

Avaliação das propriedades físico-químicas de preparações farmacêuticas contendo cetoconazol para uso tópico

Marcelo Dutra Duque*
Denise Heleno de Souza*
Lidiane Martins Gonçalves*
Ramon Spatini Bernardo*
José de Jesus Ribeiro Gomes de Pinho*

RESUMO

O cetoconazol possui atividade fungistática e fungicida frente a diversos microrganismos que causam micoses superficiais e sistêmicas. As preparações para uso externo sofrem oxidação, que pode ser observada pela alteração da coloração de branco para rosa. Foram preparadas quatro formulações de cremes e cinco de xampus, variando-se a concentração de antioxidantes empregados e o pH das mesmas. As preparações foram submetidas à temperatura ambiente (25 °C) e a condições de refrigeração (8 °C) durante 90 dias. Os xampus e cremes com valores de pH entre 7,0 e 8,0 e com 0,4 % de butilhidroxitolueno (BHT), independente de refrigeração permaneceram com coloração branca.

Palavras-chave: Cetoconazol. Cremes. Espectrofotometria. Estabilidade de medicamentos.

1 INTRODUÇÃO

As micoses superficiais acometem pessoas de diversas idades e classes sociais, principalmente, em países de climas quentes como o Brasil. Em certas regiões do país, como na Amazônia, a proliferação fúngica é grande devido a fatores ambientais característicos dessa área. Entre esses fatores, encontra-se o calor intenso aliado à umidade que propiciam o desenvolvimento e proliferação de fungos nessas regiões (SWEETMAN, 2007; OLIVEIRA et al., 2006).

As infecções fúngicas superficiais causadas por dermatófitos possuem ampla distribuição na população, sendo diagnosticadas com grande frequência nas clínicas dermatológicas no Brasil (OLIVEIRA et al., 2006; SILVEIRA-GOMES et al., 2013).

O tratamento desse tipo de infecção cutânea pode ser realizado utilizando-se preparações tópicas contendo cetoconazol, pois este fármaco apresenta amplo espectro de ação, tornando-se uma alternativa eficaz. Além disso, apresenta baixa toxicidade sistêmica, possuindo ação estritamente local, uma vez que praticamente não é absorvido através da pele e mucosas (SWEETMAN, 2007; GÜRTLER et al., 2005; DRAKE et al., 1996; DIAS et al., 2013).

O cetoconazol é um fármaco susceptível de sofrer processos de degradação tais como oxidação e hidrólise. O processo de oxidação do cetoconazol em meio aquoso ácido promove mudança de coloração do fármaco de branco para rosa, reação que pode ocorrer em preparações farmacêuticas de uso tópico como cremes e xampus que não apresentem características físico-químicas adequadas (FAHRADI; MALEKI, 2001; STAUB et al., 2007; MENDONÇA et al., 2009).

O presente trabalho teve como objetivo preparar formulações de cremes e xampus contendo cetoconazol na concentração de 2,0 % e avaliar características físico-químicas das diferentes preparações em função do pH, em condições diferenciadas de temperatura e na presença ou ausência de antioxidantes e quelantes.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Material

Utilizou-se como matéria-prima o fármaco cetoconazol, proveniente da Henrifarma (São Paulo, Brasil). Os excipientes utilizados nas formulações foram: ácido esteárico obtido da empresa Henrifarma (São Paulo, Brasil), monoestearato de glicerila, base perolada e dietanolamina do ácido graxo de côco provenientes

* Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Juiz de Fora, MG.
E-mail: jose.pinho@ufjf.edu.br

da Via Farma (São Paulo, Brasil), propilenoglicol, lauril éter sulfato de trietanolamina, metil e propilparabeno da empresa Galena (Campinas, Brasil), butilhidroxitolueno (BHT) e ácido cítrico da Purifarma (São Paulo, Brasil), lauril éter sulfato de sódio, ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA) e metabissulfato de sódio da Vetec (Rio de Janeiro, Brasil) e cloreto de sódio P.A. proveniente da Synth (Diadema, Brasil). Os reagentes utilizados nos procedimentos analíticos foram: ácido clorídrico 37 % P.A., cloreto férrico anidro, acetato de sódio anidro e ácido acético glacial P.A e trietanolamina provenientes da Synth, ácido perclórico P.A da Merck, cloreto de metilrosanilina S.I. e solução de ortofenantrolina a 0,25 % (m/v). Todos os reagentes utilizados apresentavam pureza grau farmacopéico.

2.2 Determinação do grau de pureza

O grau de pureza do cetoconazol foi determinado empregando-se método titulométrico descrito na Farmacopeia Americana (United States Pharmacopeia - USP, 2007) modificado. Foram pesados exatamente cerca de 200,0 mg de cetoconazol, sendo dissolvidos em 40 mL de ácido acético glacial. A essa solução foram adicionadas duas gotas de solução de cloreto de metilrosanilina SI e procedeu-se à titulação com ácido perclórico 0,1 M SV. No ponto de viragem houve mudança de coloração da solução de azul para verde esmeralda. Foram efetuados ensaios em branco e as correções necessárias. Cada mililitro de ácido perclórico 0,1 M SV equivale a 26,57 mg de cetoconazol.

2.3 Composição das formulações

Foram preparadas quatro formulações de cremes (200,0 g cada) e cinco formulações de xampus (200,0 mL cada), contendo cetoconazol na concentração de 2 %, conforme descrito nas Tabelas 1 e 2.

TABELA 1

Composição das formulações de cremes de cetoconazol a 2,0 % (m/m)

Composição dos cremes	C1 (%)	C2 (%)	C3 (%)	C4 (%)
Cetoconazol	2,0	2,0	2,0	2,0
Ácido esteárico	14,0	14,0	14,0	14,0
Trietanolamina 50%	2,0	2,0	0,5	4,0
Monoestearato de glicerila	3,0	3,0	3,0	3,0
Propilenoglicol	15,0	15,0	15,0	15,0
Metilparabeno	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilparabeno	0,1	0,1	0,1	0,1
BHT	0,4	0,0	0,4	0,4
Água destilada qsp	100,0	100,0	100,0	100,0

Fonte: Os autores (2013).

TABELA 2

Composição das formulações de xampus de cetoconazol a 2,0 % (m/v)

Composição dos xampus	X1 (%)	X2 (%)	X3 (%)	X4 (%)	X5 (%)
Cetoconazol	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Lauril éter sulfato de sódio + base perolada	35,0	35,0	35,0	35,0	35,0
Lauril éter sulfato de trietanolamina	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Dietanolamina do ácido graxo de côco	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Propilenoglicol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Solução estoque de nipagin/nipazol (gotas)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
BHT	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
EDTA	0,2	0,2	0,0	0,2	0,2
Metabissulfato de sódio	0,2	0,2	0,2	0,0	0,2
Ácido cítrico	0,5	0,0	0,5	0,5	0,5
Cloreto de sódio	1,0	2,0	1,0	1,0	1,5
Água destilada qsp	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Fonte: Os autores (2013).

2.4 Mudança de coloração e pH

Amostras de 100 g das formulações de cremes e xampus (C1a, C2a, C3a, C4a e X1a, X2a, X3a, X4a, X5a), respectivamente, foram mantidas a temperatura ambiente (25,0 °C) e a outra metade (C1r, C2r, C3r, C4r e X1r, X2r, X3r, X4r) sob condições de refrigeração (2,0 °C a 8,0 °C). O pH dos cremes e xampus foi determinado logo após o preparo. Passados 90 dias esse parâmetro foi novamente avaliado, além da mudança de coloração das preparações (MENDONÇA et al., 2009).

2.5 Determinação do fármaco nas formulações

A determinação do cetoconazol nas formulações foi realizada empregando-se método espectrofotométrico (FAHRADI; MALEKI, 2001). Uma quantidade de creme / xampu correspondente a 10 mg de cetoconazol foi pesada e diluída para 10,0 mL de água destilada. Foram adicionadas a essa solução 3 gotas de ácido clorídrico 0,1 M. Essa solução foi transferida para balão volumétrico de 100,0 mL ao qual foram adicionados 10,0 mL de solução de cloreto férrico 0,001 M; a solução foi deixada em repouso por dez minutos. Após, foram adicionados 20,0 mL de solução de ortofenantrolina 0,25 % (m/v) efetuando-se, imediatamente, a homogeneização. Em seguida, foram adicionados 10,0 mL de solução tampão acetato pH 5,0 e completado o volume para 100,0

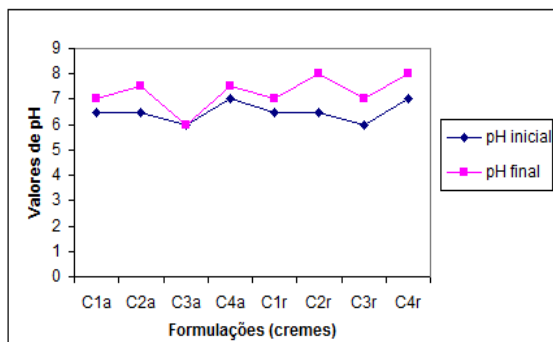
mL com água destilada. Após filtração as soluções obtidas foram analisadas por espectrofotometria na região do visível no comprimento de onda de 512 nm, empregando-se em paralelo uma solução padrão de cetozonazol contendo a mesma quantidade de fármaco.

3 RESULTADOS

O grau de pureza do cetozonazol empregado na produção dos cremes e xampus foi determinado em triplicata, obtendo-se o valor de 98,31 %, estando em conformidade com os limites estabelecidos pela Farmacopeia Americana (USP, 2007), a qual preconiza que este deve estar compreendido entre 98,0 e 102,0 %.

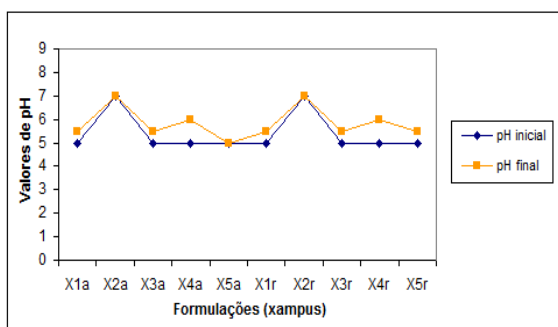
Os valores de pH inicial e após 90 dias para as formulações de cremes e xampus encontram-se descritos nos Gráficos 1 e 2, respectivamente.

Gráfico 1 – Valores de pH inicial e após 90 dias (final) para os cremes. Formulações C1a a C4a submetidas à temperatura ambiente e formulações C1r a C4r submetidas à refrigeração



Fonte: Os autores (2013).

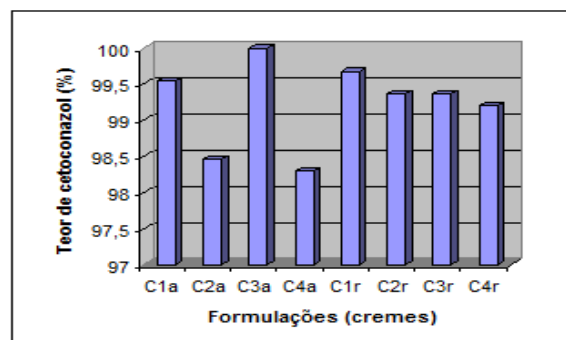
Gráfico 2 - Valores de pH inicial e após 90 dias (final) para os xampus. Formulações X1a a X5a submetidas à temperatura ambiente e formulações X1r a X5r submetidas à refrigeração



Fonte: Os autores (2013).

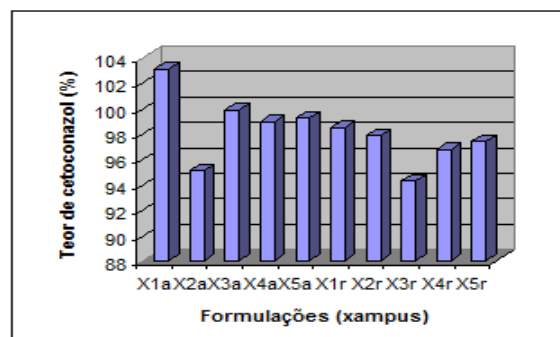
Os valores de teor de cetozonazol nos cremes e xampus após 90 dias de seu preparo encontram-se nos Gráficos 3 e 4.

Gráfico 3 - Teor dos cremes mantidos a temperatura ambiente (Ca) e sob refrigeração (Cr) após 90 dias do seu preparo



Fonte: Os autores (2013).

Gráfico 4 - Teor dos xampus mantidos a temperatura ambiente (Xa) e sob refrigeração (Xr) após 90 dias do seu preparo



Fonte: Os autores (2013).

4 DISCUSSÃO

Entre os cremes expostos à temperatura ambiente, as preparações C1, C3 e C4 continham 0,4 % de BHT e apresentaram valores de pH compreendidos entre 6,5 e 7,5, não sofrendo oxidação. O mesmo não ocorreu com o creme C2 submetido às mesmas condições, evidenciando coloração rosa devido à ausência de antioxidante em sua composição.

A importância do uso de antioxidantes em produtos contendo cetozonazol também foi evidenciada por Fujiwara et al. (2009). Esses autores preparam xampus de cetozonazol contendo 0,1 % de BHT e 0,1 % de metabissulfito de sódio, concluindo que as formulações que continham apenas o BHT como antioxidante, na concentração utilizada, apresentavam cor rosa mais rapidamente.

Sob refrigeração, as mesmas formulações de cremes permaneceram com coloração branca, inclusive a C2 e os valores de pH variaram entre 6,0 e 8,0, demonstrando que a temperatura de armazenamento do produto pode influenciar em sua estabilidade física (GUARATINI et al., 2006).

Quando submetidos à temperatura ambiente, os xampus X1, X3, X4 e X5 apresentaram coloração rosa e valores de pH entre 5,0 e 6,0. Além disso, continham 0,4 % de BHT. A ausência de EDTA em X3 e de metabissulfito de sódio em X4 não demonstrou ter influência no processo oxidativo do cetoconazol em xampus. O xampu X2 submetido à mesma condição de temperatura permaneceu branco, possivelmente por apresentar pH 7,0 e conter 0,4 % de BHT. A utilização de antioxidante em formulações contendo fármacos susceptíveis à oxidação pode retardar as alterações químicas que conduzem ao processo de degradação (AKHAVAN; LEVITT, 2008).

As preparações de xampus mantidas sob refrigeração não apresentaram modificação de coloração de branco para rosa conforme evidenciado para os xampus mantidos a temperatura ambiente. Verificou-se ainda, que o pH a partir de 7,0 exerce grande influência contra a oxidação do fármaco nas preparações de uso capilar, esse fato está concordante com os relatos da literatura (SKIBA et al., 2000). Entretanto, para manter a estabilidade da forma dermatocósmica não se pode levar em consideração o pH ácido da pele (BILLANY, 2005), pois o pH 7 é necessário à integridade do xampu que, após aplicado sobre a pele, a mesma, em curto tempo pode recuperar a acidez normal.

O teor de cetoconazol variou de 98,3 % a 99,68 % para os cremes mantidos a temperatura ambiente e sob refrigeração, mantendo-se na faixa de 94,29 % a 103,08 % para os xampus sob as mesmas condições. Os valores encontrados para os xampus estão em

conformidade com os preconizados pela Farmacopeia Brasileira 5^a. ed. (BRASIL, 2010). Apesar de não haver especificação farmacopeica para os cremes, estes também apresentaram valores compreendidos entre 90 e 110 %. Verificou-se após 90 dias de preparo das formulações que, entre os cremes, somente a C2a apresentou mudança de coloração, provavelmente devido à ausência do antioxidante em sua composição. Entre os xampus as formulações X1a, X3a, X4a e X5a apresentaram coloração rosa após 90 dias de exposição à temperatura ambiente. Sob refrigeração nenhuma das preparações farmacêuticas apresentou mudança de coloração.

É importante salientar que alterações de coloração em preparações tópicas contendo cetoconazol podem evidenciar uma redução da atividade microbiana do fármaco, comprometendo o tratamento do paciente (STAUB et al., 2007).

5 CONCLUSÃO

Constatou-se que os xampus e cremes de cetoconazol a 2 % que mantiveram valores de pH compreendidos entre 7,0 e 8,0 e na presença de 0,4 % de BHT em sua composição, independente de refrigeração, permaneceram com coloração branca, podendo-se inferir que essas características foram adequadas para evitar a alteração de coloração das preparações dermatocósmicas, prevenindo-se a oxidação do fármaco em estudo.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a equipe da Farmácia Universitária da UFJF por, gentilmente, terem cedido a matéria-prima cetoconazol para o desenvolvimento deste trabalho.

Evaluation of physical-chemical stability of Ketoconazole pharmaceutical dosage forms for topical use

ABSTRACT

Ketoconazole presents antimicrobial activity against various microorganisms, which causes superficial and systemic mycoses. Pharmaceutical dosage forms for external use may undergo oxidation process that can be observed by a color modification from white to pink. Four cream formulations and five shampoos were prepared, varying the amount of antioxidants used and the pH to evaluate their physicochemical properties. The obtained products were exposed to ambient temperature (25 °C) and cooling condition (8 °C) during 90 days. Shampoos and creams with pH values between 7.0 and 8.0 with 0.4 % of BHT as antioxidant, independent of cooling remained white.

Keywords: Ketoconazole. Creams. Spectrophotometry. Drug stability

REFERÊNCIAS

- AKHAVAN, A.; LEVITI, J. Assessing retinol stability in a hydroquinone 4%/retinol 0.3% cream in the presence of antioxidants and sunscreen under simulated-use conditions: a pilot study. **Clin. Ther.** v. 30, n. 3, p. 543-7, 2008.
- BILLANY, M. Suspensões e emulsões. In: AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** Porto Alegre: Artmed, 2005. p.341-64.
- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira.** 5ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010, 836p., v.2.
- DIAS, M. F. R. G.; QUARESMA-SANTOS, MVP; BERNARDES-FILHO, F.; AMORIN, A.G.F.; SCHECHTMAN, R.C.; AZULAY, D.R. Update on therapy for superficial mycoses: review article part I. **An. Bras. Dermatol.** v.88, n.5, p.764-774, 2013.
- DRAKE, L.A.; DINEHART, S.M.; FARMER, E.R.; GOLTZ, R.W.; GRAHAM, G.F.; HORDINSKY, M.K.; LEWIS, C.W.; PARISER, D.M.; SKOUGE, J.W.; WEBSTER, S.B.; WHITAKER, D.C.; BUTLER, B.; LOWERY, B.J. Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: Tinea corporis, tinea cruris, tinea faciei, tinea manuum, and tinea pedis. **J. Am. Acad. Dermatol.** v.34, n.2, p.282-6, 1996.
- FAHRADI, K.; MALEKI, R. A new spectrophotometric method for the determination of ketoconazole based on the oxidant reactions. **Anal. Sci.** v.17, p.867-70, 2001.
- FUJIWARA, G.M.; COSTA, C.K.; ZANIN, S.W.; MIGUEL, M.D. Avaliação de diversas formulações de xampus de cetozonazol quanto ao emprego de diferentes antioxidantes e solubilizantes. **Visão Acadêmica** (Curitiba), v.10, n.2, p.43-57, 2009.
- GUARATINI, T.; GIANETTI, M.D.; CAMPOS, P.M.B.G.M. Stability of cosmetic formulations containing esters of vitamins E and A: chemical and physical aspects. **Int. J. Pharm.** v.327, p.12-16, 2006.
- GÜRTLER, T.G.R.; DINIZ, L.M.; NICCHIO, L. Microepidemia de tinha do couro cabeludo por *Microsporum canis* em creche de Vitória - Espírito Santo (Brasil). **An. Bras. Dermatol.** v.80, n.3, p.267-72, 2005.
- MENDONÇA, C.C.; SILVA, I.C.L.; RODRIGUES, K.A.; CAMPOS, M.A.L.; MEDEIROS, M.C.M.; CASTELI, V.C.; FERRARI, M.; MUSIS, C.R.; MACHADO, S.R.P. Emulsões O/A contendo cetozonazol 2,0%: avaliação da estabilidade acelerada e estudos de liberação in vitro. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** v.30, n.1, p.35-46, 2009.
- OLIVEIRA, J.A.A.; CORTEZ, A.C.A.; BARROS, J.A.; OLIVEIRA, J.S.R.L. Micoses superficiais na cidade de Manaus, AM, entre março e novembro/2003. **An. Bras. Dermatol.** v.81, n.3, p.238-43, 2006.
- SKIBA, M.; SKIBA-LAHIANI, M.; MARCHAIS, H.; DUCLOS, R.; ARNAUD, P. Stability assesment of ketoconazole in aqueous formulations. **Int. J. Pharm.** v.198, p.1-6, 2000.
- SILVEIRA-GOMES, F.; OLIVEIRA, E.F.; NEPOMUCENO, L.B.; PIMENTEL, R.F.; MARQUES-DA-SILVA, S.H.; MESQUITA-DA-COSTA, M. Dermatophytosis diagnosed at the Evandro Chagas Institute, Pará, Brazil. **Braz. J. Microbiol.** v.44, n.2, p.443-446, 2013.
- STAUB, I.; CRUZ, A.S.; PINTO, T.J.A.; SCHAPOVAL, E.E.E.; BERGOLD, A.M. Determinação da segurança biológica do xampu de cetozonazol: teste de irritação ocular e avaliação do potencial de citotoxicidade in vitro. **Braz. J. Pharm. Sci.** v.43, n.2, p.301-307, 2007.
- SWEETMAN, S.C. Martindale: The complete Drug Reference. 35. Ed. London: Pharmaceutical Press, 2007, 485-87. **United States Pharmacopeia** 30.ed. Rockville, United States Pharmacopeial Convention, 2007, p.2438.

Enviado em //

Aprovado em //