



Análise da qualidade de cremes com hidroquinona 2% manipulados no município de Ijuí/RS.

Frasson, A.P.Z.^{1*}; Canssi, C.M.²

¹Departamento de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, UNIJUÍ, Ijuí, RS, Brasil.

²Departamento de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, UNIJUÍ, Ijuí, RS, Brasil.

Recebido 30/07/2008 - Aceito 06/11/2008

RESUMO

A hidroquinona é o agente despigmentante mais utilizado para o tratamento de hiperpigmentações cutâneas. Entretanto, esta substância sofre oxidação facilmente quando em presença de luz, umidade e ar, sendo necessário o uso de agente antioxidante para proteger a formulação. Avaliou-se a qualidade de cinco amostras adquiridas em farmácias de manipulação do município de Ijuí/RS, com o objetivo de observar o uso de antioxidantes, a escolha da base e da embalagem, avaliando-as logo após sua manipulação e ao término do seu prazo de validade. O doseamento do teor de hidroquinona foi realizado através do método de titulação volumétrica por óxido-redução. Todas as amostras foram envasadas em bisnagas metálicas, entretanto, nem todas continham antioxidantes. Após análise dos resultados concluiu-se que o creme em base aniônica contendo BHT 0,02% e bissulfito de sódio 0,25% apresentou-se mais estável, após sua manipulação com teor de 103,37% e assim como ao término do seu prazo de validade com 96,94%, sem alteração de cor e com aspecto agradável.

Palavras-chave: antioxidante; estabilidade; sulfato cérico; despigmentante; oxidação.

INTRODUÇÃO

A hidroquinona é o agente despigmentante mais usado topicamente para o tratamento de hipermelanoses como o cloasma, dermatite de berloque (causada por perfumes), hiperpigmentação pós-inflamatória, etc. Apresenta-se na forma de cristais aciculares, incolores ou brancos, de sabor adocicado, sendo incompatível com álcalis (bases e meios alcalinos), sais férricos e agentes oxidantes (Batistuzzo et al., 2000; Tagliari et al., 2008).

A concentração usual de hidroquinona é de 2%, embora possa ser prescrita em concentrações de até 10%, sendo assim mais efetiva, porém mais irritante e com maior risco de causar efeitos colaterais. De modo geral, para produtos que se destinam à aplicação facial

a concentração utilizada é de 2 a 5%, para aplicação no tronco ou extremidades de 6 a 10%. 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 (Batistuzzo et al., 2000; Tagliari et al., 2008).

A despigmentação não é imediata, pois a hidroquinona interfere principalmente na produção de melanina, inibindo a atividade da tirosinase, impedindo a transformação da tirosina em dihidroxifenilalamina ou DOPA, a qual é precursora da melanina. O efeito clareador da hidroquinona aparece após um mês de uso e o tratamento não deve ultrapassar três meses (Fonseca & Prista, 1993; Batistuzzo et al., 2000; Ferreira, 2002; Wille, 2002; Silva & Lima, 2005).

A hidroquinona é muito eficaz na descoloração das manchas, mas possui dois inconvenientes: capacidade irritante da pele e instabilidade química, pois ela é facilmente oxidada (Wille, 2002). Quando exposta à luz e na presença de oxigênio sofre oxidação, que é a perda de elétrons da molécula, formando-se inicialmente uma quinona de coloração amarelada que se oxida à hidroquinona, também de coloração amarelada, a qual polimeriza-se originando produtos de cor marrom escuro. Esta forma, além de não exercer ação despigmentante, torna o aspecto da formulação desagradável (Fonseca & Prista, 1993; Batistuzzo et al., 2000; Ferreira, 2002; Wille, 2002; Silva & Lima, 2005). Nas reações de óxido-redução ocorrem processos de oxidação ou redução levando à alteração da atividade das substâncias ativas, das características organolépticas e físicas das formulações (ANVISA, 2004). Por isso, são necessários cuidados especiais na sua formulação, protegendo-o da luz, da umidade e do ar, evitando que se oxide antes de entrar em contato com a pele, pois o processo de oxidação só deve ocorrer após sua aplicação (Fonseca & Prista, 1993; Batistuzzo et al., 2000; Ferreira, 2002; Wille, 2002; Silva & Lima, 2005).

Na tentativa de retardar o processo oxidativo são utilizados agentes antioxidantes nas formulações, substâncias que agem retardando esse processo evitando assim o escurecimento e a perda da ação. A escolha de um antioxidante exige que este seja estável, compatível com os demais componentes da fórmula, efetivo numa faixa de

pH (4 e 6), solúvel na sua forma oxidada e os compostos formados na reação devem ser incolores e inodoros (Wille, 2002; Montagner & Frasson, 2007; Tagliari et al., 2008).

Antioxidantes para sistemas aquosos, como o bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio, ditionito de sódio ou combinações destes com antioxidantes para sistemas oleosos, tais como bissulfito ou metabissulfito de sódio com BHT (butil-hidroxi-tolueno) e vitamina C com vitamina E são normalmente utilizados em preparações com hidroquinona. O uso de EDTA (agente sequestrante) é recomendado para a quelação de íons metálicos contaminantes presentes na formulação que possam favorecer a oxidação da hidroquinona (Tagliari et al., 2008).

Portanto, é indispensável a adição de agentes antioxidantes na formulação, bem como a escolha adequada da embalagem e da base galênica. Também é necessário o estudo da estabilidade, que consiste em avaliar a capacidade de um produto manter as características organolépticas, físico-químicas, microbiológicas e de segurança e eficácia (ANVISA, 2004). Um controle de qualidade rigoroso é capaz de assegurar que um produto irá satisfazer os requisitos de qualidade estabelecidos e, assim, ser efetivo e seguro aos consumidores (Rebello, 2002; Silva & Lima, 2005).

Após a avaliação de dez sistemas antioxidantes em base aniônica e não-iônica, envasados em potes de paredes duplas e bisnagas metálicas, Wille (2002) concluiu 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. As bisnagas metálicas retardaram o processo oxidativo quando comparado aos potes opacos de paredes duplas, o que pode ser explicado pelo fato de que nos potes a superfície de contato com o ar é maior que nas bisnagas, além das bisnagas também oferecem proteção contra a luz. Os agentes antioxidantes mais efetivos foram as associações de bissulfito de sódio 0,1% com BHT 0,1%, vitamina C 0,5% ou vitamina E 0,5%.

Montagner & Frasson (2007) constataram que a base não-iônica e a associação dos antioxidantes metabissulfito de sódio a 0,1 % e vitamina E a 0,5 % foi o sistema que se manteve quimicamente estável por maior período de tempo, obtendo um teor de 92,69% da hidroquinona, três anos após a manipulação dos cremes.

Pela hidroquinona ser facilmente oxidada, observa-se a necessidade de avaliar a preocupação das farmácias quanto a qualidade dos produtos manipulados e o nível de conhecimento destas para que possam oferecer aos seus clientes produtos de boa qualidade, estáveis e seguros. Para tanto, foi solicitado o aviamento de creme com hidroquinona a 2% em cinco farmácias do município de Ijuí/RS, com o objetivo de avaliar a escolha da base galênica, dos antioxidantes e da embalagem, bem como a estabilidade química da hidroquinona, através do seu doseamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras

Cremes (30 g) contendo hidroquinona a 2% foram adquiridos em cinco farmácias da região central do município de Ijuí/RS. No momento da compra não foi revelado que o produto seria utilizado para avaliação de sua qualidade, sendo, no momento de sua retirada, verificado se a composição da fórmula estava descrita no rótulo. Caso contrário, a composição seria solicitada ao atendente.

As amostras foram avaliadas logo após a manipulação e ao final de seu prazo de validade, sendo os ensaios realizados no laboratório de Química Farmacêutica da UNIJUÍ.

Preparo da Solução de Sulfato Cérico 0,1 N

Pesou-se exatamente 8,3097 g de sulfato cérico e transferiu-se para balão volumétrico de 250 ml, dissolvendo-se com 7,5 ml de ácido sulfúrico 0,1 N e uma pequena quantidade de água, após a dissolução completou-se o volume com água (Montagner & Frasson, 2007).

Padronização do Sulfato Cérico 0,1 N

Pesou-se exatamente 0,0308 g de oxalato de sódio e transferiu-se para um erlenmeyer. Adicionou-se 25 ml de ácido sulfúrico 1 N e 4 gotas de solução de ortofenantrolina I e titulou-se com a solução de sulfato cérico 0,1 N até o desenvolvimento de coloração azul pálida, que indica o ponto final (Montagner & Frasson, 2007).

Doseamento

O doseamento foi realizado em triplicata, através de titulação volumétrica por óxido-redução. Pesou-se cerca de 3,125 g de cada amostra, correspondente a 62,5 mg de hidroquinona e dissolveu-se em 25 ml de água e 2,5 ml de ácido sulfúrico 0,1 N adicionando-se cinco gotas de difenilamina SR. Titulou-se com sulfato cérico 0,1 N até o desenvolvimento de coloração verde acizentada, indicando o ponto final. Foi desenvolvido ensaio em branco para a correção necessária e também com o padrão de hidroquinona (Montagner & Frasson, 2007).

Cada ml de sulfato cérico 0,1 N equivale a 5,506 mg de hidroquinona (Farmacopéia Brasileira, 1975; USP 25, 2002). Segundo a USP 25 (2002) a variação do teor de hidroquinona em creme pode ser de 94 a 106%.

Preparo do branco

Preparou-se o branco utilizando como base creme aniônico com os antioxidantes metabissulfito de sódio a 0,1% e vitamina E a 0,5% (Montagner & Frasson, 2007).

Preparo do Padrão

Preparou-se o padrão utilizando como base creme aniônico com os antioxidantes metabissulfito de sódio a 0,1% e vitamina E a 0,5%, ao qual foram adicionados 2% de hidroquinona (Montagner & Frasson, 2007).

RESULTADOS

As amostras adquiridas nas cinco farmácias de Ijuí/RS apresentaram composição e prazos de validade variados, os quais são descritos na Tabela 1.

Na Tabela 2 são apresentados os resultados do doseamento da hidroquinona nas cinco amostras.

de ser realizada nas farmácias de manipulação.

Logo após a manipulação apenas uma das amostras apresentou teor dentro dos limites estabelecidos pela USP 25 (2002) (103,37%). Nessa amostra o sistema antioxidante utilizado era composto por BHT 0,02% e bissulfito de sódio 0,25% e o creme base aniônico contendo Amphysol K®. Na amostra 4 (128,93%), que não continha nenhum antioxidante e a base era creme não-iônico, houve alteração de cor, o que indica o início do processo oxidativo da hidroquinona. Nas amostras 1, 2 e 3 (71,91%, 81,60% e 80,46%, respectivamente) observou-se teor de hidroquina inferior ao preconizado, podendo-se supor que tenha havido perda física da substância durante o processo de manipulação. Provavelmente esteja ocorrendo processo de degradação da hidroquinona, apesar de as amostras apresentarem aspecto agradável, sem desenvolvimento de

Tabela 1 – Base e Antioxidantes utilizados para preparação do creme com hidroquinona 2% e sua validade.

	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3	Amostra 4	Amostra 5
Antioxidantes	metabissulfito de sódio 0,6% + EDTA 0,1%	metabissulfito de sódio 0,01%	ditionito de sódio 0,2%		BHT 0,02% + bissulfito de sódio 0,25%
Creme base	Aniônico (Lanette)	Aniônico (Lanette)	Aniônico (Lanette)	Não-iônico	Aniônico (Amphysol k®)
Prazo de Validade	2 meses	3 meses	3 meses	3 meses	3 meses

Tabela 2 – Teor de Hidroquinona nas amostras

	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3	Amostra 4	Amostra 5
Logo após a manipulação	71,91%	81,60%	80,46%	128,93%	103,37%
Ao término do prazo de validade	46,71%	65,21%	66,98%	132,01%	96,94%

DISCUSSÃO

Explica-se o mecanismo da reação de óxido-redução pelo fato da hidroquinona, na presença de sulfato cérico, oxidar-se formando quinona. A difenilamina ataca a carbonila da quinona produzindo a coloração, permitindo identificar o ponto final da reação (Figura 1) (Montagner & Frasson, 2007).

A técnica de doseamento de hidroquinona preconizada pela USP 25 (2002) é através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), sendo esta de difícil acesso devido ao equipamento utilizado ser de alto custo. Portanto, a titulação volumétrica preconizada pela Farmacopéia Brasileira (1975), embora antiga, se destaca por ser uma técnica de fácil acesso e de baixo custo, passível

coloração escura como espera-se no processo oxidativo da hidroquinona.

Ao término do prazo de validade verificou-se uma redução no teor de hidroquinona nas amostras 1, 2 e 3, ficando esse muito abaixo do limite estabelecido. Entretanto, entre essas, somente na amostra 2 observou-se alteração da cor. A amostra 5 (96,94%) manteve-se dentro da faixa estabelecida para cremes com hidroquinona, garantindo a eficácia e segurança do produto. Na amostra 4, o valor foi superior ao permitido (132,01%) e observou-se alteração de cor e de aspecto. Nesse caso, pode-se supor que algum derivado do processo oxidativo da hidroquinona ou do creme base tenha reagido com o sulfato cérico, interferindo no resultado do doseamento.

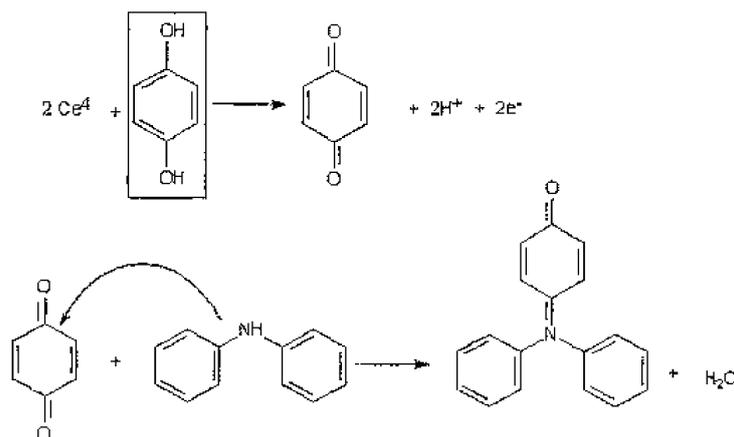


Figura 1. Reação de identificação da hidroquinona. (Montagner & Frasson, 2007).

Apenas a amostra 5 que utilizou como antioxidante, BHT 0,02% e bissulfito de sódio 0,25% e como creme base aniônico com Amphysol K®, manteve-se quimicamente estável. O teor de hidroquinona encontrado nesse creme foi de 103,37% após sua manipulação e 96,94% após o término de seu prazo de validade, não havendo alteração de sua coloração nem de seu aspecto, tendo, portanto, segurança de que o creme com hidroquinona exercerá a ação desejada.

A necessidade do uso de antioxidante apropriado, em concentração adequada, como também a escolha da base galênica e da embalagem adequadas justificam-se pela hidroquinona oxidar-se facilmente quando em contato com o ar, umidade e luz. Entretanto, o cuidado na manipulação também é de fundamental importância. Quanto maior a experiência do manipulador menor o risco de que ocorram perdas durante a manipulação e menor o contato da formulação com o ar. Com isso pode-se assegurar que o produto tenha maior estabilidade e assim garantir segurança e eficácia do produto manipulado.

Os estudos de estabilidade contribuem para, orientar o desenvolvimento da formulação e escolha do material de acondicionamento adequado; fornecer subsídios para o aperfeiçoamento das formulações; estimar o prazo de validade e fornecer informações para a sua confirmação; auxiliar no monitoramento da estabilidade organoléptica, físico-química e microbiológica, produzindo informações sobre a confiabilidade e segurança dos produtos (ANVISA, 2004).

As cinco farmácias utilizaram bisnaga metálica para o envase, sendo essa mais adequada por retardar o processo oxidativo da hidroquinona pelo fato de reduzir o contato com o ar e também por proteger a formulação da luz. Os produtos sensíveis à ação da luz devem ser acondicionados ao abrigo dela, em recipientes opacos ou escuros e devem ser adicionadas substâncias antioxidantes na formulação, a fim de retardar o processo oxidativo (ANVISA, 2004).

Conforme estudos anteriores, a base aniônica é uma excelente base para incorporação de hidroquinona e os agentes antioxidantes mais efetivos foram associações de bissulfito/metabissulfito de sódio, BHT, vitamina E e/

ou vitamina C. No presente estudo, observou-se que o uso de bissulfito de sódio 0,25% com BHT 0,02%, manteve a formulação estável durante o período de três meses, o que nos permite estabelecer esse prazo de validade em temperatura ambiente, com a segurança de que o produto exercerá a ação esperada.

ABSTRACT

Quality analysis of creams with 2% hydroquinone prepared in pharmacies in the town of Ijuí (RS, Brazil).

Hydroquinone is the skin-bleaching agent most commonly used to treat cutaneous hyperpigmentation. However, it readily suffers oxidation in the presence of light, humidity and air and an antioxidant is required to preserve the formulation. A quality assessment was carried out on five samples freshly prepared at pharmacies in the town of Ijuí (State of Rio Grande do Sul, Brazil), regarding the use of antioxidants, the choice of base and packaging and the drug content and appearance, directly after preparation and at the expiration date. The content of hydroquinone was analyzed by volumetric redox titration. All the samples had been packed in metal tubes, but not all contained antioxidants. From the results, it was concluded that the cream with an anionic base and containing 0.02% BHT and 0.25% sodium bisulfite was the most stable in the short term, with a hydroquinone content of 103.37% when prepared and 96.94% at the end of its shelf-life, with no change in color and a pleasant appearance.

Keywords: antioxidant; stability; ceric sulfate; skin lightener; oxidation.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia de estabilidade de produtos cosméticos*. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004. Disponível em

URL: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/series/cosmeticos.pdf> [08 set 2008]

Batistuzzo JAO, Itaya M, Eto Y. *Formulário médico-farmacêutico*. São Paulo: Tecnopress; 2000. p.314.

Farmacopéia brasileira. 3.ed. São Paulo: Atheneu, 1975. p.523-4.

Ferreira A. *Guia prático da farmácia magistral*. 2. ed. Juiz de Fora: [s.n]; 2002. p.49-51; 230-2; 249-50.

Fonseca A, Prista LN. *Manual de terapêutica dermatológica e cosmetologia*. São Paulo: Roca; 1993. p.160-1.

Montagner D, Frasson APZ. Avaliação da estabilidade de cremes contendo hidroquinona a 2% após longo período de armazenamento por meio do teor e características físicas. *Rev Rx* 2007; 1:35-8.

Rebello TFS. BPF e os cosmeceuticos/vitaminas. *Cosmet Toilet* 2002; 14:28.

Silva JA, Lima IPB. Avaliação da influência do etanol e propilenoglicol como solventes sobre as características químicas e físico-químicas de uma formulação de creme de hidroquinona. *INFARMA* 2005; 16 (13-14):66-9.

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

USP. United States Pharmacopeia. 25th.ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, Inc; 2002. p.867.

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