

AValiação DA ESTABILIDADE ACELERADA DE DIFERENTES FORMULAÇÕES CONTENDO VITAMINA C

Julimary Suematsu de Aquino

Discente do curso de Farmácia do Centro Universitário de Maringá - UNICESUMAR, Maringá, PR; E-mail: julyh_sa@hotmail.com.

Daniele Fernanda Felipe

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá - UEM, Docente no Centro Universitário de Maringá – UNICESUMAR, Maringá, PR.

RESUMO: Os testes de estabilidade acelerada visam conferir à formulação de cosméticos condições para o envelhecimento acelerado, permitindo avaliar o perfil de estabilidade física, físico-química, química e funcional. Vitamina C é uma das vitaminas mais requisitadas em produtos tópicos de cuidados com a pele. Entretanto, a administração tópica de vitamina C pode apresentar eficácia bastante reduzida, devido a sua instabilidade. O objetivo desta pesquisa foi avaliar a estabilidade acelerada de diferentes formulações manipuladas contendo a vitamina C, a fim de verificar a eficácia de antioxidantes e estabelecer as condições de acondicionamento e armazenamento. Foram manipulados 3 tipos de géis em relação aos antioxidantes, sendo que o gel 1 continha apenas EDTA, gel 2 metabissulfito de sódio e gel 3 os dois antioxidantes. Em seguida, os géis foram acondicionados em bisnagas de plástico e de alumínio e armazenados em 5°C, temperatura ambiente e 40°C. As amostras foram analisadas quanto sua consistência, características organolépticas, pH e teor de vitamina C no tempo 0, 30, 60 e 90 dias. As amostras mais estáveis durante os 90 dias de estudo foram as que continham os dois antioxidantes, acondicionadas em bisnagas de alumínio e armazenadas em 5°C. Tendo em vista que a vitamina C apresenta-se muito instável nas formulações, em específico nos géis, tornam-se necessários de acordo com o resultado do estudo, alguns cuidados pelo manipulador, como utilizar sistema antioxidante sinérgico com metabissulfito de sódio e EDTA, acondicionar estas formulações em bisnagas de alumínio e descrever no rótulo que o armazenamento deve ser em 5°C (geladeira).

PALAVRAS-CHAVE: Estabilidade; Oxidação; Vitamina C.

EVALUATION OF ACCELERATED STABILITY OF DIFFERENT FORMULATIONS WITH VITAMIN C

ABSTRACT: Accelerated stability tests provide conditions of fast aging to cosmetic formulations and may evaluate the physical, physical-chemical, chemical and functional stability profile. Vitamin C is one of the most common in topic products for skin care. However, the topic administration of Vitamin C has a low efficiency due to its instability. Current research evaluates the accelerated stability of different formulations with Vitamin C to investigate the efficiency of antioxidants and establish conditioning and storage conditions. Three gel types were dispensed for antioxidants: Gel 1 contained only EDTA; Gel 2 contained sodium metabisulfate; Gel 3 contained the two antioxidants. Gels were then conditioned in plastic and aluminum tubes and stored at 5°C, room temperature and 40°C. Samples were analyzed with regard to consistence, organoleptic characteristics, pH and Vitamin C rates on 0, 30, 60 and 90 days. The most stable samples during 90 days were those with the two antioxidants, in aluminum tubes, and stored at 5°C. Since Vitamin C is highly unstable in formulations, particularly in gels, results demand certain care by the dispenser, such as the use of the

synergic antioxidant system with sodium metabisulfate and EDTA, conditioning in aluminum tubes and storing at 5°C (fridge) should be written as a note on the label.

KEY WORDS: Stability; Oxidation; Vitamin C.

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novas formulações no mercado farmacêutico e cosmético tem se dado de maneira crescente nos últimos anos e para obtenção do sucesso terapêutico, a forma farmacêutica deve-se apresentar estável, o que torna a avaliação de sua estabilidade um fator fundamental (LANGE; HEBERLÉ; MILÃO, 2009).

A estabilidade é a extensão na qual um produto retém, dentro dos limites especificados e por todo o seu período de armazenamento e uso, as mesmas propriedades e características que possuía no momento de sua fabricação (ALLEN JUNIOR; DIAVÃO, 2009; POPOVICH; ANSEL, 2007). O estudo da estabilidade de produtos cosméticos fornece informações que indicam o grau de estabilidade relativa de um produto nas variadas condições a que possa estar sujeito desde sua fabricação até o término de sua validade. Essa estabilidade é relativa, pois varia com o tempo e em função de fatores que aceleram ou retardam alterações nos parâmetros do produto (BRASIL, 2004). Desta forma, estes estudos de estabilidade podem ser classificados de acordo com sua duração, em estudos acelerados e de longo prazo ou de envelhecimento natural (ZANIN et al., 2001).

Os testes de estabilidade acelerada visam conferir à formulação condições para o envelhecimento acelerado, permitindo avaliar o perfil de estabilidade física, físico-química, química e funcional, segundo os parâmetros avaliados (BABY; HAROUTIOUNIAN FILHO; VELASCO, 2008), garantindo assim segurança e eficácia dos produtos (SOUZA; FERREIRA, 2010). Além disso, estes testes orientam o desenvolvimento da formulação, uso do material de acondicionamento, o aperfeiçoamento das formulações, estima o prazo de validade e sua confirmação, auxiliando no monitoramento da estabilidade, produzindo informações sobre confiabilidade e segurança do produto (DIAVÃO, 2009).

As alterações que ocorrem com a formulação

podem ser extrínsecas, ou seja, relacionadas a fatores externos aos quais o produto está exposto (tempo, temperatura, luz e oxigênio, umidade, material de acondicionamento, microrganismos e vibração) e intrínsecas, relacionadas à natureza das formulações e, sobretudo, à interação de seus ingredientes entre si e/ou com o material de acondicionamento: incompatibilidade física e incompatibilidade química, como, por exemplo, pH, reações de óxido-redução, reações de hidrólise, interação entre ingredientes da formulação e interação entre ingredientes da formulação e o material de acondicionamento (BABY; HAROUTIOUNIAN FILHO; VELASCO, 2006; ISAAC et al., 2008;).

Alteração do tipo oxidativo, a qual tem como principal consequência modificação da cor original, do odor e ainda resultar na precipitação da formulação, representa para o consumidor uma importante causa de depreciação ou rejeição do produto (ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2007; CHORILLI; LEONARDI; SALGADO, 2007;). Por outro lado, algumas alterações químicas não são tão evidentes e podem ser confirmadas somente através de análises químicas (ALVES et al., 2008).

Vitamina C ou ácido ascórbico é uma substância hidrossolúvel, branca, sólida, cristalina, inodora com sabor amargo, solúvel em água e álcool, porém pouco estável, pois se oxida facilmente (DALCIN; SCHAFFAZICK; GUTERRES, 2003; GONÇALVES, 2001). É uma das vitaminas mais requisitadas em produtos tópicos de cuidados com a pele, pois permite alcançar níveis da vitamina que não seriam possíveis com a ingestão diária por meio de alimentos ou suplementação oral (CAMPOS, 2006). Sua concentração usual é de 5 a 20% em géis (BATISTUZZO; ETO; ITAYA, 2006).

Entretanto, a administração tópica de vitamina C pode apresentar eficácia bastante reduzida, devido a sua instabilidade físico-química, quando em condições aeróbicas, em exposição à luz, em altas temperaturas de armazenagem, em altos valores de pH e na presença de íons metálicos. Em soluções aquosas, oxida-se facilmente a ácido deidro-L-ascórbico e também a outros produtos de degradação (DALCIN; SCHAFFAZICK; GUTERRES, 2003; RIGANO; DISTANTE, 2010).

Além disso, a vitamina C participa dos processos celulares de oxirredução, como também é importante

na biossíntese das catecolaminas, previne o escorbuto, é importante na defesa do organismo contra infecções e fundamental na integridade das paredes dos vasos sanguíneos. É uma vitamina essencial para a formação das fibras colágenas existentes em praticamente todos os tecidos do corpo humano (derme, cartilagem e ossos) (MANELA-AZULAY et al., 2003). Além dessas funções, tem ação na regulação da produção de melanina e no clareamento da pele (MENDEZ; GARCIA; SARAIVA, 2010). Pode ser utilizada em associação com a vitamina E, as quais apresentam efeitos sinérgicos na proteção contra os danos da radiação ultravioleta (CAMPOS, 2006).

A função antioxidante da vitamina C merece destaque em formulações tópicas, pois em determinadas situações, a proteção celular contra a ação oxidante se torna insuficiente, resultando em aumento descontrolado da peroxidação lipídica (RIGANO; DISTANTE, 2010). Com o uso de antioxidantes, os quais são substâncias que têm por característica diminuir ou bloquear as reações de oxidação induzidas pelos radicais livres, essa proteção celular aumenta (SCOTTI et al., 2007).

Tendo em vista que os antioxidantes usados como ingredientes ativos precisam ser transferidos para a pele, para proteger ou reforçar suas defesas antioxidantes, deve-se evitar a deterioração destes durante a vida do produto ou após a abertura da embalagem no período de uso. Para isso, o uso de antioxidantes é uma estratégia comum para proteger as formulações tópicas (RIGANO; DISTANTE, 2010). O antioxidante ideal deve ser estável e eficaz sobre uma ampla faixa de pH, além de ser solúvel em sua forma oxidada, incolor, atóxico, não volátil e que não cause irritação, eficaz em pequenas concentrações, termoestável e compatível com o sistema fechado dos recipientes e ingredientes da fórmula (KATO; SOUZA; GOMES, 2010).

O conhecimento das funções e das ações benéficas ao organismo humano oriundas da vitamina C tem levado ao desenvolvimento de formulações cosméticas ou dermatológicas de uso tópico (MENDEZ; GARCIA; SARAIVA, 2010). No entanto, a reconhecida instabilidade físico-química desta vitamina em condições aeróbicas requer atenção na produção e no armazenamento, e na manutenção das características de qualidade do produto durante o prazo de validade, daí a necessidade de estu-

dos que avaliem a estabilidade de formulações contendo vitamina C.

Portanto, o objetivo desta pesquisa foi avaliar a estabilidade acelerada de diferentes formulações manipuladas contendo a vitamina C, a fim de verificar a eficácia de antioxidantes e estabelecer as condições de acondicionamento e armazenamento.

2 METODOLOGIA

2.1 DESENVOLVIMENTO DAS FORMULAÇÕES

Foram manipuladas três tipos de formulações na forma de gel contendo vitamina C a 5%. A diferença entre essas formulações foi em relação aos antioxidantes adicionados, sendo que na formulação 1 foi adicionado apenas EDTA (Edeateo dissódico) 0,1%, na formulação 2 apenas metabissulfito de sódio 0,1% e na formulação 3 foi adicionado EDTA 0,1% e metabissulfito de sódio 0,1%.

No preparo da formulação 1, primeiramente o metilparabeno foi dissolvido em propilenoglicol sob aquecimento. Em seguida, foi adicionada a água e o EDTA, os quais foram aquecidos até 70°C. Por fim, foi adicionado o Natrosol® aos poucos sob constante agitação até completa homogeneização e formação do gel.

No preparo da formulação 2, o metilparabeno foi dissolvido em propilenoglicol sob aquecimento e logo após foi adicionada a água, a qual foi aquecida até 70°C. Em seguida, foi adicionado o metabissulfito de sódio. Para formação do gel, o Natrosol® foi adicionado aos poucos sob agitação constante até completa homogeneização.

No preparo da formulação 3, assim como das outras formulações, o metilparabeno foi dissolvido em propilenoglicol sob aquecimento. Em seguida, foi adicionada a água e o EDTA, os quais foram aquecidos até 70°C. Logo após, foi adicionado o metabissulfito de sódio. Por fim, foi adicionado o Natrosol® aos poucos sob agitação constante até completa homogeneização e formação do gel.

O pH das bases gel foi ajustado entre 5 e 6. Após o resfriamento de cada base gel foi adicionada a vitamina C na concentração de 5%, previamente solubilizada em

água e o pH foi ajustado em aproximadamente 4. Os géis contendo a vitamina C foram acondicionados em bisnagas de plástico e de alumínio.

2.2 ESTUDO DA ESTABILIDADE ACELERADA

O estudo da estabilidade acelerada consistiu em realizar avaliações das características físico-químicas das formulações desenvolvidas acondicionadas em diferentes embalagens (bisnagas de plástico e alumínio) e armazenadas em temperaturas de 5°C, temperatura ambiente e 40°C. As análises foram realizadas inicialmente em tempo zero (recém manipuladas e antes de serem acondicionadas nas bisnagas), depois com 30 dias, 60 dias e 90 dias. Para estas avaliações foram realizados os seguintes testes: consistência, análise das características organolépticas, pH e teor de vitamina C.

As análises das características organolépticas e consistência foram feitas através de exame visual. O pH foi analisado com fitas indicadoras de pH Merck®. Para a determinação do teor de vitamina C, as amostras foram dissolvidas em mistura de água e ácido sulfúrico diluído. Imediatamente após, esta solução foi titulada com iodo 0,1 N SV (Solução Volumétrica), utilizando amido SI (Solução Indicadora) como indicador. Cada mL de iodo 0,1 N (SV) foi equivalente a 8,806 mg de ácido ascórbico ($C_6H_8O_6$). O doseamento foi realizado em duplicata e os valores do teor de vitamina C foram expressos em porcentagem na forma de tabelas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A produção em nível magistral em geral impede uma avaliação mais rigorosa da qualidade dos produtos manipulados. Muitas vezes, como estes produtos são manipulados de acordo com a necessidade do cliente, a incorporação de determinado ativo cosmético ou fármaco nestes produtos se baseia nas informações gerais obtidas, e não em testes mais específicos para os tipos de amostras (MENDEZ; GARCIA; SARAIVA, 2010). Neste sentido, estudos de estabilidade de diferentes tipos de formulações contendo ativos como a vitamina C são importantes, pois servem de referência para produção

em nível magistral.

A Tabela 1 mostra os resultados da avaliação da qualidade dos géis de natrosol contendo vitamina C e diferentes antioxidantes no tempo zero. Pode ser observado que todas as amostras estavam com consistência característica de gel. Em relação à cor das amostras, as mesmas estavam transparentes, o que está de acordo com Batistuzzo, Eto e Itaya (2006), os quais descrevem que os géis de natrosol devem ser transparentes incolores ou levemente amarelados. Quanto ao odor, a avaliação no tempo zero mostrou que não foi adicionada essência às amostras.

Para formulações dermocosméticas, alguns testes simples podem ser extremamente úteis, como a determinação do pH, que aplica-se bastante às fórmulas contendo vitamina C. Além disso, o conhecimento do pH da formulação pode prevenir uma eventual irritação cutânea oriunda de valores extremos de pH das formulações. Para a vitamina C, o valor de pH do meio tem influência em seu comportamento tanto em meio fisiológico quanto em condições externas, como em produtos cosméticos (MENDEZ; GARCIA; SARAIVA, 2010).

Desta forma, o pH dos géis apresentou valor 4, devido no momento da manipulação das amostras ter sido ajustado neste valor, pois conforme Allen Junior, Popovich e Ansel (2007), cada fármaco deve ser mantido em um valor de pH mais favorável à sua estabilidade e isso varia em cada preparação. Devido a este fato, Gonçalves (2001) e Souza e Antunes Junior (2008) relatam que o pH de formulações com vitamina C deve estar próximo de 3,5, o que segundo Corrêa et al. (2005) é compatível com gel de natrosol (não-iônico), o qual possui estabilidade em ampla faixa de pH, tornando-se possível a veiculação de substâncias de caráter ácido, como a vitamina C.

Quanto ao teor do ativo (Vitamina C), como demonstra a Tabela 1, as amostras recém manipuladas apresentaram teores dentro dos limites recomendados pela Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010), que devem ser de 90 - 110%.

Conforme a Tabela 2, com o estudo de estabilidade completando 30 dias, foi possível perceber que os diferentes tipos de géis (em relação aos antioxidantes), acondicionados em bisnagas de plástico e em bisnagas de alumínio, quando armazenados em geladeira não sofreram alterações em sua consistência, cor, odor e pH.

Tabela 1. Avaliação da estabilidade dos géis de vitamina C no tempo zero.

Amostras (Gel)	Consistência	Cor	Odor	pH	Teor de vitamina C
1	++	Transparente	Inodoro	4	94,39%
2	++	Transparente	Inodoro	4	99,11%
3	++	Transparente	Inodoro	4	98,93%

Gel 1 (com EDTA); **Gel 2** (com metabissulfito de sódio); **Gel 3** (com EDTA e metabissulfito de sódio).

Consistência: ++ (gel viscoso); + (gel pouco viscoso); - (sem viscosidade).

Fonte: Dados da pesquisa

No entanto, a maioria das diferentes amostras quando armazenadas em temperatura ambiente e em estufa, sofreu alterações, com exceção da amostra armazenada em temperatura ambiente, que continha os dois antioxidantes e acondicionada em bisnaga de alumínio (Gel 3B), conforme a Tabela 2. Em relação à consistência, apenas o gel com EDTA acondicionado em bisnaga de plástico (Gel 1A) perdeu um pouco de sua viscosidade se tornando um gel pouco viscoso quando armazenado em temperatura ambiente, o que difere dos géis armazenados em estufa, pois com esta condição de armazenamento, todos que estavam acondicionados em bisnagas de plástico se tornaram géis pouco viscosos, além de apresentarem alterações em sua cor. Anteriormente, as amostras eram inodoras e após 30 dias ocorreu o aparecimento de odor em algumas amostras armazenadas em temperatura ambiente e em estufa.

Algumas alterações no pH dessas amostras armazenadas em temperatura ambiente e em estufa durante 30 dias ocorreram, pois o pH que deveria permanecer em 4, foi modificado para 3, conforme a Tabela 2.

Em relação ao teor de vitamina C, após 30 dias de armazenamento em diferentes condições, todos os géis armazenados em geladeira, apesar da presença de oxidação e consequente redução do teor da vitamina C, ainda continuaram dentro dos limites descritos pela Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010). Porém, a menor redução (0,12%), comparando com o teor inicial (99,11%) foi do gel com metabissulfito de sódio, acondicionado em bisnaga de alumínio (Gel 2B), que apresentou teor de 98,99%.

Todos os géis armazenados em estufa durante os 30 dias tiveram redução do teor de vitamina C ao ponto de não estarem dentro dos limites permitidos. Em relação aos géis armazenados em temperatura ambiente,

a maioria deles, ainda continuou com teores de vitamina C dentro dos limites, porém tiveram uma redução maior do que os géis armazenados em geladeira.

Desta maneira, a mudança na cor das amostras está relacionada com a oxidação da vitamina C, pois segundo Gonçalves (2001) e Mendez, Garcia e Saraiva (2010) quando a vitamina C sofre oxidação ocorre a formação de um produto de cor escura, alterando a cor da formulação. A alteração do pH da formulação também está relacionada com a oxidação da vitamina C, pois nessa circunstância essa vitamina é oxidada à diversos compostos que podem modificar o pH do meio (DALCIN; SCHAFFAZICK; GUTERRES, 2003).

As maiores reduções no teor de vitamina C, até 30 dias de estudo, foram em géis acondicionados em bisnagas de plástico e armazenados em temperaturas mais elevadas (temperatura ambiente e estufa), o que está de acordo com Allen Junior, Popovich e Ansel (2007) e Mendez, Garcia e Saraiva (2010), os quais relatam que altas temperaturas, assim como a luz podem agir como catalisador nas reações de oxidação de fármacos.

Com o estudo de estabilidade completando 60 dias, a avaliação da qualidade dos géis de natrosol contendo a vitamina C e os diferentes antioxidantes, conforme a Tabela 3 demonstrou que ocorreu alteração quanto à consistência no gel armazenado em geladeira, que continha apenas EDTA e acondicionado em bisnaga de plástico (Gel 1A), o qual ficou pouco viscoso.

Além disso, pode ser observado que com 60 dias de estudo, todas as amostras armazenadas em temperatura ambiente que estavam acondicionadas em bisnagas de plástico se tornaram géis pouco viscosos, assim como ocorreu com as amostras da estufa acondicionadas em bisnagas de plástico com 30 dias de estudo. Porém, essas amostras da estufa que estavam pouco viscosas com 30 dias de armazenamento, perderam totalmente a consistência com 60 dias de estudo.

Tabela 2. Avaliação da estabilidade dos géis de vitamina C no tempo de 30 dias.

Amostras (Gel)	Consistência	Cor	Odor	pH	Teor de vitamina C
Geladeira					
1A	++	Transparente	Inodoro	4	91,14%
1B	++	Transparente	Inodoro	4	93,46%
2A	++	Transparente	Inodoro	4	97,45%
2B	++	Transparente	Inodoro	4	98,99%
3A	++	Transparente	Inodoro	4	95,82%
3B	++	Transparente	Inodoro	4	97,45%
Temperatura Ambiente					
1A	+	Amarelo	Alterado	4	86,32%
1B	++	Transparente	Inodoro	3	92,27%
2A	++	Transparente	Inodoro	3	95,99%
2B	++	Transparente	Inodoro	3	97,48%
3A	++	Amarelo claro	Inodoro	3	89,94%
3B	++	Transparente	Inodoro	4	97,27%
Estufa					
1A	+	Amarelo	Inodoro	4	61,02%
1B	++	Amarelo claro	Inodoro	4	76,16%
2A	+	Amarelo claro	Inodoro	3	78,17%
2B	++	Amarelo claro	Alterado	4	87,46%
3A	+	Amarelo forte	Inodoro	4	73,83%
3B	++	Amarelo claro	Alterado	4	82,48%

Gel 1 (com EDTA); **Gel 2** (com metabissulfito de sódio); **Gel 3** (com EDTA e metabissulfito de sódio); **Gel A** (acondicionado em bisnaga de plástico); **Gel B** (acondicionado em bisnaga de alumínio).

Consistência: ++ (gel viscoso); + (gel pouco viscoso); - (sem viscosidade).

Fonte: Dados da pesquisa

Em relação à cor das amostras, após 60 dias de armazenamento, conforme Tabela 3, os géis da geladeira continuaram transparentes. A maioria dos géis armazenados em temperatura ambiente apresentou alteração da cor. Os géis armazenados em estufa também apresentaram alterações na cor, sendo que alguns géis que estavam com coloração amarela com 30 dias de estudo, ficaram marrons com o estudo completando 60 dias. Este fato deve-se ao aumento das reações de oxidação da vitamina C.

Quanto ao teor de vitamina C das amostras, após 60 dias de armazenamento, todos os géis armazenados em geladeira, com exceção do Gel 1A, que se tornou pouco viscoso, apresentaram teores dentro dos limites permitidos pela Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010). Apenas os géis 2A, 2B e 3B armazenados em temperatura ambiente continuaram com teores de vitamina C dentro dos limites aceitáveis.

A avaliação da qualidade dos géis de natrosol contendo vitamina C e diferentes antioxidantes no tempo de 90 dias, conforme a Tabela 4 mostra que em relação à consistência dos géis armazenados em geladeira quando comparados com os géis armazenados em estufa e em temperatura ambiente obteve melhores resultados. Isso porque não houve alterações na maioria dos géis da geladeira e quando armazenado em temperatura ambiente, apenas os géis 2B e 3B não sofreram alterações. Todos os géis armazenados em estufa sofreram alterações na consistência.

Em relação à cor e ao odor, após 90 dias de estudo todos os géis armazenados em geladeira não sofreram alterações, enquanto que apenas dois géis (2B e 3B) armazenados em temperatura ambiente não sofreram alterações na cor, porém o gel 2B apresentou odor alterado.

Alterações na consistência, na cor e no odor

Tabela 3. Avaliação da estabilidade dos géis de vitamina C no tempo de 60 dias.

Amostras(Gel)	Consistência	Cor	Odor	pH	Teor de vitamina C
Geladeira					
1A	+	Transparente	Inodoro	4	88,74%
1B	++	Transparente	Inodoro	4	90,54%
2A	++	Transparente	Inodoro	4	93,63%
2B	++	Transparente	Inodoro	4	97,77%
3A	++	Transparente	Inodoro	4	93,58%
3B	++	Transparente	Inodoro	4	96,43%
Temperatura Ambiente					
1A	+	Amarelo forte	Alterado	4	79,88%
1B	++	Amarelo claro	Inodoro	3	88,38%
2A	+	Amarelo claro	Inodoro	3	91,21%
2B	++	Transparente	Alterado	3	94,03%
3A	+	Amarelo	Inodoro	3	87,09%
3B	++	Transparente	Inodoro	4	94,17%
Estufa					
1A	-	Marrom claro	Alterado	4	22,66%
1B	+	Amarelo claro	Inodoro	4	71,41%
2A	-	Amarelo forte	Alterado	3	48,60%
2B	++	Amarelo forte	Alterado	4	76,45%
3A	-	Marrom claro	Alterado	3	45,59%
3B	++	Amarelo claro	Alterado	4	77,48%

Gel 1 (com EDTA); **Gel 2** (com metabissulfito de sódio); **Gel 3** (com EDTA e metabissulfito de sódio); **Gel A** (acondicionado em bisnaga de plástico); **Gel B** (acondicionado em bisnaga de alumínio).

Consistência: ++ (gel viscoso); + (gel pouco viscoso); - (sem viscosidade).

Fonte: Dados da pesquisa

dos géis são visíveis para o consumidor, o qual rejeita o produto quando percebe qualquer mudança, daí a importância das formulações manterem seus aspectos físicos inalterados durante todo o seu prazo de validade.

Quanto ao pH, a maioria dos géis armazenados nas diferentes condições apresentaram alterações, mudando de 4 para 3, indicando que provavelmente ocorreram reações de oxidação com a vitamina C desses diferentes géis. Neste sentido, somente o gel que continha apenas metabissulfito de sódio e o gel que continha os dois antioxidantes, acondicionados em bisnagas de alumínio e armazenados em geladeira mantiveram teores de vitamina C dentro dos limites aceitáveis. Quando armazenados em temperatura ambiente, apenas o gel que continha os dois antioxidantes e estava acondicionado em bisnaga de alumínio manteve seu teor de vitamina C dentro do limite permitido, porém próximo do limite mínimo (90%), pois estava com 90,05%.

Com o término do estudo de estabilidade dos

géis contendo vitamina C e diferentes antioxidantes, foi possível perceber que os géis que continham os dois antioxidantes (EDTA e metabissulfito de sódio) ou apenas o metabissulfito de sódio apresentaram-se mais estáveis em relação ao gel que continha apenas o EDTA. Acredita-se que este fato se deve pelo motivo do EDTA ser um agente quelante, o qual tende a formar complexos com quantidades reduzidas de íons metálicos contaminantes, inativando a sua atividade catalítica nas reações de oxidação, enquanto que o metabissulfito de sódio atua na formulação de maneira direta, ou seja, se oxidando, pois possui um potencial oxidativo mais elevado do que da vitamina C (KATO; SOUZA; GOMES, 2010; LACHMAN; DELUCA; AKERS, 2001). Para formulações contendo vitamina C deve utilizar um agente quelante (EDTA) e um sistema antioxidante sinérgico, como o metabissulfito de sódio (GONÇALVES, 2001).

Os géis que estavam acondicionados em bisnagas de alumínio apresentaram-se mais estáveis, pois suas

alterações físico-químicas ocorreram com menor velocidade ao longo do estudo de estabilidade. Este resultado era esperado, pois a bisnaga de metal, revestida no seu interior com material plastificante, é a embalagem de escolha para formulações contendo princípios ativos reconhecidamente vulneráveis a oxidação devido seu impedimento da passagem de luz solar, umidade e impurezas, até a conhecida atoxicidade e prevenção de ataques microbianos (KATO; SOUZA; GOMES, 2010; MENDEZ; GARCIA; SARAIVA, 2010). Além disso, conforme Allen Junior, Popovich e Ansel (2007) como precaução contra a aceleração da oxidação, preparações sensíveis à luz são acondicionadas em recipientes opacos. Os medicamentos suscetíveis à oxidação podem sofrer extensa degradação quando acondicionados em plásticos.

Para assegurar a estabilidade de uma preparação farmacêutica durante o período de validade, o produto deve ser armazenado em condições apropriadas. O rótulo do produto deve incluir as condições de armazenamento desejáveis (SHIMABUKU et al., 2009). Neste sentido, os géis contendo vitamina C devem ser armazenados sob refrigeração, pois o estudo de estabilidade demonstrou que formulações com este ativo são mais estáveis quando armazenadas em geladeira (5°C).

Assim como Gonçalves (2001) relata, as formulações manipuladas que tem como princípio ativo a vitamina C devem ter prazo de validade de no máximo três meses, o que pode ser confirmado com o estudo de estabilidade, pois a maioria das formulações propostas quando acondicionadas e armazenadas em diferentes condições durante três meses sofreram intensas degradações, chegando ao limite aceitável para o teor de vitamina C.

Tabela 4. Avaliação da estabilidade dos géis de vitamina C no tempo de 90 dias.

Amostras (Gel)	Consistência	Cor	Odor	pH	Teor de vitamina C
Geladeira					
1A	+	Transparente	Inodoro	3	81,59%
1B	++	Transparente	Inodoro	4	83,46%
2A	++	Transparente	Inodoro	3	89,77%
2B	++	Transparente	Inodoro	4	95,00%
3A	++	Transparente	Inodoro	3	88,26%
3B	++	Transparente	Inodoro	4	95,76%
Temperatura Ambiente					
1A	-	Amarelo forte	Alterado	3	64,56%
1B	+	Amarelo claro	Inodoro	3	85,38%
2A	+	Amarelo claro	Inodoro	3	87,16%
2B	++	Transparente	Alterado	3	88,51%
3A	-	Amarelo forte	Inodoro	3	86,56%
3B	++	Transparente	Inodoro	4	90,05%
Estufa					
1A	-	Marrom forte	Alterado	3	1,67%
1B	+	Amarelo forte	Inodoro	4	54,41%
2A	-	Marrom claro	Alterado	3	20,28%
2B	++	Amarelo forte	Alterado	3	60,47%
3A	-	Marrom claro	Alterado	3	24,67%
3B	+	Amarelo forte	Alterado	3	66,08%

Gel 1 (com EDTA); **Gel 2** (com metabissulfito de sódio); **Gel 3** (com EDTA e metabissulfito de sódio); **Gel A** (acondicionado em bisnaga de plástico); **Gel B** (acondicionado em bisnaga de alumínio).

Consistência: ++ (gel viscoso); + (gel pouco viscoso); - (sem viscosidade).

Fonte: Dados da pesquisa

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o estudo de estabilidade acelerada de géis contendo vitamina C foi possível perceber o quanto a vitamina C é instável neste tipo de formulação, necessitando de alguns cuidados tanto para o manipulador como para o consumidor.

O estudo comprovou que géis com vitamina C são mais estáveis na presença de metabissulfito de sódio como antioxidante, porém o resultado se torna mais eficaz quando se utiliza um sistema antioxidante sinérgico composto por metabissulfito de sódio e EDTA.

Além disso, o acondicionamento deste tipo de formulação em bisnagas de alumínio deve ser preconizado pelo manipulador. É muito importante que no rótulo destas formulações esteja indicando sua forma de armazenamento, a qual segundo o estudo de estabilidade acelerada deve ser preferencialmente em geladeira (5°C).

Todos esses cuidados são importantes com formulações contendo vitamina C para que a mesma permaneça estável durante todo o seu prazo de validade e assim tenha o efeito terapêutico esperado.

REFERÊNCIAS

ALLEN JUNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. ISBN 9788536307062.

ALVES, R. M. V. et al. Embalagens plásticas e de vidro para produtos farmacêuticos: avaliação das propriedades de barreira à luz. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**, v. 29, n. 2, p. 167-178, nov. 2008.

BABY, A. R. et al. Estabilidade e estudo de penetração cutânea in vitro da rutina veiculada em uma emulsão cosmética através de um modelo de biomembrana alternativo. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 2, abr./jun. 2008.

BABY, A. R.; HAROUTIOUNIAN FILHO, C. A.; VELASCO, M. V. R. Sinais de instabilidade e ensaios de estabilidade acelerada. **Anfarmag**, v. 12, n. 61, p. 6-11, jun./jul. 2006.

BATISTUZZO, J. A. O.; ETO, Y.; ITAYA, M. **Formulário médico-farmacêutico**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks,

2006. ISBN 858973112X.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília, 2004. v.1. (Séries Temáticas: Qualidade em Cosméticos).

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. 5. ed. Brasília: ANVISA, 2010. 852p. v. 2. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/farmacopeia_volume_2_2803.pdf>. Acesso em: 10 set. 2011.

CAMPOS, P. M. B. G. M. Vitaminas em cosméticos. **Cosmetics e Toiletries**, v. 18, n. 6, p. 52-62, set./out. 2006.

CHORILLI, M.; LEONARDI, G. R.; SALGADO, H. R. N. Radicais livres e antioxidantes: conceitos fundamentais para aplicação em formulações farmacêuticas e cosméticas. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 88, n. 3, p. 113-118, 2007.

CORREA, N. M. et al. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Revista Brasileira Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, p. 73-78, jan./mar. 2005.

DALCIN, K. B.; SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S. Vitamina C e seus derivados em produtos dermatológicos: aplicações e estabilidade. **Caderno de Farmácia**, v. 19, n. 2, p. 69-79, 2003.

DIAVÃO, S. N. C. Estudo de parâmetros de estabilidade de emulsões cosméticas. **Cosmetics e Toiletries**, v. 31, n. 2, p. 50-55, mar./abr. 2009.

GONÇALVES, S. M. F. Vitamina C na Cosmecêutica. **Revista Racine**, v. 11, n. 64, p. 22-29, set./out. 2001.

ISAAC, V. L. B. et al. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n. 1, p. 81-96, jul. 2008.

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.

LACHMAN, L.; DELUCA, P.; AKERS, M. J. Testes de estabilidade e fundamentos de cinética química. In: LACHMAN,

L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2. p. 1277-1355.

LANGER, M. K.; HEBERLE, G.; MILAO, D. Avaliação da estabilidade e atividade antioxidante de uma emulsão base não-iônica contendo resveratrol. **Brazilian Journal Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 1, p. 145-151, jan./mar. 2009.

MANELA-AZULAY, M. et al. Vitamina C. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 78, n. 3, p. 265-272, mai./jun. 2003.

MENDEZ, A. S. L.; GARCIA, C. V.; SARAIVA, F. S. Estabilidade de creme não iônico com ácido ascórbico. **Cosmetics e Toiletries**, v. 22, n. 4, p. 62-67, jul./ago. 2010.

RIGANO, L.; DISTANTE, F. Antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo. **Cosmetics e Toiletries**, v. 22, n. 2, p. 42-46, mar./abr. 2010.

SCOTTI, L. et al. Modelagem molecular aplicada ao desenvolvimento de moléculas com atividade antioxidante visando ao uso cosmético. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 2, p. 153-166, abr./jun. 2007.

SHIMABUKU, P. S. et al. Avaliação da qualidade de cremes dermatológicos manipulados na cidade de Marília, SP. **Colloquium Vitae**, v. 1, n. 1, p. 30-37, jan./mar. 2009.

SOUZA, V. B.; FERREIRA, J. R. N. Desenvolvimento e estudos de estabilidade de cremes e géis contendo sementes e extratos do bagaço da uva Isabel (*Vitis labrusca L.*). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 217-222, ago. 2010.

SOUZA, V. M.; ANTUNES JUNIOR, D. **Ativos dermatológicos: guia de ativos dermatológicos utilizados na farmácia de manipulação para médicos e farmacêuticos**. São Paulo: Pharmabooks, 2008. v. 5. ISBN 8589731235.

ZANIN, S. M. W. et al. Parâmetros físicos no estudo da estabilidade das emulsões. **Revista Visão Acadêmica**, v. 2, n. 2, p. 47-58, jul./dez. 2001.

Recebido em: 20 de agosto de 2013

Aceito em: 09 de novembro de 2013