



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

Marina de Souza Farias Santos

**ESTABILIDADE PRELIMINAR DE FORMAS MAGISTRAIS CONTENDO
HIDROQUINONA**

Cuité – PB
2017

Marina de Souza Farias Santos

**ESTABILIDADE PRELIMINAR DE FORMAS MAGISTRAIS CONTENDO
HIDROQUINONA**

Monografia apresentada ao curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande UFCG/CES, como requisito à obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Juliana de Souza Alencar Falcão

Cuité – PB
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

S237e Santos, Marina de Souza Farias.

Estabilidade preliminar de formas magistrais contendo hidroquinona. / Marina de Souza Farias Santos. – Cuité: CES, 2017.

47 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2017.

Orientadora: Juliana de Souza Alencar Falcão.

1. Formulação magistral. 2. Hidroquinona. 3. Estabilidade preliminar. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 615.1

MARINA DE SOUZA FARIAS SANTOS

**ESTABILIDADE PRELIMINAR DE FORMAS MAGISTRAIS CONTENDO
HIDROQUINONA**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande UFCG/CES, com requisito à obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Juliana de Souza Alencar Falcão (Orientadora)

Prof^ª. Ms. Maria da Gloria Batista de Azevedo

Prof. Ms. Cleildo Pereira de Santana

DEDICATÓRIA

Primeiramente à **Deus**, pelo dom da vida, por sua imensa misericórdia que se renova a cada manhã, todo o amor que tens para comigo, pela sabedoria que me é dada, pela proteção, saúde, e a força durante essa jornada de estudos, pois sem a tua presença não teria chegado até aqui. Sei que “tudo posso naquele que me fortalece”.

A minha mãe, **Zenira**, por toda luta, amor, carinho, amizade, incentivo e apoio incondicional. Sem a senhora não estaria aqui!

Ao meu pai, **Thone Cezar**, por me mostrar que com força de vontade e dedicação podemos realizar nossos sonhos. Por abrir mão de muitas coisas na vida para que eu viesse estudar em Cuité.

Aos meus irmãos, **Thone Cezar Jr e Laís**, por terem acreditado no meu potencial. Por serem os melhores irmãos que eu poderia ter tido.

A minha tia, **Zelma** por todo apoio e incentivo durante toda minha vida.

Aos meus amigos, que caminharam comigo por boa parte da minha vida. Em especial a **Beatriz Gouveia, Hugo Dantas e Livia Macedo** por serem os melhores, **Jéssica Karinny e Joana Souza, Maria Gabriela e Francisca Hitala** por todo apoio e momentos vividos em Cuité.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Prof^a. Dra. **Juliana de Souza Alencar Falcão** que com dedicação e paciência me orientou durante todo o processo de elaboração deste trabalho, me incentivando e acreditando no meu potencial, fazendo assim com que eu me sentisse capaz de realizá-lo.

A **Ms. Maria da Glória Batista de Azevedo** por todo apoio, dedicação, ensinamentos, conversas e conselhos, além de ter aceitado participar da banca avaliadora, contribuindo para a realização deste projeto.

Ao **Ms. Cleildo Pereira de Santana** por ter aceitado participar da banca avaliadora, contribuindo para a realização deste projeto.

A **Lóide Oton (maria)**, minha irmã acadêmica, pela amizade, ajuda e por todo tempo de convivência dentro e fora da universidade.

A **Edlla**, por toda a ajuda, pela troca diária de conhecimentos e experiências dentro da Farmácia Escola.

A **Silmar** proprietária da Farmácia de manipulação Alquimia, por disponibilizar as formulações (placebo FAC, FAC, placebo FAG e FAG) para a realização da pesquisa.

Ao professor **Paulo Sérgio** por fornecer a Difenilamina SR, sem esse reagente meu trabalho não poderia ter sido realizado. E por todos os ensinamentos durante a graduação.

A **Jaciell** pela paciência e boa vontade de todo dia ir nos CES abrir o almoxarifado para que eu utilizasse a estufa.

A todos os **professores** e aos **funcionários da UFCG/CES** os quais tive contato e foram tão importantes na minha vida acadêmica, contribuindo para minha formação profissional.

Enfim, agradeço a todos que, de alguma forma, me apoiaram e me ajudaram a concluir este trabalho.

*“É preciso força pra sonhar e perceber,
que a estrada vai além do que se vê.”*

Los Hermanos

RESUMO

A Hidroquinona é o agente despigmentante mais utilizado para o tratamento de hipermelanoses. É um ativo amplamente manipulado em farmácias magistrais, porém possui como inconveniente a instabilidade química, sendo facilmente oxidada. Esse trabalho teve como objetivo realizar o estudo de estabilidade preliminar durante um período de trinta dias das formas magistrais creme e gel contendo hidroquinona, analisando o teor e os parâmetros físico-químicos das amostras antes (t_0) e após (t_{30}) o ciclo de gelo-degelo. As metodologias utilizadas para avaliação da estabilidade preliminar submetidas a ciclos gelo-degelo ($5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ e $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) foram: aspecto macro e microscópico, viscosidade, pH, centrifugação e o teor de Hidroquinona através do método de titulação. Os resultados obtidos mostraram que os aspectos macro e microscópicos não foram alterados durante o teste. No t_0 , a maioria das formulações contendo hidroquinona apresentaram uma redução no pH em relação ao placebo. Comparando a Formulação Alquimia Creme (FAC) e Formulação Alquimia Gel (FAG) no t_0 em relação a t_{30} observa-se claramente uma diminuição nos valores de pH obtidos. No entanto, somente a formulação FAG apresentou diferença significativa ($p < 0,05$). Todas as formulações apresentaram redução na viscosidade ao longo do tempo, mas sem diferença significativa ($p > 0,05$). No t_{30} , todas as amostras apresentaram aumento na espalhabilidade em relação ao t_0 ($p > 0,05$). O teor de hidroquinona reduziu em todas as formulações após as condições de armazenamento avaliadas, porém se mantendo dentro da recomendação farmacopéica (94-106%). Por fim, o referido trabalho indicou a importância do estudo de estabilidade preliminar de formas magistrais, podendo-se concluir que as formulações apresentaram variações de pH e espalhabilidade quando submetidas a condições extremas de temperatura. Tais alterações não comprometeram as características organolépticas e de teor das mesmas, podendo-se fazer uso de agentes tamponantes para a correção do pH, assim, aumentando a estabilidade das formulações.

Palavras chave: Hidroquinona. Formulação magistral. Estabilidade preliminar.

ABSTRACT

Hydroquinone is the most depigmenting agent used for the treatment of hipermelanoses. It is an asset widely manipulated in compound pharmacies, but it has the inconvenience of chemical instability, being easily oxidized. This work aimed to carry out the study a primary stability during a period of thirty days using masterly cream and gel forms with hydroquinone, analyzing the content and physicochemical parameters of the samples before (t_0) and after (t_{30}) frost-defrost cycle. The methodologies used for the evaluation of the preliminary stability submitted to frost-defrost cycles ($5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ and $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) were: macro- and microscopic aspect, viscosity, pH, centrifugation test and the Hydroquinone content by the titration method. The results showed that macro and microscopic aspects have did not changed during the test. At t_0 , most formulations containing hydroquinone showed a reduction in pH compared to placebo. Comparing Formulação Alquimia Creme (FAC) and Formulação Alquimia Gel (FAG) in relation to the t_0 t_{30} clearly observed, a decrease in the pH values obtained. However, only FAG formulation showed significant difference ($p < 0.05$). All formulations had a reduction in viscosity over time, but no significant difference ($p > 0.05$). In the t_{30} , all the samples presented increase in the spreadability in relation to the t_0 ($p > 0.05$). The hydroquinone content decreased in all formulations after the storage conditions evaluated, but remained within the pharmacopoeic recommendation (94-106%). Finally, the mentioned work indicated the importance of the study of preliminary stability of compound forms, being possible to conclude that the formulations presented variations of pH and spreadability when submitted to extreme conditions of temperature. Such alterations did not compromise the organoleptic characteristics and content of the same ones, being possible to make use of buffering agents for the correction of the pH, thus, increasing the stability of the formulations.

Keywords: Hydroquinone. Compounding formulation. Preliminary stability.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da hidroquinona.....	15
Figura 2 - Oxidação da hidroquinona.....	16
Figura 3 - Análise microscópica da emulsão FAC com e sem o princípio ativo no tempo 0 e 30.....	31
Figura 4 - Análise microscópica da emulsão FEC com e sem o princípio ativo no tempo 0 e 30.....	32
Figura 5 - Análise da centrifugação da emulsão FAC e gel FAG com e sem o princípio ativo no tempo 0 e 30.....	33
Figura 6 - Análise da centrifugação da emulsão FEC e gel FEG com e sem o princípio ativo no tempo 0 e 30.....	34
Figura 7 - Análise da Viscosidade no t_0 e t_{30}	36
Figura 8 - Espalhabilidade das formulações submetidas ao estudo de estabilidade preliminar.....	38
Figura 10 - Curva de calibração do padrão de hidroquinona obtida através do método de titulação volumétrica.....	39
Figura 11 - Teor de Hidroquinona encontrado nas formulações placebo, FAC, FAG, FEC e FEG antes e após o ciclo de gelo-degelo.....	40

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 - Valores adotados para temperaturas e ciclos gelo-degelo que as amostras são submetidas	20
Tabela 2 - Componentes da formulação placebo creme	25
Tabela 3 - Componentes da formulação placebo gel.....	26
Tabela 4 - pH das formulações submetidas ao estudo de estabilidade preliminar antes e após o ciclo gelo-degelo (t_0 e t_{30})	35
Quadro 1 - Análise visual e características organolépticas.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AL	Alteração de odor
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BHT	ButilHidroxiTolueno
cm	Centímetro
cP	Centipoise
D	Diâmetro total
d	Diâmetro médio
d ₁	Diâmetro horizontal
d ₂	Diâmetro vertical
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético
EP	Estudo Preliminar
FAC	Formulação farmácia alquimia creme
FAG	Formulação farmácia alquimia gel
FEC	Formulação farmácia escola creme
FEG	Formulação farmácia escola gel
g	Gramma
HQ	Hidroquinona
IM	Intensamente modificado
IS	Intensamente separado
LM	Levemente modificado
LR	Levemente reduzido
LS	Levemente separado
min	Minuto
mm	Milímetro
N	Normal
pH	Potencial hidrogênio
R	Redução na intensidade
RPM	Rotações por minuto
S	Separado
t ₀	Tempo zero
t ₃₀	Tempo trinta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	16
2.1	HIDROQUINONA	16
2.1.1	Atividade Farmacológica da hidroquinona.....	16
2.1.2	Estabilidade da hidroquinona.....	17
2.2	ESTUDO DE ESTABILIDADE	19
2.2.1	Tipos de Estabilidade	19
2.2.2	Condições de Análise.....	21
2.2.3	Prazo de Validade.....	21
3	OBJETIVOS	23
3.2	Objetivo Geral.....	23
3.3	Objetivos Específicos	23
4	MATERIAIS E METODOS.....	24
4.2	MATERIAIS.....	24
4.2.1	Substâncias e Solventes	24
4.2.2	Equipamentos.....	25
4.2.3	Vidrarias e Utensílios diversos.....	25
4.3	METODOLOGIA	25
4.3.1	Análise das amostras.....	25
4.3.2	Manipulação da formulação creme	26
4.3.3	Manipulação da formulação Gel.....	27
4.3.4	Ensaio de estabilidade preliminar (EP).....	28
4.3.5	Avaliação visual e características organolépticas.....	28
4.3.6	Análise microscópica.....	28
4.3.7	Teste de centrifugação.....	29
4.3.8	Determinação dos parâmetros físico-químicos	29
4.3.9	Doseamento da Hidroquinona	30
4.3.10	Análise Estatística	30
5.	RESULTADOS E DISCURSÕES.....	31
5.1	AVALIAÇÃO VISUAL E CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS	31
5.2	ANÁLISE MICROSCÓPICA	32
5.3	ANÁLISE DO TESTE DE CENTRIFUGAÇÃO	34

5.4	ANÁLISE DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS.....	35
5.4.1	Análise do pH.....	35
5.4.2	Análise da viscosidade.....	37
5.4.3	Análise da espalhabilidade.....	38
5.5	DOSEAMENTO DAS FORMULAÇÕES.....	40
6	CONCLUSÃO.....	42
7	REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

O composto 1,4-benzenodiol, comumente conhecido como hidroquinona, é um agente despigmentante de uso tópico, largamente utilizado no tratamento de hipermelanoses e diversas manchas dermatológicas. Tem ação de inibir a produção de melanina, composto que dá a coloração cutânea (TAGLIARI et al., 2008).

É um ativo amplamente manipulado em farmácias magistrais. As principais formas farmacêuticas empregadas são os cremes e os géis (GARCÍA, 2004; SHIMABUKU et al., 2009). Para preparações que se destinam à região facial, as concentrações usuais estão entre 2 e 5% m/m, para a região de tronco e extremidades, a concentração varia de 6 à 10% m/m.

A despigmentação obtida através do uso da hidroquinona é reversível, ou seja, basta descontinuar o tratamento para que a síntese de melanina seja normalizada. Por essa razão, o uso de bloqueadores solares durante e após o tratamento é de extrema importância (BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2006; TAGLIARI et al., 2008).

Concordante 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, evitando que se oxide antes de entrar em contato com a pele, pois o processo de oxidação só deve ocorrer após a sua aplicação. E para adiar o processo oxidativo, utilizam-se agentes antioxidantes nas formulações, evitando o escurecimento e a perda da ação da hidroquinona.

Diante deste problema de degradação por oxidação, os fatores interferentes na estabilidade provêm da complexidade com que a reação de degradação ocorre. Assim, é necessário que seja realizado um estudo de estabilidade a fim de controlar os processos de degradação, prolongando o prazo de validade das formulações magistrais contendo hidroquinona. Portanto, o presente estudo tem o objetivo de realizar o teste de estabilidade preliminar, com a finalidade de analisar as características físico químicas das amostras antes e após o ciclo gelo-degelo.

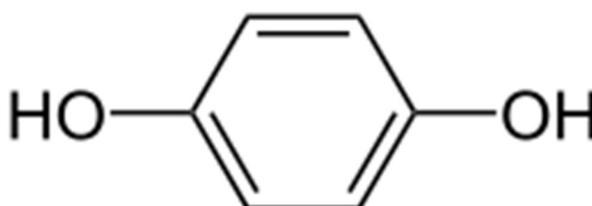
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 HIDROQUINONA

A hidroquinona (HQ) é quimicamente conhecida como 1,4-benzenodiol, apresentando fórmula molecular $C_6H_6O_2$ e peso molecular 110,11 g/mol (Figura 1). Os parâmetros físico-químicos da hidroquinona se caracterizam como um cristal acicular branco e cristalino, tornando-se escuro à exposição do ar, sendo incompatível com álcalis (bases e meios alcalinos), sais férricos e agentes oxidantes (BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2006; TAGLIARI *et al.*, 2008; BRASIL, 2010).

Apresenta ponto de fusão entre 170 °C a 171 °C e a faixa de ebulição, por sua vez, está compreendida entre 187 °C e 285 °C. Quanto a sua solubilidade, a hidroquinona é solúvel em água, facilmente solúvel em etanol e éter etílico, praticamente solúvel em clorofórmio e praticamente insolúvel em benzeno (BRASIL, 2010).

Figura 1: Estrutura química da hidroquinona



Fonte: KATO *et al.*, 2010

2.1.1 Atividade Farmacológica da hidroquinona

A hidroquinona é um agente despigmentante de pele mais utilizado de forma tópica no tratamento de hipermelanoses, como o cloasma, dermatite de berloque, hiperpigmentação pós-inflamatória, entre outras manchas dermatológicas (TAGLIARI *et al.*, 2008). Age como inibidor competitivo da tirosinase, enzima responsável pela conversão de tirosina em melanina, causando danos na estrutura das membranas das organelas dos melanócitos, acelerando a degradação dos melanossomas (FRASSON; CANSSI, 2008).

Segundo García (2004) e Shimabuku et al. (2009), a hidroquinona é amplamente manipulada em farmácias magistrais. Os cremes e os géis são as principais formas galênicas onde a hidroquinona é incorporada.

As concentrações usuais de hidroquinona em formulações magistrais para a região facial varia entre 2% e 5%, para tronco e extremidades a concentração varia de 6% a 10% (TAGLIARI *et al.*, 2008).

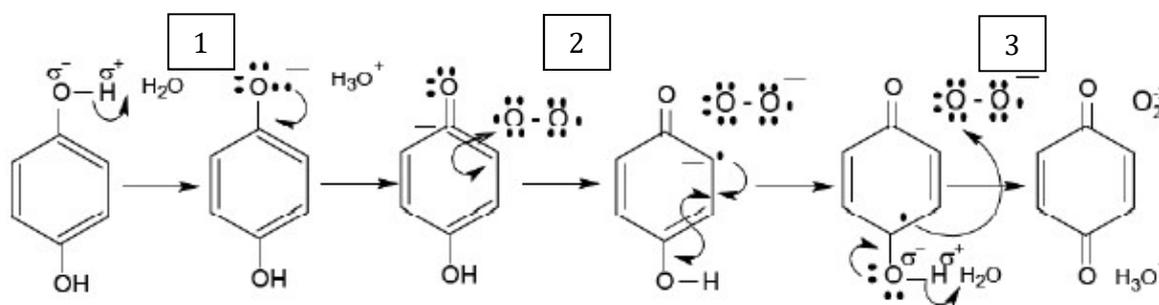
A despigmentação não é imediata, uma vez que a hidroquinona inicia a ação de forma mais lenta, na maioria das vezes, após um mês de uso, aparece o efeito clareador da hidroquinona, sendo que o uso da mesma não pode ultrapassar os três meses. A despigmentação conseguida é reversível após interrupção do tratamento (BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2006).

2.1.2 Estabilidade da hidroquinona

A hidroquinona é encontrada na forma de cristais finos e brancos, que deve ser armazenado em embalagem hermeticamente fechada, protegidos do ar. (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

A degradação da hidroquinona, é observada através da alteração da coloração e as principais maneiras de minimizar a mesma é através da seleção de um antioxidante adequado, além do controle de prováveis catalizadores como a presença de luz, temperatura e pH da formulação (ZANON, 2010).

Figura 2: Oxidação da Hidroquinona



Fonte: SMITH (2001)

O mecanismo de oxidação (Figura 2) envolve três etapas (LEONARDI; CHORILLI, 2008):

1. Iniciação: há a formação do 1º radical livre, formado devido à retirada de um átomo de hidrogênio, ocasionado pela instabilidade de moléculas orgânicas associadas a fatores catalisadores, como: íons metálicos, enzimas, meio alcalino, presença de calor ou luz dentre outros;
2. Propagação: oxigênio ataca o radical livre, formando o radical livre peróxido; por sua vez, ataca novas moléculas, formando-se hidroperóxidos e mais um radical livre; se nenhum antioxidante for adicionado e houver disponibilidade de oxigênio, esta etapa continuará levando a degradação do produto;
3. Terminação: peróxidos combinam-se formando moléculas estáveis, sendo que nesta etapa todo material foi degradado irreversivelmente, ocorrendo à decomposição total do produto, é a principal consequência das reações oxidativas, pois gera produtos de degradação que geralmente têm ação nula ou reduzida, ou apresentam toxicidade.

A oxidação da hidroquinona ocorre quando a mesma é exposta ao ar ou em soluções neutras, o processo sendo mais rápido em meio alcalino. Em soluções aquosas, apesar de não existir elétrons livres, a ionização da hidroquinona é modificada pelo pH da solução. Desta forma, a estabilidade da formulação é mantida através do pH da mesma, que deve apresentar valores entre 4 e 6, e pelo uso de agentes antioxidantes; com isso, evitando o escurecimento da formulação e conseqüentemente, perda da ação despigmentante (GARCÍA, 2004; TAGLIARI et al., 2008). Outro fator que preestabelece a hidroquinona à oxidação é possuir o grupo químico fenol, grupo susceptível a oxidação. As reações de degradação se manifestam através das alterações de cor, odor, quebra de viscosidade, pH e irritações à epiderme (LEONARDI; CHORILLI, 2008).

Os antioxidantes são compostos que previnem a oxidação, pois reagem com um ou mais substâncias presentes na composição do medicamento para prevenir o progresso da reação em cadeia do processo oxidativo. Os agentes oxidantes geralmente fornecem elétrons e átomos de hidrogênio disponíveis, no qual são mais aceitos pelos radicais livres comparado ao fármaco que está sendo protegido (MANZOTTI; FELIPE, 2013).

2.2 ESTUDO DE ESTABILIDADE

A estabilidade de um fármaco, como parâmetro de qualidade e desempenho, deve ser avaliada e controlada desde a fase de desenvolvimento até os estudos clínicos e durante a comercialização, visto que estudos de estabilidade proporcionam evidências sobre como a qualidade de um insumo farmacêutico ativo ou um produto do fármaco se transforma com o tempo, sob condições de temperatura e umidade relativa controladas, além de ser considerado um procedimento preditivo para estabelecer o tempo de prateleira e condições de armazenamento do produto farmacêutico (GUO; SHALAEV; SMITH, 2013).

Contribuem para orientar o desenvolvimento das formulações e do material adequado de acondicionamento, aperfeiçoando as formulações para estimar o prazo de validade. Sendo o profissional farmacêutico um dos responsáveis a levar em consideração, em uma análise de estabilidade de um produto cosmético a estabilidade física quando as propriedades físicas originais, oferecendo informações de eficácia e segurança do produto (BRASIL, 2004; NICOLETTI; COSTA; COSME, 2009).

Antes de iniciar os estudos de estabilidade, recomenda-se submeter o produto ao teste de centrifugação. Sugere-se centrifugar uma amostra a 3.000 rpm durante 30 minutos. O produto deve permanecer estável e qualquer sinal de instabilidade indica a necessidade de reformulação. Se aprovado nesse teste, o produto pode ser submetido aos testes de estabilidade preliminar, acelerada e de longa duração (BRASIL, 2004).

2.2.1 Tipos de Estabilidade

Estabilidade preliminar

O estudo de estabilidade preliminar também é conhecido como Teste de Triagem, ou de Curto Prazo, e tem como objetivo auxiliar e orientar a escolha das formulações. Os testes são realizados na fase inicial de desenvolvimento do produto, utilizando-se diferentes formulações de laboratório e com duração reduzida. A duração do estudo é geralmente de quinze dias, onde empregam-se condições extremas de temperatura de aquecimento e de resfriamento (gelo-degelo) a cada ciclo de 24 horas, com o objetivo de acelerar possíveis reações entre seus componentes e o surgimento de sinais que devem ser observados e analisados conforme as características específicas de cada tipo de produto, auxiliando na escolha das matérias-primas apropriadas. Devido às condições em que é conduzido, este estudo não tem a

finalidade de estimar a vida útil do produto, mas sim de auxiliar na triagem das formulações. (BRASIL, 2004).

Estabilidade Acelerada

Conforme o Guia de Estabilidade (BRASIL,2004), a estabilidade acelerada também conhecida como Estabilidade Exploratória tem como objetivo fornecer dados para prever a estabilidade do produto, tempo de vida útil e compatibilidade da formulação com o material de acondicionamento.

É um estudo projetado para acelerar possível degradação química e/ou mudanças físicas de insumos farmacêuticos ativos em condições forçadas de armazenamento. É empregado também na fase de desenvolvimento do produto utilizando- se lotes produzidos em escala laboratorial e piloto de fabricação, podendo estender- se às primeiras produções. Geralmente tem duração de noventa dias e serve como auxiliar para a determinação da estabilidade da formulação. Os dados assim obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar efeitos químicos e físicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas (BRASIL, 2004; BRASIL, 2012)

Estabilidade de Longa Duração

Conhecida também por Teste de Prateleira, é um estudo realizado no período de tempo equivalente ao prazo de validade estimado durante os estudos de estabilidade relacionados anteriormente. É realizado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um insumo farmacêutico ativo e, opcionalmente, após a data de reteste ou o prazo de validade esperada (BRASIL, 2004; BRASIL, 2012)

A frequência das análises deve ser determinada conforme o produto, o número de lotes produzidos e o prazo de validade estimado. Recomendam-se avaliações periódicas até o término do prazo de validade e, se a intenção é ampliá-lo, pode-se continuar o acompanhamento do produto. Devem ser feitos os mesmos ensaios sugeridos nos procedimentos citados nos itens 2.2.1, e outros definidos pelo formulador de acordo com as características da formulação. (BRASIL, 2004).

2.2.2 Condições de Análise

De acordo com o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (2004) recomenda-se que as amostras para avaliação da estabilidade sejam acondicionadas em frascos neutros, transparente, com tampa que garanta uma boa vedação evitando perda de gases ou vapor para o meio, e a quantidade de produto deve ser suficiente para as avaliações necessárias. As formulações em teste são submetidas a condições de estresse visando acelerar o surgimento de possíveis sinais de instabilidade.

Geralmente, as amostras são submetidas a ciclos alternados de resfriamento e aquecimento; à aquecimento em estufas, e em temperatura ambiente, como demonstrado na tabela 1.

Tabela 1: Valores de temperatura adotados nos estudos de estabilidade preliminar, acelerado e longa duração para insumos farmacêuticos com condição de armazenamento de 2°C - 8°C.

Tipo de Estudo	Condições de armazenamento	Temperatura de estudo	Tempo de Estudo
Estabilidade Preliminar	2°C - 8°C	Ciclos de 5°C ±3 e Ciclos de 25°C ± 2 °C	12 - 30 dias
Estabilidade Acelerada	2°C - 8°C	25°C ± 2 °C e/ou exposição à luz	90 - 120 dias
Estabilidade de longa duração	2°C - 8°C	30°C ± 2 °C	18 - 24 meses

Fonte: BRASIL, 2012.

A hidroquinona é sensível a altas temperaturas, sendo recomendados as condições mais amenas de temperatura para avaliar a estabilidade: a temperatura de 5°C ±3 de resfriamento e de 25°C ± 2 °C, em ciclos de 24 horas alternados para cada temperatura, durante 30 dias de estudo de estabilidade preliminar.

2.2.3 Prazo de Validade

O prazo de validade tem a finalidade de restringir o tempo durante o qual o produto poderá ser usado, dessa forma identificando o tempo durante o qual o fármaco estará de acordo

com as exigências previamente instituídas pela Farmacopeia, e, permanecendo com a capacidade de manter as suas propriedades e seu comportamento durante esse determinado tempo estipulado. (BRASIL, 1998; NICOLETTI; COSTA; COSME, 2009).

Os fármacos degradam-se em velocidades muito mais rápidas em solução do que no seu estado sólido. Em formulações semissólidas a degradação do princípio ativo frequentemente se assemelha à degradação do mesmo em soluções, sobretudo aquelas em que consistem em uma fase líquida, como os géis, por exemplo (BATISTA, 2015).

Devido ao fato das emulsões serem fisicamente instáveis, e devido aos princípios ativos se degradarem de forma mais rápida na fase aquosa (LOFTSSON, 2014), o prazo de validade dessas preparações deve ser realizado com segurança. Sendo assim, para certificar que o produto farmacêutico apresente as especificações de identidade, potência, qualidade e pureza no momento do uso, ele deve ter um prazo de validade determinado por meio dos testes de estabilidade apropriados e sua confirmação deve ser realizada por meio do teste de prateleira, conforme citado anteriormente. Além de ser baseada na avaliação físico-química dos fármacos (BRASIL, 2004; THOMPSON, 2006; BRASIL, 2007).

A determinação do prazo de validade tornou-se uma preocupação fundamental da tecnologia farmacêutica, tanto pela necessidade de se conhecer o tempo útil para comercialização dos produtos, quanto por questões legais (GIL, 2007).

3 OBJETIVOS

3.2 OBJETIVO GERAL

Realizar o estudo de estabilidade preliminar de formas magistrais creme e gel contendo hidroquinona.

3.3 Objetivos Específicos

- Analisar o teor de Hidroquinona através do método de titulação antes e após o estudo de estabilidade preliminar;
- Realizar o controle de qualidade físico-químico das formulações (creme e gel) nos tempos 0 e após o ciclo gelo-degelo;
- Avaliar as características organolépticas das formulações submetidas ao estudo de estabilidade preliminar.

4 MATERIAIS E METODOS

4.2 MATERIAIS

4.2.1 Substâncias e Solventes

- Ácido sulfúrico – (Isofar Ltda);
- Água destilada;
- Álcool Etílico 70% – (Isofar Ltda);
- Aminometilpropanol (AMP-95) – (Enfal Ltda);
- Butil Hidroxido Tolueno (BHT) – (Isofar Ltda);
- Cera lanette – (Croda);
- Difenilamina SR – (Adcos Ltda);
- Glicerina – (Isofar Ltda);
- Metabissufito de Sódio – (Mapric Ltda);
- Metilparabeno (Nipagin) – (Codossal Ltda);
- Nipazol – (Isofar Ltda);
- Polímero (Natrosol) – (Essencial Quimica Ltda);
- Propilenoglicol – (Codossal Ltda);
- Silicone DC45 – (Codossal Ltda);
- Sulfato cérico – (Isofar Ltda);

4.2.2 Equipamentos

- Agitador tipo vórtex - (AP59, Phoenix);
- Balança analítica - (Bioprecisa FA-2104N);
- Balança semi-analítica - (Bioprecisa, JH2102);
- Microscópio óptico - (Physise).

4.2.3 Vidrarias e Utensílios diversos

- Bastões de vidro;
- Béqueres de 50, 250 e 600 mL.
- Erlenmeyer;
- Filtro de papel;
- Funis de vidro;
- Placa de vidro;
- Proveta;

4.3 METODOLOGIA

4.3.1 Análise das amostras

Foram analisadas 8 amostras no total, das quais, 4 amostras (Placebo creme, Formulação Alquimia Creme (FAC), Placebo gel, Formulação alquimia gel (FAG)) foram doadas por uma farmácia de manipulação de João Pessoa – PB, acondicionadas nas embalagens próprias de dispensação pela mesma; As 4 amostras restantes (Placebo FEC, FEC, Placebo FEG e FEG) foram manipuladas na Farmácia Escola Manoel Casado de Almeida no município de Cuité – PB.

4.3.2 Manipulação da formulação creme

Para o preparo da formulação placebo e Formulação farmácia escola creme (FEC) foram utilizados: água, cera lanette, propilenoglicol, glicerina, silicone DC45, metabissufito de sódio, EDTA, BHT, nipazol[®] e nipagin[®] (Tabela 2). A princípio, foi realizado o cálculo do qsp de água (somar a quantidade de todas as substâncias e diminuir dos 100 mL de água). Posteriormente, todas as substâncias foram pesadas separadamente com o auxílio da balança analítica e, a quantidade de água foi medida em uma proveta de 100 mL.

Tabela 2: Componentes da formulação placebo

COMPONENTES	QUANTIDADE (%)
Fase A	
Lanette	15,0
BHT	0,07
Nipazol [®]	0,1
Metabissufito de Sódio	2,5
Silicone	3,0
Fase B	
Propilenoglicol	5,0
Nipagin [®]	0,1
EDTA	0,07
Glicerina	3,0
Água qsp	100

Fonte: Autoria própria

O Nipagin[®] foi aquecido em um béquer com um pouco de água destilada medida na proveta. Este aquecimento ocorreu até a sua total dissolução.

Todos os componentes da fase B (aquosa) foram acrescentados num béquer de 250 mL que foi levado ao aquecimento agitando sempre com bastão de vidro. Quando esta fase atingiu aproximadamente a temperatura de 65°C, todos os componentes da fase A (oleosa) foram colocados em outro béquer de 250 mL para aquecer. Quando as duas fases atingiram 75°C, a fase B (aquosa) foi vertida sobre a fase A (oleosa). Após a inversão de fases, a formulação foi levada imediatamente para o agitador mecânico, onde ficou mantida sob agitação constante até atingir a temperatura ambiente (GRIFFIN, 1940).

Após o preparo da base (Placebo), foram manipuladas três amostras de formulações com hidroquinona 1% (FEC) para a realização do estudo. A HQ foi macerada com o auxílio do

grau e pistilo e posteriormente foi acrescentado ao placebo, onde foi homogeneizado com ajuda do agitador mecânico.

4.3.3 Manipulação da formulação Gel

Para a formulação do placebo e formulação farmácia escola gel (FEG) foram utilizados: água, propilenoglicol, álcool 70%, natrosol, metabissufito de sódio, EDTA, nipagin[®], conforme descrito na Tabela 3. A princípio, foi realizado o cálculo do qsp de água (somar a quantidade de todas as substâncias e diminuir dos 100 mL de água). Posteriormente, todas as substâncias foram pesadas separadamente com o auxílio da balança analítica e a quantidade de água foi medida em uma proveta de 100 mL. O Nipagin[®] foi aquecido em um béquer com um pouco de água destilada medida na proveta. Este aquecimento ocorreu até a sua total dissolução.

Tabela 3: Componentes da formulação placebo

COMPONENTES	QUANTIDADE (%)
Álcool 70%	2,7
EDTA	0,2
Metabissufito de Sódio	0,5
Natrosol	1,5
Nipagin [®]	0,2
Propilenoglicol	10
Água qsp	100

Fonte: Autoria própria

O Natrosol[®] foi pulverizado com auxílio do grau e pistilo juntamente com um qs de água. Em um béquer de 250mL o restante da água foi adicionado, juntamente com todos os outros componentes, a solução foi levada ao agitador mecânico. O Natrosol[®] foi vertido na solução até completa dissolução.

Após o preparo da base (Placebo), foram manipuladas três amostras de formulações com hidroquinona 1% (FEG) para a realização do estudo. A HQ foi macerada com o auxílio do grau e pistilo e posteriormente foi acrescentado ao placebo, onde foi homogeneizado com ajuda do agitador mecânico.

4.3.4 Ensaio de estabilidade preliminar (EP)

No estudo de estabilidade preliminar, amostras de creme e gel foram submetidas a condições de estresse, visando acelerar o surgimento de possíveis sinais de instabilidade. As formulações permaneceram submetidas à temperatura ambiente $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, pois o princípio ativo é sensível à altas temperaturas, revezando com resfriamento em freezer à temperatura de $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}/24$ horas, completando assim os ciclos de 24 horas alternados de resfriamento e temperatura ambiente (ciclo gelo-degelo), durante 30 dias. As amostras do ensaio EP foram analisadas de acordo com os métodos descritos a seguir nos tempos 0 e 30 dias (BRASIL, 2004).

4.3.5 Avaliação visual e características organolépticas

As formulações-teste foram analisadas visualmente quanto ao aspecto, cor e odor (BRASIL, 2004), utilizando os critérios de avaliação a seguir para cada parâmetro:

- Aspecto: (N) Normal, sem alterações; (LS) Levemente separado ou precipitado; (S) Separado, turvo ou precipitado; e (IS) Intensamente separado, turvo ou precipitado;
- Cor: (N) Normal, sem alterações; (LM) Levemente modificada; (M) Modificado; e (IM) Intensamente Modificado;
- Odor: (N) Normal, sem alterações; (LR) Levemente reduzido; (R) Redução da intensidade; e (AL) Alteração do odor.

4.3.6 Análise microscópica

A análise microscópica das amostras do gel e creme de Hidroquinona foi procedida da seguinte forma: foram pesados aproximadamente 150 mg de formulação a qual foi cuidadosamente colocada sobre a lâmina, e sobre esta foi depositada a lamínula. A observação do aspecto das emulsões e géis foram realizadas em microscópio óptico marca Physise objetiva de 40x e aumento de 400x, sendo observadas as estruturas físicas da matéria prima e gotículas das emulsões (DALLIGNA, 2013).

4.3.7 Teste de centrifugação

Foram centrifugadas cerca de 5g das amostras (gel e creme) à 3.000 rpm durante 30 minutos (BRASIL, 2008). Sendo utilizado o mesmo critério de avaliação para o aspecto, citado acima (4.3.5). Em seguida, foram observados possíveis sinais de instabilidade, como formação de sedimentos compactados, precipitações e separação de fases.

4.3.8 Determinação dos parâmetros físico-químicos

pH

O pH das formulações foi avaliado utilizando potenciômetro digital, previamente calibrado com soluções tampão pH 4,0 e 7,0 a uma temperatura de 25 C. O pH das amostras foi determinado diretamente na preparação (BRASIL, 2008).

Viscosidade

A viscosidade foi determinada utilizando cerca de 30 mL da formulações-testes, em viscosímetro rotativo, no qual foi escolhido o spindle e a rotação de acordo com a viscosidade da preparação. A leitura da viscosidade foi realizada após a verificação da ausência de bolhas junto ao fuso com aparelho nivelado (BRASIL, 2004).

Espalhabilidade

Para verificação da espalhabilidade, um molde plástico de 1,1 cm de diâmetro foi colocado sobre uma placa de vidro (20 cm x 20 cm). Uma amostra de 1 mL (determinado em uma seringa) foi introduzida no orifício plástico que foi retirado cuidadosamente, e sobre a amostra foi colocada uma placa de vidro de massa pré-determinada. Após 1 min, foram medidos os diâmetros, com posterior cálculo do diâmetro médio, de acordo com a equação 1 (BORGHETTI, G. S; KNORST, M. T., 2006).

$$D = d_1 + d_2 / 2 \quad (1)$$

A espalhabilidade (E_i), determinada a 25°C, foi calculada através da equação 2 (KNORST, 1991):

$$E_i = [(d^2) \cdot \pi] / 4 \quad (2)$$

Os valores da espalhabilidade em função das massas adicionados foi determinado através de 3 medições, calculando-se a média entre elas (BORGHETTI; KNORST, 2006).

4.3.9 Doseamento da Hidroquinona

Foi realizado conforme Frasson; Canssi (2007) através de titulação volumétrica por óxido-redução. As análises foram realizadas em triplicata. Foram pesados cerca de 3,125 g de cada amostra, correspondente a 31,25 mg de hidroquinona e dissolvido em 25 ml de água e 2,5 mL de ácido sulfúrico 0,1N, adicionando-se cinco gotas de difenilamina SR. A titulação foi realizada usando sulfato cérico 0,1 N até o desenvolvimento de coloração verde acinzentada, indicando o ponto final. O ensaio em branco foi desenvolvido para a correção necessária e também com o padrão de Hidroquinona.

Cada mL de sulfato cérico 0,1N 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 formulações tópicas deve estar compreendido entre as faixas de 94 a 106%.

4.3.10 Análise Estatística

Todos os testes foram realizados em triplicata. Os dados obtidos nos estudos de EP tiveram sua variância avaliada através do teste t de Student pareado. Utilizou-se do software Excel 2013® para avaliar os resultados, tendo como intervalo de confiança de 95%. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em formulações farmacêuticas, o princípio ativo pode interagir com os excipientes de forma a apresentar mudanças que necessitem de controle. Qualquer ingrediente, seja terapeuticamente ativo ou não, pode influenciar a estabilidade de uma formulação (GIL, 2007).

Os resultados dos testes realizados para avaliação da estabilidade físico-química das amostras de creme e gel encontram-se descritos abaixo.

5.1 AVALIAÇÃO VISUAL E CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

A avaliação macroscópica foi realizada para avaliar qualquer tipo de alteração passível de influenciar a estabilidade. As amostras foram avaliadas durante um período de armazenamento de 30 dias, e conforme os resultados observados no Quadro 1, não foram reveladas alterações de caráter físico nos produtos, pois não foram observadas mudanças de aspecto, cor e odor, nas condições de estudo estabelecidas.

Quadro 1: Análise visual e características organolépticas

FORMULAÇÕES						
	Aspecto ⁽¹⁾		Cor ⁽²⁾		Odor ⁽³⁾	
Tempo	t ₀	t ₃₀	t ₀	t ₃₀	t ₀	t ₃₀
Placebo	N	N	N	N	N	N
FAC	N	N	N	N	N	N
FAG	N	N	N	N	N	N
FEC	N	N	N	N	N	N
FEG	N	N	N	N	N	N

(1) (N) Normal, sem alterações; (LS) Levemente separado ou precipitado; (S) Separado, turvo ou precipitado; e (IS) Intensamente separado, turvo ou precipitado

(2) (N) Normal, sem alterações; (LM) Levemente modificada; (M) Modificado; e (IM) Intensamente Modificado

(3) (N) Normal, sem alterações; (LR) Levemente reduzido; (R) Redução da intensidade; e (AL) Alteração do odor

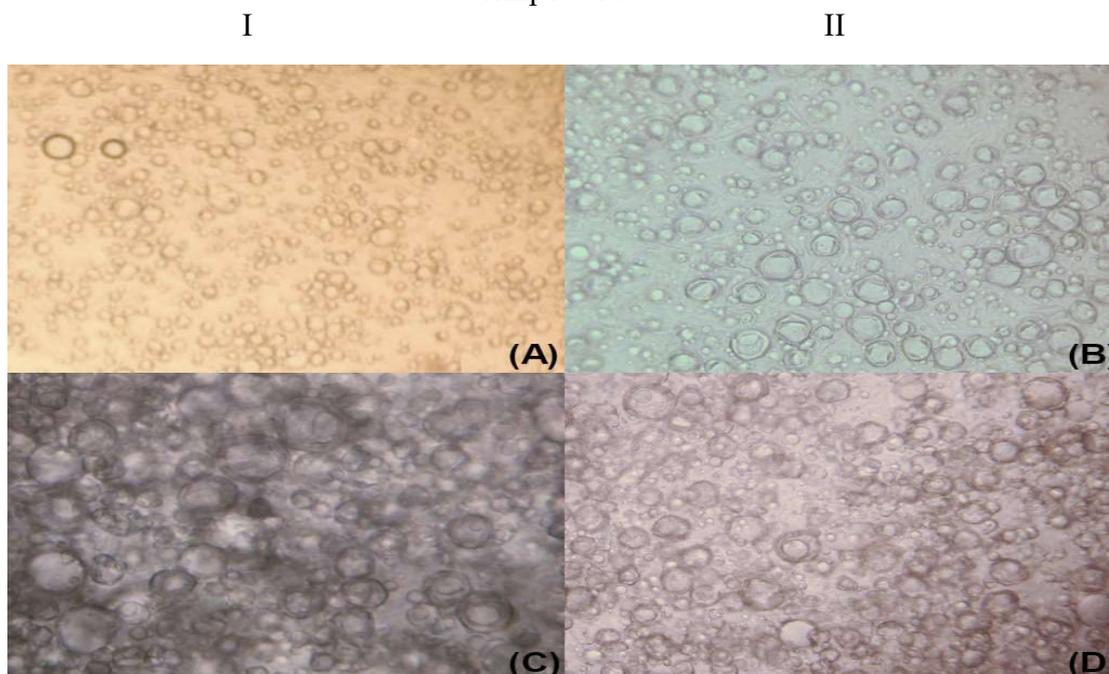
Fonte: Autoria própria

A análise dos aspectos organolépticos é de extrema importância, pois é um fator que influencia diretamente a avaliação do produto pelo consumidor (NICOLETTI; COSTA; COSME, 2009). Mudanças nos parâmetros de aspecto, cor e odor devem ser observadas, pois qualquer alteração nesses parâmetros pode indicar uma perda de atividade da hidroquinona, além de uma possível contaminação por microrganismos na formulação, podendo prejudicar o tratamento do paciente, agravando a situação do mesmo.

5.2 ANÁLISE MICROSCÓPICA

Quanto as análises microscópicas, realizadas em triplicata, as emulsões mantiveram as características esperadas. Os aspectos microscópicos não foram alterados durante o teste, visto que para as formulações placebo FAC-0, placebo FAC-30, FAC-0 e FAC-30 (figura 03) e placebo FEC-0, placebo FEC-30, FEC-0 e FEC-30 (Figura 04) mostraram glóbulos de tamanho uniforme, bem formados e homogêneos, apresentando uniformidade em toda a lâmina. Não apresentando cristais ou agregados em nenhuma das formulações analisadas.

Figura 03 - Análise microscópica da emulsão FAC com e sem o princípio ativo no tempo 0 e 30



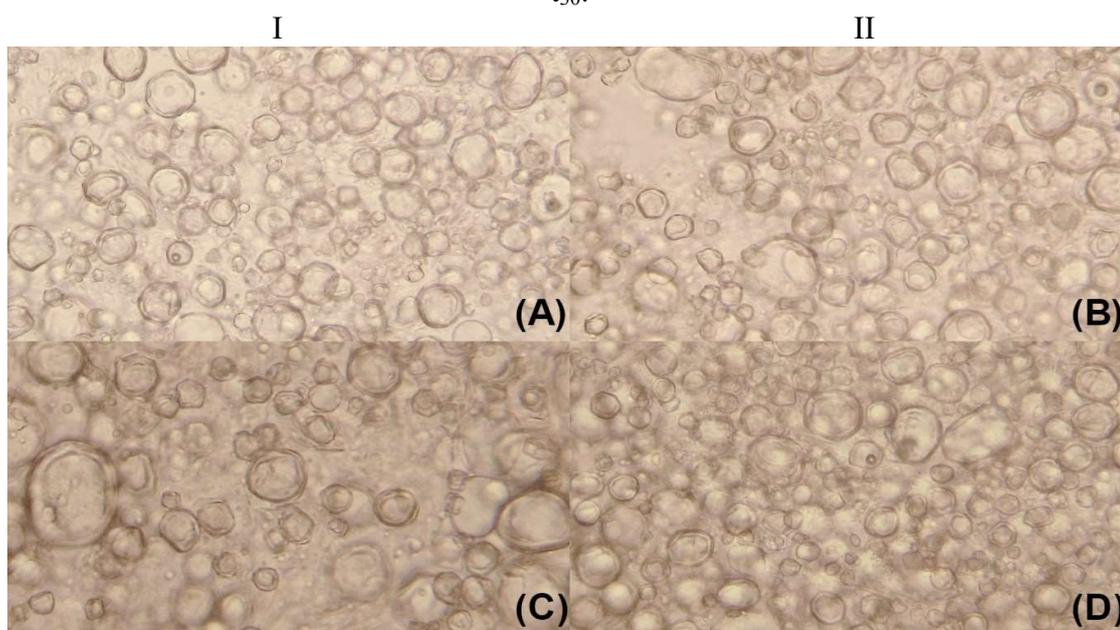
Legenda: (A) placebo FAC-0; (B) placebo FAC-30; (C) FAC-0; (D) FAC-30
(Aumento de 400x).

I – t₀; II – t₃₀

Fonte: Autoria própria

Segundo Morais e colaboradores (2006), uma emulsão estável é aquela que mantém as proporções entre seus constituintes e conservando o seu filme interfásico, mesmo após constantes exposições a fatores como temperatura, agitação e gravidade.

Figura 04 - Análise microscópica da emulsão FEC com e sem o princípio ativo no tempo t_0 e t_{30} .



Legenda: (A) placebo FEC-0; (B) placebo FEC-30; (C) FEC-0; (D) FEC-30
(Aumento de 400x)

I – t_0 ; II – t_{30}

Fonte: Autoria própria

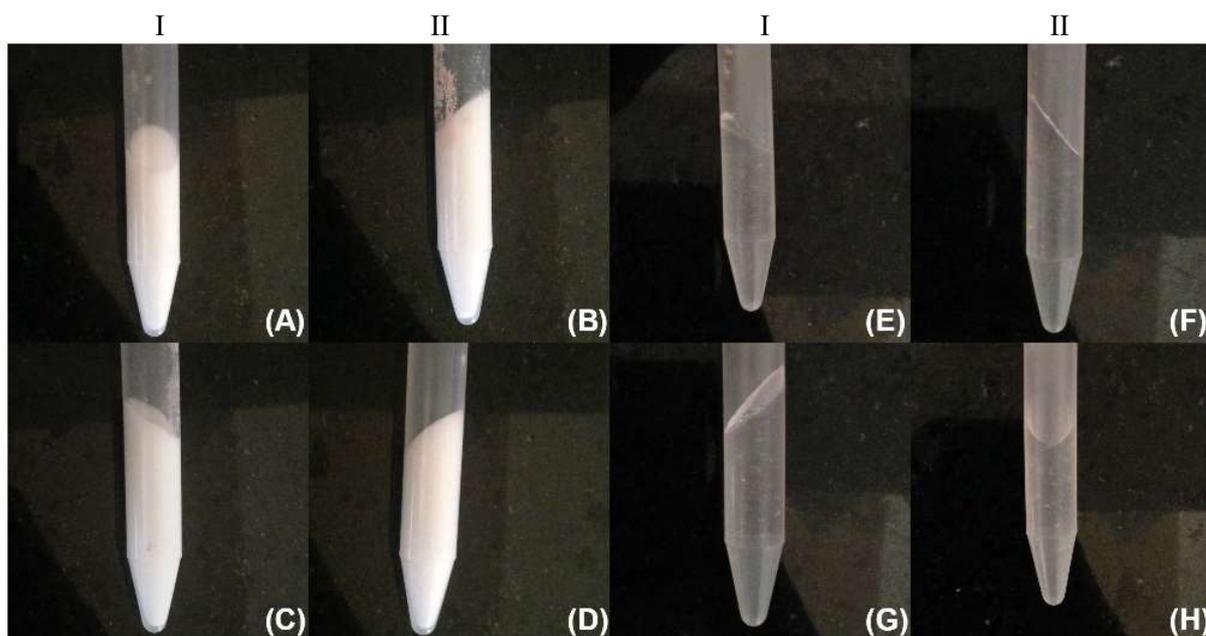
Os hidrogéis são estruturas poliméricas tridimensionais, hidrofílicas, capazes de absorver grandes quantidades de água ou fluidos biológicos (PEPPAS et al., 2000). Segundo Lancelotti (2014) os hidrogéis podem apresentar um comportamento de intumescimento devido à absorção de água ou fluidos biológicos através de sua superfície porosa, retendo-os dentro de sua estrutura, dependente do meio externo, sendo influenciado por fatores como força iônica, pH, radiação, temperatura, força eletromagnética e pela proporção de ligações cruzadas. Devido a essas características, a visualização do gel por microscopia óptica não pode ser possível.

5.3 ANÁLISE DO TESTE DE CENTRIFUGAÇÃO

O teste de centrifugação produz estresse na amostra, simulando um aumento na força da gravidade, aumentando por consequência a mobilidade das gotículas, podendo assim antecipar evidências de instabilidade nas emulsões, sendo observadas, por exemplo, na forma de coalescência, floculação, inversão e separação de fases (BRASIL, 2004).

A lei de Stokes descreve a velocidade de sedimentação das gotículas, pois relaciona o tamanho das gotículas, a ação da gravidade e a viscosidade do sistema. Assim, a separação de fases é diretamente proporcional ao tamanho da gotícula e a gravidade e inversamente proporcional à viscosidade da fase externa. (IDSON, 1993b; SILVA, 1996; DI MAMBRO, 2001).

Figura 5 - Análise da centrifugação da emulsão FAC e gel FAG com e sem o princípio ativo no tempo 0 e 30.

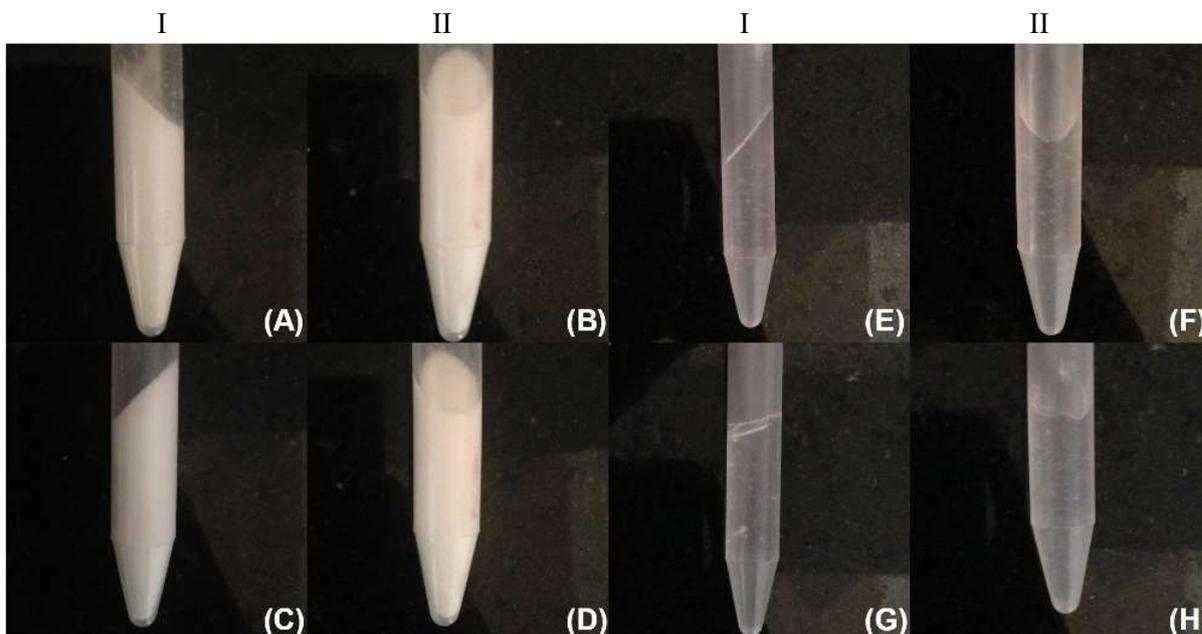


Legenda: (A) placebo FAC-0; (B) Placebo FAC-30; (C) placebo FAG-0; (D) Placebo FAG-30; (E) FAC-0; (F) FAC-30; (G) FAG-0; (H) FAG-30. I – t₀; II – t₃₀

Fonte: Autoria própria

No presente estudo, nenhuma formulação apresentou qualquer sinal de instabilidade física, tais como a cremação e a separação de fase ou outros sinais de instabilidade frente ao teste preliminar ao longo dos 30 dias como pode ser observado nas Figuras 5 e 6, revelando que a incorporação do princípio ativo não interferiu na estabilidade da emulsão quanto a esse parâmetro.

Figura 6: Análise da centrifugação da emulsão FEC e gel FEG com e sem o princípio ativo no tempo 0 e 30.



(A) placebo FEC-0; (B) Placebo FEC-30; (C) placebo FEG-0; (D) Placebo FEG-30; (E) FEC-0; (F) FEC-30; (G) FEG-0; (H) FEG-30; (I) Tempo 0; (II) Tempo 30.

Fonte: Autoria própria

Com relação ao teste de centrifugação, Friedrich e colaboradores (2007) é possível determinar o comportamento apresentado pela base ao término das condições de estocagem, permitindo, com isso, que se obtenha parâmetros iniciais e finais de comportamento.

5.4 ANÁLISE DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS

5.4.1 Análise do pH

De acordo com Brasil (2004) o pH de uma formulação deve garantir a estabilidade dos componentes da formulação, podendo modificar as características físico-químicas do fármaco veiculado, sua eficácia e segurança, influenciando também, a sua biodisponibilidade e biocompatibilidade; dessa forma, comprometendo a segurança do paciente.

O pH dos cosméticos é ajustado em função de sua aplicabilidade. Produtos de permanência prolongada sobre a pele devem ter um pH entre 4,0 e 7,0, isto é, o pH deve se aproximar o máximo possível do pH cutâneo (4,5 à 5,5). Este tamponamento é realizado, caso

não ocorra influência nas propriedades terapêuticas das formulações (MORAIS, 2006; ZANON, 2010).

Além de ser um parâmetro relacionado com a estabilidade intrínseca de uma formulação, o controle do pH para produtos de aplicação tópica a longo prazo é fundamental para assegurar que os mesmos não causem alterações na microbiota da pele, irritação cutânea ou interferência no processo de queratinização, admitindo a exposição desta a agentes sensibilizantes. Apesar da pele possuir capacidade de regeneração do pH fisiológico em algumas horas, é desejável que uma formulação apresente pH compatível com a região a ser aplicada (LEONARDI et al, 2002; ANSARI, 2009; OLIVEIRA, 2009).

Como observado na Tabela 4, no t_0 a maioria das formulações contendo hidroquinona apresentaram uma redução no pH em relação à mesma formulação sem princípio ativo (placebo). Tendo em vista o caráter ácido da substância, com exceção da formulação FEG que necessitou da trietanolamina para ajuste da viscosidade na hora do preparo.

Tabela 4: pH das formulações submetidas ao estudo de estabilidade preliminar antes e após o ciclo gelo-degelo (t_0 e t_{30})

Tempo (dias)	t_0	t_{30}	<i>p</i>
Placebo FAC	6,61±0,13	6,11±0,34	0,07
FAC	4,61±0,14	3,87±0,18	0,04
Placebo FAG	6,40±0,40	6,06±0,05	0,26
FAG	4,93±0,01	3,77±0,10	0,002
Placebo FEC	5,80±0,13	4,64±0,25	0,27
FEC	5,42±0,66	4,66±0,14	0,15
Placebo FEG	6,21±0,015	5,64±0,58	0,26
FEG	6,58±0,01	5,96±0,57	0,19

Fonte: Autoria própria

Na análise estatística apresentada na Tabela 04, a média das medidas em t_0 em relação a t_{30} dias não apresentou diferenças significativas ($p > 0,05$), porém comparando-se as formulações FAC e FAG no t_0 em relação a t_{30} observa-se claramente uma diminuição nos valores obtidos para a determinação do pH e a ocorrência de diferença estatística significativa ($p < 0,05$). Esta diferença verificada para o pH provavelmente indica que houve formação de compostos de degradação oriundos do decaimento da percentagem da hidroquinona ao fim da realização do estudo de estabilidade.

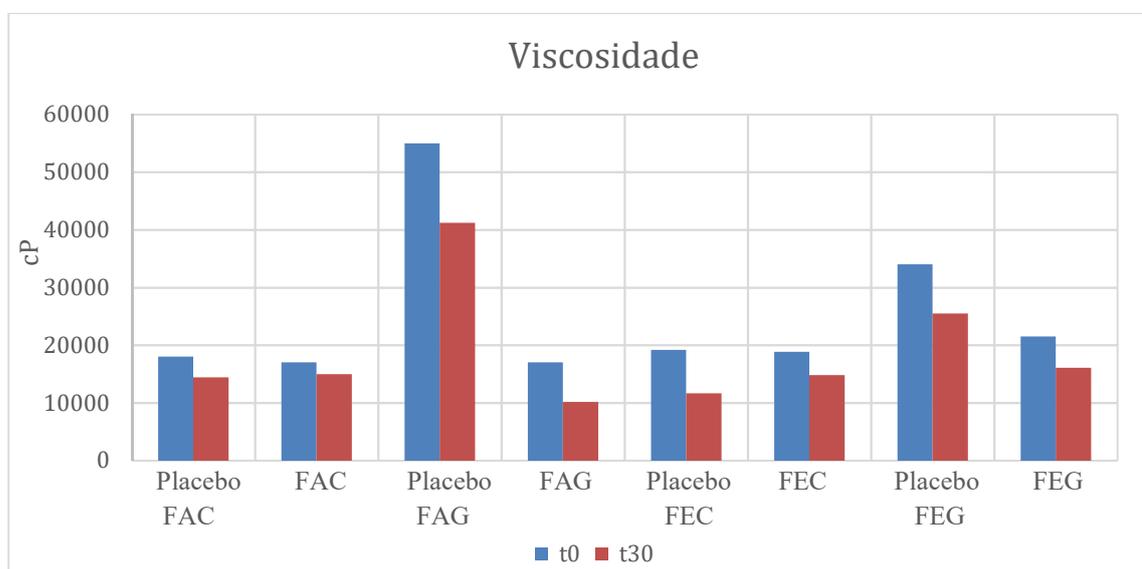
5.4.2 Análise da viscosidade

O estudo e a determinação das características reológicas são de grande importância tanto para a indústria farmacêutica como cosmética, visto que a espalhabilidade dos produtos deve ser reproduzida a cada lote, garantindo assim, a qualidade tecnológica do produto acabado (CORRÊA et al., 2005).

A viscosidade é a medida de resistência de um sistema em fluir quando submetida a uma determinada força exercida sobre ele. Desta forma, quanto maior a viscosidade de um produto, maior será essa resistência, implicando na capacidade do produto em espalhar-se sobre uma superfície (LAHOUD, 2010).

A viscosidade pode indicar se a estabilidade é apropriada, fornecendo informações do comportamento do produto ao longo do tempo. Esse parâmetro depende das características físico-químicas e das condições de temperatura do material, podendo determinar possíveis alterações na área de utilização do produto, na qual observa-se se a aplicação será realizada de forma mais fácil e uniforme (BRASIL, 2003; BRASIL, 2007; CORDEIRO et al., 2013).

Figura 7: Análise da Viscosidade no t_0 e t_{30}



Fonte: Autoria própria

Conforme observado na Figura 7, todas as formulações antes (t_0) e pós o ciclo de gelo-degelo (t_{30}), apresentaram redução na viscosidade; porém considerando o desvio padrão destes resultados, observa-se que não existe diferença significativa ($p > 0,05$) entre os dois tempos,

resultados semelhantes foram encontrados por Guerini, (2011), onde também foi observado uma queda na viscosidade quando as amostras foram armazenadas à 37°C durante 28 dias.

No t_0 após a incorporação da hidroquinona, para as formulações FAG e FEG houve uma redução na viscosidade, provavelmente causado pelo caráter ácido da hidroquinona. O que sugere uma incompatibilidade da hidroquinona na estrutura de sua malha polimérica, levando a uma diminuição da viscosidade.

As alterações na concentração do agente espessante (polímero) de uma forma farmacêutica gel poderá resultar em maior ou menor viscosidade estática do sistema. A viscosidade muda em função do cisalhamento e os produtos tixotrópicos, posteriormente, tornam-se menos viscosos melhorando a sua espalhabilidade. Conseqüentemente, este fato poderá influenciar na liberação, na distribuição do fármaco no local de aplicação, na absorção e, por fim, na atividade terapêutica (CORRÊA, 2005; LEONARDI; CHORILLI, 2008).

Para as formulações FAC e FEC nota-se uma leve redução nos parâmetros de viscosidade aparente, considerado normal uma vez que, segundo Lachman (2001), quase todas as emulsões apresentam alterações na viscosidade com o passar do tempo.

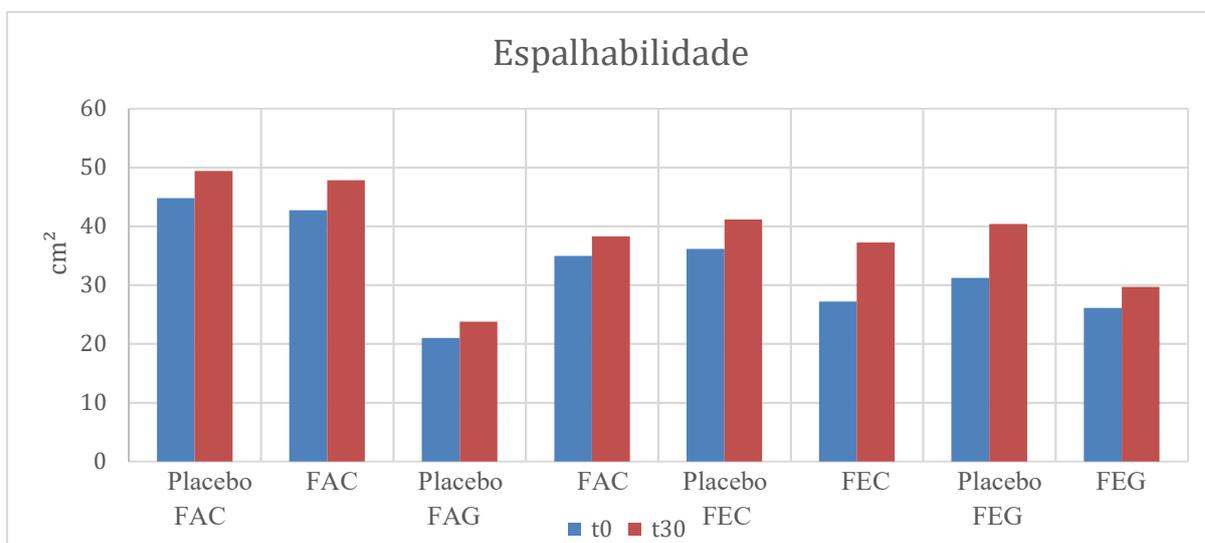
De acordo com Milan e colaboradores (2007), a viscosidade de uma emulsão pode ser alterada pela composição de lipídios, pela proporção entre fase aquosa e oleosa, pela concentração de doadores de viscosidade e emulsionantes, pela variação de pH, bem como pela presença de polímeros. Entretanto, essas alterações na viscosidade não foram suficientes para a separação das fases no teste de centrifugação, sugerindo que a carga de tensoativos das emulsões foi eficaz para a manutenção da estabilidade física desta.

5.4.3 Análise da espalhabilidade

A espalhabilidade é definida como a expansão de uma formulação semissólida sobre uma superfície após um determinado período de tempo. É uma das características essenciais de formulações semissólidas para uso tópico, pois está intimamente relacionada com sua aplicação no local de absorção e ação desejada (ZANIN et al., 2001).

Para uma formulação de uso tópico, espera-se que a mesma tenha uma boa espalhabilidade, apresentando boa aceitação pelo consumidor em relação à aparência e sensação pelo contato inicial com a pele (TASQUETTO, 2012).

Figura 8: Espalhabilidade das formulações submetidas ao estudo de estabilidade preliminar



Fonte: Autoria própria

Como pode ser observado na Figura 8, ocorreu um aumento na espalhabilidade de todas as formulações após o ciclo de gelo-degelo, observado também por Cordeiro et al (2013) e Martins (2015) após o tempo de 30 dias.

No t_{30} , todas as amostras apresentaram aumento em relação ao t_0 ; a formulação FEC apresentou um maior aumento na sua espalhabilidade, porém não significativo ($p > 0,05$), permanecendo com a mesma característica sensorial ao final dos testes.

Juntamente com a viscosidade, a determinação da espalhabilidade serve para avaliar alterações nas características reológicas da formulação durante o estudo. No caso de semissólidos de uso tópico, a quantificação desse parâmetro é importante para acompanhar modificações na capacidade que a formulação tem de se espalhar ou abranger determinada área, o que pode facilitar ou dificultar sua aplicação.

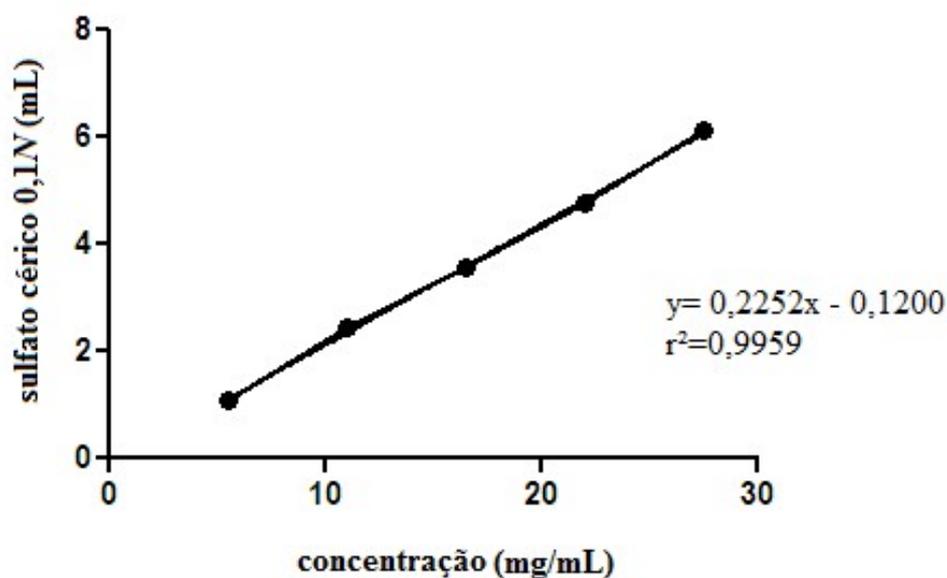
O perfil de espalhabilidade, concorda com os resultados encontrados na viscosidade, mostrando que os cremes mais viscosos tiveram uma menor espalhabilidade, podendo ou não interferir na distribuição uniforme do princípio ativo, indicando uma redução da resistência ao fluxo.

5.5 DOSEAMENTO DAS FORMULAÇÕES

5.5.1 Curva de calibração

Para analisar a concentração de hidroquinona da amostra desconhecida, uma curva de calibração foi obtida a partir de cinco concentrações (5,506 mg; 11,012mg; 16,518mg; 22,024mg; 27,530mg) distintas de uma solução contendo hidroquinona padrão. Observa-se na Figura 10 a linearidade do método com um coeficiente linear muito próximo de 1 ($R^2=0,9959$), obtido pela equação $y=0,2252x - 0,1200$.

Figura 10: Curva de calibração do padrão de hidroquinona obtida através do método de titulação volumétrica.

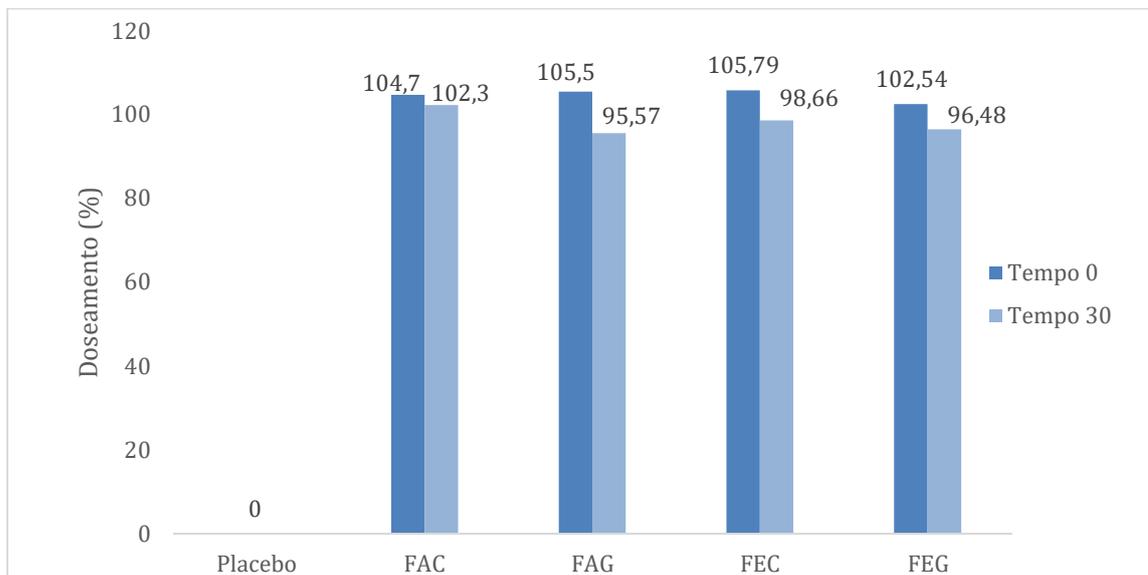


Fonte: Autoria própria

5.5.2 Doseamento das amostras antes e pós ciclo de gelo-degelo

O teor de hidroquinona encontrado nas formulações está demonstrado na figura 11. Pode-se observar no gráfico a seguinte situação: no t_0 e após o ciclo de gelo-degelo (t_{30}), as formulações apresentaram uma redução em relação a seus teores iniciais, porém se mantendo dentro da recomendação farmacopéica, que deve ser entre 94-106% (USP 30, 2007).

Figura 11: Teor de Hidroquinona encontrado nas formulações placebo, FAC, FAG, FEC e FEG antes e após o ciclo de gelo-degelo.



Fonte: Autoria própria

A análise da figura demonstra que o decaimento do teor de hidroquinona na formulação FAG é bem mais acentuado do que nas demais formulações. Segundo Frizon (2010), sendo a hidroquinona um princípio ativo de caráter ácido e por se degradar facilmente em meio alcalino, os géis de natureza não-iônica mostram-se como uma boa opção por possuírem uma ampla faixa de pH, o que possibilita a veiculação de fármacos com perfil ácido. Porém no presente estudo, essa grande queda na concentração de hidroquinona no tempo final da formulação FAG foi possivelmente causado por uma provável oxidação da hidroquinona.

O princípio ativo permaneceu mais estável na formulação FAC, conforme estudos realizados por Frasson; Canssi (2008) cremes de base aniônica são os melhores tipos de base para incorporação de hidroquinona.

6 CONCLUSÃO

Através dos resultados expostos neste trabalho, pode-se constatar que as formulações apresentaram concentração de hidroquinona dentro das recomendações preconizadas.

Os estudos de estabilidade indicaram que todas as amostras manipuladas apresentaram uma diminuição do pH e espalhabilidade com o passar do tempo, porém tais alterações não comprometeram as características organolépticas das mesmas.

Pode-se utilizar ainda sistemas tamponantes, como por exemplo: o ácido acético, ácido bórico, ácido cítrico, ácido láctico, acetato de sódio, bicarbonato de sódio, citrato de potássio ou sódio, hidróxido de sódio ou potássio, os quais são usados para fornecer às formulações, resistência contra variações de pH, desse modo aumentando a estabilidade química das preparações farmacêuticas analisadas (ZANON, 2010).

7 REFERÊNCIAS

ALLEN Jr., Loyd, V.; ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ANSARI S. A.; Bare A. O. ; Paye l M., and H. I. Maibach. **Skin pH and skin flora**. Handbook of Cosmetic Science and Technology, pp. 221–231, 2009.

BATISTA, R. S. A. **Desenvolvimento de metodologia analítica para análise da estabilidade térmica de formulação creme de ácido retinóico**. 2015. 85f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêutica) – Faculdade de Ciências Farmáceuticas, Universidade Estadual da Paraíba, 2015.

BATISTUZZO JAO, ITAYA M, ETO Y. **Formulário médico farmacêutico**. São Paulo: Tecnopress; 2006. p.314.

BONTORIM, G. **Estudo de Estabilidade de emulsão cosmética utilizando reologia e técnicas convencionais de análise**. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2009.

BORGHETTI, G. S; KNORST, M. T. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, vol. 42, n. 4, out./dez., 2006.

BORGOGNI CF, POLAKIEWISZ B, PITOMBO RNM, **Revista Ciência e Tecnologia de Alimentos**, 26(3), 502. 2006.

BRASIL - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. 1.ed. Brasília: 52 p. 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 45, de 9 de agosto de 2012**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 9 ago. 2012.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC n.º 67, de 08 de outubro de 2007 – Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinas para Uso Humano em farmácias. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao/item/rdc-67-de-8-de-outubro-de-2007>. Acesso em: 22/08/2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos**. Brasília, DF, 2003.

CARRIÇO, L.; BERGOLD, A. M. **Estabilidade à temperatura de soluções de hidroquinona**. *Cosmetics & Toiletries* Edição em Português, 12, 75-79, 2000.

CORDEIRO, M. S. F.; COSTA, J. K. B.; LIMA, C. G.; JUNIOR, J. D. C. C.; MELO, A. F. M. **Desenvolvimento tecnológico e avaliação de estabilidade de gel dermatológico a partir do óleo essencial de gengibre (Zingiber officinale Roscoe)**. *Rev. Bras. Farm.* 94 (2): 148-153, 2013.

CORRÊA NM, Camargo Júnior FB, Ignácio RF, Leonardi GR. **Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos**. *Rev Bras Cienc Farm.*2005;41(1):73-8.

DALLIGNA, R.P. **Desenvolvimento tecnológico de cremes contendo Idebenona**. 2013. 61f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Centro de ciência da saúde, Itajaí, 2013.

DI MAMBRO, V.M. **Desenvolvimento de formulações com superóxido dismutase: avaliação da estabilidade física das formulações e da atividade enzimática**. 2001. 138p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2001.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 3. ed. São Paulo: Organização Andrei, 1977. p. 523-524.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5. ed. Brasília: FIOCRUZ, 2010. 2 v.

FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. São Paulo: Pharmabooks, 2008. v. 1, 3.

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.

FRIEDRICH M.; PRIMO F. T.; FUNCK J. A. B.; LAPORTA L.V.; ALVES M. P., BITTENCOURT C. F.; ESCARRONE A. L. V. **Avaliação de Estabilidade Físico-Química de Creme Não Iônico Inscrito no Formulário Nacional**. 5 p. *Latin American Journal of Pharmacy*, 26 ed. n. 4. 2007.

FRIZON, T. **Comportamento molecular da hidroquinona em preparações farmacêuticas. Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Profissional em**

Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica, Universidade Estadual de Goiás., 2010.

GARCÍA, P.L. Desenvolvimento de metodologias analíticas para determinação de hidroquinona em cosméticos e medicamentos. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2004.

Gil ES. Controle físico-químico de qualidade de medicamentos. 2.ed. São Paulo: Pharmabooks; 2007:381-402.

GRIFFIN, W. C. Classification of surface active agents by EHL. Journal of the society of cosmetic chemists. Vol. 1. p. 311 - 326, 1940.

GUO, Y., SHALAEV, E., SMITH, S. Physical stability of pharmaceutical formulations: olid caracterizacion of amophus dispersions. Trends in Analitical Chemistr, 49, 2013.

Handbook of Cosmetic Science and Technology. New York: India: Informa Healthcare, 2009.p.221-232.

IDSON, B. Stability testing of emulsions, I. Drug & Cosmetics Industry, v. 151, n. 1, p. 27-28, 30, 1993a.

KATO, F. P.; SOUZA, M. S.; GOMES, A. J. P. S. Verificação do prazo de validade de cremes contendo hidroquinona preparados magistralmente: evidências do processo de oxidação. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 31, n. 2, p. 199-203, jun. 2010.

KLEIN, K. Liquid crystal and emulsions: a wonderful marriage. Cosmetics & Toiletries, v.117, n. 5, p. 30-34, 2002.

KNORST MT. Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. Compositae – marcela. [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1991.

KNORST, M. T. Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureioides*. Lam. DC. Compositae. (Marcela) Porto Alegre, 1991. 228p. [Dissertação de Mestrado. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul].

LACHMAN, L. LIEBERUAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouse Gulben Kian, 2001. p. 1517.

LAHOUD MH, CAMPOS R. **Aspectos teóricos relacionados à reologia farmacêutica**. Visão Acad. 2010;11(1):65-73.

LANCELOTTI, Cíndia. **Preparação e caracterização de hidrogéis neutros de colágeno aniônico:gelatina:extrato de semente de uva**. 2014. 85 f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2014.

LEONARDI, G. R.; CHORILLI, M. **Dermofarmácia: bases dermoestéticas, microemulsões e lipossomas**. São Paulo: Rx Editora, 2008.

LEONARDI, G. R.; GASPAR, L. R.; MAIA CAMPOS, P. M. B. G. **Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva**. Anais Brasileiros de Dermatologia, Rio de Janeiro, v.77, n.5, p.563-569, set./out.2002.

LOFTSSON, T. **Drug Stability for Pharmaceutical Scientists**. 1. ed. Elsevier, p. 170, 2014.

MANZOTTI, Lenon Rocha; FELIPE, Daniele Fernanda. **Avaliação da Qualidade de Formulações Contendo Hidroquinona Manipuladas em Farmácias de Maringá-PR**. Saúde e Pesquisa, v. 6, n. 3, 2013.

MARTINS, D.B.S. **Desenvolvimento e testes de estabilidade de protetor labial com vitamina E**. 2015. 51f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

Milan ALK, Milão D, Souto AA, Corte TWF. **Estudo da hidratação da pele por emulsões cosméticas para xerose e sua estabilidade por reologia**. Rev Bras Cienc Farm. 2007;43(4):650-7.

MORAIS, G.G. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de emulsões O/A com cristais líquidos acrescidas de xantina para taratamento da hidrolipodistrofia ginóide (celulite)**. São Paulo, 2006. 181p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.

NICOLETTI, M. A.; COSTA, E. P.; COSME, K. Z. **Alteração de coloração de formulações contendo hidroquinona em presença de estabilizante, como parâmetro indicativo de instabilidade em emulsões**. Rev. Saúde, v. 3, n. 1, p. 16-22, 2009.

OLIVEIRA, A. Z. M. **Desenvolvimento de formulações cosméticas com ácido hialurônico**. 2009. 100f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Farmacêutica) – Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, 2009.

PEPPAS, N.A., et al, **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 2000, 50, 27-46

SHIMABUKU, P, S. et al. **Avaliação da qualidade de cremes dermatológicos manipulados na cidade de Marília, SP**. Colloq Vitae 2009; 1(1):30-7.

SILVA, E.C.; SOARES, I.C. **Tecnologia de emulsões**. Cosmetics & Toietries (ed. Port.), v. 8, n. 5, p. 37-46, 1996.

SMITH, M.B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry**, 5 ed, New York: John Wiley & Sons, 2001.

TAGLIARI, M. P. et al. **Estabilidade térmica e compatibilidade da hidroquinona**. Revista Cosmetics & Toiletries, v. 20, n. 2, 2008.

TASQUETTO, A.P.S. **Biometria cutânea com formulações semissólidas contendo nanocápsulas de palmitato de ascorbila**. Dissertação de Mestrado. Centro Universitário Franciscano. Santa Maria, 2012.

The United States Pharmacopeia. 25th ed. Rockville, MD: **United States Pharmacopeia Convention**, p.867, 2002.

THOMPSON, J. E. (2006) **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed.

ZANIN, J. C.; MIGUEL, M. D.; CHIMELLI, M.; DALMAZ, A. C. Parâmetros físicos no estudo da estabilidade das emulsões. Revista Visão Acadêmica, v. 2, n. 2, p. 47-58, 2001.

ZANON, A. B. **Aspecto teórico e prático sobre a avaliação da estabilidade de emulsão manipuladas em farmácia**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.