

ALTERAÇÃO DE COLORAÇÃO DE FORMULAÇÕES CONTENDO HIDROQUINONA EM PRESENÇA DE ESTABILIZANTE, COMO PARÂMETRO INDICATIVO DE INSTABILIDADE EM EMULSÕES

HYDROQUINONE FORMULATIONS COLOR CHANGE WITH STABILIZING AGENT ADDITION, AS EMULSION INSTABILITY PARAMETER

Nicoletti MA*, Costa EP**, Cosme KZ***

RESUMO: Em manipulação farmacêutica, são freqüentes as prescrições médicas de emulsões dermatológicas contendo hidroquinona associada a outros ativos como ácido kójico e ácido glicólico para clareamento da pele. A hidroquinona é um ativo quimicamente muito instável e normalmente está associado a outros ativos para que apresentem efeito sinérgico no clareamento da pele. Para aumentar o prazo de validade são adicionados estabilizantes, além de que a temperatura exerce influência na manutenção da integridade das preparações. Nem todos os estabilizantes irão contribuir favoravelmente com a manutenção das características físico-químicas da preparação. Este estudo avalia a manutenção da coloração inicial da preparação como indicativo de estabilidade através da adição de diferentes estabilizantes, isoladamente ou em associação, além da influência da temperatura no armazenamento da preparação. Os resultados indicam que o estabilizante metabissulfito de sódio apresenta o melhor comportamento na manutenção da coloração inicial e quanto à influência da temperatura, a melhor condição observada é quando as amostras estão sob refrigeração.

PALAVRAS-CHAVE: Hidroquinona. Estabilidade. Alteração de coloração.

ABSTRACT: *In pharmaceutical manipulation area, many dermatological medical prescriptions with hydroquinone are associated to others actives like kojic acid and glycolic acid to get a faster skin-whitening. Hydroquinone has a strong chemical instability and, by the way, it is necessary the addition of stabilizing agents to extend the shelf-life formulation, besides the temperature has a strong influence on keeping the physical and chemical properties. The stabilizing agents have different performances depending on the formulation and their inclusion does not mean that will be useful to keep the formulation physical and chemical properties. This study analyses the emulsions color keeping in the presence of different stabilizing agents, by itself or in association to other ones, besides the temperature influence. The results show sodium metabissulfite as the best employed stabilizing agent and the best temperature condition is when the samples are under refrigeration.*

KEYWORDS: Hydroquinone. Stability. Color change.

AUTOR CORRESPONDENTE:

*Maria Aparecida Nicoletti - Farmacêutica-Bioquímica (UNESP-Araraquara), Mestrado e Doutorado (USP). Professora Titular da Universidade Guarulhos junto ao Curso de Farmácia-Bioquímica, Professora Titular junto ao Curso de Farmácia e Bioquímica da Universidade Paulista (UNIP) e Farmacêutica Responsável pela Farmácia Escola (USP-Universidade de São Paulo).

maria-nicoletti@uol.com.br

**Ellen Penteado Costa - Estagiária da Farmácia Universitária.

***Kleber Zimmermann Cosme - Bolsista de Iniciação Científica da Farmácia Universitária - Departamento de Farmácia / Faculdade de Ciências Farmacêuticas / Universidade de São Paulo.

INTRODUÇÃO

Preparações magistrais são manipuladas em farmácias a partir de prescrição de profissional habilitado, destinada a um paciente individualizado, e que estabeleça em detalhes sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar¹.

Normalmente, as prescrições médicas magistrais apresentam mais de um ativo presente, que deverá ser incorporado a uma base galênica, ou seja, esta última é destinada a ser utilizada como veículo/excipientes de preparações farmacêuticas nos quais os ativos estarão inseridos.

Quando é conhecida a estabilidade intrínseca do fármaco é possível fazer considerações a respeito da seleção dos adjuvantes necessários e outros componentes que atuarão favoravelmente na manutenção das especificações do produto. Dentre vários fatores intrínsecos que afetam a estabilidade de matérias-primas e do produto acabado, os mais comumente encontrados são a hidrólise e a oxidação além de que, normalmente, o aumento da temperatura acelera os processos de degradação química².

A preparação magistral, normalmente, apresenta associação de grande número de ativos, o que poderá comprometer a sua estabilidade final e, conseqüentemente, o prazo de validade a ser estabelecido. A análise da viabilidade da preparação é bastante complexa, considerando que as preparações magistrais diferem grandemente das especialidades farmacêuticas (industrializadas) quanto ao método de estabelecimento de prazo de validade. Muitas vezes são encontradas prescrições médicas semelhantes, apenas com a introdução de um ou outro componente ativo diferente, o que já é suficiente para que o prazo de validade não seja, necessariamente, coincidente para todas. O medicamento magistral manipulado é elaborado em quantidade suficiente para o tratamento em curto espaço de tempo e o prazo de validade a ser estabelecido assegura este período de tempo, no qual a preparação deverá manter, dentro dos limites previamente estabelecidos, as características e propriedades que tinha após a sua finalização; mesmo que o período seja curto, a estabilidade deve estar assegurada e, quando é necessário o uso do medicamento por longos períodos, a preparação é manipulada repetidamente.

O que ocorre, em grande parte das vezes, é que os ativos apresentam características físico-químicas diferentes e poderão, em algumas situações, comprometer a integridade dos outros componentes presentes na preparação. A adequação com a introdução de adjuvantes farmacotécnicos para minimizar ou impedir as incompatibilidades presentes é uma atividade bastante complexa que, muitas vezes, exige um estudo prévio para o estabelecimento dos componentes que melhor assegurem a

manutenção das características físico-químicas do produto final e, portanto, sua estabilidade e, neste sentido, alguns ativos são mais suscetíveis à degradação química do que outros, em função de sua instabilidade química como, por exemplo, a hidroquinona e o ácido kójico, que são usados para clareamento da pele.

A pele é, em essência, um órgão de proteção, principalmente, contra os danos físicos causados pelo sol^{3,4}. O papel fisiológico da melanina consiste, fundamentalmente, em prover a cor e proteção da pele. Após a irradiação, os melanossomas se reagrupam em torno do núcleo e protegem, assim, o material genético da célula^{4,5}.

Agentes clareadores/despigmentantes de pele têm sido amplamente utilizados em preparações de uso dermatológico com a finalidade de tratar hiperpigmentações que podem ser desencadeadas por diferentes fatores^{6,7,8}.

Muitas são as razões que poderão desencadear as hiperpigmentações que, por sua vez, recebem denominações conforme as características apresentadas e origem como, por exemplo, cloasma ou máscara da gravidez, dermatite por perfume, efélides ou sardas da cor ruiva, hiperpigmentações pós-inflamatórias, hiperpigmentação periorbital (círculos), lentigens, lentigens senis ou de luz do sol, melanodermatite por fotossensibilização, melanodermia residual, melnose de Riehl, melasma, poiquiloderminas de Civatte e queratoses senis ou actínicas ou melanoses solares^{3,4,9}.

O *peeling* químico é uma alternativa que poderá ser empregada em manifestações de hiperpigmentação utilizando diferentes ativos como hidroquinona, ácido kójico, ácido glicólico entre outros⁸. A associação de dois ou mais despigmentantes poderá promover sinergismo, ou seja, os efeitos combinados poderão ser maiores do que a soma dos efeitos individuais^{10,11}.

As preparações dermatológicas clareadoras de pele contendo hidroquinona em associação com ácido kójico e/ou ácido glicólico são muito comuns na área dermatológica, porém, são quimicamente instáveis e sofrem alteração como o escurecimento da formulação. O mecanismo da hidroquinona e do ácido kójico em relação ao processo de clareamento de pele está relacionado à inibição da tirosinase. O ácido glicólico é empregado nestas situações com a finalidade de diminuir a espessura da camada córnea, facilitando, desta maneira, a penetrabilidade dos ativos clareadores^{4,8,11-13}.

Sabe-se que a hidroquinona e o ácido kójico, quando utilizados isoladamente, podem promover a instabilidade das formulações resultando em alteração de cor. A hidroquinona é suscetível à oxidação tornando-se marrom (Figura 1) e, o ácido

kójico, pode formar quelato com íons metálicos presentes na preparação gerando coloração amarela ou marrom. No último caso, a elevação da temperatura poderá intensificar este comportamento¹¹.

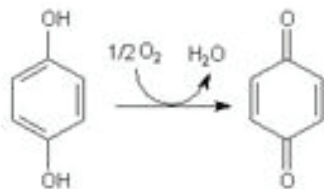


Figura 1: Reação de oxidação da hidroquinona.

Um dos recursos a ser empregado para minimizar a instabilidade química destes ativos é a adição de estabilizante(s) químico(s) à fórmula considerando aspectos como as compatibilidades com os demais componentes presentes e a eficácia da preparação^{11,14}.

OBJETIVO

Considerando o segmento magistral e a legislação pertinente, o estudo tem por objetivo avaliar o comportamento de diferentes estabilizantes utilizados em preparação dermatológica, que se constitui em emulsão, contendo hidroquinona em associação ao ácido kójico e/ou ácido glicólico, através de alteração de coloração da formulação como indicativo de instabilidade química, quando armazenada em temperatura ambiente e geladeira, por dois meses.

MATERIAL E MÉTODOS

a. Ativos:

- Solução hidroalcoólica de hidroquinona 40% p/v 12 (Tec Pharma Importadora de Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.).

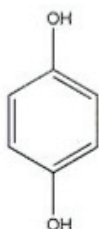


Figura 2: Estrutura química da hidroquinona.

- Ácido kójico (Galena® Química e Farmacêutica Ltda.) utilizado na forma de pó.

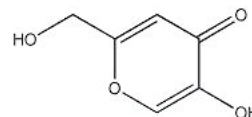


Figura 3: Estrutura química do ácido kójico.

- Solução 70% p/V ácido glicólico (Natural Pharma®)

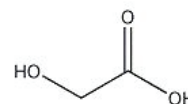


Figura 4: Estrutura química do ácido glicólico.

b. Estabilizantes:

- Solução aquosa a 5% p/V ácido etilenodiaminotetracético dissódico (EDTA) (Natural Pharma®)
- Solução aquosa a 5% p/V metabissulfito de sódio (Natural Pharma®)
- Solução aquosa a 50% p/V ácido cítrico (Natural Pharma®)

c. Base:

Emulsão aniônica tipo óleo em água:

Álcool cetosteárilico (Galena® Química e Farmacêutica Ltda) - 12% / Oleato de decila (Galena® Química e Farmacêutica Ltda) - 5% / Vaselina (Natural Pharma®) - 5% / Glicerina (Natural Pharma®) - 5% / Conservantes: Propilparabeno - 0,05% (Natural Pharma®) e Metilparabeno - 0,15% (Natural Pharma®) / Água destilada - 72,80 %.

Neste estudo, as concentrações de hidroquinona e dos ativos associados foram estabelecidas em função das concentrações usuais de prescrições médicas.

c1. Hidroquinona 4% p/p em associação com ácido kójico 2% p/p.

c2. Hidroquinona 4% p/p em associação com ácido glicólico 6% p/p.

c3. Hidroquinona 4% p/p em associação com ácido kójico 2% p/p e ácido glicólico 6% p/p.

O pH foi ajustado para 4,0 em todas as bases em razão de que é o pH de maior estabilidade da hidroquinona.

d. Preparo das amostras:

As amostras foram preparadas de acordo com a adição dos estabilizantes químicos, isoladamente ou em associações, às diferentes emulsões conforme descrito no Quadro 1.

As amostras foram divididas em dois grupos: temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) e geladeira ($4 \pm 2^\circ\text{C}$). As amostras foram analisadas semanalmente, por um período de dois meses, através de estudo comparativo em relação à alteração da coloração inicial de cada amostra, utilizando-se para isto uma preparação elaborada no dia da análise, como referência de coloração.

RESULTADOS

Os resultados obtidos estão apresentados sob forma de quadros e figuras para cada uma das três situações estudadas:

Estabilizantes	Intensidade da coloração (Temperatura ambiente)				Intensidade da coloração (Em geladeira)			
	*	**	***	****	*	**	***	****
Ausência de estabilizante	x				x			
EDTA	x				x			
MS	x				x			
AC	x				x			
EDTA + MS	x				x			
EDTA + AC	x				x			
MS + AC	x				x			
EDTA + MS + AC								

Quadro 2: Intensidade da coloração das amostras de emulsão contendo hidroquinona 4% p/p em associação com ácido kójico 2% p/p em temperatura ambiente e em geladeira, após dois meses, *indica uma escala de coloração que vai do branco (coloração inicial=*) ao amarelado (****). Em geladeira a escala representa as mesmas cores, porém, em menor intensidade.

Estabilizantes	Intensidade da coloração (Temperatura ambiente)				Intensidade da coloração (Em geladeira)			
	*	**	***	****	*	**	***	****
Ausência de estabilizante				x				x
EDTA				x				x
MS			x		x			
AC				x				x
EDTA + MS			x		x			
EDTA + AC				x				x
MS + AC		x			x			
EDTA + MS + AC		x			x			

Quadro 3: Intensidade da coloração das amostras de emulsão contendo hidroquinona 4% p/p em associação com ácido glicólico 6% p/p em temperatura ambiente e em geladeira, após dois meses, *indica uma escala de coloração que vai do branco (coloração inicial=*) ao marrom (****). Em geladeira a escala representa as mesmas cores, porém, em menor intensidade.

Ativos	Concentração final dos estabilizantes químicos EDTA (0,1%)* MS (0,1%)** AC (1%)*		
	EDTA (0,1%)*	MS (0,1%)**	AC (1%)*
Hidroquinona 4% p/p + ácido 2% p/p	-	-	-
	x	-	-
	-	x	-
	-	-	x
	x	x	-
	x	-	x
	-	x	x
	x	x	x
Hidroquinona 4% p/p + ácido glicólico 6% p/p	-	-	-
	x	-	-
	-	x	-
	-	-	x
	x	x	-
	x	-	x
	-	x	x
	x	x	x
Hidroquinona 4% p/p + ácido kójico 2% p/p + ácido glicólico 6% p/p	-	-	-
	x	-	-
	-	x	-
	-	-	x
	x	x	-
	x	-	x
	-	x	x
	x	x	x

Quadro 1. Adição de estabilizantes químicos, isoladamente ou em diferentes associações, às três situações estudadas, * EDTA dissódico, ** METABISSULFITO DE SÓDIO (MS), *** ÁCIDO CÍTRICO (AC), – SEM ESTABILIZANTE.

Estabilizantes	Intensidade da coloração (Temperatura ambiente)				Intensidade da coloração (Em geladeira)			
	*	**	***	****	*	**	***	****
Ausência de estabilizante				x	x			
EDTA				x	x			
MS	x				x			
AC				x	x			
EDTA + MS		x			x			
EDTA + AC				x	x			
MS + AC	x				x			
EDTA + MS + AC	x				x			

Quadro 4: Intensidade da coloração das amostras de emulsão contendo hidroquinona 4% p/p em associação com ácido kójico 2% p/p e ácido glicólico 6% p/p em temperatura ambiente e em geladeira, após dois meses, *indica uma escala de coloração que vai do branco (coloração inicial=*) ao marrom (****). Em geladeira a escala representa as mesmas cores, porém, em menor intensidade.

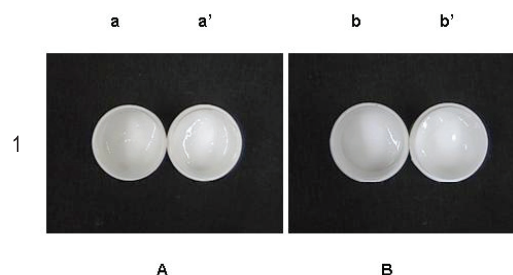


Figura 5: Emulsões contendo hidroquinona 4% p/p em associação com ácido kójico 2% p/p, após dois meses.

A: em temperatura ambiente: 1 a= sem estabilizante 1 a'= EDTA + MS + AC
B: em geladeira: 1 b= sem estabilizante 1 b'= EDTA + MS + AC

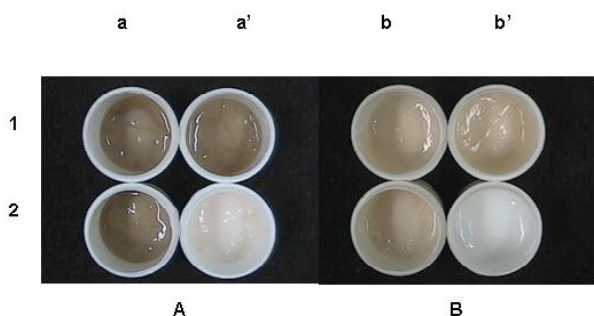


Figura 6: Emulsões contendo hidroquinona 4% p/p em associação com ácido glicólico 6% p/p, após dois meses.

A: em temperatura ambiente:
1 a = EDTA
1 a' = AC
2 a = EDTA + AC
2 a' = MS + AC

B: em geladeira:
1 b = EDTA
1 b' = AC
2 b = EDTA + AC
2 b' = MS

DISCUSSÃO

Em vários aspectos, as preparações magistrais manipuladas diferem das especialidades farmacêuticas (produto oriundo da indústria farmacêutica com registro no Ministério da Saúde e disponível no mercado). A legislação que norteia o segmento magistral atualmente é a Resolução da Diretoria Colegiada nº. 67, de 08 de outubro de 2007, que estabelece o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias¹.

Segundo a citada legislação, a determinação do prazo de validade de preparações de uso externo deve ser baseada na avaliação físico-química das drogas e considerações sobre a sua estabilidade. Preferencialmente, o prazo de validade deve ser veiculado ao período de tratamento (diferentemente das especialidades farmacêuticas nas quais são conduzidos estudos acelerados de estabilidade e estudos de estabilidade de longa duração). As fontes de informação sobre a estabilidade físico-química das drogas devem incluir referências de compêndios oficiais, recomendações dos produtores das mesmas e publicações em revistas indexadas e, para a interpretação das informações sobre estabilidade das drogas devem ser consideradas todas as condições de armazenamento e conservação¹.

O prazo de validade é entendido como o período de tempo durante o qual o produto se mantém dentro dos limites especificados de pureza, qualidade e identidade, na embalagem adotada e estocada nas condições recomendadas no rótulo sendo que, estas últimas, são informações que, obrigatoriamente, deverão constar no rótulo do produto, segundo exigência da legislação. Portanto, o produto deverá ser estável durante o

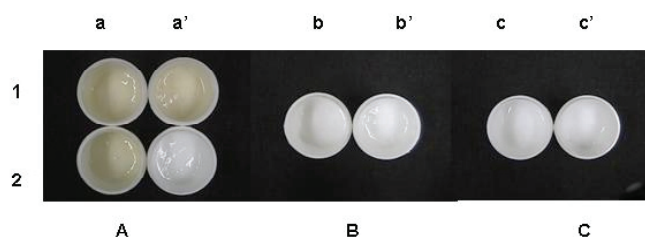


Figura 7: Emulsões contendo hidroquinona 4% p/p em associação com ácido kójico 2% e ácido glicólico 6% p/p, após dois meses.

A: em temperatura ambiente:
1 a = EDTA
1 a' = AC
2 a = EDTA + AC
2 a' = MS

B: em geladeira:
3 b e 3 b' = sem estabilizante

C: em geladeira:
3 c e 3 c' = EDTA + MS + AC

prazo estabelecido, ou seja, estabilidade é entendida como a capacidade de um produto manter suas propriedades e seu desempenho durante um tempo definido, de acordo com as condições previamente estabelecidas, relacionadas à sua identidade, concentração ou potência, qualidade, pureza e aparência física.

As preparações magistrais de uso externo são elaboradas em pequenas quantidades e, frequentemente, com mais de uma substância ativa presente; nesta situação, o prazo de validade não é estabelecido a partir do teor das substâncias ativas presentes na preparação e, sim, considerando as características físico-químicas dos ativos presentes (além de não serem realizados, também, teste de centrifugação como é estabelecido para especialidades farmacêuticas).

No estudo desenvolvido, a oxidação é a reação de degradação observada com a hidroquinona e as principais maneiras de minimizar/evitar a oxidação é a seleção do antioxidante e/ou quelante adequado (estabilizante) além do controle de prováveis catalizadores das reações de oxidação como a presença de luz, temperatura e pH da preparação. Estes possíveis catalizadores de oxidação foram controlados através da manutenção do pH ácido da preparação, do material primário de embalagem que impedia a passagem de luminosidade e do controle da temperatura de armazenamento.

A oxidação da hidroquinona pode ser evidenciada através da alteração de coloração da preparação constituindo-se, assim, em desvio de qualidade, ou seja, conceitualmente desvio de qualidade é o afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto ou processo (exemplos: mudanças de coloração, odor, sabor, aparecimento de turbidez ou precipitação, dificuldades de solubilização ou homogeneização, entre tantos outros). A detecção de um desvio

de qualidade em produto (manipulado ou industrializado) é passível de notificação ao Centro de Vigilância Sanitária (através de preenchimento de formulário *on line*) e, portanto, se constitui em um aspecto de grande relevância a ser observado.

As alterações observadas em medicamentos podem ser classificadas em dois grupos: as decorrentes de causas externas ao medicamento (fatores extrínsecos) como o tempo, a temperatura, a luz, o oxigênio, o gás carbônico, a embalagem primária, a umidade e os agentes microbianos e, também, as decorrentes de causas internas, ou seja, estão relacionadas à natureza do medicamento (fatores intrínsecos) como a oxidorredução, a hidrólise, a racemização, a descarboxilação, as incompatibilidades, a polimerização e a desaminação².

Existe consenso mundial em relação ao amplo conceito que envolve a estabilidade de produtos e, de maneira geral, são considerados os seguintes tipos de estabilidade: física, química, terapêutica, toxicológica e microbiológica. A alteração de coloração da preparação compromete a estabilidade física do produto além de ser um indicativo de instabilidade na preparação. No caso, a hidroquinona é uma substância que altera a coloração após sofrer oxidação sendo, entretanto, um indicativo de que houve comprometimento da identidade química inicial da substância, ou seja, não é a forma oxidada da hidroquinona que se constitui na substância ativa de interesse e, portanto, além da estabilidade física da preparação, a estabilidade química também está afetada em razão de que uma quantidade da substância ativa inicial foi consumida para gerar a forma oxidada.

Considerando as condições de rotina em farmácias com manipulação, o artigo avalia a alteração de coloração de formulações magistrais contendo hidroquinona associada a outras substâncias ativas comumente utilizadas em prescrições médicas, em presença de diferentes estabilizantes. Durante as avaliações realizadas os valores de pH das formulações mantiveram-se dentro do esperado para as substâncias ativas abordadas que necessitam pH ácido. A avaliação de alteração de coloração foi comparativa utilizando-se amostra elaborada imediatamente antes da análise da formulação em estudo, com a mesma composição quali-quantitativa; procedimento que foi adotado para todas as análises efetuadas e para todas as formulações abordadas.

Os resultados, para cada uma das emulsões, são diferentes, mostrando que a adição do estabilizante inadequado pode acelerar as alterações de coloração nas amostras.

Os resultados podem ser divididos de acordo com as três situações estudadas:

Emulsão contendo hidroquinona 4% p/p em associação com ácido kójico 2% p/p:

A ausência de estabilizantes ou a adição de qualquer um destes, seja individualmente ou em combinação, não provocou alteração da coloração inicial nas duas temperaturas empregadas (Quadro 2 e Figura 5).

Emulsão contendo hidroquinona 4% p/p em associação com ácido glicólico 6% p/p:

O comportamento das amostras é diferente com relação a cada um dos estabilizantes e suas associações nas duas temperaturas empregadas. Em temperatura ambiente, o emprego dos estabilizantes, isoladamente ou em associações, não promoveu a manutenção da coloração inicial das amostras (Quadro 3). Na Figura 6 A, notamos que a adição de MS + AC, mesmo apresentando alteração de coloração menos intensa, não seria adequada para manter a estabilidade física da amostra. Em geladeira, a adição dos estabilizantes inadequados (Quadro 3) também resulta em alteração de coloração, porém, em menor intensidade (Figura 6B). Entretanto, a adição de MS isoladamente ou em associação é capaz de manter a coloração inicial da amostra quando armazenada em geladeira (Quadro 3 e Figura 6B).

Emulsão contendo hidroquinona 4% p/p em associação com ácido kójico 2% p/p e ácido glicólico 6% p/p:

Em temperatura ambiente, a adição de estabilizantes inadequados (Quadro 4 e Figura 7) altera a coloração inicial das amostras. A adição de MS, isoladamente ou em associação (MS + AC ou MS + EDTA + AC), é capaz de manter a coloração inicial da amostra (Quadro 4 e Figura 7 A); enquanto que em geladeira, mesmo na ausência de estabilizantes (Quadro 4 e Figura 7B) ou na presença de todos estes (Quadro 4 e Figura 7C), não ocorreu alteração da coloração inicial das amostras.

CONCLUSÕES

O estabelecimento de prazo de validade das preparações magistrais de uso externo, elaboradas em farmácias com manipulação, é fundamentado em características físico-químicas das drogas e não através de determinação de teor das substâncias ativas. A contribuição do estudo desenvolvido é o estabelecimento de condições que contribuam favoravelmente na minimização da instabilidade química das fórmulas.

magistrais que contenham os ativos abordados.

De acordo com o ativo ao qual a hidroquinona está associada, existe um estabilizante adequado à formulação podendo, às vezes, sua adição ser dispensável, como ocorre com o ácido kójico.

As temperaturas nas quais as amostras permanecem tem influência sobre a manutenção de coloração da formulação e, portanto, na estabilidade. Em geladeira, a alteração de coloração ocorre em menor intensidade quando comparada com a adição do mesmo estabilizante em temperatura ambiente.

Observa-se que dependendo da situação, quando em geladeira, não há necessidade da adição de qualquer estabilizante químico, fato que não se verifica em temperatura ambiente.

Os dois ativos mais instáveis são a hidroquinona e o ácido kójico, e quando associados, não necessitam de estabilizantes, tanto em temperatura ambiente, quanto em geladeira, situação oposta àquela verificada quando se estuda os dois ativos isoladamente.

Emulsões contendo hidroquinona em associação com ácido kójico, tanto em temperatura ambiente quanto em geladeira, não apresentaram alteração de coloração na presença ou ausência dos estabilizantes estudados.

Emulsões contendo hidroquinona em associação com ácido glicólico devem conter MS e permanecer em geladeira, condição melhor para a manutenção da coloração inicial e, portanto, a estabilidade física.

Emulsões contendo hidroquinona em associação com ácido kójico e ácido glicólico, podem permanecer em temperatura ambiente desde que seja adicionado MS à formulação.

Em função dos dados obtidos, o Quadro 5 descreve o estabilizante químico mais adequado na manutenção da coloração inicial das emulsões contendo os ativos utilizados neste estudo.

Ativos	Estabilizante químico mais adequado	
	Temperatura ambiente	Geladeira
Hidroquinona 4% + ácido Kójico 2%	*	*
Hidroquinona 4% + ácido glicólico 6%	X	MS
Hidroquinona 4% + ácido kójico 2% + ácido glicólico 6%	MS	*

Quadro 5: Estabilizante mais adequado em formulações contendo hidroquinona. * não é necessário adicionar estabilizante para a manutenção da coloração da preparação. X - a adição de estabilizantes estudados, isoladamente ou em associação, não é suficiente para manter inalterada a coloração da preparação. MS – Metabissulfito de Sódio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 de outubro de 2007, Seção 1.
2. Aulton ME. Delineamento de formas farmacêuticas. 2ª. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
3. Charlet E. Cosmética para farmacêuticos. Zaragoza: Editorial Acribia, 1996.
4. Nicoletti MA, Orsine EMA, Duarte ACN, Buono GA. Hiperpigmentações: aspectos gerais e uso de despigmentantes cutâneos. Cosm. Toil. (Ed. Port.). 2002;14(3):46-53.
5. Ribeiro, CJ. Cosmetologia aplicada a dermoestética. São Paulo: Pharmabooks, 2006.
6. Bonadeo I. Cosmética: ciência y tecnologia. Madrid: Editorial Ciencia, 1988.
7. Lee OS, Kim EJ. Skin lightening. Cosm. Toil. 1995;110(10):51-6.
8. Zhai H, Maibach HI. Skin-whitening agents. Cosm. Toil. 2001;116(1):20-5.
9. Hernandez M, Mercier-Fresnel MM. Manual de cosmetologia. Rio de Janeiro: Revinter, 1999.
10. Klausner M, Neal P, Breyfogle B, Kubilus J. Melanoderm, um tecido epidérmico para avaliar os agentes de clareamento e bronzeamento da pele. Cosm. Toil. (Ed. Port.). 2000;12(6):69.
11. Su GE. Formulando com branqueadores da pele. Cosm. Toil. (Ed. Port.). 1999;11(2):57-63.
12. Orth D, Widjaja J, Ly L, Cao N, Shapiro W. Stability and skin persistence of topical products. Cosm. Toil. 1998;113(oct.):51-62.
13. Wilkinson JB, Moore RJ. Cosmetologia de Harry. Madrid: Diaz de Santos, 1990.
14. Thompson JE. A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos. Porto Alegre: Artmed, 2006.