

AVALIAÇÃO DA INTEGRIDADE DA FÓRMULA DO XAMPU DE CETOCONAZOL

Inara Staub¹

Andrea Inês Horn Adams²

Ana Maria Bergold³

Pedro Eduardo Fröhlich⁴

1. Acadêmica do curso de Farmácia da UFRGS.

2. Professora de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFRGS.

3. Professora titular de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFRGS.

4. Professor adjunto de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFRGS. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Farmácia. Departamento de Produção de Matéria-prima.

RESUMO:

O cetoconazol é um antifúngico que tem ações sistêmica e tópica, podendo ser incorporado em diversas formas farmacêuticas. Um problema encontrado na manipulação do xampu de cetoconazol é que a fórmula adquire coloração rósea muito rapidamente. Devido a esse fato, o presente trabalho visa a avaliar a integridade da fórmula do xampu de cetoconazol, verificando a presença ou não de produtos de degradação. Foram analisadas duas fórmulas do xampu de cetoconazol a 2%; uma com pH 7,0 e outra com pH 5,5. Em ambas, foi utilizado ácido clorídrico como agente solubilizante. As fórmulas foram deixadas em repouso ou agitadas, periodicamente. O intervalo de análise foi estabelecido, levando-se em consideração o prazo de validade do produto comercializado nas farmácias de manipulação. O teor de cetoconazol foi determinado por CLAE. Os resultados indicaram que não ocorre degradação do cetoconazol contido nas fórmulas, apesar da coloração rósea intensa em pH 5,5.

INTRODUÇÃO:

A produção de medicamentos de alta qualidade e a conservação dessa qualidade, durante todo o processo de comercialização, interessam tanto aos fabricantes, quanto aos consumidores. Para tanto, a avaliação da integridade dos medicamentos e matérias-primas é de fundamental importância.

As farmácias de manipulação produzem muitos medicamentos de interesse dermatológico, principalmente os de ação tópica, incorporados em diversas formas farmacêuticas cujos efeitos cutâneos dependem do modo e forma de como a medicação está formulada.

O cetoconazol (figura 1), um derivado imidazólico, é um antifúngico que tem ação sistêmica e tópica.

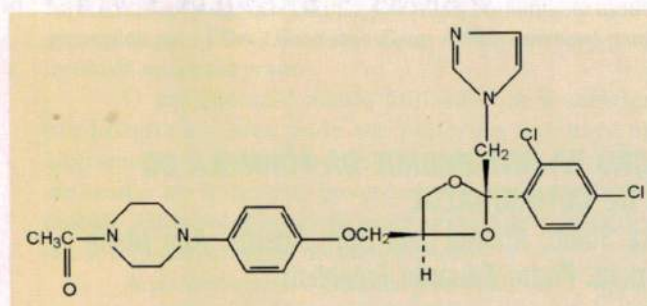


Figura 1- Estrutura química do cetoconazol

O principal efeito dos imidazóis sobre os fungos é a inibição da esterol 14 α -desmetilase, um sistema enzimático microsossomal dependente do citocromo P450. Portanto, os imidazóis prejudicam a biossíntese do ergosterol na membrana citoplasmática e conduzem a um acúmulo de 14 α -metilesteróis. Esses metilesteróis podem desagregar o arranjo compacto das cadeias acíclicas dos fosfolipídios e prejudicar as funções de determinados sistemas enzimáticos ligados à membrana, como a ATPase e enzimas do sistema do transporte de elétrons, inibindo, conseqüentemente, o crescimento dos fungos.²

O cetoconazol tem atividade contra a blastomicose, a histoplasmose, a coccidioidomicose, a tinea versicolor e a candidíase.⁵

A dermatite seborréica é uma dermatose crônica que se localiza preferentemente em áreas onde há maior número de glândulas sebáceas. A causa é desconhecida, parecendo ser basicamente originária de uma disfunção sebácea constitucional, que é o chamado estado seborréico. A pitíriase é uma dermatose caracterizada por uma descamação difusa e freqüentemente pruriginosa, determinada pela *Malassezia furfur* ou *Pityrosporum ovale*.¹

O tratamento tópico com cetoconazol pode ser feito, na forma de creme e xampu. Na forma de xampu, utiliza-se uma concentração de 2%, que é eficaz no tratamento da dermatite seborréica e da pitíriase versicolor. Após a preparação do xampu de cetoconazol,

nazol, a fórmula adquire uma coloração rósea muito rapidamente.

OBJETIVO:

Avaliar a integridade da fórmula do xampu cetozonazol a 2 %, verificando-se a influência do pH e da agitação, uma vez que na literatura não foram encontrados dados que expliquem a coloração formada, após a preparação do xampu.

METODOLOGIA:

Preparação das amostras:

Foram preparadas duas formulações de xampu de cetozonazol a 2 %, uma com pH 7,0 e outra com pH 5,5. O cetozonazol foi solubilizado em ácido clorídrico 1N, e, depois, adicionou-se o xampu base. O pH 7,0 foi ajustado com solução de hidróxido de sódio a 25%. As formulações foram acondicionadas em frascos plásticos opacos, sendo que duas amostras (pH 5,5 e 7,0) permaneceram em repouso, durante todo o intervalo de análise, duas amostras (pH 5,5 e 7,0) foram agitadas somente antes de cada análise e uma fórmula (pH 7,0) foi agitada de dois em dois dias. Todas foram mantidas em temperatura ambiente.

O intervalo das análises foi estabelecido, levando-se em consideração o prazo de validade do produto comercializado nas farmácias de manipulação. A análise foi feita por um período de 58 dias.

Avaliou-se o teor de cetozonazol nas formulações nos dias zero, sete, quatorze e cinquenta e oito dias. O método utilizado para o doseamento foi a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), fundamentando-se no trabalho realizado por KEDOR-HACKMANN e colaboradores⁴ e na monografia oficial da USP 24.⁷

PROCEDIMENTO:

Pesou-se em torno de 0,5 g de xampu (equivalente a 10 mg de cetozonazol) e, em seguida, fez-se correções necessárias, levando-se em consideração a densidade do xampu, e transferiu-se para balão volumétrico de 25,0 mL, completando-se o volume com a fase móvel (monoisopropilamina-metanol 1:500 / acetato de amônia 1:200 (7:3)), até obter concentração final de 400 µg/mL.

A determinação do teor de cetozonazol nas amostras foi feita em cromatógrafo líquido Shimadzu (bomba LC-10AD, detector UV-Vis SPD-10AV), seguindo os seguintes parâmetros: fluxo 1 mL/min, detector UV em λ de 225 nm, coluna LICHROSPHER® 100 RP-8 5 µm (125 mm x 4 mm). Cada amostra foi analisada em duplicata, sendo que o valor da área obtida representa a média de duas injeções.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

O xampu de cetozonazol apresentou coloração amarela opaca, no dia de sua preparação. Quando deixada em repouso por um dia, a fórmula com pH 5,5 apresentou coloração rósea. Já a fórmula com pH 7,0, somente a partir do segundo dia, começou a desenvolver cor. Todavia, menos intensamente que a fórmula em pH 5,5. Mesmo após 58 dias, a fórmula mantinha-se apenas levemente rósea. A literatura recomenda apenas conservar a matéria-prima em recipientes bem fechados⁷ e ao abrigo da luz⁶, sem qualquer referência a cuidados em relação à fórmula.

Após análise dos cromatogramas (Fig. 2), não foi possível detectar a presença de produtos de degradação em nenhuma das formulações. Os picos observados nos tempos 2 e 6,5 min. no cromatograma da amostra (2) são atribuídos aos constituintes da fórmula.

Em trabalho anterior (Hepp, 1999), tentou-se fazer a determinação do fármaco no xampu, através de espectrofotometria na região do ultravioleta, detectando-se alteração no espectro, a partir do 15º dia, o que fazia pressupor alteração na fórmula.

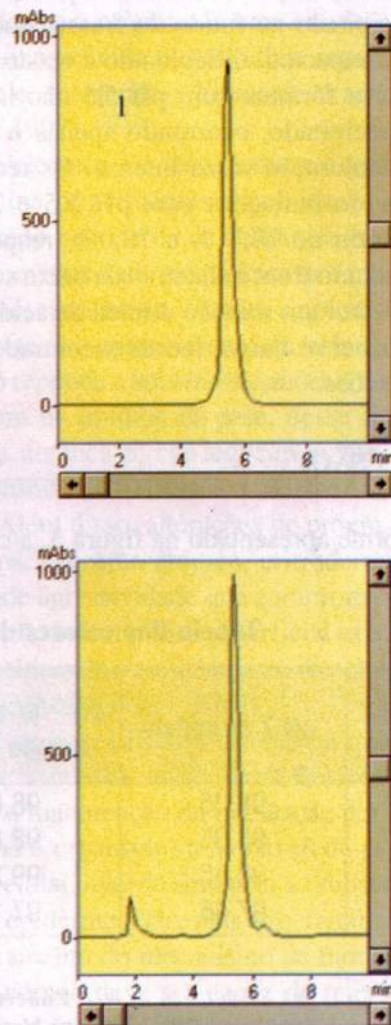


Figura 2- Cromatogramas de cetozonazol padrão (1) e amostra (2).

Os teores de cetoconazol encontrados nas formulações, no intervalo de análise estabelecido, estão apresentados na figura 3.

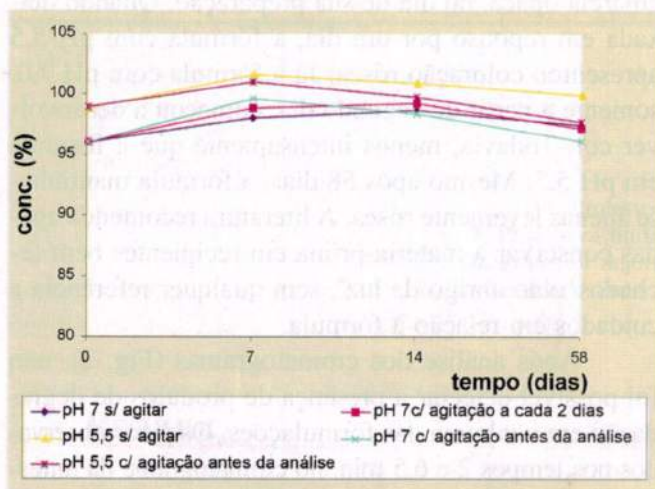


Figura 3 – Teores de cetoconazol encontrados nas formulações no intervalo de análise estabelecido.

É importante ressaltar que, em estudos preliminares, foi feita análise da mesma fórmula, utilizando como agente solubilizante o ácido cítrico. Constatou-se que a fórmula com pH 7,0, desde o primeiro dia, apresentou precipitado no fundo do frasco, que, após algum tempo, compactou, dificultando a ressuspensão das partículas. Na fórmula com pH 5,5 não houve a formação de precipitado, ocorrendo apenas o desenvolvimento de coloração rósea intensa. Os teores de cetoconazol nas formulações com pH 5,5 e 7,0, no tempo zero, foram de 78,7 % e 70,0%, respectivamente. Este resultado é um indicativo da baixa solubilidade do cetoconazol em solução diluída de ácido cítrico, a qual se atribui os baixos teores encontrados com aquelas formulações.

CONCLUSÃO:

- Conforme apresentado na figura 3, a concen-

tração da substância ativa permaneceu constante, durante todo intervalo de análise.

- Não há evidências de que a agitação, na fórmula com ácido clorídrico, seja necessária, pois em nenhuma das formulações testadas houve a formação de precipitado no fundo do frasco, o que indica que o ácido clorídrico é um bom agente solubilizante para o cetoconazol.
- O baixo teor de cetoconazol, obtido no dia zero, na fórmula com ácido cítrico é um indicativo da baixa solubilidade da substância ativa em solução diluída de ácido cítrico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- FONSECA, A; PRISTA, L. N. Manual da Terapêutica Dermatológica e Cosmética. 1 ed. São Paulo: Roca, 1984.
- HARDMAN, J. G; LIMBIRD, L. E. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 9 ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill Interamericana, 1996.
- HEPP, K. Estabilidade do cetoconazol em xampus. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, 1999. Trabalho de Conclusão da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia.
- KEDOR-HACKMANN, E.R.M; NERY, M.F.M; SANTORO, M.I.R.M. Determination of ketoconazole in Pharmaceutical Preparations by Ultraviolet Spectrophotometry and HPLC. Analytical Letters, v.27, p. 363-376, 1994.
- KOROLKOVAS, A. Dicionário Terapêutico Guanabara, 1998/1999 Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
- REYNOLDS, E. F. Martindale-The Extra Pharmacopeia. 31 ed. London: Pharmaceutical Press, 1996.
- THE UNITED States Pharmacopeia. 24 ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 1999.

Tabela dos valores do gráfico (Conc x tempo) (figura 3).

Dias	pH 7 s/ agitar	pH 7 c/ agitação a cada 2 dias	pH 5,5 s/ agitar	pH 7 c/ agitação antes da análise	pH 5,5 c/ agitação antes da análise
0	96,05	96,05	98,9	96,05	98,92
7	98,05	98,84	101,66	99,7	101,05
14	98,65	99,25	100,9	98,4	99,75
58	97,46	97,14	99,98	96,12	97,73

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Ana Maria Bergold - <bergold@farmacia.ufrgs.br>
 Prof. Dr. Pedro Eduardo Fröhlich - <pedroef@farmacia.ufrgs.br>
 Faculdade de Farmácia – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
 Av. Ipiranga, 2752 sala 703.