

AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DO ETANOL E PROPILENOGLICOL COMO SOLVENTES SOBRE AS CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS E FÍSICO-QUÍMICAS DE UMA FORMULAÇÃO DE CREME DE HIDROQUINONA

JOSÉ ALEXSANDRO SILVA¹
IGOR PRADO DE BARROS LIMA²

1. Professor Adjunto do Departamento de Farmácia e Biologia da Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, PB.
 2. Acadêmico do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba.
- Autor responsável (J.A. Silva) E-mail: sandrouepb@bol.com.br

INTRODUÇÃO

O setor magistral apresentou, nos últimos anos, uma vertiginosa ascensão, assumindo uma importância cada vez maior dentro do mercado de medicamentos e, conseqüentemente, contribuindo para a saúde pública brasileira (FERREIRA, 2002). Com isso, a qualidade do produto manipulado tem sido objeto de inúmeras discussões e debates, principalmente, em função da legislação RDC 210/2003, que determina a todos os estabelecimentos fabricantes de medicamentos, o cumprimento das diretrizes estabelecidas no regulamento técnico das Boas Práticas para a Fabricação de Medicamentos, em que o controle da qualidade é ferramenta essencial para sua verificação.

A hidroquinona é o agente despigmentante mais utilizado para o tratamento de hiperpigmentações da pele. Contudo, ainda, é um problema estabilizar suas formulações no sentido de prevenir a oxidação, passando esta para a forma de quinona, mudança esta que é facilmente perceptível, já que a forma oxidada absorve no espectro visível e que esta

forma não exerce ação despigmentante e ainda piora o aspecto da formulação (CANTO & BERGOLD, 2000).

O mecanismo de ação da hidroquinona é baseado em sua oxidação, após o contato com a pele. Por isso, cuidados especiais devem ser tomados com as suas formulações, a fim de evitar que a mesma oxide na embalagem, antes de sua atuação na pele, ou seja, o processo de oxidação deve ocorrer somente após sua aplicação. Entre estes cuidados, podemos citar a adição de agentes antioxidantes, acerto de pH, escolha da embalagem adequada e cuidados especiais na fabricação do produto (STIEFEL, 2003).

MATERIALE MÉTODOS

No presente trabalho, as formulações do creme contendo hidroquinona a 4% foi preparado no Laboratório de Farmacotécnica do Departamento de Farmácia e Biologia da Universidade Estadual da Paraíba, tendo como base o creme Lanette e o etanol e o propilenoglicol como solventes conforme tabela 1.

Tabela 1 - Formulações do creme de Hidroquinona 4%.

Formulação 1		Formulação 2	
CONSTITUINTES	%	CONSTITUINTES	%
Hidroquinona	4,0	Hidroquinona	4,0
Etanol	10,0	Propilenoglicol	10,0
Metabissulfito de sódio	0,5	Metabissulfito de sódio	0,5
Vitamina C	0,5	Vitamina C	0,5
Creme Lanette	q.s.p.	Creme Lanette	q.s.p.

As formulações foram fracionadas em recipientes do tipo polietileno e submetidas a diferentes condições de temperatura de armazenamento, sendo estas: temperatura ambiente (25 °C ±2), refrigeração (5 °C ±1) e estufa (37 °C). Durante o período de 60 dias, foram realizados os ensaios de análise da matéria-prima hidroquinona (ensaio preliminar), análise microbiológica, doseamento e determinação do pH das formulações de hidroquinona. Foram preparadas quantidades suficientes das amostras para análises em triplicata, estando estas protegidas da exposição à luz.

Doseamento da matéria-prima

O doseamento da hidroquinona (matéria-prima) foi realizado por titulação redox com sulfato cérico 0,1N, segundo metodologia expressa pela USP-XXIV (2002).

Determinação do teor de água da matéria-prima

O teor de água na hidroquinona foi determinado pelo método volumétrico de Karl Fischer conforme especificado na Farmacopéia Brasileira (1988).

Doseamento das amostras

As análises foram feitas em triplicata e o método escolhido para determinação da concentração da hidroquinona foi espectrofotometria no ultravioleta, com o comprimento de onda de 293nm, segundo a USP-XXIV (2002).

Determinação do pH das amostras

A determinação do pH das amostras foi realizada com o pHmetro digital microprocessado PG1400 da marca Gehaka, conforme a metodologia especificada para cremes descrita por Amaral & Vilela (2002).

Análises microbiológica

As amostras de creme com hidroquinona para os ensaios microbiológicos foram dissolvidas em uma solução tampão fosfato de pH 7,2 (solução estoque), cuja preparação encontra-se definida na Farmacopéia Brasileira (1988). Foram feitas três diluições das amostras, 1:10; 1:100; 1:1000.

O método utilizado para contagem de microrganismos foi o meio sólido, com sementeira da amostra em profundidade (*Pour Plate*). As placas foram incubadas em estufa na posição invertida. Após cinco dias de incubação a 37 °C, para bactérias e sete dias para bolores e leveduras, a 25 °C, as colônias foram contadas a vista desarmada, abrangendo o crescimento tanto da superfície como em profundidade, no interior do gel conforme especificado em (PINTO, 2000).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente trabalho, a matéria-prima hidroquinona (C₆H₆O₂), de grau farmacêutico, apresenta, segundo seu laudo técnico, as seguintes características: cristais finos brancos, com ponto de fusão entre 172 a 174 °C, sendo solúvel em água, facilmente solúvel em éter e em álcool. Os resultados dos ensaios realizados da matéria-prima foram teor de água de 0,3% e doseamento de 99,6% de hidroquinona, calculado em relação à substância anidra.

Estes valores de doseamento e de teor de água apresentaram-se como perfeitamente aceitáveis para a utilização da matéria-prima, pois, segundo a USP-XXIV (2002), “a hidroquinona con-

têm não menos que 99,0% e não mais que 100,5% de C₆H₆O₂, calculado em bases anidras, e deve conter no máximo 0,5% de teor de água”.

A Tabela 2 descreve os valores de concentração (%) dos cremes de hidroquinona 4% preparados com etanol e com propilenoglicol, nas diferentes condições de armazenamento. Os resultados das concentrações das amostras, tanto com etanol quanto com propilenoglicol, mostram variações de teor de hidroquinona que oscilam na faixa de 3,8% a 4,0%, que correspondem, respectivamente, de 96% a 100,5% da quantidade indicada de hidroquinona no creme. Estas variações mantiveram-se, ao longo dos 60 dias de armazenamento, dentro dos limites especificados pela USP-XXIV (2002), e que essas variações das concentrações das amostras analisadas podem ser atribuídas, possivelmente, a pequenos desvios no processo analítico.

Tabela 2 - Valores de concentração (%) dos Cremes de

Hidroquinona 4% manipulados com etanol e com propilenoglicol nas diferentes condições de armazenamento.

Solventes	Temperatura	Amostras	Dias de Armazenamento				
			0	15	30	45	60
Etanol	Ambiente (25°C)	Amostra 1	3,97	3,96	4,00	3,95	3,92
		Amostra 2	3,95	3,96	3,96	3,92	3,90
		Amostra 3	3,99	4,00	3,99	3,98	3,92
		Média	3,97	3,97	3,98	3,95	3,91
	Refrigeração (5°C)	Amostra 1	3,97	3,94	3,97	3,97	3,91
		Amostra 2	3,95	3,97	4,02	4,02	3,94
		Amostra 3	3,99	3,97	4,01	3,95	3,90
		Média	3,97	3,96	4,00	3,98	3,92
	Estufa (37°C)	Amostra 1	3,97	3,93	3,91	3,93	3,89
		Amostra 2	3,95	3,89	3,92	3,90	3,84
		Amostra 3	3,99	3,95	3,97	3,92	3,87
		Média	3,97	3,92	3,93	3,92	3,87
Propilenoglicol	Ambiente (25°C)	Amostra 1	3,95	3,98	3,95	3,91	3,93
		Amostra 2	3,84	3,96	3,92	3,88	3,88
		Amostra 3	3,93	3,96	3,91	3,85	3,89
		Média	3,91	3,97	3,93	3,88	3,90
	Refrigeração (5°C)	Amostra 1	3,95	3,95	3,92	3,88	3,92
		Amostra 2	3,84	3,91	3,93	3,93	3,92
		Amostra 3	3,93	3,94	3,94	3,93	3,90
		Média	3,91	3,93	3,93	3,91	3,91
	Estufa (37°C)	Amostra 1	3,95	3,89	3,93	3,90	3,87
		Amostra 2	3,84	3,88	3,90	3,93	3,89
		Amostra 3	3,93	3,93	3,95	3,91	3,87
		média	3,91	3,90	3,93	3,91	3,88

Observa-se, também, que as amostras manipuladas com propilenoglicol apresentaram médias de concentrações menores que as das amostras manipuladas com etanol. Outro fato mostrado é que ambos os solventes mantiveram a estabilidade da hidroquinona nos cremes, e isto pode ser evidenciado e comprovado pelo relato de Lachaman et al (2001), o qual afirma que quando o solvente aquoso de uma preparação farmacêutica é substituído por um solvente de baixa constante dielétrica, como é o caso do etanol e do propilenoglicol, normalmente há uma diminuição considerável da velocidade de degradação das quinonas.

De acordo com Reynolds (1989), as preparações contendo hidroquinona devem ser conservadas em temperatura sob refrigeração (2 a 8 °C), não devendo exceder 30 °C. Porém, os resultados deste estudo permitem evidenciar que para estas formulações preparadas com etanol e propilenoglicol, acrescidos de antioxidantes (metabissulfito de sódio e ácido ascórbico), as elevadas temperaturas de 37 °C (estufa) e 25 °C (ambiente) não promoveram aceleração das reações de degradação da hidroquinona.

Possivelmente, os antioxidantes, metabissulfito de sódio e ácido ascórbico, impediram a oxidação da hidroquinona ao proporcionarem o acréscimo de um átomo de hidrogênio ou um

elétron ao radical livre formado e recebendo o excesso de energia que a molécula ativa possui durante o processo de propagação da reação oxidativa.

A Tabela 3 descreve os valores de pH dos Cremes de hidroquinona 4% preparados com etanol e com propilenoglicol, nas diferentes condições de temperatura, ao longo do período de armazenamento. A análise dos valores de pH das amostras, tanto com etanol quanto com propilenoglicol, permite verificar variações de pH que oscilam na faixa de 2,6 a 4,0.

Entretanto, o limite de pH ideal, especificado pela USP-XXIV (2002), é de 3,0 a 4,2; portanto, pode-se evidenciar que existiram alterações de pH em algumas amostras que as tornaram inadequadas ao uso. Permite-se avaliar, também, que as amostras manipuladas com etanol, e conservadas a temperatura ambiente e sob refrigeração, mantiveram seus valores de pH entre a faixa ideal de pH especificada anteriormente.

Tabela 3 - Valores de pH dos Cremes de Hidroquinona 4% manipulados com etanol e com propilenoglicol nas diferentes condições de armazenamento.

Solventes	Temperatura	Amostras	Dias de Armazenamento				
			0	15	30	45	60
Etanol	Ambiente (25°C)	Amostra 1	3,87	3,88	3,73	3,72	3,61
		Amostra 2	3,80	3,81	3,71	3,70	3,56
		Amostra 3	3,81	3,91	3,69	3,69	3,56
		Média	3,83	3,87	3,71	3,70	3,58
	Refrigeração (5°C)	Amostra 1	3,87	3,88	3,70	3,80	3,59
		Amostra 2	3,80	3,80	3,69	3,76	3,61
		Amostra 3	3,81	3,81	3,76	3,78	3,69
		Média	3,83	3,83	3,72	3,78	3,63
	Estufa (37°C)	Amostra 1	3,87	3,60	3,17	3,15	2,94
		Amostra 2	3,80	3,57	3,19	2,96	2,67
		Amostra 3	3,81	3,68	3,22	3,19	2,79
		Média	3,83	3,62	3,19	3,10	2,80
Propilenoglicol	Ambiente (25°C)	Amostra 1	3,87	3,94	3,79	3,69	3,66
		Amostra 2	3,85	3,85	3,80	3,75	3,57
		Amostra 3	3,80	3,92	3,89	3,69	3,58
		Média	3,84	3,90	3,83	3,71	3,60
	Refrigeração (5°C)	Amostra 1	3,87	3,97	3,79	3,63	3,61
		Amostra 2	3,85	3,99	3,90	3,72	3,64
		Amostra 3	3,80	4,01	3,80	3,72	3,59
		Média	3,84	3,99	3,83	3,69	3,61
	Estufa (37°C)	Amostra 1	3,87	3,67	3,43	3,27	2,96
		Amostra 2	3,85	3,71	3,52	3,46	3,04
		Amostra 3	3,80	3,69	3,58	3,28	3,02
		Média	3,84	3,69	3,51	3,34	3,01

Porém, a partir de 45 dias de armazenamento, as amostras do creme preparadas com etanol e conservadas em estufa tornaram-se inadequadas para o uso dermatológico, uma vez que apresentaram uma média de pH fora dos limites estabelecidos pela literatura já citada.

É importante ressaltar que a análise dos resultados permite afirmar que o solvente propilenoglicol conferiu uma maior estabilidade com relação ao pH às amostras analisadas, quando comparado com o solvente etanol, pois, ao final do período de análises das amostras, todas as médias de pH das formulações preparadas com propilenoglicol apresentavam-se na faixa de referência nas diferentes condições de armazenamento. Enquanto que as amostras preparadas com etanol e conservadas em temperatura mais elevada tiveram a média dos valores de pH, ao fim do período de análises, abaixo do especificado pela literatura. Este fato pode ser explicado por Lachaman et al. (2001). A temperatura pode ter grande influência na degradação dos

constituintes da formulação, mostrando-se que é necessário avaliar-se o efeito da temperatura sobre as reações de degradação e que a velocidade destas reações pode ser catalisada por prótons ou por íons hidroxilas e que a catálise mediada por prótons se predomina em valores de pH mais baixos, conforme o creme de hidroquinona analisado, enquanto que a catálise com íons hidroxilas ocorrem em valores de pH mais elevados. Logo, a análise dos dados de pH mostra que a temperatura afetou significativamente o pH das preparações contendo hidroquinona, principalmente, as amostras que continham como solvente o etanol e que foram conservadas em estufa. Isso possivelmente deve-se ao fato de que o etanol e a temperatura elevada tenham acelerado o processo de catálise do creme contendo hidroquinona.

Uma outra informação importante a ser destacada é que nas amostras com etanol conservadas em estufa houve, ao fim do período de armazenagem, modificação das características organolépticas, evidenciadas em odor desagradável e cor amarelada das preparações.

A análise microbiológica foi realizada com as preparações de hidroquinona que continham o etanol como solvente e, apenas no dia do preparo das amostras (dia zero). Não sendo acompanhada a evolução do teste analítico ao longo do armazenamento. Esse teste foi importante para garantir que possíveis oscilações em outros parâmetros analíticos, como pH e concentração, não seriam decorrentes de contaminações microbiológicas.

Na análise microbiológica das amostras contendo hidroquinona, verificou-se uma contagem de microrganismos totais aeróbicos <0,001 UFC/g, com ausência de *Pseudomonas aeruginosa*, de *Staphylococcus aureus* e de coliformes totais e fecais em 1 g de amostra, não havendo crescimento de fungos, estando as amostras analisadas dentro dos limites microbiológicos recomendados. Segundo Carturan (1999), estes limites são: contagem de microrganismos totais aeróbicos, não mais de 100 UFC/g ou mL (limite máximo 5,0 x 100 UFC/g ou mL); ausência de *Pseudomonas aeruginosa*, de *Staphylococcus aureus* e de coliformes totais e fecais em 1 g ou 1 mL de amostra a ser analisada.

CONCLUSÕES

Os solventes etanol e propilenoglicol mantiveram, ao longo do período de armazenagem, a estabilidade da hidroquinona incorporada nos cremes. O propilenoglicol conferiu maior estabilização de pH às amostras analisadas, em comparação com o etanol. As temperaturas elevadas (37 °C) não interferiram na oxidação da hidroquinona, não comprometendo, assim, sua concentração. No entanto, estas interferiram no aumento da acidez das amostras com etanol, tornando-as inadequadas ao uso dermatológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARAL, M. P. H.; VILELA, M. A. P. **Controle de Qualidade na Farmácia de Manipulação**. 1. ed. Juiz de Fora: UFJF, 2002, 216 p.
- BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC 210 de 04 de Agosto de 2003**.
- CANTO, L. C.; BERGOLD, A. M. Estabilidade à Temperatura de Soluções de Hidroquinona. **Cosmetics & Toiletries (Ed Port)**, São Paulo, v. 12, n. 3, maio/jun. 2000.
- CARTURAN, G. F. **Guia ABC de Microbiologia- Controle Microbiológico na Indústria de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes**. 2. ed. São Paulo: ABC – Associação Brasileira de Cosmetologia, 1999.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA**. 4.ed. São Paulo: Atheneu editora, 1988. pte. 1, 526p.

- FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2. ed. Juiz de Fora: Pharmabooks, 2002, 845 p.
- LACHAMAN, L. et al. Teste de estabilidade e fundamentos de cinética química. In: LACHAMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. 1. ed. v. 2. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. p. 1277-1357.
- PINTO, T. J. A. et al. **Controle Biológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2000.
- REYNOLDS, J. E. F. **Martindale The Extra Pharmacopoeia**. 29. ed. London: The Pharmaceutical Press, 1989, 1896 p.
- STIEFEL. **O que os Dermatologistas querem saber sobre a Hidroquinona**. Disponível em: <http://www.stiefel.com.br/pesquisa/trabalhos_osqueos_dermatologistas.htm>. Acesso em: 03 de jun. de 2003.
- USP-XXIV- The United States Pharmacopoeia- The National Formulary- NF 19**. CD-ROM, 2002.