

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS

**COMPORTAMENTO MOLECULAR DA HIDROQUINONA EM
PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS**

TACIANA FRIZON

Goiânia – GO
2010

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS

**COMPORTAMENTO MOLECULAR DA HIDROQUINONA EM
PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS**

TACIANA FRIZON

Exame de qualificação apresentado ao **Programa de Pós-Graduação Profissional em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica**, oferecido numa associação entre a Pontifícia Universidade Católica de Goiás, a Universidade Estadual de Goiás e o Centro Universitário de Anápolis, para obtenção de título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Hamilton B. Napolitano
Co-orientador: Prof. MSc. Edilson Pinheiro Peixoto

Goiânia – GO
2010

F921c Taciana Frizon.
Comportamento molecular da hidroquinona em
preparações farmacêuticas / Taciana Frizon. – 2010.
xiii, 36 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica
de Goiás, Universidade Estadual de Goiás, Centro
Universitário de Anápolis, 2010.

“Orientador: Prof. Dr. Hamilton B. Napolitano”.

“Co-orientador: Prof. MSc. Edilson Pinheiro Peixoto”.

1. Hidroquinona – estabilidade – hiperpigmentação
cutânea. 2. Dermatologia – hiperpigmentação cutânea –
hidroquinona. I. Título.

CDU: 615.012:547.565.2(043.3)



UNIVERSIDADE
Católica
DE GOIÁS

PRÓ-REITORIA DE
PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
Av. Universitária, 1069 - Setor Universitário
Caixa Postal 86 - CEP 74605-010
Goiânia - Goiás - Brasil
Fone: (62) 3946.1071 - Fax: (62) 3946.1071
www.ucg.br - prope@ucg.br

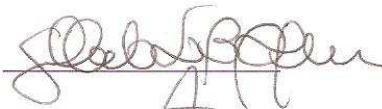
DISSERTAÇÃO DO MESTRADO PROFISSIONAL EM GESTÃO,
PESQUISA E DESENVOLVIMENTO EM TECNOLOGIA
FARMACÊUTICA

DEFENDIDA PELA MESTRANDA TACIANA FRIZON, EM 19 DE
MARÇO DE 2010, CONSIDERADA APROVADA PELA
BANCA EXAMINADORA.

1) Dr. Hamilton Barbosa Napolitano /UEG (Presidente)



2) Dr. Gilberto Lúcio Benedito de Aquino /UEG (Membro Interno)



3) Dr. Heibbe Cristhian Benedito de Oliveira /UNB (Membro Externo)



DEDICATÓRIA

À Deus que sempre iluminou minha vida guiou meus caminhos e me deu força, coragem e determinação para lutar pelos meus sonhos e jamais desistir diante das adversidades.

Ao meu esposo Marcelo, aos meus filhos Gustavo e Henrique, e aos meus pais Danilo e Lucilia, pelo incentivo e apoio em todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À **Deus**, pois sem Ele este momento não seria possível. Ele guia meus passos a cada dia de minha vida, dando-me coerência e determinação para não desistir diante das adversidades.

Ao meu orientador Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano e co-orientador Prof. MSc. Edilson Pinheiro Peixoto, exemplos de seriedade, competência, dedicação, excelência e simplicidade, seus princípios e caráter simbolizam os verdadeiros mestres. Sua atenção, disposição e ensinamentos permitiram a concretização desse trabalho.

Aos professores da banca examinadora, por aceitarem o convite para avaliar esta dissertação. Me sinto honrada.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente, participaram comigo da realização deste sonho de vida, vibrando por cada conquista.

Aquele que cria não fica esperando uma oportunidade, culpando as circunstâncias, o destino ou os deuses. Ele agarra as oportunidades, ou as cria com a varinha mágica de sua vontade, de seu esforço e de seu discernimento inquiridor.

Paramahansa Yogananda

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS.....	x
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. CONSIDERAÇÕES SOBRE A PELE.....	3
2.1. ESTRUTURA.....	3
2.2. FUNÇÃO.....	4
2.3. PROCESSO MELANOGÊNICO.....	4
2.4. HIPERPIGMENTAÇÃO CUTÂNEA.....	5
2.4.1. Hiper Cromias Hereditária.....	6
2.4.1.1. Efélides (Sardas).....	6
2.4.1.2. Lentiginose (Lentigo).....	6
2.4.2. Hiper Cromias Adquiridas.....	7
2.4.2.1. Melasma.....	7
2.4.2.2. Melanose Actínica.....	7
2.4.2.3. Melanodermias Tóxicas.....	7
2.4.2.4. Hiper Cromias Medicamentosas.....	8
2.4.2.5. Fitofotodermatoses.....	8

2.4.2.6. Nevos Melanocíticos Comuns.....	8
3. AGENTES DESPIGMENTANTES.....	9
3.1. ÁCIDO AZELÁICO.....	9
3.2. ÁCIDO FÍTICO.....	9
3.3. ÁCIDO ASCÓRBICO.....	10
3.4. ÁCIDO KÓJICO.....	10
3.5. TRETINOÍNA.....	11
3.6. ÁCIDO GLICÓLICO.....	12
3.7. HIDROQUINONA.....	13
4. PROPRIEDADES DA HIDROQUINONA.....	14
4.1. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS.....	14
4.2. PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS.....	15
4.3. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS.....	15
4.4. TOXICOLOGIA.....	16
4.5. SÍNTESE DA HIDROQUINONA.....	17
4.6. MÉTODOS DE DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DA HIDROQUINONA.....	19
4.7. FARMACOTÉCNICA DA HIDROQUINONA.....	20
4.7.1. Sistemas de Liberação de Fármacos Sobre a Pele.....	20
4.7.2. Formas Farmacêuticas.....	20
4.7.3. Preparações Semi-Sólidas.....	21
4.7.4. Incompatibilidades em fomulações contendo Hidroquinona.....	22

LISTA DE FIGURAS

4.7.5. Estabilidade da Hidroquinona.....	22
4.8. COMPORTAMENTO MOLECULAR DA HIDROQUINONA.....	25
4.8.1 Sistema Cristalino Molecular.....	25
4.8.2 Estrutura cristalográfica da Hidroquinona.....	27
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
APÊNDICE 01	A1
APÊNDICE 02	A3

Figura 1. Ilustração da fórmula estrutural do ácido azeláico.....	9
Figura 2. Ilustração da fórmula estrutural do ácido fítico.....	10
Figura 3. Ilustração da fórmula estrutural do ácido ascórbico.....	10
Figura 4. Ilustração da fórmula estrutural do ácido kójico.....	11
Figura 5. Ilustração da fórmula estrutural da tretinoína.....	12
,Figura 6. Ilustração da fórmula estrutural do ácido glicólico.....	13
Figura 7. Ilustração da fórmula estrutural da hidroquinona.....	13
Figura 8. Cristais de hidroquinona.....	14
Figura 9. Síntese da Hidroquinona.....	18
Figura 10. Descarboxilação oxidativa do ácido quínico e subsequente desidratação do intermediário 3 (R), 5 (R)-trihidroxíciclohexanona(1).....	19
Figura 11. Dimerização da hidroquinona.....	28
Figura 12. Empacotamento da forma Monoclínica ilustrando a dimerização e o empacotamento.....	28
Figura 13. Empacotamento da forma Trigonal ilustrando a dimerização e o empacotamento.....	29
Figura 13. Empacotamento da forma Hexagonal ilustrando a dimerização e o empacotamento.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS

UVA	- Ultravioleta do tipo A
UVB	- Ultravioleta do tipo B
pH	- Potencial hidrogeniônico
HQ	- Hidroquinona
UV	- Ultravioleta
pKa	- Constante de dissociação ácida
AHAs	- Alfa-hidroxiácidos
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CIF	- <i>Crystallographic Information File</i>
CCDC	- <i>Cambridge Crystallographic Data Base</i>
DNA	- Ácido desoxirribonucléico
BHT	- Hidroxibutiltolueno
EDTA	- Ácido etilenodiamino tetra-acético
Qs	- Quantidade suficiente
USP	- Farmacopéia Americana
IUPAC	- <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
BQ	- Benzoquinona
HPLC	- Cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa
HT	- Antipollon HT Silicato de alumínio sintético finamente granuado
DPV	- Voltametria de pulso diferencial
ROS	- Espécies reativas de oxigênio

RESUMO

Há várias alterações patológicas da coloração da pele que estão classificadas em hiperpigmentação hereditárias e adquiridas. Os medicamentos despigmentantes mais utilizados no tratamento da hiperpigmentação cutânea são: ácido azelaico, ácido fítico, ácido ascórbico, ácido kójico, tretinoína, ácido glicólico e hidroquinona. No entanto, a hidroquinona é mais utilizada em formulações magistrais, principalmente, na manipulação de cremes e, portanto, merece destaque. O presente trabalho teve por objetivo analisar o comportamento molecular da hidroquinona. O seu uso constante na dermatologia e em farmácias magistrais justifica os estudos que possam avaliar aspectos de sua manipulação, os principais tipos de hiperpigmentação cutânea e, abordar questões sobre as propriedades físico-química desse fármaco, e o aumento da estabilidade de três para seis meses em farmácia magistral, a composição, o envase, a conservação e o uso adequado da hidroquinona pelos pacientes. Sua concentração usual em preparações magistrais pode atingir até 10% utilizando como veículo diversas bases, inclusive solução hidroalcoólica. A utilização de uma base como o alcoocetoestearílico e um emulsionante não iônico como o polissorbato, o uso de embalagens opacas, pH definido entre 6,0 a 6,5, evitar a presença de oxigênio, utilizar água com alto grau de pureza, sem metais e o uso do antioxidantes metabissulfito de sódio, vão retardar o processo oxidativo e ampliar o prazo de validade para seis meses.

Palavras-chaves: *hidroquinona, hiperpigmentação cutânea, estabilidade da hidroquinona.*

ABSTRACT

There are many pathological changes of skin color classified into hereditary and acquired hyper-pigmentation. The depigmentant drugs mostly used in the treatment of skin hyper-pigmentation are zelaic acid, phytic acid, ascorbic acid, kojic acid, tretinoin and hydroquinone. However, hydroquinone is mainly used in masterful formulations; primarily in the handling of creams, therefore, it deserves special attention. This study had the objective of analyzing the molecular behavior of hydroquinone. The constant use of hydroquinone in dermatology and compounding pharmacies justify the studies that may evaluate the aspects of its' manipulation, the main types of skin hyper-pigmentation, and the addressing questions about the physical chemistry of the drug, increased stability for about three to six months in compounding pharmacies, the composition, the filling, the conservation and proper use of hydroquinone by the patients. Usually hydroquinone concentration used in preparations can reach up to 10% and as a vehicle several basis are used, including hydro-alcoholic solution. The use of a base such as cetostearyl alcohol and an emulsifier non-ionic as the polysorbate, the use of opaque labels, pH defined between 6,0 and 6,5, avoid the presence of oxygen, use water with high level of purity, metal less and use of antioxidants sodium metabisulfite, will slow the oxidatation process and extend the validation date for six months.

Keywords: *hydroquinone; skin hyperpigmentation; hydroquinone stability.*

1. INTRODUÇÃO

A hidroquinona, composto de natureza fenólica, tem sido durante os últimos cinquenta anos o padrão de referência, dentre as substâncias atualmente disponíveis utilizadas em terapia tópica com atividade anti-tirosinásica. O processo pelo qual se forma a melanina, conhecido como melanogênese, é influenciado tanto por fatores endógenos – como genéticos, endócrinos e enzimáticos, quanto exógenos – como exposição às radiações UVA e UVB, exposição calorífica, ação medicamentosa ou traumática pós-inflamatória. As discromias surgem quando aparecem alterações patológicas na cor da pele, resultando aumento ou diminuição da sua intensidade. Na maioria dos casos está associada a uma alteração na distribuição de melanina ou ao aparecimento de um pigmento anormal (VASCONCELOS, 2009).

A hidroquinona é utilizada industrialmente como agente redutor, antioxidante, inibidor de polimerização e intermediário de síntese de outras substâncias. Também utilizada para clareamento da pele, é encontrada naturalmente em vegetais, frutas, café, chá, cerveja e vinho (DE CAPRIO, 1999). Pode ser encontrada em diferentes formulações farmacêuticas nas formas de solução, cremes e géis, estabilizada com antioxidante. Produtos industrializados à base de hidroquinona possuem validade em torno de dois anos, e os produtos magistrais em torno de um a três meses, podendo ser prolongado para até seis meses, desde que utilizando embalagens, bases e antioxidantes, que garantem sua estabilidade.

Nas farmácias magistrais, a hidroquinona é utilizada em concentrações de até 10% (m/v) e é muitas vezes associada a substâncias que nem sempre são compatíveis, como por exemplo, bioativos de origem protéica como o colágeno, complexantes insolúveis tais como o antipollon HT – um silicato de alumínio sintético finamente granulado, e agentes oxidantes ou redutores como o ácido ascórbico em alta concentração, que contribuem para a diminuição do prazo de validade do produto (BOLDRINI, 2005).

A estabilidade de um produto contendo hidroquinona como componente principal pode ser acompanhada visualmente pelo escurecimento do produto. Se as alterações físicas do veículo não forem perceptíveis e, se não houver odor repugnante, normalmente o cliente usará o produto até que se escureça. O escurecimento é diretamente proporcional à extensão da reação de oxidação da hidroquinona à benzoquinona (CONNORS *et al.*, 1986; ENGASSER & MAIBACH, 1981). O uso de um recurso farmacotécnico adequado pode retardar o processo de oxidação e, desse modo, reduzir a

extensão em que esse escurecimento ocorre. Geralmente, utiliza-se uma combinação de antioxidantes e quelantes, veiculados com a hidroquinona e mantidos em pH e acondicionamentos adequados (MASUDA *et al.*, 1996). É necessário, porém, promover a estabilização da hidroquinona, e, ao mesmo tempo, limitar o uso dos antioxidantes, porque podem causar irritação e forte odor, provocando a repulsa do usuário ao produto.

Esse trabalho explana as preparações farmacêuticas mais utilizadas à base de hidroquinona, bem como as associações com os antioxidantes habitualmente utilizados, evidenciando os cuidados necessários de preparação, acondicionamento desse produto e uso adequado da HQ. Adicionalmente, a estabilidade é discutida à luz da estrutura cristalográfica. Além disso, esse estudo propõe medidas necessárias para prolongar a validade da HQ até seis meses na farmácia magistral.

2. CONSIDERAÇÕES SOBRE A PELE

2.1. ESTRUTURA

A estrutura da pele está organizada em três camadas: a *epiderme*, a *derme* e a *hipoderme*. A camada da superfície, a epiderme, está exposta ao ambiente e constitui-se de epitélio pavimentoso estratificado, com células bastante coesas, aderidas uma as outras, formando arranjos celulares contínuos. A epiderme se divide em cinco subcamadas de acordo com o grau de profundidade: extrato córneo, sendo a camada externa; extrato lúcido; extrato granuloso; extrato espinhoso; e o extrato basal, classificada como a mais profunda. Esta é constituída de células basais que por meio de divisões mitóticas, formam as outras subcamadas da epiderme, através de “empurrões” para a superfície. Neste mecanismo de amadurecimento, as células sofrem modificações estruturais, aumentando o tamanho e tornando-se achatadas e queratinizadas. Na superfície da pele, as células serão descamadas ao findar o ciclo de quatro semanas (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1985).

Azulay e Azulay (1999a), mostraram que a epiderme de uma pessoa adulta saudável é constituída de três tipos básicos de células, os queratinócitos, os melanócitos e as células de Langherans. Os queratinócitos, conhecidos por células escamosas, produzem queratina que são filamentos de proteínas complexos, constituindo a camada córnea que é o extrato superficial e estão presente na estrutura das unhas, pêlos e cabelos. No caso das células de Langherans, apresentam função de induzir rejeição ao enxerto, e também, atuam na sensibilização e na imunovigilância. Os melanócitos são células responsáveis pela pigmentação da epiderme, pois produzem melanina, pelo processo de biosíntese chamado melanogênese. Essas células são encontradas na oitava semana de gestação de um feto e se originam da crista neural (ARNOLD, ODOM & JAMES, 1994).

A camada intermediária da pele, chamada de derme, localizada entre a epiderme e a hipoderme, é formada por tecido conjuntivo denso, constituída de fibroblastos que produzem fibras colágenas, fibras elásticas e substância amorfa. Outras estruturas são encontradas, por exemplo, os anexos cutâneos, como pêlos, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas, além de vasos, nervos e músculos eretores dos pêlos (KEDE & SABATOVICH, 2003). Abaixo da derme, localiza-se a hipoderme, que é uma camada de tecido conjuntivo frouxo unido, em alguns casos, a camadas de tecido adiposo. Entretanto,

alguns autores não consideram a hipoderme como parte estrutural da pele. Ela tem a função de apoiar e unir a pele ao resto do corpo. (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1985).

2.2. FUNÇÃO

A pele é o maior órgão humano, com superfície de aproximadamente 2 m² e peso equivalente a 16% do peso corporal total, revestindo toda a superfície protegendo-o. Este envoltório possui inúmeras funções de relação com o meio externo, sendo a principal, manutenção do equilíbrio com o meio exterior, impedindo a perda de água, calor ou proteínas do organismo, promovendo a termorregulação, através de mecanismos comandados pelo sistema nervoso autônomo por meio de processo que envolve a vasoconstricção, vasodilatação e pelas glândulas sudoríparas. Estas secretam água e eletrólitos, no intuito de eliminar o calor do organismo para o exterior (KEDE & SABATOVICH, 2003). A função protetora, umas das principais funções exercidas pela pele, atua como barreira protetora contra agressões externas de agentes químicos e biológicos, ou mesmo, resistência a agentes mecânicos, ou seja, protege contra as agressões dos raios ultravioletas (UV), manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico, do pH ácido (5,4 – 5,6) da camada córnea e promove proteção imunológica (AZULAY & AZULAY, 1999a).

Elementos secretados pela pele exercem funções definidas e em harmonia, como, a queratina, a melanina, o sebo e o suor. A percepção ocorre através de elementos nervosos presentes na camada da derme, importantes no processo de defesa por permitir ao ser humano o reconhecimento de sensações como calor, frio, dor e tato. Por último, a pele possui a função de sintetizar hormônios, como a testosterona, e também de metabolizar progesterona, o estrógeno e o glicocorticóide. Além disso, atua na produção e ativação da vitamina D₃ após a irradiação dos raios solares sobre a pele (AZULAY & AZULAY, 1999b).

2.3. PROCESSO MELANOGÊNICO

O processo melanogênico forma a cor da pele, sendo constituído pela interação de várias substâncias cromóforas presentes na epiderme e derme, destacando-se a melanina. Além deste, há substâncias presentes nos pequenos vasos da derme, por

exemplo, a oxihemoglobina com coloração vermelha brilhante, a hemoglobina reduzida com cor vermelho azulada e a bilirrubina com coloração amarela. Na epiderme encontra-se a eumelanina de cor marrom escuro, a feomelanina, amarelo ou vermelho escuro, e o carotenóide apresentando coloração amarelada (PETIT & PIERARD, 2003; YOON *et al.*, 2003). Classifica-se esse carotenóide em β -carotenóide (precursor da vitamina A) e a quantidade de pigmento varia de acordo com a conversão de β -caroteno nessa vitamina A (GUYTON, 1984).

O complexo de biopolímeros pigmentados mais importante na formação da cor da pele são as melaninas, que são produzidas em células altamente especializadas conhecidas como melanócitos. Estes são encontrados na lâmina basal da epiderme, nos folículos e com menos frequência, na derme (AHN *et al.*, 2003). Os melanócitos são células dendríticas que na epiderme agem em conjunto com queratinócitos, formando uma unidade funcional denominada Unidade Epidermo-Melânica (UEM), e interagem na produção e distribuição de melanina humana durante o processo de pigmentação (AHN *et al.*, 2003). Além dos queratinócitos, os melanócitos podem agir em conjunto com as células de Langerhans e os fibroblastos (YOON *et al.*, 2003).

Os melanócitos não variam em função da raça, portanto, as diferenças raciais de pigmentação não se devem ao número, mas à capacidade funcional dos melanócitos. A quantidade de melanócitos vai variar em função da localização e podem ser encontrados no aparelho ocular, na retina, no ouvido, no sistema nervoso central, nas leptomeninges, nas mucosas e nos pêlos (SAMPAIO & RIVITTI, 1998a).

2.4. HIPERPIGMENTAÇÃO CUTÂNEA

Hiperpigmentação cutânea são alterações patológicas da coloração da pele que deixam marcas ou máculas mais escuras (hipercromias), causadas pelo aumento da melanina (melanodermias) e estão relacionados aos fatores genéticos e ambientais (PETIT & PIERARD, 2003). Outros pigmentos endógenos (bilirrubina, alcaptona, derivados hemoglobínicos) e exógenos (cloroquina, tetraciclínas, clofazimina, ouro e outros), podem produzir discromias, que são manchas escuras ou claras na pele (AZULAY & AZULAY, 1999b; SAMPAIO & RIVITTI, 1998b).

Azulay e Azulay (1999b) afirmam que a hiperpigmentação está classificada em hiperchromia hereditária e adquirida. As síndromes hiperchromicas hereditárias mais

importantes são as efélides e lentiginoses. Entre as hiperpigmentações adquiridas mais comuns estão a melnose actínica, o melasma, as hiperpigmentações medicamentosas, as melanodermias tóxicas, os *nevi* melanocíticos comuns e as fitofotodermatoses.

2.4.1. Hiperpigmentações hereditária

2.4.1.1. Efélides (sardas)

As sardas ou efélides são pequenas máculas vermelhas ou marrom-claras que são promovidas pela exposição ao sol e desaparecem durante os meses de inverno. Elas normalmente são confinadas à face, aos braços e ao dorso. Tornam-se mais pigmentadas após exposição solar e, em contraste com os lentigos, se caracterizam por manchas hiperpigmentadas pequenas (1-2mm de diâmetro), de limites bem nítidos (SAMPAIO & RIVITTI 2001).

2.4.1.2. Lentiginose (lentigo)

As lentiginoses são consequência de um aumento da melanina na epiderme e elevação do número de melanócitos, sendo que normalmente não se alteram após exposição solar, ao contrário das efélides. Segundo Sampaio & Rivitti (2001), há diversas formas clínicas de apresentação dos lentigos, dentre elas:

- a) lentigo solar, popularmente chamado de senil, que surge no adulto, quarta década em diante, em áreas expostas à luz solar como dorso de mãos, antebraço e face;
- b) lentigo simples, que surge entre os 2 e 5 anos de idade, com localização em áreas expostas ou não à irradiação actínica;
- c) nevo lentiginoso salpicado ou *nevus spilus* - caracteriza-se por mácula de alguns centímetros de diâmetro, marrom-clara, com numerosos pontos mais escuros salpicados na superfície. Ocasionalmente, associa-se a nevo melanocítico;
- d) lentiginose múltipla - existem várias formas de apresentação. Na lentiginose profusa, têm-se incontáveis máculas pigmentadas, pequenas e arredondadas por toda a superfície cutânea, poupando mucosas. Pode estar presente ou não ao nascimento.

2.4.2. Hiperchromias adquiridas

2.4.2.1. Melasma

O melasma é uma hiperpigmentação de coloração marrom, simétrica e adquirida, envolvendo a face e o pescoço de mulheres geneticamente predispostas (HABIF, 2005). Na face, pode ocorrer na região frontal, temporal, malar, supralabial, dorso nasal e mandibular. É considerada uma fotodermatose porque o Sol é o fator desencadeante e agravante. A história familiar é positiva na maioria dos casos. Pode surgir na gravidez, cloasma gravídico, ou com o uso de hormônios exógenos, pílulas anticoncepcionais e terapias de reposição. Predomina no sexo feminino, ocorrendo com menos frequência no sexo masculino. O tratamento baseia-se na foto proteção e na utilização de agentes despigmentantes (CUCÉ & FESTA NETO, 1990).

2.4.2.2. Melanose actínica

A melanose actínica pode variar na cor, desde o amarelo até marrom escuro, resultante de uma proliferação dos melanócitos devido à exposição solar crônica. Esta dermatose apresenta máculas de até 1,5 cm de diâmetro, e acomete mais frequentemente os caucasianos, na faixa etária dos 40 anos, ou antes, em regiões de clima mais quente. Localizam-se no dorso dos punhos, antebraço e face. A superfície pode ser rugosa, quando há associação com queratose actínica. É comumente chamada de lentigo senil ou solar, porém sem ter nenhuma relação etiopatogenética com o lentigo (SAMPAIO & RIVITTI, 1998).

2.4.2.3. Melanodermias tóxicas

O quadro clínico inicial das melanodermias tóxicas é de eritema com descamação, surgindo posteriormente a hiperchromia reticulada. Ocorrem por foto toxicidade por raios UVA induzidas pela utilização de perfumes, colônias, loções pós-barba ou lenços refrescantes que contenham derivados de petróleo. Com a retirada do agente contactante há melhora do quadro, entretanto, dependendo da quantidade de melanina que extravasou para a derme (incontinência pigmentar), pode ocorrer pigmentação permanente (SAMPAIO & RIVITTI, 1998).

2.4.2.4. Hiperchromias medicamentosas

A hiperchromia medicamentosa, conhecida também como hiperchromia residual, se deve a processos inflamatórios, que ao final, deixam manchas hipercrômicas. Podem ser causados por uma série de fármacos, como: clofazimina, clorpromazina, citostáticos, arsênico, prata, ouro, hidantoína, contraceptivos orais, entre outros. São mais intensas e duradouras em pessoas de pele mais escura e tendem a desaparecer espontaneamente (AZULAY & AZULAY, 1999).

2.4.2.5. Fitofotodermatoses

As fitodermatoses ocorrem após contato com furanocumarinas (presentes em algumas plantas e frutos) e exposição solar. Em nosso meio, é freqüentemente produzido pelo contato com limão, que contém a substância fotossensibilizante. Surgem inicialmente manchas eritematosas com disposição irregular e, posteriormente, a melanodermia, que irá gradualmente desaparecer em algumas semanas, mesmo sem tratamento (AZULAY & AZULAY, 1999; SAMPAIO & RIVITTI, 1998).

2.4.2.6. Nevos melanocíticos comuns

Os nevos melanocíticos comuns são lesões planas ou elevadas, cuja coloração varia da cor da pele ao negro, constituídas por células névicas. Conhecidos como pintas, são benignas e de origem adquirida, quando congênitas são chamadas nevos melanocíticos congênitos. Podem ser planas ou elevadas, lisas ou verrugosas e pigmentadas ou de cor mais clara. O maior risco deste tipo de lesão é possibilidade da formação de melanoma maligno, requerendo, por isso, avaliação médica, principalmente quando localizados na região palmo - plantar, dedos, genitálias e mucosas, e de característica plana ou ligeiramente elevada (SAMPALIO & RIVITTI, 1998). Entre essas doenças citadas, as produzidas por excesso de melanina são as mais freqüentes e particularmente problemáticas em indivíduos de pele negra (PETIT & PIERARD, 2003).

3. AGENTES DESPIGMENTANTES

3.1. ÁCIDO AZELÁICO (*ácido 1,7-dicarboxílico nítrico nonadécico*)

A avaliação *in vitro* demonstrou que o ácido azeláico (Figura 1) é inibidor competitivo das enzimas de óxido-redução e, também, um antioxidante. É eficaz no tratamento de hiperpigmentação pós-inflamatória e melasma, devido à ação anti-tirosinase. (NICOLETTI, 2002).

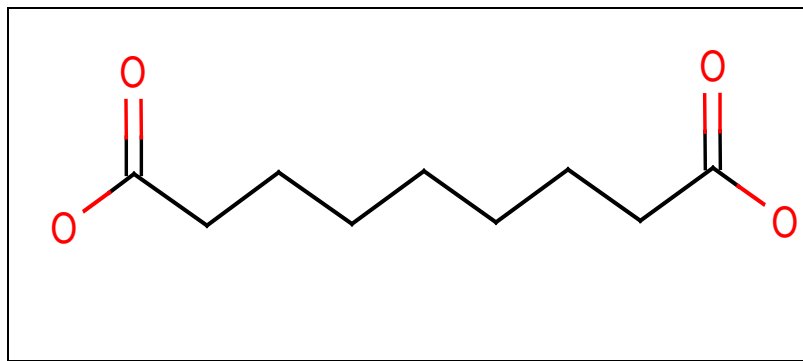


Figura 1. Ilustração da fórmula estrutural do ácido azeláico.

3.2. ÁCIDO FÍTICO (*myo*-inositol (1,2,3,4,5,6) ácido cis-hexafosfórico)

O ácido fítico por se tratar de um ácido forte encontra-se completamente dissociado em solução em pH 1,1-3,2. Estes valores de pH implicam que este ácido se encontra carregado negativamente numa grande gama de valores de pH, o que lhe confere um grande potencial de ligação a moléculas carregadas positivamente tais como cátions e proteínas abaixo do seu ponto isoelétrico. O ácido fítico ou fitatos (Figura 2) forma complexos com proteínas como a tirosinase tanto em pH ácido como alcalino, o que diminui a sua atividade enzimática e a solubilidade, aumentando a sua vulnerabilidade ao ataque de enzimas proteolíticas (CABALLERO *et al.*, 2003).

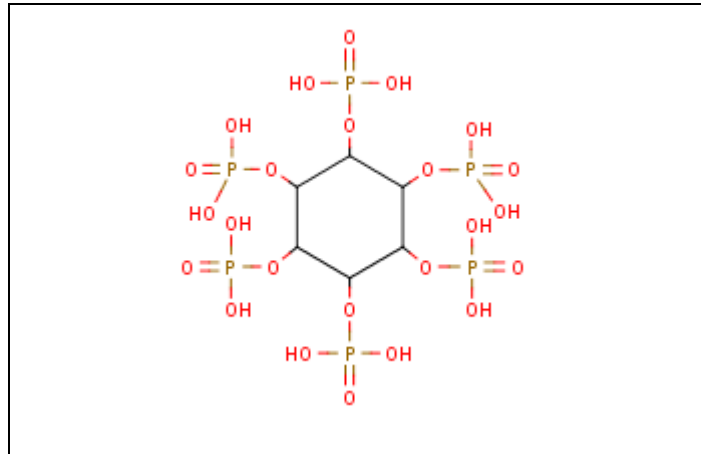


Figura 2. Ilustração da fórmula estrutural do ácido fítico

3.3. ÁCIDO ASCÓRBICO

O ácido ascórbico (Figura 3) é um agente despigmentante, porém, com estabilidade química reduzida em formulações de uso tópico. Dá-se preferência de uso ao fosfato de ascorbil magnésio (VC-PMG), um derivado da vitamina C, que apresenta maior estabilidade química atuando por inibição da melanogênese (NICOLETTI, 2002).

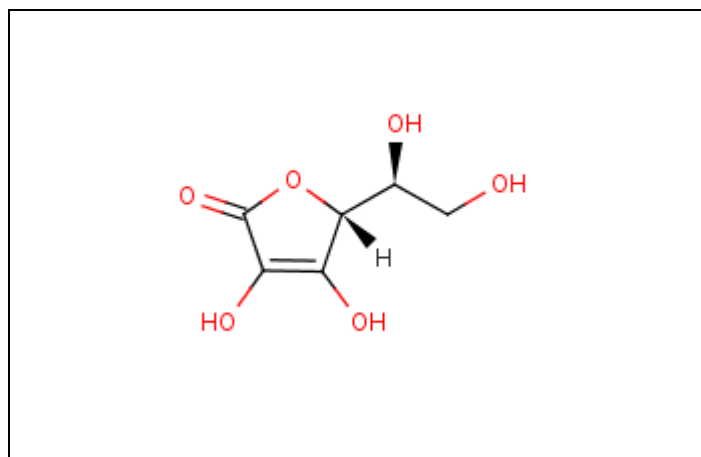


Figura 3. Ilustração da fórmula estrutural do ácido ascórbico.

3.4. ÁCIDO KÓJICO

No campo das substâncias despigmentantes, o ácido kójico (Figura 4), uma substância produzida principalmente por fungos do gênero *Aspergillus* e extensamente utilizada no tratamento das hiperpigmentações (BURDOCK, *et al.*, 2001). Sua ação terapêutica deve-se à capacidade quelante do íon cobre, que proporciona uma inibição seletiva da tirosinase, enzima chave na cascata de produção das melaninas (VIRADOR, 1999; CABANES, 1994). O ácido kójico tem ocupado posição de destaque entre as substâncias usadas para o clareamento de vários tipos de hiperpigmentações cutâneas (BATISTUZZO, *et al.*, 2006). Entretanto, ao lado da atividade tópica, não existem estudos demonstrando efeitos sistêmicos e colaterais decorrentes de sua absorção.

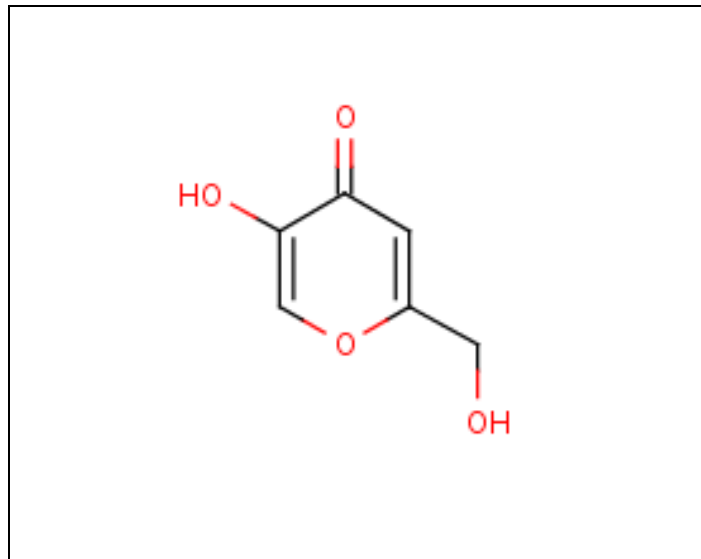


Figura 4. Ilustração da fórmula estrutural do ácido kójico.

3.5. TRETINOÍNA

Os ésteres de vitamina A têm sido usados como componentes de formulações cosméticas (ORFANOS *et al.*, 1997), porém, o papel dos retinóides na regulação do desenvolvimento da pele parece ser melhor desempenhado pelo ácido retinóico (tretinoína), Figura 19. Portanto, a atividade da vitamina A palmitato na pele poderá depender da sua conversão a ácido retinóico. Essa conversão depende da clivagem enzimática da ligação éster na vitamina A palmitato e da oxidação do retinol em ácido retinóico (IDSON, 1994; STEINER, 1998). A tretinoína (forma *trans* do ácido retinóico)

foi o primeiro retinóide a ser sintetizado, e tem sido usado em produtos tópicos, para o tratamento da acne e para o tratamento do fotoenvelhecimento (ELSON, 1997).

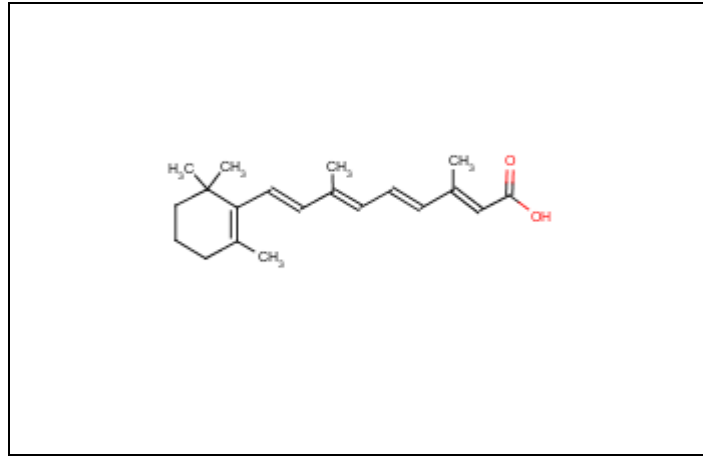


Figura 5. Ilustração da fórmula estrutural da tretinoína.

3.6. ÁCIDO GLICÓLICO

O ácido glicólico é comumente utilizado em *peeling* superficial, tem ação na epiderme e é utilizado como despigmentantes nas preparações dermatológicas. É indicado para casos de acne, foto envelhecimento leve, eczema hiperquerostático, queratose actínica, rugas finas e melasma (FITZPATRICK, 1999). Entre os alfa-hidroxiácidos (AHA) o ácido glicólico (Figura 6) é o mais utilizado em formulações cosméticas e, pelo fato de sua molécula ser de tamanho pequeno, tem maior poder de penetração em relação aos outros AHA. Além da concentração utilizada, é importante considerar o valor de pH da preparação, podendo variar de dois a quatro, e quanto menor seu valor (mais ácido), maior a ação esfoliante do *peeling* e o seu poder irritante na pele (o valor de pH 3,5 é o ideal para uma boa esfoliação). Ao longo do tratamento, é importante o uso de filtro solar durante o dia (VELASCO, 2004).

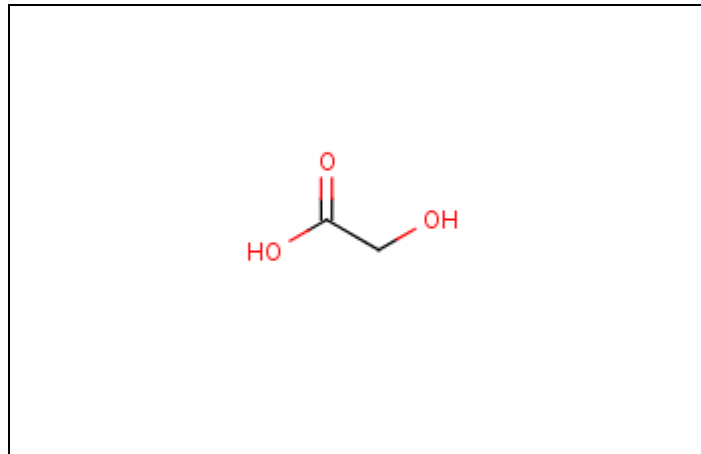


Figura 6. Ilustração da fórmula estrutural do ácido glicólico.

3.7.HIDROQUINONA (1,4-Benzenediol, Hydroquinone , p-Hydroxyphenol)

Pelltier e Caventou, em 1820, foram os primeiros a isolarem a hidroquinona (Figura 7), o que hoje tornou-se um dos mais utilizados agentes redutores orgânicos, importante em vários processos biológicos e industriais, como na produção de carvão e fabricação de papel. Além destes, está sendo utilizada na produção de inibidores de polimerização, em reveladores fotográficos, na aplicação de cosméticos para o clareamento da pele (VIEIRA *et al.*, 1999).

A hidroquinona (HQ) encontra-se naturalmente em madeiras, chá, fumo de tabaco, no alcatrão da hulha, óleo cru, frutas, vegetais, vinho branco, algumas cervejas e grãos, por exemplo, o café (CLAVIJO, 1981; PANICO & POWELL, 1994).

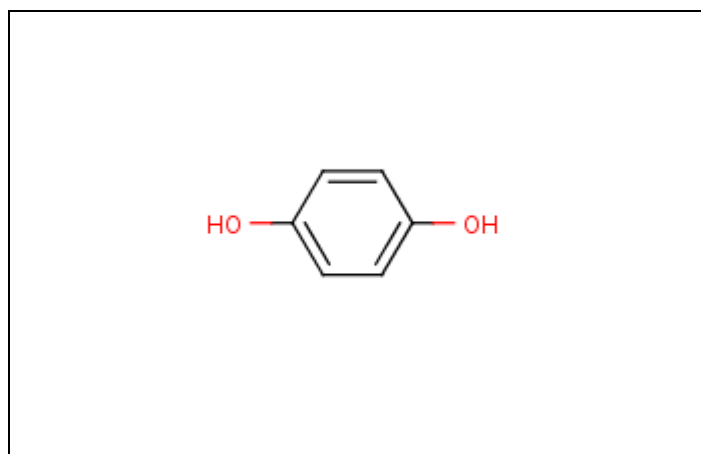


Figura 7. Ilustração da fórmula estrutural do Hidroquinona

4. PROPRIEDADES DA HIDROQUINONA

4.1. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

A hidroquinona, também chamada de benzeno-1,4-diol, 1,4-dihidroxibenzeno, ou ainda quinol, é um composto orgânico do tipo fenólico e apresenta a fórmula molecular $C_6H_4(OH)_2$. A fórmula estrutural da hidroquinona, como observado na Figura 7, possui dois grupos hidroxila ligada a um anel benzênico na posição *para*. A temperatura de 15 °C e sob pressão ambiente, apresenta-se na forma de um sólido cristalino (Figura 8), de cor branca, inodoro, sabor adocicado e solúvel em água (1/17), etanol (1/4), éter (1/17), clorofórmio (1/51), glicerina (1/1). O ponto de fusão deste cristal está entre 172 e 174 °C, o ponto de ebulição é de aproximadamente 287 °C e estável em pH menor que 7 (PANICO & POWELL, 1994; FERREIRA *et al.*, 2007).



Figura 8. Fotografia ilustrando cristais, na forma de pó, para amostras de hidroquinona.

4.2. PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Tratando-se de um medicamento despigmetante da pele, a HQ é usada por um período prolongado e apresenta ação inibitória reversível da enzima tirosinase, que converte tirosina em melanina. Além disso, provoca mudanças estruturais nas membranas das organelas do melanócitos, aumentando assim, a degradação dos melanossomas, que são corpúsculos intra-celulares que armazenam a melanina (VIEIRA, *et al.*, 1999).

4.3. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

O uso da HQ pela via oral permite uma rápida absorção pelo trato gastrointestinal, sendo metabolizado pelo fígado e eliminado na urina como conjugado de sulfato e glucuronato. Em animais de laboratório, a hidroquinona administrada por via oral demonstrou que pode ser excretada a 0,4% no ar expirado, 3,8% nas fezes e 91,9% na urina. Na urina excretada, 25 a 42% está sob a forma de monossulfato e 56 a 66% sob a forma de monoglucuronato (DIVINCENZO *et al.*, 1984). Wester *et al.* (1998) utilizaram um creme a 2% e obtiveram *in vivo* o fluxo na testa de $1,9\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$, no antebraço $1,0\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ e *in vitro* $2,85\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. Segundo Bucks *et al.* (1988) a quantidade absorvida é significativa (35-66% da dose), eliminada na excreção urinária o que depende das características biológicas da pele e do veículo.

A absorção da hidroquinona por via dérmica é lenta (BARBER *et al.*, 1995), provavelmente devido ao sistema *in vitro*. *In vivo*, a absorção da hidroquinona é relativamente rápida aparecendo na 1ª meia hora em amostras de plasma sanguíneo. Qualquer conceito de “lag time” ou “lento” nos estudos *in vitro* deve ser considerado um artefato do sistema (WESTER & MAIBACH, 1996). A hidroquinona é facilmente absorvida após aplicação tópica sendo eliminada na urina, sobretudo sob a forma de glucuronido conjugado.

4.4. TOXICOLOGIA

A HQ, por se tratar de um medicamento com efeito clareador da pele e se for usada em tratamento prolongado em altas doses, poderá causar como efeitos colaterais coceiras, dermatites e mudança da coloração da pele. Em consequência aos efeitos adversos, a União Européia emitiu a diretiva 84/415 com o objetivo de limitar a dosagem máxima permitida em cosméticos (VIEIRA, *et al.*, 1999). O tratamento deve ser limitado a pequenas áreas do corpo e protegidas contra a exposição solar, fazendo uso freqüente de filtros ou protetores solares, com a finalidade de proteger a pele do paciente contra as radiações solares, as quais promovem a repigmentação cutânea. Segundo Vasconcelos (2009), existem três situações críticas diferentes:

1. A exposição aguda e em altas doses administrada por *via parentérica*, usualmente realizada em animais ou *in vitro*, em que se manifesta nefrotóxica, carcinogênica, hematotóxica e imunotóxica cuja ação é potenciada quando co-administrada com o fenol.

2. A exposição habitual a que toda a espécie humana está sujeita uma vez que a hidroquinona faz parte do meio ambiente presente nas plantas, como componente do fumo de cigarros e de numerosos alimentos (chá, café, cerveja, peras, uvas tintas, vinho tinto e produtos derivados do trigo), ingerida na generalidade em baixas doses, fazendo parte da biosfera humana e animal, nestas circunstâncias não é nociva.

3. O contato prolongado com os pós, pelas vias inalatória ou cutânea, sobretudo nos trabalhadores da produção ou em pacientes que utilizam cremes despigmentantes especialmente em doses elevadas (6-8%) os efeitos adversos mais freqüentes são dermatites, ocronose exógena, coloração ocular e opacificação da córnea. No caso de inalação dos pós, induz a redução na migração de polimorfonucleares neutrófilos e monócitos. E na ocorrência de qualquer ataque bacteriano, reduz, a capacidade de defesa do organismo (FERREIRA *et al.*, 2007).

Barber *et al* (1995) estimaram, medindo o fluxo percutâneo de hidroquinona, que é a ordem 4 de magnitude mais baixa do que a dose necessária para provocar nefrotoxicidade no rato. O efeito toxicológico da hidroquinona é claramente dependente da via de administração, da dose, da espécie animal e do sexo. Ainda não foi totalmente esclarecido o mecanismo da tumorigênese induzido pela hidroquinona (HARD, 1997). Numerosos estudos têm sido realizados para identificar os seus metabolitos. Para além dos conjugados glucuronideo e sulfato já referidos, ela sofre auto-oxidação espontânea ou induzida por diversas enzimas (oxidases ou peroxidases) presentes na medula ou no fígado (citocromo P450), é desprotonado e origina semi-quinona (SQ) e 1,4-benzoquinona (BQ).

Estas 2 últimas substâncias são basicamente mais reativas com as proteínas e nucleótidos DNA do que a hidroquinona, sendo potentes carcinogênicos e hematotóxicos (BOLTON *et al.*, 2000; SNYDER, 2004). Estes dois metabolitos podem ser conjugados com a glutatona ou proteínas contendo o grupo SH, e por mecanismos enzimáticos podem formar radicais livres e ROS, predispondo as células à danificação oxidativa que poderão estar na origem dos efeitos genotóxicos. Silva e colaboradores (2003) evidenciou a formação de ligações covalentes do DNA cromossômico com a benzoquinona (BQ) e semiquinona (SQ) e verificaram que a atividade clastogênica da hidroquinona dependente do pH aumenta, sobretudo para valores $> 7,0$.

Os dados toxicocinéticos claramente demonstram que a proporção relativa dos metabolitos oxidados e conjugados da hidroquinona é dependente da via de exposição e da dose.

4.5. SÍNTESE DA HIDROQUINONA

Na sua grande maioria a síntese química utiliza o benzeno como matéria-prima. A produção de hidroquinona é obtida, respectivamente, por oxidação de 1,4-diisopropilbenzeno ou oxidação peroxidativa do fenol. Outros processos alternativos, muitos deles biocatalíticos, têm sido elaborados usando como matéria-prima a glucose. Enquanto que o benzeno é volátil, carcinogêneo e derivado de jazidas fósseis não recuperáveis, a glucose não é volátil, não tóxica, e é proveniente de polissacarídeos biodegradáveis de origem vegetal tais como o amido de milho, a fibra de milho e a celulose do linho (VASCONCELOS, 2009).

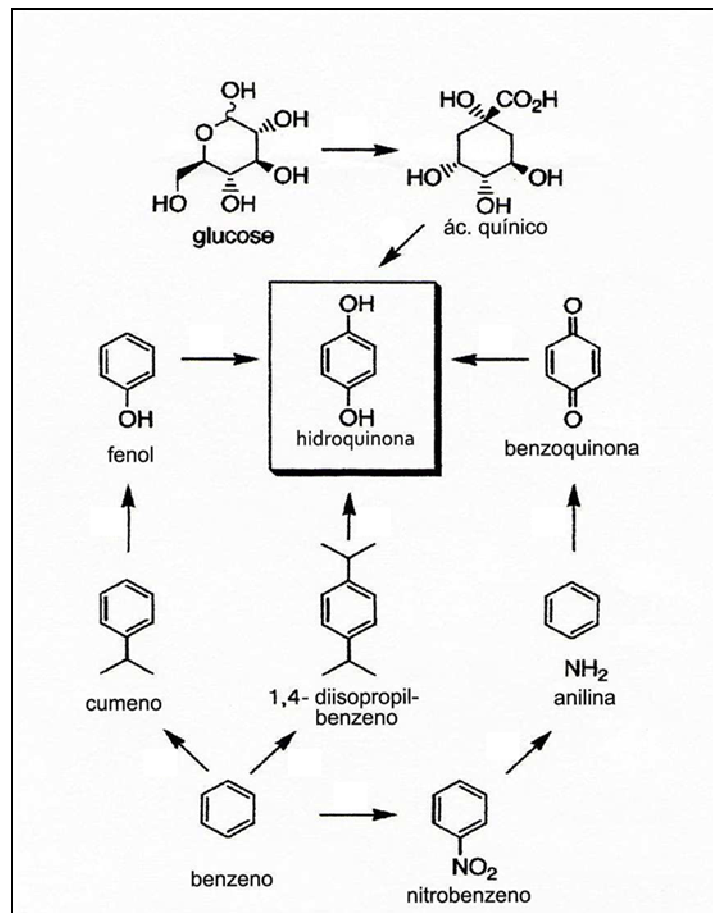


Figura 9. Ilustração da síntese da Hidroquinona. Fonte: RAN, 2001.

Um dos processos com maior rendimento converte a glucose em ácido quínico por fermentação microbiológica em condições controladas por ação do microorganismo *Escherichia coli* QP1.1/pKD12.138 (estirpe geneticamente modificada) (RAN, 2001). Por descarboxilação oxidativa do ácido quínico seguida de desidratação do intermediário 3(R), 5(R)- trihidroxíciclohexanona, forma-se hidroquinona (Figura 10) com um rendimento de cerca de 87% (CHAD, 2002).

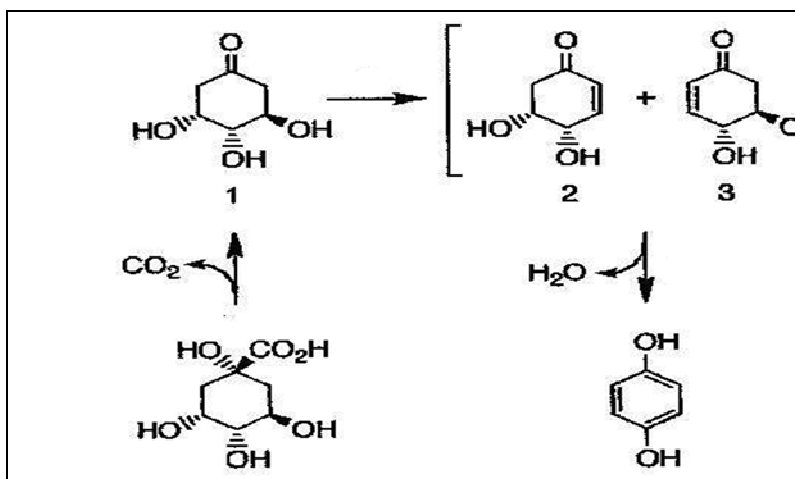


Figura 10. Descarboxilação oxidativa do ácido quínico e subsequente desidratação do intermediário 3 (R), 5 (R)-trihidroxíciclohexanona (1). Fonte: CHAD, 2002.

Para Chad (2002), a síntese da hidroquinona a partir da glucose apresenta aspectos que no futuro deverão ser otimizados e modificados antes que a sua rotina possa ser usada em escala industrial. É de prever a suplantação, no médio longo prazo, dos processos atualmente utilizados por aqueles em que a glucose será a matéria-prima. (VASCONCELOS, 2009).

4.6. MÉTODOS DE DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DA HIDROQUINONA

Os métodos de detecção e quantificação de drogas validam e garantem que os resultados de uma análise sejam confiáveis. Isso se dá por meio de análises experimentais do método em um ambiente onde os equipamentos e materiais estejam devidamente calibrados e os analistas sejam adequadamente qualificados (CHASIN *et al.*, 1998). Portanto, torna-se fundamental um bom planejamento em que sejam escolhidos métodos analíticos e avaliados os requerimentos legais conforme as instruções da Farmacopéia Brasileira. Caso não tenha, utiliza-se a Farmacopéia americana.

A detecção e a quantificação da HQ podem ser realizadas por diferentes métodos, por exemplo, cinética por espectrofotometria (MEDIEN & ZAHARAN, 2001), Voltametria de Pulso Diferencial - DPV (MENDES, *et al.*, 2006), sistema de análise por injeção em fluxo - FIA (CERVINI *et al.*, 2006), reação química oscilante baseada em

Belousov-Zhabotinski (GAO *at al.*, 2002), cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (HPLC) com diferentes detectores (PENNER, *et al.*, 2001) e biossensores. Os métodos de determinação da HQ possuem limites inferiores de detecção que variam em algumas concentrações, dependendo da técnica utilizada. Para os métodos com limites mais baixos, utilizam-se os sistemas eletroquímicos de detecção.

A técnica de doseamento de hidroquinona preconizada pela USP 25 (2002) é através de cromatografia líquida de alta eficiência em fase reversa (HPLC), sendo esta de difícil acesso devido ao equipamento utilizado ser de alto custo. Portanto, a titulação volumétrica preconizada pela Farmacopéia Brasileira (1975), embora antiga, se destaca por ser uma técnica de fácil acesso e de baixo custo, passível de ser realizada nas farmácias de manipulação. Segundo a USP 25 (2002), a variação do teor de hidroquinona em creme pela titulação volumétrica pode ser de 94 a 106%.

4.7. FARMACOTÉCNICA DA HIDROQUINONA

4.7.1. Sistemas de Liberação de Fármacos Sobre a Pele

Segundo Magdassi (1997), os principais sistemas de liberação de fármacos sobre a pele são as emulsões óleo em água (O/A) e água em óleo (A/O), emulsões múltiplas, micro emulsões, lipossomas e niossomas, sistemas particulados (microcápsulas, nanocápsulas e *beads*) e complexos moleculares (ciclodextrinas). Todos esses sistemas possuem características que permitem enfatizar ou não as propriedades dos fármacos, levando a uma melhor performance tópica, podendo melhorar a solubilidade, controlar a liberação, aumentar a absorção percutânea e a estabilidade do fármaco (BOLDRINI, 2005).

4.7.2. Formas Farmacêuticas

A hidroquinona é um dos despigmentantes mais utilizados na terapêutica dermatológica veiculada como monodroga ou em associação com outros ativos (ex. ácido retinóico, ácido glicólico, corticóides etc) nas mais diversas formas farmacêuticas de uso tópico tais como loções, cremes e géis. A concentração usual de hidroquinona varia de 2 a 10%. De modo geral, para produtos que se destinam a aplicação facial, a concentração normalmente utilizada varia de 2 a 5%, e para aplicação no tronco e extremidades de 6 a

10% (FERREIRA & COLBS, 2002). A hidroquinona se apresenta na forma de cristais aciculares (em forma de agulha), incolor ou branco de sabor adocicado e que escurece por exposição ao ar e a luz. Deve ser armazenado em recipientes hermeticamente fechados e protegidos da luz em pote de vidro âmbar. A hidroquinona oxida-se com muita facilidade e é fotossensível (CLAVIJO, 2001).

A hidroquinona é incompatível com álcalis (bases e meios alcalinos), sais férricos e agentes oxidantes. Em concentrações superiores a 3%, a hidroquinona deve ser veiculada em emulsão aniônica. Portanto, em se tratando de formas emulsionadas tais como cremes ou loções cremosas, as bases aniônicas tal como o creme Lanette® são as indicadas para incorporação da hidroquinona. A hidroquinona em concentrações maiores é incompatível com bases não-iônicas, porém é compatível com géis aniônicos (ex. carbopol) e não-iônicos (ex. hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose) (FERREIRA *et al.*, 2007).

4.7.3. Preparações Semi-Sólidas

Os Cremes Farmacêuticos são preparações semi-sólidas que contém um ou mais agentes medicinais dissolvidos ou dispersos em emulsões (O/A) ou (A/O) ou em outros tipos de emulsões removíveis. Os chamados creme evanescentes são emulsões de (O/A) que contém grande porcentagem de água e ácido estearílico ou outros componentes oleosos. Após a aplicação do creme, a água evapora deixando um fino filme residual de ácido estearílico ou de outro componente oleoso sobre a pele. Os géis são sistemas semi-sólidos que consistem em dispersões de pequenas ou grandes moléculas em um veículo líquido aquoso, que adquire consistência semelhante às geléias pela adição de um agente gelificante. Entre os agentes gelificantes usados estão as macro moléculas sintéticas, como o carbômero 934; os derivados de celulose, como a carboximetilcelulose ou a hidroxipropilcelulose; e as gomas naturais, como a goma adraganto (ALLEN *et al.*, 2007).

4.7.4. Incompatibilidades em formulações contendo hidroquinona

Uma das situações mais comuns encontradas no dia a dia, pelos formuladores de preparações semi-sólidas contendo HQ, é o grande número de incompatibilidades que podem ocorrer simultaneamente ou não, entre os constituintes da fórmula, ou entre princípios ativos e algumas vezes até com os diversos materiais, componentes de embalagens. Instabilidade pode ser definida como uma situação de ocorrência imediata ou de longo prazo que altera significativamente a forma de utilização, a durabilidade, a eficácia e a segurança do produto (ZAGUE, 2006).

A utilização de um produto pode ser comprometida, por exemplo, pelo aumento excessivo da viscosidade num gel, dificultando sua retirada da embalagem. A durabilidade por sua vez pode ser afetada pela perda da atividade do sistema antimicrobiano, permitindo o desenvolvimento de microrganismos e afetando, conseqüentemente, a segurança do produto. A perda de atividade pode ocorrer pela degradação de princípios ativos *foto* instáveis incorporados numa preparação que não contenha foto protetores. Portanto, é importante para os formuladores conhecer e identificar as incompatibilidades que apareçam inicialmente ou tardiamente, após semanas de testes acelerados de envelhecimento em estufa, exposição à luz solar ou ainda submetida a baixas temperaturas. Incompatibilidades também podem ser ocasionadas por redução ou elevação inadequada do valor de pH da preparação (ZAGUE, 2006).

4.7.5. Estabilidade da Hidroquinona

A hidroquinona quando em meio aquoso é sensível à presença de íons metálicos, à concentração de oxigênio e ao pH do meio. A velocidade de oxidação da hidroquinona aumenta em pH mais elevado. A hidroquinona apresenta maior estabilidade em meio ácido, na faixa de 4,5 a 5,0. Preparações com hidroquinona são susceptíveis à oxidação, daí a importância de se usar antioxidantes para evitar o escurecimento da formulação, decorrente da oxidação da hidroquinona. Antioxidantes para sistemas aquosos tais como o bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio, ditionito de sódio ou combinações destes com antioxidantes para sistemas oleosos tais como bissulfito de sódio + BHT, metabissulfito + BHT, vitamina C + vitamina E, são normalmente utilizados em preparações contendo hidroquinona. O uso de agentes sequestrantes tal como o EDTA-Na₂

é também recomendado para a quelação eventual de íons metálicos contaminantes presentes na formulação, que poderiam favorecer catalisar a oxidação da hidroquinona (SOUZA, 2003). A Tabela 1 apresenta as concentrações usuais e antioxidantes mais utilizados.

Tabela 1. Sugestão de sistemas antioxidantes para formulações com hidroquinona e associações mais comuns.

Hidroquinona	1) Metabissulfito de sódio (10% em relação a quantidade de hidroquinona) + EDTA-Na ₂ 0,1%. 2) Bissulfito de sódio 0,2 – 0,3% + BHT 0,1% + vitamina C pó 1,6%. 3) Ditionito de sódio 0,6%. 4) Metabissulfito de sódio (10% em relação a quantidade de hidroquinona) + vit. C 1,6% + EDTA-Na ₂ 0,1%.
Hidroquinona + ácido retinóico	1) Bissulfito de sódio 0,2 – 0,3% + BHT 0,1% + vitamina C pó 1,7%. 2) Metabissulfito de sódio (10% em relação a quantidade de hidroquinona) + BHT 0,1% + EDTA-Na ₂ . 3) Metabissulfito de sódio (10% em relação a quantidade de hidroquinona) + Vitamina E (oleosa) 0,05%. 4) Ditionito de sódio 0,6% + BHT 0,05 – 0,1%.
Hidroquinona + ácido glicólico	1) Vitamina C 1,7% + vitamina E 1% + EDTA-Na ₂ 0,1%. 2) Ditionito de sódio 0,6%.

Fonte: Ferreira (2007).

A aditivação de hidroquinona em bases semi-sólidas pode ser realizada com a sua trituração prévia com quantidade suficiente de propileno glicol, glicerina ou dipropileno glicol, até à obtenção de uma pasta fina com a incorporação subsequente. Os agentes antioxidantes podem ser associados com à hidroquinona ou solubilizados à parte em quantidade suficiente dos solventes compatíveis. O metabissulfito de sódio, o bissulfito de sódio, ditionito de sódio, o EDTA-Na₂ e a vitamina C podem ser solubilizados em quantidade suficiente de água; o BHT em quantidade suficiente de álcool, e a vitamina E oleosa incorporada diretamente (FERREIRA, 2002).

As preparações magistrais são geralmente produzidas para administração imediata ou após um curto período de armazenagem. Portanto, os seus prazos de validade são estabelecidos utilizando critérios diferentes aos aplicados para os medicamentos industrializados (USP 30, 2007). Todavia, ainda que para o medicamento manipulado subtenda-se que o mesmo será utilizado logo após o aviamento da prescrição e somente

durante o período de tempo correspondente ao tratamento, é necessário manter-se estável durante todo esse período.

Há dificuldade em se estabelecer o prazo de validade em preparações magistrais, a qual reside principalmente em alguns aspectos específicos inerentes ao processo magistral. Na indústria, vários artifícios farmacotécnicos são utilizados para ampliar e garantir o prazo de validade de seus produtos semi-sólidos, como por exemplo, o envase a vácuo em bisnagas com CO₂. Após a avaliação de dez sistemas antioxidantes em base aniônica e não-iônica, envasados em potes de paredes duplas e bisnagas metálicas, Wille (2002), concluiu que o creme aniônico (Lanette®)¹ apresentou-se como uma excelente base para a incorporação de hidroquinona, mantendo-se estável durante o período de seis meses nas condições da análise. As bisnagas metálicas retardaram o processo oxidativo quando comparado aos potes opacos de paredes duplas, o que pode ser explicado pelo fato de que nos potes a superfície de contato com o ar é maior que nas bisnagas, além do que bisnagas também oferecem proteção contra a luz. Os agentes antioxidantes mais efetivos foram as associações de bissulfito de sódio 0,1% com BHT 0,1%, vitamina C 0,5% ou vitamina E 0,5%.

Montagner & Frasson (2007) constataram que a base não-iônica e a associação dos antioxidantes metabissulfito de sódio a 0,1 % e vitamina E a 0,5 % foi o sistema que se manteve quimicamente estável por maior período de tempo, obtendo um teor de 92,69% da hidroquinona, três anos após a manipulação dos cremes. Ferreira e Colbs (2002) estabeleceram que preparações contendo hidroquinona devem preferencialmente ser acondicionadas em bisnaga de alumínio revestidas. Embalagens de polietileno são normalmente permeáveis ao ar e a luz solar, potes de boca larga expõe os produtos indevidamente às condições atmosféricas e ao contato das mãos do usuário, com conseqüente favorecimento da degradação química e microbiológica da preparação. É recomendável conservar as formulações magistrais com hidroquinona sob refrigeração e adotar um prazo de validade não superior a 3 meses.

Buschmann & Schollmeyer (2002) atualmente, encontraram uma solução de extremo potencial para promover uma melhor estabilização da hidroquinona, a complexação molecular com ciclodextrina, onde a inclusão é feita em cavidade hidrofóbica

¹ Lanette® WB – Cera auto-emulsionante composta por uma mistura de álcool cetoesterarílico + lauril sulfato de sódio, que produz emulsões aniônicas do tipo óleo em água, e devem ser preparadas com aquecimento e agitação mecânica.

da mesma. Essa acomodação pode ser feita com diversas substâncias de interesse, de forma a garantir a proteção contra a ação de agentes do ambiente externo como luz, ar e umidade. As ciclodextrinas são oligossacarídeos que possibilitam, além da otimização do prazo de validade de produtos cosméticos, limitam o uso de antioxidantes, que podem causar forte odor e irritação local, resultando em não aceitação pelo usuário do produto.

Sendo a hidroquinona um princípio ativo de caráter ácido, se degrada 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. Outra alternativa farmacotécnica, seria veiculá-la em polímeros de amido modificado como o fosfato de hidroxipropil amido, que são substâncias geleificantes de fácil dispersão em água e estáveis em pH de 3,0 a 9. Porém, alguns cuidados devem ser tomados em relação à embalagem, recipientes, transparentes que permitem a passagem de raios ultravioleta e ocasionam a oxidação e o escurecimento do produto (ZAGUE, 2006).

4.8. COMPORTAMENTO MOLECULAR DA HIDROQUINONA

4.8.1 Sistema Cristalino Molecular

Os fármacos sólidos podem existir como substâncias cristalinas ou partículas amorfas, sem estrutura identificável, em que o caráter amorfo ou cristalino de uma substância pode afetar sua *estabilidade* e *atividade*. De modo geral, a forma amorfa apresenta maior solubilidade, velocidade de dissolução e biodisponibilidade que a forma cristalina, uma vez que, no estado amorfo, a energia necessária para a separação das moléculas, coesas ao acaso, é menor que na forma cristalina (GIACOVAZZO *et al.* 1992). A determinação do arranjo dos átomos nas moléculas e no cristal é extremamente útil para o entendimento das propriedades químicas, físico-químicas e biológicas dos compostos sólidos, visto essas propriedades serem determinadas por sua composição e por sua estrutura, (GLUSKER, 2008; STOUT & JENSEN, 2003). As propriedades dependem intimamente da estrutura, variações na estrutura podem e irão conduzir a variação nas propriedades. As propriedades, de pigmentos, explosivos, materiais orgânicos eletricamente carregados, materiais orgânicos magnéticos, etc., estão todas profundamente relacionadas à suas estruturas no estado sólido (BERNSTEIN, 2008). A procura e a caracterização de formas cristalinas é uma das mais ativas e desafiantes áreas de pesquisa da química estrutural moderna.

Em função dos parâmetros de rede, isto é, do comprimento dos lados e dos eixos do paralelepípedo elementar da cela unitária, e dos ângulos que as suas faces formam entre si, pode-se identificar sistemas de cristalização, ou sistemas cristalinos básicos. Neste contexto, um sistema de cristalização é o grupo pontual da malha cristalina, isto é, o conjunto de simetrias de rotação e reflexão permitidas ao manter fixo um ponto da malha ignorando os átomos ou moléculas contidos em cada cela unitária (STOUT & JENSEN, 2003). A análise geométrica dos sistemas de cristalização permite concluir que existem sete sistemas distintos, descritos a seguir:

Cúbico – Fornece quatro eixos ternários de rotação, o que permite um número de 36 grupos espaciais. Produz estruturas simples e lineares e seus eixos cristalográficos possuem comprimentos iguais e são perpendiculares entre si;

Tetragonal – Permite um eixo quaternário de rotação e 68 grupos espaciais. Todos os cristais deste sistema têm a característica de possuírem, para além de um eixo quaternário de simetria, três eixos cristalográficos perpendiculares entre si, sendo os dois horizontais de igual comprimento e o vertical de comprimento diferente;

Ortorrômbico – Requer três eixos binários de rotação ou um eixo de rotação binário e dois planos de imagem reflexa. Permite 59 grupos espaciais. Produz estruturas de grande complexidade tendo como característica comum a todos os cristais deste sistema o apresentarem, ao menos, um eixo binário de simetria. Possuem três eixos cristalográficos perpendiculares entre si, todos com comprimentos diferentes;

Hexagonal – Permite um eixo de rotação senário e 27 grupos espaciais, mas é considerado por vezes como mera variante do sistema trigonal (por duplicação). Neste sistema todos os cristais possuem um eixo ternário de simetria, ou um eixo senário (eixo de ordem seis). Possuem quatro eixos cristalográficos, dos quais três são horizontais, com comprimentos iguais e cruzando-se em ângulos de 120° , e o quarto é o vertical, com comprimento diferente dos demais;

Trigonal – Requer um eixo ternário de rotação, permitindo 25 grupos espaciais;

Triclínico – Agrupa todos os casos que não podem ser acomodados em qualquer dos restantes sistemas, exibindo apenas simetria translacional ou inversão. Permite apenas 2 grupos espaciais. Os cristais com este sistema caracterizam-se pela ausência de eixos ou planos de simetria, apresentando três eixos cristalográficos com comprimentos desiguais e oblíquos entre si;

Monoclínico – Requer um eixo de rotação binário e um plano reflexo. Permite 13 grupos espaciais. Os cristais deste sistema em geral apresentam apenas um eixo de simetria binário, ou um único plano de simetria, ou a combinação de ambos. Possuem três eixos cristalográficos, todos com comprimentos diferentes. Dois eixos formam um ângulo oblíquo entre si, sendo o terceiro perpendicular ao plano formado pelos outros dois;

Em simetria translacional a cela unitária é utilizada para descrever os elementos que se repetem no retículo cristalino e são limitados pela presença de determinados elementos

de simetria. Estes elementos de simetria são semelhantes, tanto com relação ao espaço real do retículo cristalino quanto ao espaço recíproco e são inerentes aos dados de difração como mostrado na Tabela A1 (Apêndice A).

4.8.2 Estrutura cristalográfica da Hidroquinona

Os dados cristalográficos da hidroquinona, disponíveis no Apêndice 02, foram obtidos do banco de dados *Cambridge Crystallographic Data Center* (CCDC) em arquivos no formato CIF, e foram analisados graficamente através do software Mercury. Estes dados cristalográficos, obtidos no formato CIF em 25 de fevereiro de 2010, contém todas as informações necessárias para a obtenção da estrutura molecular e cristalina, tais como os parâmetros da cela unitária; o sistema cristalino e o grupo espacial em que está “acomodada” a estrutura; a fórmula química e o nome IUPAC do composto; o número de unidades assimétricas dentro da cela unitária; as operações de simetria pertinentes ao grupo espacial em questão; o volume da cela unitária; as coordenadas cartesianas de cada átomo desta molécula no cristal dentre outras informações.

A forma cristalográfica *monoclínica* apresenta os seguintes parâmetros de rede: $a = 8,07$, $b = 5,20$, $c = 13,20$ Å, $\alpha = 90,0$, $\beta = 107,0$ e $\gamma = 90,0^\circ$. A estrutura cristalina *trigonal* apresenta os seguintes parâmetros de rede: $a = 38,4$, $b = 38,4$, $c = 5,6$ Å, $\alpha = 90,0$, $\beta = 90,0$ e $\gamma = 120,0^\circ$. A forma cristalográfica *hexagonal* apresenta os seguintes parâmetros de rede: $a = 16,6$, $b = 16,6$, $c = 5,4$ Å, $\alpha = 90,0$, $\beta = 90,0$ e $\gamma = 120,0^\circ$. Os demais dados cristalográficos podem ser observados no Apêndice 02. Para todas as estruturas cristalográficas foi observada a dimerização da hidroquinona, conforme ilustrado na Figura 11. As Figuras 12, Figura 13 e Figura 14 ilustram os empacotamentos para as diferentes sistemas cristalinos observados para a hidroquinona.

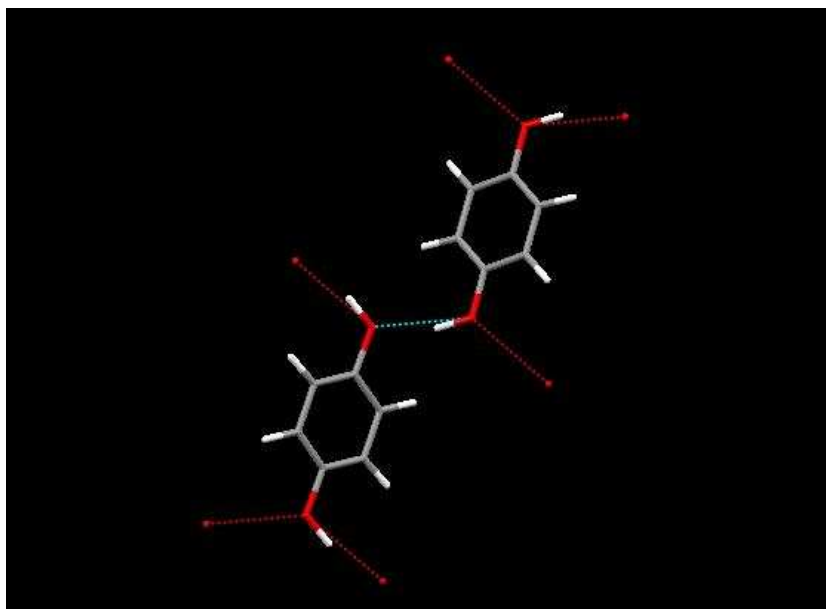


Figura 11. Dimerização da hidroquinona.

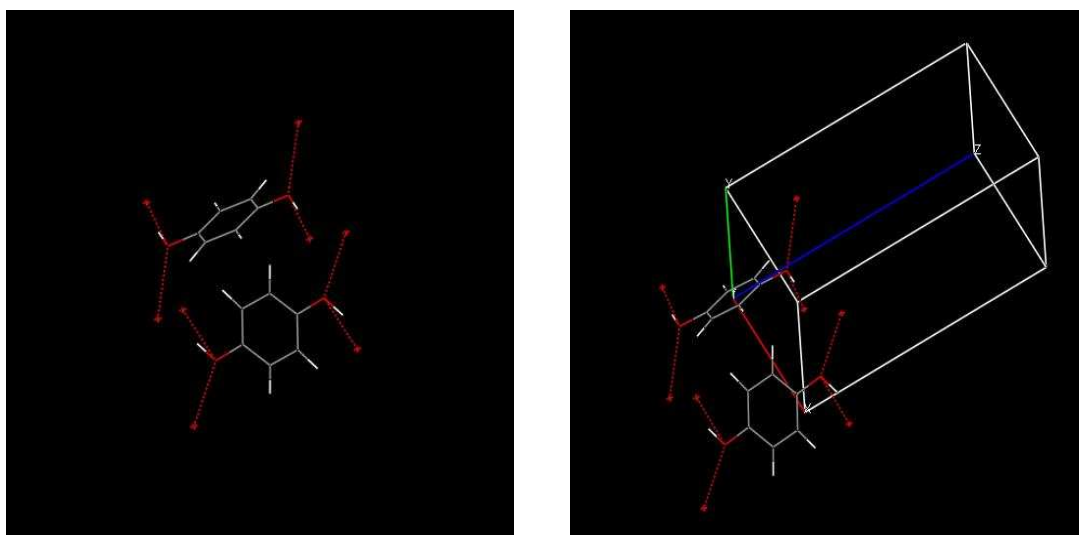


Figura 12. Empacotamento da forma *monoclínica* ilustrando a dimerização e o empacotamento.

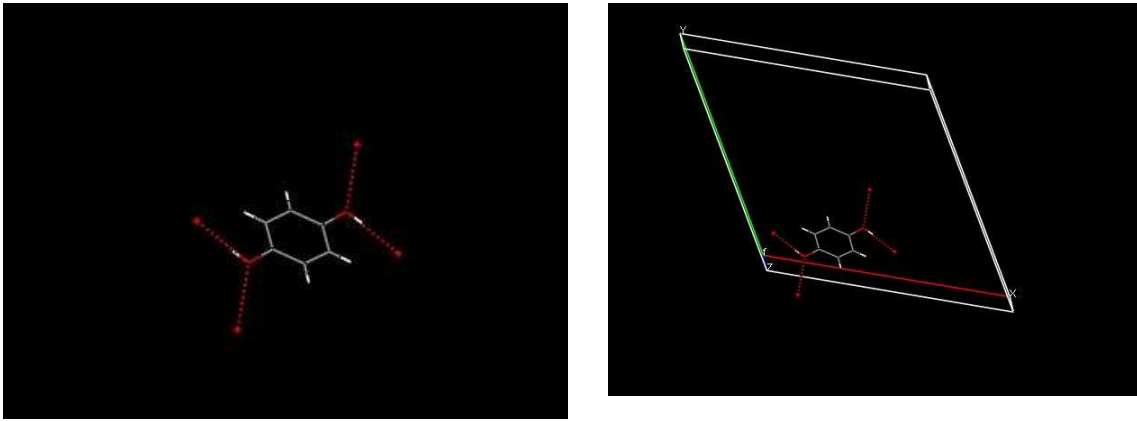


Figura 13. Empacotamento da forma *trigonal* ilustrando a dimerização e o empacotamento.

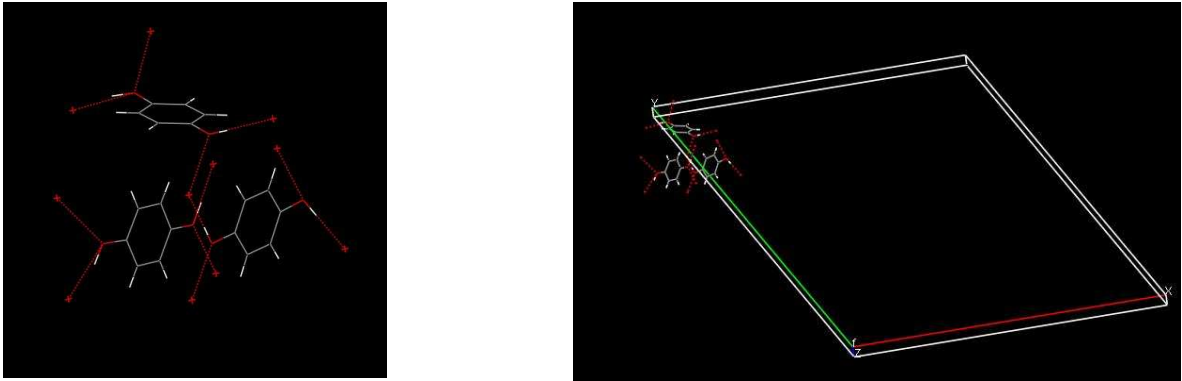


Figura 14. Empacotamento da forma *hexagonal* ilustrando a dimerização e o empacotamento.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A melanina tem importante função na proteção da pele contra diversos efeitos prejudiciais da radiação solar ultravioleta, entretanto, o seu acúmulo anormal gera um problema estético conhecido como hiperpigmentação, que pode ser adquirida (melasma, melnose actínica, melanodermias tóxicas, hiperpigmentação medicamentosa, fitodermatoses, nevos melanocíticos comuns, etc.) ou hereditária (efélides, lentigo). Os agentes tópicos disponíveis para o tratamento da hiperpigmentação incluem os inibidores da tirosinase, os retinóides e as hidroquinonas. Infelizmente, os resultados destes tratamentos, às vezes, não são satisfatórios. Conseqüentemente, o crescente interesse por terapias complementares gera demanda para tratamentos despigmentantes mais seguros, que produzam menos efeitos adversos e baixa toxicidade.

Os princípios da terapia de despigmentação são baseados no uso de fotoprotetores, na inibição da atividade dos melanócitos e na remoção da melanina. Inúmeros estudos realizados sobre os possíveis tratamentos de hiperpigmentação sugerem a hidroquinona como o agente despigmentante de primeira escolha, apesar de apresentar efeitos colaterais como dermatite de contato, vermelhidão e ocronosis. Sua concentração usual em produtos industrializados varia de 2% a 4%, podendo apresentar forma farmacêutica em creme e gel, enquanto que nas preparações magistrais sua concentração pode atingir até 10%, utilizando como veículo diversas bases, inclusive solução hidroalcoólica. Dentre os cuidados necessários para as formulações contendo hidroquinona, está o uso de adjuvantes farmacotécnicos, como antioxidantes, para garantir maior estabilidade e evitar o escurecimento da formulação.

Este trabalho discorreu revisando a literatura da atualidade a respeito do uso e das formulações de hidroquinona. A literatura como um todo, no que se refere a formulações, pareceu dispersa e não apresenta pontos fundamentais de apoio. Pensando a estrutura molecular da HQ, podemos entender que a mesma, em formulações ou isoladamente, via contato com oxigênio e catalização pela luz, tende a se oxidar. Por outro lado, a oxidação faz parte do seu mecanismo de ação uma vez na pele. Cabe destacar que dimerização observada para todas as estruturas moleculares das amostras de hidroquinona (Figura 8) inibe sua oxidação enquanto no estado cristalino. Contudo, tal fenômeno não é observado na sua forma ativa.

A hidroquinona necessariamente precisa estar num estado não oxidado como matéria prima e produto e, neste, dissolvido ou disperso molecularmente, e ser facilmente oxidável dentro do seu mecanismo de ação no bloqueio da tirosinase, na pele. A oxidação da hidroquinona leva inicialmente à semi-quinona e depois quinona, conforme demonstrado no trabalho, via um mecanismo de retirada de H^+ e formação de água. Como é conhecido, a oxidação ocorre em presença de oxigênio, luz, pH mais elevado e presença de metais que catalizem a oxidação. Por outro lado, a presença de H^+ em excesso, considerando um pH baixo, certamente orientará um outro tipo de degradação via anel aromático.

O presente trabalho propõe como modelo de desenvolvimento de formulações de hidroquinona, independente da forma farmacêutica, a utilização dos parâmetros acima como guia ao formulador. Tomando como exemplo a formulação de um creme:

- a) Evitar presença de oxigênio: uso de CO_2 ou Nitrogênio no ambiente durante a formulação; acondicionamento em embalagem hermeticamente fechada e opaca.
- b) Evitar luz: usar lâmpada amarela durante a formulação. acondicionar em embalagem opaca.
- c) Fazer cinética de degradação para definir melhor pH. No caso, exatamente, entre 6,0 e 6,5; evitar qualquer componente que eleve ou diminua o pH; usar tampão como forma de *fixação* da faixa de pH, preferencialmente fosfato/ácido fosfórico, mas é possível também ácido cítrico/citrato de sódio; uso de base não iônica. (qualquer base iônica poderia levar à alteração de pH). O uso de Lanette ou similares não seria recomendado devido possuir laurilsulfato de sódio como emulsionante aniônico. Aconselha-se o uso de uma base pura como alcoolcetoestearílico e um emulsionante não iônico como polissorbato ou Sorbitan.
- d) Evitar presença de metais que catalizem a oxidação: prezar pela pureza das matérias primas e principalmente da água. Recomenda-se o uso de água de alta pureza obtida para análise (água Milli-Q), ou água para injetáveis ou bidestilada. No caso de acondicionamento em bisnagas, necessariamente estas precisam de revestimento.
- e) Além de evitar a presença de oxigênio, faz-se necessário o uso de antioxidantes. O metabissulfito de sódio deve ser o mais apropriado, pois se oxida a sulfato tendo baixo significado na alteração de pH; bissulfito de sódio, conforme literatura, é mais apropriado a pHs alcalinos; vitaminas C e E, embora bons antioxidantes, geram cores quando oxidados, alterando o aspecto do produto. Pode ser dispensável o uso de BHT, pois a quantidade elevada de antioxidantes pode bloquear a própria ação da HQ na pele. Os antioxidantes a serem usados devem ter mais facilidade de oxidação do que a própria HQ, que possivelmente se oxide com mais dificuldade devido à sua propriedade de dimerização.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHN, K.S. Downregulation of NF-kB activation in human keratinocytes by melanogenic inhibitors. *J Dermatol Sci*, v. 31, p. 193-201, 2003.

ALLEN JR., L. V.; NICOLAS, G. P.; HOWARD, C. A. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ARNOLD, H.L. ODOM, R.B. JAMES, W.D. A pele: estrutura básica e função. In: *Doenças da Pele de Andrews: Dermatologia Clínica*. 8 ed. São Paulo: Manole, 1994. p. 1-14.

AZULAY, R.D., AZULAY, D.R. *Dermatologia*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999. p. 54-62.

AZULAY, R.D. AZULAY, D.R. A Pele: Embriologia, estrutura e Fisiologia. In: *Dermatologia*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999a. p. 2-14.

AZULAY, R.D. AZULAY, D.R. Discromias. In: *Dermatologia*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1999b. p. 54-62.

BARBER E.D., HILL T., SCHUM D.B. The percutaneous absorption of hydroquinone (HQ) through rat and human skin in vitro. *Toxicol. Lett*, v. 80, p. 167-172, 1995.

BATISTUZZO, J.A.O.; ITAYA, M.; ETO, Y. *Formulário médico farmacêutico*. 3.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006. 729p.

BERNSTEIN, J. Crystal polymorphism, engineering of crystalline materials properties, *Springer Netherlands*, p. 87-109, 2008.

BOLDRINI, F. *Obtenção e caracterização do complexo hidroquinona/beta-ciclodextrina e estudo do uso dermatológico*. 2005. 116fl. Dissertação (Mestrado) UNESP – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Programa de Pós-Graduação. Fernando Boldrini: Araraquara, 2005.

BOLTON, J. L. Role of quinones in toxicology. *Chem. Res. Toxicol.*, v. 13, p. 135-160, 2000.

BUCKS, D.A. Percutaneous absorption of hydroquinone in humans: effect of 1-dodecylazacycloheptano-2-ona (Azona) and the 2-ethylhexil ester of 4-(dimethylamino) benzoic acid (Escalol 507). *J. Toxicol.*, v. 24, p. 279-289, 1988.

BURDOCK, G. A. Evaluation of health aspects of kojic acid in food. *Regul. Toxicol. Pharm.*, v. 33, p. 80-101, 2001.

BUSCHMANN, H. J.; SCHOLLMMEYER, E. Applications of cyclodextrins in cosmetic products: a review. *J Cosmet Sci.*, v. 53, p. 185–191, 2002.

CABALLERO, B. *et al.* *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*. 2 ed. Amsterdam, Academic Press, 2003. 10 v.

CABANES, J., CHAZARRA, S. & CARMONA, F. G. J. *Pharm Pharmacol.*, v. 46, p. 5-982, 1994.

CERVINI, P.; RAMOS, L. A.; CAVALHEIRO, E. T. G. Determination of hydroquinone using a composite graphite-PU in FIA. *Analytical Chemistry: An Indian Journal*, v. 2, p. 187-194, 2006.

CHAD, A. Hansen and Frost J. W., Deoxygenation of Polyhydroxibenzenes: An Alternative Strategy for the benzene-Free Synthesis of Aromatic Chemicals, *J. Am. Chem. Soc.*, v. 124, p. 5926-5927, 2002.

CHASIN, A. A. M. *et al.* Validação de métodos analíticos em análises toxicológicas: uma abordagem geral. *Rev Bras Toxicol*, v. 11, n. 1, p. 1-6, 1998.

CLAVIJO, M. J. L. *La formulación magistral en la oficina de farmácia*. Valencia: Vicent Baixauli Comes, 1981. p. 92-93.

CLAVIJO, Ma. J. L.; COMES, V. B. *Formulário Básico de Medicamentos Magistrales*. Valencia: Distribuciones El Cid, 2001.

CONNORS, K. A.; AMIDON, G.L.; STELLA, V.J. *Chemical Stability of Pharmaceuticals*. 2 ed. New York: John Wiley & Sons, 1986.

CUCÉ, L. C.; FESTA NETO, C. *Manual de Dermatologia*. São Paulo: Atheneu, 1990. 493p.

DE CAPRIO, A. P. The toxicology of hydroquinone – Relevance to occupational and environmental exposure. *Crit.I Rev. Toxicol.*, v. 29, n. 3, p. 283-330, 1999.

DIVINCENZO, G. D. *et al.* Metabolic fate end disposition of [14C] hydroquinone given orally to Sprague-dawley rats. *Toxicology*, Amsterdam, v. 33, n. 1, p. 9-18, 1984.

ELSON, M. L. Rejuvenescimento tópico da pele. *Rev. Cosm. Med. Est.*, 1 trim., p. 25-8, 1997.

ENGASSER, P. G.; MAIBACH, H. I. Cosmetics and dermatology: Bleaching creams. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 5, p. 143-147, 1981.

FERREIRA, A. Exposição à hidroquinona e ao fenol sobre a resposta inflamatória pulmonar induzida por bactéria. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 3, Jul./Set., 2007.

FERREIRA, A. O.; COLBS. *Guia Prático da Farmácia Magistral*. 2 ed. Juiz de Fora: editado pelo autor, 2002.

FITZPATRICK, T. B. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine VII*. 5 ed. New York: McGraw- Hill, 1999. p. 1698-703, 2702-03, 2937-46.

GAO, J. Kinetic determination of hydroquinone by a belousov-zhabotinskii oscillating chemical reaction. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 520, p. 157-161, 2002.

GIACOVAZZO, C., et al. *Fundamentals of Crystallography*. International Union of Crystallography. New York: Oxford University Press, 1992.

GLUSKER, J. P. *ACA Summer Course on Small Molecule Crystallography 2008*. Indiana University of Pennsylvania, 2008.

GUYTON, A. C. *Tratado de Fisiologia Médica*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1984. p. 824-826.

HABIF, T. P. *Dermatologia clínica*. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

HARD, G.C. Relationship of hydroquinone-associated rat renal tumors with spontaneous chronic progressive nephropathy. *Toxicol Pathol.*, v. 25, n. 2, p. 132-43, 1997.

IDSON, B. Vitaminas e a pele. *Cosmet. Toiletr.*, v. 6, n. 2, p. 6-64, 1994.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 3. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 1985. 512p.

KEDE, M. P. V.; SABATOVICH, O. *Dermatologia estética*. São Paulo: Atheneu, 2003. 771p.

MAGDASSI, S. Delivery systems in cosmetics. *Colloids and surfaces A.*, v. 123-124, p. 671-679, 1997.

MASUDA, M.; TEJIMA, T.; IMOKAWA, G. Skin lighteners. *Cosmet. & Toil.*, v. 111, p. 65-77, 1996.

MEDIEN, H. A. A.; ZAHRAN, A. A. Spectrophotometric kinetic and determination of quinines and barbiturates. *Spectrochimica Acta A.*, v. 57, p. 2505-2511, 2001.

MENDES, R. K.; CERVINI, P.; CAVALHEIRO, E.T.G. The use of a graphite-castor oil polyurethane composite electrode for the determination of hydroquinone in photographic developers. *Talanta*, v. 68, p. 708-712, 2006.

MONTAGNER, D.; FRASSON, A. P. Z. Avaliação da estabilidade de cremes contendo hidroquinona a 2% após longo período de armazenamento por meio do teor e características físicas. *Rev Rx*, v. 1, p. 35-8, 2007.

NICOLETTI, M. A. Hiperchromias: Aspectos Gerais e Uso de Despigmmentantes Cutâneos. *Cosmetics & Toiletries*, v. 14, mai./jun. 2002.

ORFANOS, C. E. Current use and future potential role of retinoids in dermatology. *Drugs.*, v. 53, n. 3, p. 358-88, mar. 1997.

PANICO, R.; POWELL, W. H. *A guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds 1993*. ISBN 0-632-03488-2. Oxford: Blackwell Science, 1994.

PENNER, N. A.; NESTERENKO, P. N.; RYBALKO, N. A. Use of hypercrosslinked polystyrene for the determination of pyrocatechol, resorcinol, and hydroquinone by reversed-phase HPLC with dynamic on-line preconcentration. *Journal of Analytical Chemistry*, v. 56, p. 934-939, 2001.

PETIT, L. PIERARD, G.E. Skin-lightening products revisited. *Inter J Cosmetic Sci*, v.25, p. 169-181, 2003.

RAN, N.; KNOP, D. R.; DRATHS, K. M.; FROST, J. W. Benzene-Free Synthesis of Hydroquinone. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 123, p. 10927-10934, 2001.

SAMPAIO, S. A. P., RIVITTI, E. A. *Dermatologia*. 2 ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001.

SAMPAIO, S. A. P., RIVITTI, E.A. *Dermatologia*. 1 ed. São Paulo: Artes Médicas, 1998. p. 4-35.

SAMPAIO, S.A.P. RIVITTI, E.A. Pele Normal: Anatomia e Fisiologia. In: _____. *Dermatologia*. 1 ed. São Paulo: Artes Médicas, 1998a. p. 4-35.

SAMPAIO, S.A.P. RIVITTI, E.A. Discromias. In: _____. *Dermatologia*. 1ª Ed. São Paulo: Artes Médicas, 1998b. p. 267-283.

SILVA, M.C. Mechanisms of induction of chromosomal aberrations by hydroquinone in V79 cells. *Mutagenesis*, v. 18, n. 6, p. 491-496, 2003.

STOUT, G. H.; JENSEN, L. H. *X-ray structure determination: A practical guide*. 2 ed. New York: A Wiley – Interscience Publication, 2003.

SOUZA, V.M. *Ativos Dermatológicos*. São Paulo: Tecnopress, 2003.

SNYDER, R. Xenobiotic metabolism and the mechanism(s) of benzene Toxicity. *Drug Metab. Rev.*, v. 36, n. 3-4, p. 531-547, 2004.

STEINER, D. Vitamina A e a pele. *Cosmet. Toiletr.*, v. 10, p. 26, jul./ago. 1998.

UNITED STATES. National Library of Medicine. *National Institutes of Health*. Division of Specialized Information Services. Disponível em: <<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>>. Acesso em: 25 de mar. 2010.

USP. *United States Pharmacopeia*. 25 ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2002. p. 867

USP. *United States Pharmacopeia*. 30 ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2007. p.867.

VASCONCELOS, M. T. P. M. *Estudo de um manipulado com Hidroquinona*. 2009. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Farmacêutica) - Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Portugal, 2009.

VELASCO, M. R. V. Rejuvenescimento da pele por *peeling* químico: enfoque no *peeling* de fenol. *Anais Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 79, n. 1. p. 80-96, jan.-fev. 2004.

VIEIRA, I.C.; FATIBELLO-FILHO, O.; ANGNES, L. Zucchini crude extract-palladium-modified carbon paste electrode for the determination of hydroquinone in photographic developers. *Analytica Chimica Acta*, v. 398, p. 145-151, 1999.

VIRADOR, V. M. A standardized protocol for assessing regulators of pigmentation. *Anal. Biochem.*, v. 270, p. 207-219, 1999.

WESTER, R.C., MAIBACH H.I. Percutaneous absorption: Short-term exposure, lag time, multiple exposures, model variations and absorption from clothing. In: MARZULLI, F.; MAIBACH, H. *Dermatolog.* 5 ed. Washington: DC Taylor and Francis, 1996. p. 35-48.

WESTER, R. C., Human in vivo and in vitro Hydroquinone topical bioavailability, metabolism and disposition. *J. of Toxicol. and Environmental Health*, v. 54, p. 301-317, 1998.

WILLE, D. *Substâncias utilizadas no tratamento das hiperpigmentações e avaliação de sistemas antioxidantes para a hidroquinona em diferentes bases cosmecêuticas.* 2002. Monografia (Curso de Farmácia) - UNIJUÍ: Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, 2002.

YOON, T. Reconstituted 3-dimensional human skin of various ethnic origins as an in vitro model for studies of pigmentation. *Analytical Biochemistry*, v. 318, p. 260-269, 2003.

ZAGUE, V. Manipulação de Géis Hidrofílicos. *Revista Anfarmag*, n. 60, set. 2006. Encarte técnico.

APÊNDICE 01

Tabela A1 – Ilustração das quatorze redes de Bravais.

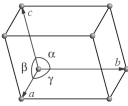
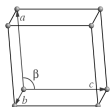
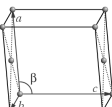
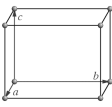
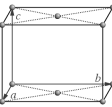
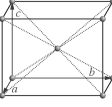
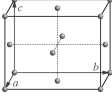
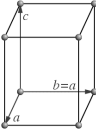
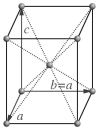
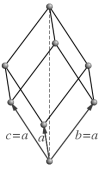
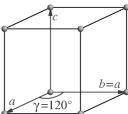
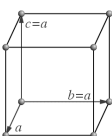
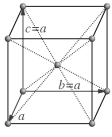
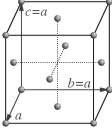
Redes de Bravais	Sistema Cristalino	Centro na cela unitária	Representação do sistema cristalino	Características
1	Triclínico	P		A rede triclinica não tem nenhuma simetria em seus seis parâmetros, ou seja, $a, b, c, \alpha, \beta, \gamma$ são variáveis independentes.
2	Monoclínico	P		A rede para o sistema monoclínico tem um eixo de ordem 2 imposta como simetria gerando na cela unitária dois ângulos de 90° . A convenção mais comum, embora não necessariamente a mais lógica, é escolher que o eixo de simetria seja paralelo à direção b de modo que $a = \gamma = 90^\circ$. Os quatro parâmetros independentes são $a, b, c, e \beta$.
3	Monoclínico	C		
4	Ortorrômico	P		A rede para o sistema cristalino ortorrômico tem três eixos ortogonais de ordem 2 como simetria fazendo com que todos os ângulos na cela unitária sejam iguais a 90° . Os três parâmetros independentes são a, b e c .
5	Ortorrômico	C		
6	Ortorrômico	I		
7	Ortorrômico	F		
8	Tetragonal	P		A rede para o sistema tetragonal tem um eixo de ordem 4 ao longo da direção c fazendo com que a cela unitária apresente ângulos de 90° e além disso, restringe a cela unitária a certos comprimentos de modo que $a = b$. A escolha convencional da cela unitária resulta na própria cela primitiva de corpo centrado, mas esta pode ser ainda de face-C centrada ou com todas as faces centradas, respectivamente, pela escolha da cela unitária.
9	Tetragonal	I		

Tabela A1 – Ilustração das quatorze redes de Bravais. – Continuação.

Redes de Bravais	Sistema Cristalino	Centro na cela unitária	Representação do sistema cristalino	Características
10	Trigonal C:\Documents and Settings\USER\Desktop\MESTRAD O\BBK Course (E)\px.cryst.bbk.ac.uk\01 core\symmetry\rhomb.htm	R		Com um eixo de rotação de ordem 3, ao longo do corpo-diagonal da cela unitária o sistema cristalino romboédrico é condicionado a ter todos os lados com o mesmo comprimento e todos os ângulos iguais. Uma cela unitária com estas características é chamada de romboedro primitivo.
11	Hexagonal e Trigonal	P		Nos sistemas cristalinos hexagonal e trigonal, a rotação do eixo é de ordem 3 ou 6 (ao longo da direção c), o que condiciona a cela unitária a ângulos de 90° e 120° para γ e comprimentos $a = b$. Note que o a rede de Bravais para o sistema cristalino hexagonal está associada a dois sistemas cristalinos em contraste com outras redes de Bravais. Os eixos das celas unitárias desta rede de Bravais são muitas vezes referidos como eixos hexagonais.
12	Cúbico C:\Documents and Settings\USER\Desktop\MESTRAD O\BBK Course (E)\px.cryst.bbk.ac.uk\01 core\symmetry\cubic.htm	P		As restrições de simetria impostas sobre o retículo cristalino cúbico são decorrentes do duplo corpo-diagonal para o eixo triplo de rotação mais eixos de ordem 2 paralelo a cada uma das arestas da cela unitária. Isso restringe todos os ângulos da cela unitária a serem de 90° e a todos os comprimentos serem iguais, ou seja, $a = b = c$. As faces centradas (A, B ou C) são incompatíveis com a presença de tripla simetria.
13	Cúbico	I		
14	Cúbico	F		

APÊNDICE 02

Arquivos das estruturas cristalográficas da hidroquinona, disponíveis no CCDC, e utilizada nesta dissertação:

```

data_Monoclinica
_audit_creation_date 1971-12-31
_audit_creation_method CSD-ConQuest-V1
_database_code_CSD HYQUIN
_chemical_formula_sum 'C6 H6 O2'
_chemical_formula_moiety
;
C6 H6 O2
;
_journal_coeditor_code "IUCr A05375"
_journal_codem_Cambridge 1
_journal_volume 21
_journal_year 1966
_journal_page_first 979
_journal_name_full 'Acta Crystallogr. '
loop_
_publ_author_name
"K.Maartmann-Moe"
_chemical_name_systematic
;
Hydroquinone
;
_cell_volume 529.721
_exptl_crystal_density_diffrn 1.38
_exptl_special_details
;
monoclinic, gamma polymorph
;
_diffrn_ambient_temperature ?
_diffrn_special_details
;
The study was carried out at room temperature,in the range 283-303K
;
#These two values have been output from a single CSD field.
_refine_ls_R_factor_gt 0.085
_refine_ls_wR_factor_gt 0.085
_symmetry_cell_setting monoclinic
_symmetry_space_group_name_H-M 'P 21/c'
_symmetry_Int_Tables_number 14
loop_
_symmetry_equiv_pos_site_id
_symmetry_equiv_pos_as_xyz
1 x,y,z
2 -x,1/2+y,1/2-z
3 -x,-y,-z
4 x,-1/2-y,-1/2+z
_cell_length_a 8.07
_cell_length_b 5.2
_cell_length_c 13.2
_cell_angle_alpha 90
_cell_angle_beta 107.0
_cell_angle_gamma 90
_cell_formula_units_Z 4
loop_
_atom_type_symbol
_atom_type_radius_bond
C 0.68
H 0.20
O 0.68
loop_
_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y

```

```
_atom_site_fract_z
C1 C 0.01187 -0.00242 0.10627
C2 C 0.09050 0.18908 0.06660
C3 C -0.07882 -0.19593 0.04131
C4 C 0.49136 -0.49471 0.10250
C5 C 0.58358 -0.68524 0.07242
C6 C 0.40756 -0.30742 0.03200
H1 H -0.00778 -0.18929 0.24971
H2 H 0.15983 0.36014 0.11316
H3 H -0.13667 -0.35295 0.07134
H4 H 0.52478 -0.64521 0.25520
H5 H 0.64711 -0.84735 0.12154
H6 H 0.33825 -0.15216 0.05738
O1 O 0.02621 -0.00089 0.21399
O2 O 0.47791 -0.48216 0.20531
C3B C 0.07882 0.19593 -0.04131
C2B C -0.09050 -0.18908 -0.06660
C1B C -0.01187 0.00242 -0.10627
H3B H 0.13667 0.35295 -0.07134
H2B H -0.15983 -0.36014 -0.11316
O1B O -0.02621 0.00089 -0.21399
H1B H 0.00778 0.18929 -0.24971
C6B C 0.59244 -0.69258 -0.03200
C5B C 0.41642 -0.31476 -0.07242
C4B C 0.50864 -0.50529 -0.10250
H6B H 0.66175 -0.84784 -0.05738
H5B H 0.35289 -0.15265 -0.12154
O2B O 0.52209 -0.51784 -0.20531
H4B H 0.47522 -0.35479 -0.25520
#END
```

```

data_Trigonal
_audit_creation_date 1980-09-10
_audit_creation_method CSD-ConQuest-V1
_database_code_CSD HYQUIN02
_chemical_formula_sum 'C6 H6 O2'
_chemical_formula_moiety
;
C6 H6 O2
;
_journal_codен_Cambridge 188
_journal_year 1980
_journal_page_first 641
_journal_name_full 'J.Chem.Soc.,Perkin Trans.2 '
loop_
  _publ_author_name
  "S.C.Wallwork"
  "H.M.Powell"
_chemical_name_systematic
;
Quinol
;
_chemical_name_common
;
1,4-Dihydroxybenzene
;
_cell_volume 7237.651
_exptl_crystal_density_diffn 1.364
_exptl_special_details
;
trigonal alpha polymorph

;
_diffn_ambient_temperature ?
_diffn_special_details
;
The study was carried out at room temperature,in the range 283-303K

;
#These two values have been output from a single CSD field.
_refine_ls_R_factor_gt 0.051
_refine_ls_wR_factor_gt 0.051
_symmetry_cell_setting rhombohedral
_symmetry_space_group_name_H-M 'R -3'
_symmetry_Int_Tables_number 148
loop_
  _symmetry_equiv_pos_site_id
  _symmetry_equiv_pos_as_xyz
1 x,y,z
2 1/3+x,2/3+y,2/3+z
3 2/3+x,1/3+y,1/3+z
4 -y,x-y,z
5 -x+y,-x,z
6 1/3-y,2/3+x-y,2/3+z
7 1/3-x+y,2/3-x,2/3+z
8 2/3-y,1/3+x-y,1/3+z
9 2/3-x+y,1/3-x,1/3+z
10 -x,-y,-z
11 -1/3-x,-2/3-y,-2/3-z
12 -2/3-x,-1/3-y,-1/3-z
13 y,-x+y,-z
14 x-y,x,-z
15 -1/3+y,-2/3-x+y,-2/3-z
16 -1/3+x-y,-2/3+x,-2/3-z
17 -2/3+y,-1/3-x+y,-1/3-z
18 -2/3+x-y,-1/3+x,-1/3-z
_cell_length_a 38.46(2)
_cell_length_b 38.46(2)
_cell_length_c 5.650(3)
_cell_angle_alpha 90
_cell_angle_beta 90
_cell_angle_gamma 120
_cell_formula_units_Z 54
loop_
  _atom_type_symbol
  _atom_type_radius_bond
C 0.68

```



```
H 0.23
O 0.68
loop_
_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
C1 C 0.10210 0.01390 0.17400
C2 C 0.14070 0.04540 0.13840
C3 C 0.17100 0.05300 0.29770
C4 C 0.16240 0.02880 0.49450
C5 C 0.12400 -0.00330 0.52920
C6 C 0.09390 -0.01070 0.36900
O1 O 0.07340 0.00860 0.01040
O2 O 0.19120 0.03425 0.65940
H1 H 0.05300 -0.01200 0.02200
H2 H 0.14600 0.06300 0.00400
H3 H 0.19700 0.07600 0.27700
H4 H 0.21300 0.05900 0.63700
H5 H 0.11800 -0.02000 0.67600
H6 H 0.06700 -0.03200 0.39700
C7 C 0.23700 0.17450 0.12830
C8 C 0.27300 0.17470 0.13590
C9 C 0.28130 0.15380 -0.03340
C10 C 0.25350 0.13260 -0.20800
C11 C 0.21810 0.13320 -0.21770
C12 C 0.20980 0.15420 -0.04960
O3 O 0.23006 0.19521 0.30220
O4 O 0.25939 0.10967 -0.37410
H7 H 0.20900 0.19500 0.28300
H8 H 0.29200 0.18700 0.26800
H9 H 0.30400 0.15500 -0.03100
H10 H 0.28000 0.10700 -0.34000
H11 H 0.19900 0.11900 -0.34400
H12 H 0.18500 0.15500 -0.05400
C13 C 0.25750 -0.01000 0.20120
C14 C 0.25590 0.02420 0.24970
C15 C 0.27560 0.05780 0.10650
C16 C 0.29680 0.05680 -0.08830
C17 C 0.29790 0.02210 -0.13780
C18 C 0.27870 -0.01080 0.00830
O5 O 0.23822 -0.04356 0.34060
O6 O 0.31496 0.09050 -0.22930
H13 H 0.22400 -0.04000 0.43400
H14 H 0.24300 0.02500 0.38300
H15 H 0.27700 0.08300 0.14500
H16 H 0.33400 0.09200 -0.29500
H17 H 0.31400 0.02300 -0.27500
H18 H 0.27800 -0.03500 -0.02800
#END
```

```

data_Hexagonal
_audit_creation_date 1982-07-05
_audit_creation_method CSD-ConQuest-V1
_database_code_CSD HYQUIN05
_chemical_formula_sum 'C6 H6 O2'
_chemical_formula_moiety
;
C6 H6 O2
;
_journal_codен_Cambridge 189
_journal_volume 10
_journal_year 1981
_journal_page_first 1173
_journal_name_full 'Cryst.Struct.Commun. '
loop_
_publ_author_name
"S.V.Lindeman"
"V.E.Shklover"
"Yu.T.Struchkov"
_chemical_name_systematic
;
Hydroquinone
;
_cell_volume 1308.516
_exptl_crystal_density_diffn 1.258
_exptl_special_details
;
trigonal beta polymorph

;
_diffn_ambient_temperature ?
_diffn_special_details
;
The study was carried out at room temperature,in the range 283-303K

;
#These two values have been output from a single CSD field.
_refine_ls_R_factor_gt 0.068
_refine_ls_wR_factor_gt 0.068
_symmetry_cell_setting rhombohedral
_symmetry_space_group_name_H-M 'R -3'
_symmetry_Int_Tables_number 148
loop_
_symmetry_equiv_pos_site_id
_symmetry_equiv_pos_as_xyz
1 x,y,z
2 1/3+x,2/3+y,2/3+z
3 2/3+x,1/3+y,1/3+z
4 -y,x-y,z
5 -x+y,-x,z
6 1/3-y,2/3+x-y,2/3+z
7 1/3-x+y,2/3-x,2/3+z
8 2/3-y,1/3+x-y,1/3+z
9 2/3-x+y,1/3-x,1/3+z
10 -x,-y,-z
11 -1/3-x,-2/3-y,-2/3-z
12 -2/3-x,-1/3-y,-1/3-z
13 y,-x+y,-z
14 x-y,x,-z
15 -1/3+y,-2/3-x+y,-2/3-z
16 -1/3+x-y,-2/3+x,-2/3-z
17 -2/3+y,-1/3-x+y,-1/3-z
18 -2/3+x-y,-1/3+x,-1/3-z
_cell_length_a 16.613(3)
_cell_length_b 16.613(3)
_cell_length_c 5.4746(5)
_cell_angle_alpha 90
_cell_angle_beta 90
_cell_angle_gamma 120
_cell_formula_units_Z 9
loop_
_atom_type_symbol
_atom_type_radius_bond
C 0.68

```

```
H 0.23
O 0.68
loop_
_atom_site_label
_atom_site_type_symbol
_atom_site_fract_x
_atom_site_fract_y
_atom_site_fract_z
O1 O 0.18590 0.09590 0.98880
C1 C 0.25900 0.13270 0.82640
C2 C 0.32860 0.11160 0.86080
C3 C 0.26360 0.18820 0.63200
H1 H 0.32400 0.07100 0.99900
H2 H 0.21700 0.20400 0.60000
H3 H 0.15500 0.11900 0.97500
C3J C 0.40307 0.14513 0.70133
C2J C 0.33807 0.22173 0.47253
C1J C 0.40767 0.20063 0.50693
H2J H 0.44967 0.12933 0.73333
H1J H 0.34267 0.26233 0.33433
O1J O 0.48077 0.23743 0.34453
H3J H 0.51167 0.21433 0.35833
#END
```