conservantes, embalagens e temperaturas.

Características químicas do ácido ascórbico e mecanismo de ação

O ácido ascórbico age em diferentes mecanismos de ação proporcionando efeitos benéficos na derme, atua na síntese de colágeno melhorando a firmeza e elasticidade cutânea, sua ação antioxidante bloqueia as reações de oxidação induzidas pelos radicais livres desempenhando função despigmentante capaz de reduzir a produção de pigmentos.

É um ativo hidrossolúvel, cristalino, termolábil², e insolúvel na maior parte dos solventes orgânicos, onde apresenta uma baixa estabilidade em soluções aquosas, oxidando facilmente em géis, géis creme e emulsões óleo e água, sendo também fotossensível na qual a energia radiante e fontes de luminosidade tanto naturais ou artificiais são capazes de afetar a estabilidade, podendo acelerar ou iniciar reações de oxido redução, alterando as características físicas e químicas do produto como odor, sabor, cor, viscosidade, pH e o teor de princípio ativo³.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia empregada fundamentou-se na preparação de géis-creme e na aplicação de alguns testes de estabilidade, nas formulações preparadas em laboratório utilizando 5% de Vitamina C pó em gel de Natrosol[®], utilizando diferentes antioxidantes, levando em consideração o material de embalagem empregado em temperatura ambiente e refrigerada.

As formulações foram preparadas no laboratório de semi-sólidos da Farmácia Escola da Uningá e foram produzidas em quantidade suficiente para análise em triplicata e observadas no tempo zero, 30, 60 e 90 dias, segundo o cronograma abaixo:

	08/05/2015
	15/05/2015
	22/05/2015
	29/05/2015
	03/06/2015
Verificação e análise das amostras	12/06/2015
	19/06/2015
	26/06/2015
	03/07/2015
	10/07/2015
	17/07/2015
	31/07/2015

Os materiais utilizados no preparo das amostras foram os seguintes:

Matéria prima	Lote	Fornecedor	Data de fabricação	Data de validade
Vitamina C em pó	DY02613044225	Via Farma	04/2013	04/2016
EDTA (Edeatodissódico)	130128	Via Farma	01/2013	01/2016
Metabissulfito de Sódio	51632536WO	Via Farma	10/2013	10/2015
Ditionito de Sódio	C1589	Via Farma	05/2014	05/2016
Nipagin	M121114	Fagron	14/11/2012	13/11/2015
Natrosol	XH35556Z2	Emfal	13/10/2014	15/10/15
Propilenoglicol	1900685119	Vital Química	12/05/2013	15/06/2016
Net FS	5698F	Galena	03/05/2014	10/05/2016

Foram preparadas quatro amostras, denominadas no trabalho como A1 e A2 (Amostras com Vitamina C em gel-creme sem adição de estabilizantes); B1 e B2 (Amostras com Vitamina C em gel-creme com adição de EDTA 0,2%); C1 e C2 (Amostras com Vitamina C em gel-creme com adição de Metabissulfito de Sódio 0,8%) e D1 e D2 (Amostras com Vitamina C em gel-creme com adição de Ditionito de Sódio 0,8%).

Todas as amostras foram preparadas em triplicata e acondicionadas da seguinte forma: A1, B1, C1 e D1 em bisnagas plásticas à temperatura ambiente e refrigeradas e A2, B2, C2 e D2 em bisnagas de alumínio à temperatura ambiente e refrigeradas. Totalizando dessa forma 48 amostras.

As amostras foram incorporadas em gel de Natrosol[®], segundo a formulação padrão da farmácia escola descrito a baixo:

Gel base de Natrosol[®]:

Propilenoglicol	3%
EDTA	0,2%
Nipagin	0,2%
Natrosol	1,2%
Água purificada	q.s.p

Logo após o preparo, foi adicionado Net FS[®] para a produção de gel-creme com o objetivo de melhorar a visualização das alterações que poderiam ocorrer nas amostras.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação e as discussões dos resultados serão apresentados em tabelas e imagens comentados em seguida. As tabelas estão apresentadas em tempo zero, após 30 dias, 60 dias e 90 dias.

Tabela 1. Avaliação da estabilidade e consistência dos géis de Vitamina C no tempo zero.

Amostras (Gel)	Consistência	Cor	Odor	pH
1	Gel creme viscoso	Transparente	Inodoro	3,5
2	Gel creme viscoso	Transparente	Inodoro	3,5
3	Gel crème viscoso	Transparente	Inodoro	3,5
4	Gel crème viscoso	Transparente	Inodoro	3,5

Gel 1 (sem estabilizante) **Gel 2** (com EDTA) **Gel 3** (com Metabissulfito de sódio)

Gel 4 (com Ditionito de sódio).



Figura 1. Gel creme sem estabilizante.

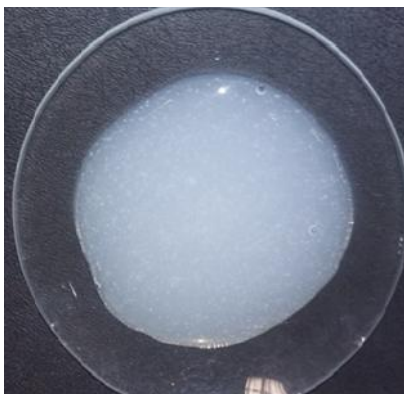


Figura 2. Gel creme com EDTA.

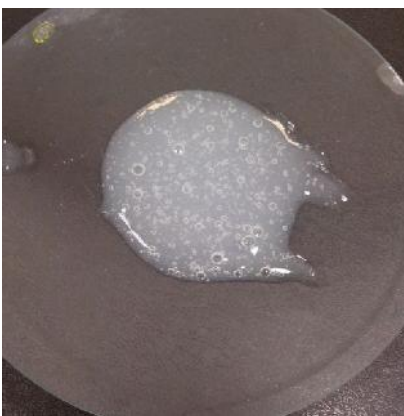


Figura 3. Gel creme com Metabissulfito de Sódio.



Figura 4. Gel creme com Ditionito de Sódio.

Tabela 2. Avaliação da estabilidade e consistência dos géis de Vitamina C após 30 dias.

Amostras (gel)	Consistência	Odor	Cor	pH
Temperatura Ambiente				
A1	Viscoso	Inodoro	Amareloclaro	3,5
A2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
B1	Viscoso	Inodoro	Levemente amarelo	3,5
B2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D1	Viscoso	Inodoro	Levemente amarelo	3
D2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3
Geladeira				
A1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
A2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
B1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
B2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5

Gel A1 (sem estabilizante acondicionado em bisnaga plástica); **Gel A2** (sem estabilizante acondicionado em bisnaga de alumínio) **Gel B1** (com EDTA acondicionado em bisnaga plástica); **Gel B2** (com EDTA acondicionado em bisnaga de alumínio); **Gel C1** (com Metabissulfito de sódio acondicionado em bisnaga plástica); **Gel C2** (com Metabissulfito de sódio acondicionado em bisnaga de alumínio); **Gel D1** (com Ditionito de sódio acondicionado em bisnaga plástica); **Gel D2** (com Ditionito de sódio acondicionado em bisnaga de alumínio).



Figura 5. Gel creme sem estabilizante em embalagem plástica na temperatura ambiente.



Figura 6. Gel creme com EDTA em embalagem plástica na temperatura ambiente.



Figura 7. Gel creme com Ditionito de sódio em embalagem plástica na temperatura ambiente.



Figura 8. Gel creme sem estabilizante em embalagem plástica na temperatura de geladeira.

Tabela 3. Avaliação da estabilidade e consistência dos géis de Vitamina C após 60 dias.

Amostras (gel)	Consistência	Odor	Cor	pH
Temperatura Ambiente				
A1	Viscoso	Inodoro	Amarelo	3,5
A2	Viscoso	Inodoro	Levemente amarelo	3,5
B1	Viscoso	Inodoro	Amarelo	3,5
B2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D1	Viscoso	Inodoro	Amarelo	3
D2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3
Geladeira				
A1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3
A2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3
B1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
B2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5

Gel A1 (sem estabilizante acondicionado em bisnaga plástica); **Gel A2** (sem estabilizante acondicionado em bisnaga de alumínio) **Gel B1** (com EDTA acondicionado em bisnaga plástica); **Gel B2** (com EDTA acondicionado em bisnaga de alumínio); **Gel C1** (com Metabissulfito de sódio acondicionado em bisnaga plástica); **Gel C2** (com Metabissulfito de sódio acondicionado em bisnaga de alumínio); **Gel D1** (com Ditionito de sódio acondicionado em bisnaga plástica); **Gel D2** (com Ditionito de sódio acondicionado em bisnaga de alumínio).



Figura 9. Gel creme sem estabilizante em embalagem plástica na temperatura ambiente.



Figura 10. Gel creme sem estabilizante em embalagem de alumínio na temperatura ambiente.



Figura 11. Gel creme com EDTA em embalagem plástica na temperatura ambiente.



Figura 12. Gel creme com Ditionito de Sódio em embalagem plástica na temperatura ambiente.

Tabela 4. Avaliação da estabilidade e consistência dos géis de Vitamina C após 90 dias.

Amostras (gel)	Consistência	Odor	Cor	pH
Temperatura Ambiente				
A1	Líquida	Alterado	Amarelo escuro	3
A2	Viscoso	Inodoro	Levemente amarelo	3
B1	Líquido	Inodoro	Amarelo escuro	3,5
B2	Viscoso	Inodoro	Levemente amarelo	3,5
C1	Viscoso	Inodoro	Levemente amarelo	3,5
C2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D1	Líquido	Alterado	Amarelo escuro	3
D2	Viscoso	Inodoro	Levemente amarelo	3
Geladeira				
A1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3

A2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3
B1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
B2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
C2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D1	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5
D2	Viscoso	Inodoro	Transparente	3,5

Gel A1 (sem estabilizante acondicionado em bisnaga plástica); **Gel A2** (sem estabilizante acondicionado em bisnaga de alumínio) **Gel B1** (com EDTA acondicionado em bisnaga plástica); **Gel B2** (com EDTA acondicionado em bisnaga de alumínio); **Gel C1** (com Metabissulfito de sódio acondicionado em bisnaga plástica); **Gel C2** (com Metabissulfito de sódio acondicionado em bisnaga de alumínio); **Gel D1** (com Ditionito de sódio acondicionado em bisnaga plástica); **Gel D2** (com Ditionito de sódio acondicionado em bisnaga de alumínio)



Figura 13. Gel creme sem estabilizante em embalagem plástica na temperatura ambiente.



Figura 14. Gel creme com Metabissulfito de Sódio em embalagem de alumínio na temperatura ambiente.



Figura 15. Gel creme sem estabilizante em embalagem plástica na temperatura de geladeira.

Os resultados obtidos demonstraram claramente o

processo de instabilidade pelas quais as preparações com Vitamina C sofreram em um período de 90 dias.

A tabela 1 exhibe resultados da avaliação dos géis de Natrosol[®] contendo Vitamina C em diversos antioxidantes no tempo zero. Foi observado que todas as amostras permaneceram conservando o seu estado inicial, ou seja, viscosas sem alteração de coloração e sem odor. O pH foi ajustado para 3,5, pois, neste pH, segundo o Manual de instabilidade de ativos de uso tópico da Anfarmag, segunda a edição de 2012 este pH confere maior estabilidade química para a Vitamina C em gel de Natrosol[®] que por apresentar característica não iônica, apresenta estabilidade em ampla faixa de pH, sendo possível a incorporação de ativos de características ácidas, como a Vitamina C^{4,5}.

Na Tabela 2 temos o estudo da estabilidade no período de 30 dias, onde as amostras acondicionadas em geladeira não obtiveram nenhuma alteração em sua consistência, cor, odor e pH. Já as preparações sem estabilizante, com EDTA e com Ditionito de Sódio na temperatura ambiente e embalagens plásticas sofreram modificações em sua coloração e pH. Por outro lado, as amostras acondicionadas em embalagens de alumínio em temperatura ambiente apresentaram somente uma leve alteração de pH na amostra D2.

A Tabela 3 mostra os resultados de 60 dias completos, onde a viscosidade, coloração, odor e pH das amostras refrigeradas novamente não sofrem mudanças. As amostras na temperatura ambiente, sem estabilizantes tanto nas embalagens plásticas quanto nas de alumínio sofreram alterações de coloração. As amostras com EDTA e Ditionito de sódio em embalagens plásticas obtiveram modificações na sua tonalidade e pH, enquanto que as formulações acondicionadas em bisnagas de alumínio não sofreram mudanças.

A avaliação da qualidade dos géis contendo Vitamina C em diferentes antioxidantes no período de 90 dias de acordo com a Tabela 4 demonstra que todos os géis armazenados em geladeira não sofreram alteração. Na amostra sem estabilizante armazenada em embalagem plástica em temperatura ambiente foi notada modificação na sua viscosidade tornando-se líquida, de coloração amarela escura, odor alterado e redução do pH para 3 indicando reações de oxidação com a Vitamina C. A amostra acondicionada em embalagem de alumínio apresentou modificação na coloração tornando gel amarelo claro e pH alterado, mostrando que a embalagem de alumínio tornou a amostra mais resistente a oxidação. Nas amostras B1 e D1 houve alteração da consistência para líquida de coloração amarela escura, a amostra D1 teve uma leve alteração em seu pH e em seu odor. Nas formulações B2 e D2 o gel manteve sua viscosidade, alterando somente sua coloração, mostrando novamente a eficácia da bisnaga de alumínio em relação à bisnaga plástica. As amostras com Metabissulfito de Sódio em-

bisnagas de alumínio na temperatura ambiente não sofreram alterações.

4. CONCLUSÃO

Com o presente trabalho, foi possível observar o quanto o ácido ascórbico é instável em formulações em gel de Natrosol[®], necessitando de cuidados tanto do consumidor quanto do manipulador.

O estudo demonstrou que géis contendo o ácido ascórbico são mais resistentes a oxidação na presença de Metabissulfito de Sódio como antioxidante, além do mais o acondicionamento deve ser feito em embalagens com revestimento de alumínio, pois terá menos contato com radiações emitidas pela luminosidade ambiente, dessa forma mantendo sua estabilidade.

É importante ressaltar que o rótulo destas formulações deve indicar a forma de acondicionamento do produto, a qual deve ser acondicionada preferencialmente sob refrigeração. Estes cuidados são indispensáveis para manter a formulação estável durante o período de validade e manter a concentração de princípio ativo na fórmula, conferindo o efeito terapêutico esperado pelo paciente.

REFERÊNCIAS

- [1] Adriano J, Caye MT, Rodrigues S, Silva D. Utilização da Vitamina C nas alterações estéticas do envelhecimento cutâneo. [acesso 07 jun. 2015] Disponível em: <http://siaibib01.univali.br/pdf/Mariluci%20Caye%20e%20Sonia%20Rodrigues.pdf>.
- [2] Manela-Azulay M, Mandarim-de-Lacerda CA, Cuzzi T, Filgueira AL, Perez MA. Vitamina C. An Bras Dermatol, Rio de Janeiro. 2003; 78(3):265-74.
- [3] Aquino JS, Carmello LS, Felipe DF, Mirini RA. Estudo da estabilidade de géis contendo Vitamina C manipulados em farmácias da cidade de Maringá-PR. VII EPCC – Encontro Internacional de Produção Científica Cesumar. 2011.
- [4] Nicoletti MA, Rossi MSPN, Rossi AA. Manual de estabilidade: pH de Ativos de uso tópico. 2012; 2ª edição, p. 201, Brasil, São Paulo.
- [5] Aquino JS, Felipe DF. Avaliação da estabilidade acelerada de diferentes formulações contendo Vitamina C. Revista Saúde e Pesquisa. 2014; 7(1):119-28.