



# VITAMINA C E SEUS DERIVADOS EM PRODUTOS DERMATOLÓGICOS: APLICAÇÕES E ESTABILIDADE

DALCIN<sup>1</sup>, K. B.; SCHAFFAZICK<sup>2</sup>, S.R.; GUTERRES<sup>3</sup>, S.S.

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Farmácia da UFRGS; <sup>2</sup> Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, UFRGS; <sup>3</sup> Docente do Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

**RESUMO:** A vitamina C (ácido ascórbico) tem sido muito utilizada em produtos cosméticos e dermatológicos por apresentar importantes efeitos fisiológicos na pele. Um dos principais efeitos do ácido ascórbico é no combate à pele foto-envelhecida, em decorrência de sua característica antioxidante. Entretanto, a estabilidade da vitamina C é muito prejudicada devido a suas propriedades físico-químicas, degradando-se facilmente em solução aquosa. Em vista disso, derivados hidrofílicos e lipofílicos da vitamina C têm sido sintetizados, com ação similar, mas com melhor estabilidade química. Este trabalho tem como objetivo revisar as principais aplicações e a estabilidade da vitamina C e de seus derivados em formulações dermatológicas.

**UNITERMOS :** vitamina C, derivados da vitamina C, estabilidade, aplicações

**ABSTRACT:** *Vitamin C and its Derivatives in Dermatological Products: Applications and Stability.* The vitamin C (ascorbic acid) has been used in cosmetic and dermatological products due to its relevant physiological effects on the skin. The major effect of vitamin C is to act against skin aging, as a result of its antioxidative character. However, ascorbic acid is an unstable compound due to its physico-chemical properties. Hence, hydrophilic and lipophilic derivatives of vitamin C have been synthesized to improve its chemical stability. This work presents a review on the applications and the stability of ascorbic acid and its derivatives in topical products.

**KEYWORDS:** vitamin C, derivatives of ascorbic acid, applications, stability

## INTRODUÇÃO

A vitamina C ou ácido ascórbico é uma substância hidrossolúvel existente em frutas cítricas e em vegetais, sendo também o antioxidante mais abundante presente na pele (KELLER e FENSKE, 1998; MAIA e col., 2001; PINNELL e col., 2001). Os seres humanos não sintetizam o ácido ascórbico, a partir da glicose, devido à deficiência da L-gulono- $\gamma$ -lactona oxidase, enzima final envolvida na síntese da vitamina C. Desta forma, é necessário adquiri-la na dieta alimentar (COLVEN e PINNELL, 1996; PERRICONE, 2001; MAIA e col., 2001; PINNELL e col., 2001; GRIFFITHS e LUNEC, 2001).

A deficiência de vitamina C é responsável pelo escorbuto, uma doença caracterizada pela alteração das funções dos tecidos conectivos. O mínimo de 6,5 mg de vitamina C introduzido na

dieta, por dia, é suficiente para prevenir o escorbuto (COLVEN e PINNELL, 1996; NUSGENS e col., 2001).

A vitamina C apresenta importantes efeitos fisiológicos na pele, dentre os quais podem ser citados: a inibição da melanogênese, resultando no clareando de manchas na pele (AUSTRIA e col., 1997; MAIA e col., 2001); a promoção da síntese de colágeno (FLYNN e COLEMAN, 2000), atuando como um co-fator nas reações de hidroxilação de prolina e lisina, que são importantes aminoácidos promotores da formação da conformação de tripla-hélice das fibras de colágeno do tecido conjuntivo (CHUNG e COL., 1997; AUSTRIA e col., 1997; ZHANG e col., 1999; MAIA e col., 2001; FITZPATRICK e ROSTAN, 2002); além disto, em função da conhecida propriedade antioxidante deste composto, destaca-se a prevenção da formação de radicais

livres (AUSTRIA e col., 1997; MAIA e col., 2001), que são os principais responsáveis pelos efeitos prejudiciais das radiações solares, no envelhecimento cutâneo (LIN e col., 2003).

Entretanto, a administração tópica de vitamina C pode apresentar eficácia bastante reduzida, devido a sua instabilidade físico-química, quando em condições aeróbicas, em exposição à luz, em altas temperaturas de armazenagem (MAIA e col., 2001; AUSTRIA e col., 1997; GALLARATE e col., 1999) e em altos valores de pH (GALLARATE e col., 1999). Em soluções aquosas, oxida-se facilmente a ácido deidro-L-ascórbico e também a outros produtos de degradação (GALLARATE e col., 1999).

A fim de superar este problema de alta instabilidade, derivados lipofílicos e hidrofílicos da vitamina C têm sido amplamente empregados em formulações tópicas (AUSTRIA e col., 1997; ŠPICLIN e col., 2001; ŠPICLIN e col., 2003).

Desta forma, o presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão sobre estudos relacionados à aplicação tópica de formulações contendo vitamina C e seus derivados, bem como apresentar os principais avanços concorrentes à sua estabilização em formulações destinadas à aplicação cutânea.

### ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

A partir dos 20 anos, sem que se perceba, a pele começa a perder lentamente algumas propriedades de resistência e de auto-regeneração. Esse processo é lento e irreversível, sendo distinto segundo o tipo de pele. O envelhecimento cutâneo pode mostrar sinais já aos 30 anos ou ser imperceptível aos 60, dependendo de uma série complexa de diversas causas endógenas (cronológica) e exógenas (ESTEVE, 1994; BUCHLI, 2002). As primeiras, provavelmente, resultam de um declínio programado geneticamente nas funções e nas capacidades fisiológicas da pele. Clinicamente, o envelhecimento intrínseco é atrófico e resulta na perda progressiva da elasticidade, na atrofia da pele, e no aumento das linhas de expressão. Atrofia epidérmica, achatamento da junção dermo-epidérmica, atividade metabólica mais lenta e aumento dos corneócitos, com a idade, são alguns dos sinais fisiológicos apresentados pelo envelhecimento intrínseco. Especificamente, o estrato córneo permanece relativamente inalterado, porém, a epiderme afina-se com um achatamento da junção dermo-epidérmica, com conseqüente aumento da fragilidade da pele. Ocorre uma diminuição considerável da espessura da derme e da vascularização, bem como, redução do número e da capacidade biossintética

de fibroblastos. As finas fibras elásticas dérmicas se espessam com a idade e, então, desaparecem (ESTEVE, 1990; GILCHREST, 1996; NARDIN e GUTERRES, 1999).

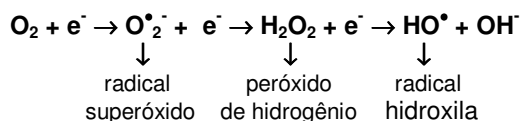
As causas do envelhecimento da pele estão relacionadas à idade, a fatores ambientais e ao modo de vida. A maioria das alterações da pele, atribuídas à idade, é devida ao dano acumulado, como conseqüência da exposição à luz ultravioleta, embora outros fatores extrínsecos, diferentes da radiação solar, também possam afetar a pele. Ao longo do tempo, as doses moderadas de sol, recebidas diariamente, constituem-se em uma ameaça efetiva para a saúde e a beleza da pele. Também ocorre uma diminuição da atividade dos linfócitos T, implicando em uma menor capacidade de reconhecer e de destruir as células epidérmicas anormais, que surgem devido a mutações causadas pela radiação. Este tipo de envelhecimento das células (fotoenvelhecimento), superposto ao envelhecimento intrínseco, faz-se visível na forma de rugas, aspereza ao toque, lividez, manchas hiperpigmentadas irregulares, telangiectasia e, em alguns casos, queratose actínica e neoplasma cutâneo. Outras mudanças profundas ocorrem na derme, como degeneração do colágeno, deposição de material elástico anormal, refletindo em rugas, sulcos e coloração amarelada da pele e, ainda, em redução dos glicosaminoglicanos. Os principais causadores destas mudanças na pele são os radicais livres (ESTEVE, 1990; ESTEVE, 1994; GILCHREST, 1996; NARDIN e GUTERRES, 1999; BUCHLI, 2002).

### Radicais livres

Os radicais livres são compostos altamente reativos e instáveis, que contêm número ímpar de elétrons em sua órbita mais externa (GUERRA e FANAN, 1994; MAIA e col., 2001). Quimicamente, a valência livre os torna muito reativos e, fisicamente, o elétron livre confere um campo magnético à molécula (COITINHO e col., 1997). Por razões quânticas, o radical tende a emparelhar este elétron com outro elétron de alguma molécula adjacente (GUERRA e FANAN, 1994; MAIA e col., 2001). O radical pode reagir de várias maneiras com outras moléculas, podendo compartilhar seus elétrons desemparelhados, formando uma ligação covalente, ou doar seu elétron desemparelhado a outra molécula (radical oxidante) ou ainda receber um elétron para formar um par (radical redutor) (PERES, 1994).

No processo de respiração celular, quatro elétrons do oxigênio são transferidos aos átomos de hidrogênio, formando água, em 95 % das vezes. Durante esse processo, os elétrons se

deslocam aos pares, porém, em uma pequena quantidade, ocorre uma reação monovalente com produção do ânion superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ). O ânion superóxido é formado pela redução do oxigênio molecular por um elétron apenas, mediante um aporte de energia. A partir do superóxido, ocorre a formação de peróxido de hidrogênio, que não é um radical livre (contém dois elétrons desemparelhados na órbita externa), mas um potente formador de radicais livres. O peróxido de hidrogênio, em presença de metais de transição (Fe ou Cu), forma o mais nocivo dos radicais livres, o radical hidroxila  $HO^{\cdot}$ , o qual, por não haver enzimas que o metabolize, provoca inflamações e extensa destruição nos tecidos (PERES, 1994; COLVEN e PINNELL, 1996; COITINHO e col., 1997). Como espécies de radical livre são produtos desta reação (figura 1), as quais podem por sua vez propagar mais reações, um único evento pode iniciar uma reação em cadeia de radicais livres (COLVEN e PINNELL, 1996).



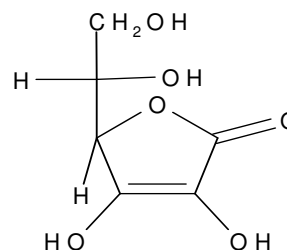
**Figura 1.** Redução do oxigênio (COITINHO e col., 1997)

Os radicais livres podem lesar os tecidos através de diversos mecanismos: alteração da permeabilidade da membrana celular, devido à ação sobre os lipídeos; ação sobre o núcleo celular, interferindo no DNA; ativação de enzimas proteolíticas, que atuam sobre os aminoácidos, alterando estruturalmente as proteínas ou aumentando a permeabilidade vascular (COITINHO e col., 1997). Os radicais livres são produzidos, normalmente, em quantidades reduzidas no decorrer da vida celular, sendo rapidamente eliminados, a fim de não provocar tais alterações celulares. Deste modo, as células são providas de sistemas enzimáticos e de moléculas de baixo peso molecular, ditas antioxidantes, como a vitamina C (MAIA e col., 2001). Com o tempo, a capacidade de defesa do organismo vai diminuindo, deixando as células mais vulneráveis ao ataque oxidativo. Com isso, a busca por cuidados adequados, aliada à utilização de produtos cosméticos contendo antioxidantes e aminoácidos para proteger e nutrir a pele, mantendo assim seu aspecto saudável com o passar do tempo, vem se tornando uma prática cada vez mais freqüente (PERRICONE, 2001; BUCHLI, 2002).

## VITAMINA C

### Propriedades físico-químicas e penetração na pele

A vitamina C (figura 2) apresenta-se na forma de pó cristalino branco ou de cristais incolores, inodoros e de sabor amargo, sendo sua coloração alterada quando exposta à luz, ao ar e à umidade. É solúvel em água e em álcool, e praticamente insolúvel em clorofórmio e em éter (REYNOLDS, 1989; F. BRAS. III, 1977; F. BRAS. IV, 1988).



**Figura 2.** Estrutura química da vitamina C (AUSTRIA e col., 1997)

A vitamina C em solução aquosa, quando aplicada na pele (sob a forma não-ionizada), penetra facilmente na barreira cutânea, onde fica acumulada. Para permanecer não-ionizada, é preciso que o pH da solução tópica de vitamina C permaneça abaixo do primeiro pKa de ionização, ou seja, do valor de 4,2. As soluções, geralmente contendo vitamina C não-ionizada, possuem valores de pH de 3,5 ou inferiores. Nessas circunstâncias, até 15 % da vitamina C aplicada topicamente consegue penetrar na pele, em 48 horas, e, após, atravessar as primeiras camadas da pele e estabilizar-se. Os níveis de ácido ascórbico acumulados na pele, quando aplicado topicamente, são superiores àqueles conseguidos através de sua ingestão oral (MAIA e col., 2001). Conseqüentemente, seu uso tópico tem sido muito sugerido, uma vez que níveis de ácido ascórbico adequados nos tecidos podem ser alcançados, permitindo que o mesmo exerça suas funções determinadas na pele (FITZPATRICK e ROSTAN, 2002).

### Efeitos fisiológicos da vitamina C na pele

Em pH fisiológico, o ácido ascórbico existe na forma de ânion hidroxila monovalente, o ascorbato. Este é um antioxidante versátil, capaz de interagir com os radicais superóxido e hidroxila, e em adição ao oxigênio molecular e com seu potencial redox relativamente baixo, não propagam reações de radicais livres em cadeia (COLVEN e PINNELL, 1996). Doando dois

elétrons, o ascorbato é oxidado a deidro-L-ascorbato (DHA). O composto intermediário, depois da doação de um elétron, é o radical ascorbato. Este composto de transição é mais estável do que outros radicais livres, sendo o ascorbato um efetivo seqüestrador de radicais livres. O DHA pode ser reduzido a ascorbato novamente ou ter seu anel quebrado irreversivelmente, formando o ácido diceto-l-gulônico (figura 3) (COLVEN e PINNELL, 1996; HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2001). Outro papel antioxidante importante do ácido ascórbico é a regeneração da vitamina E. A vitamina E protege as membranas celulares dos efeitos destrutivos dos radicais livres, evitando que se formem novos radicais livres e se inicie uma reação em cadeia. Quando a vitamina E deixa de atuar e perde a sua atividade, iniciando o processo de oxidação, a vitamina C ajuda a regenerar e a recuperar a sua atividade antioxidante (EBERLEIN-KÖNIG e col., 1998; BUCHLI, 2002; LIN e col., 2003).

O maior componente da matriz extracelular cutânea é o colágeno, sendo que os tipos I e III constituem 85 a 90 % e 8 a 11 %, respectivamente, do total de colágeno sintetizado. A síntese do colágeno e as enzimas envolvidas nos mecanismos de pós-tradução e de transcrição do colágeno diminuem na pele com a idade (CHUNG e col., 1997). Assim, o ácido ascórbico funciona como um cofator enzimático e, desta forma, participa na hidroxilação do pró-colágeno, um processo envolvido na maturação de fibras do colágeno. Também é conhecido por ser necessário para prolil-hidroxilase e lisil-hidroxilase, enzimas essenciais para estabilização e ligação cruzada das moléculas do colágeno,

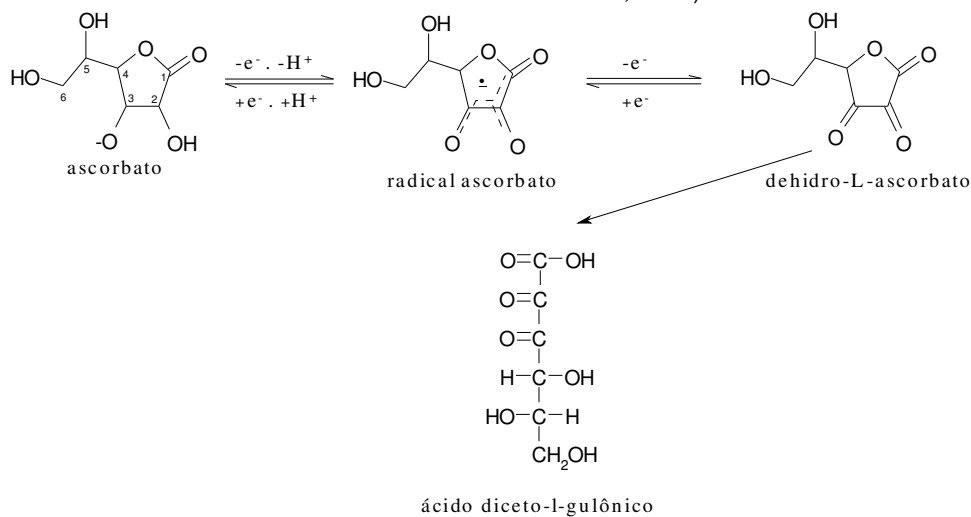
respectivamente (NUSGENS e col., 2001; HUMBERT e col., 2003).

O ácido ascórbico também tem um papel muito importante na melanogênese em mamíferos. Inibe a produção de melanina, reduzindo *o*-quinonas e, assim, a melanina não pode ser formada por ação da tirosinase (enzima chave na produção de melanina), até que todo ácido ascórbico esteja oxidado (KAMEYAMA e col., 1996).

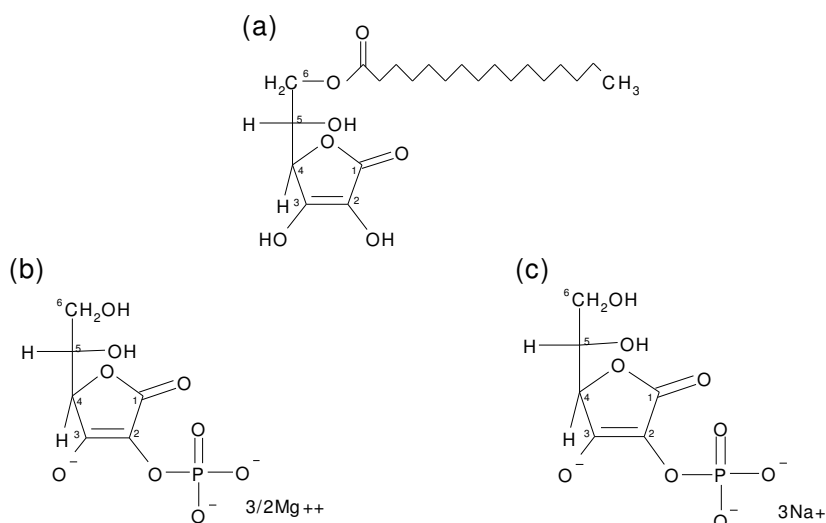
### DERIVADOS DA VITAMINA C

O uso de vitamina C em produtos acabados é limitado por sua instabilidade química. Esta molécula, solúvel em água, é extremamente instável em soluções aquosas. Para solucionar este problema, derivados da vitamina C têm sido sintetizados, objetivando uma ação similar à do ácido ascórbico, mas com uma melhor estabilidade química (ŠPICLIN e col., 2001; HAN e col., 2002).

A figura 4 apresenta a estrutura química de alguns dos derivados da vitamina C, originados pela modificação química deste, por esterificação do grupo hidroxila, com ácido orgânico de cadeia longa (na posição 6), ou pela introdução de um grupamento fosfórico (na posição 2), envolvendo o sistema enediol. Estes derivados são amplamente usados em formulações tópicas, tais como o palmitato de ascorbila, um éster de ácido graxo com caráter lipofílico (AUSTRIA e col., 1997; ŠPICLIN e col., 2001), o ascorbilfosfato de magnésio (AUSTRIA e col., 1997) e o ascorbilfosfato de sódio, ambos derivados de ácido inorgânico, com caráter hidrofílico (ŠPICLIN e col., 2003).



**Figura 3.** Estrutura do ascorbato, sua oxidação e produtos de degradação (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 2001)



**Figura 4.** Estruturas químicas do palmitato de ascorbila (a), do ascorbilfosfato de magnésio (b) e do ascorbilfosfato de sódio (c).

#### ESTUDOS RELACIONADOS À APLICAÇÃO TÓPICA DE FORMULAÇÕES CONTENDO VITAMINA C E SEUS DERIVADOS

Recentemente, vários estudos têm sido conduzidos visando avaliar os efeitos e potenciais da aplicação tópica da vitamina C. A tabela 1 relaciona exemplos destes trabalhos.

KAMEYAMA e col. (1996) investigaram o efeito do ascorbilfosfato de magnésio *in vivo*, bem como sua absorção percutânea. Um creme contendo 10 % de ascorbilfosfato de magnésio foi aplicado duas vezes ao dia, na pele de 34 pacientes. Os resultados demonstraram que tratamento foi efetivo ou razoavelmente efetivo em 19 pacientes, sugerindo que o ascorbilfosfato de magnésio é absorvido percutaneamente, permanecendo na pele e inibindo a atividade da tirosinase de melanócitos.

PERRICONE (2001) estudou os efeitos do palmitato de ascorbila em pequenas queimaduras nos antebraços de homens e de mulheres, provocadas por uma fonte de luz ultravioleta. Dois cremes foram testados, um contendo o palmitato de ascorbila e o outro não, sendo que as reaplicações foram feitas de quatro em quatro horas. Depois de dois dias, as queimaduras tratadas com o éster de vitamina C estavam quase totalmente curadas, enquanto que as tratadas com placebo ainda permaneceram por vários dias. Um segundo estudo teve por objetivo verificar o efeito do éster sobre a psoríase. Aos pacientes foram aplicados o creme com o palmitato de ascorbila e o placebo. Depois de oito semanas, a psoríase

estava quase curada nos indivíduos tratados com o éster de vitamina C, em oposição àqueles que tinham recebido apenas placebo.

PINNELL e col. (2001) testaram o ácido ascórbico em formulações, para a determinação dos níveis de vitamina C na pele. O pH das formulações é essencial para se obter uma absorção percutânea adequada, devido às propriedades da pele e ao pKa do ácido ascórbico, o qual só penetra na forma não-ionizada. Desta forma, os testes feitos com variação de pH (2 a 5) mostraram que os níveis

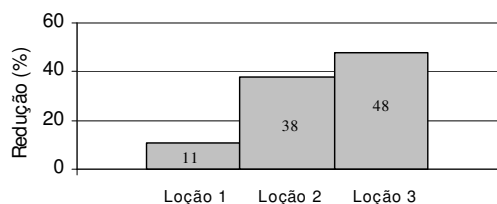
teciduais do ácido ascórbico foram elevados somente em valores de pH menores do que 3,5. Num segundo teste, variando a concentração de ácido ascórbico (5 a 30 %), foi constatado que o emprego da concentração de 20 % levou ao nível máximo de absorção. Por razões ainda não estabelecidas, as concentrações superiores a 20 % de ácido ascórbico resultaram em um decréscimo nos níveis teciduais. Aplicações diárias durante 5 dias, de formulações com 15 % de ácido ascórbico, a um pH de 3,2, mostraram, após 3 dias, uma saturação na concentração de ácido ascórbico na pele, em valores superiores a 20 vezes o controle. Com a pele saturada, observou-se que o tempo de meia-vida do ácido ascórbico foi aproximadamente de 4 dias. Testes com a vitamina C e seus derivados também foram feitos, empregando-se 15 % de ácido ascórbico, 10 % de palmitato de ascorbila e 12 % de ascorbilfosfato de magnésio, aplicados na pele por 24 horas. Observou-se que nenhum dos derivados, quando aplicados topicamente, elevou os níveis de ácido ascórbico na pele. A aplicação tópica do ascorbilfosfato de magnésio e do palmitato de ascorbila, nas formulações testadas, não obteve resultados satisfatórios quanto ao nível de ácido ascórbico na pele.

Como demonstração da ação sinérgica da vitamina C com a vitamina E, BUCHLI (2002) relatou testes feitos com a aplicação de cremes contendo ascorbilfosfato de sódio sozinho e associado com a vitamina E, para prevenção da formação de hidroperóxidos induzidos pelos raios UV. Com o emprego do creme contendo o

Tabela 1. Estudos relacionados à aplicação tópica da vitamina C e de seus derivados

SUBSTÂNCIA	RESULTADOS	REFERÊNCIAS
Ascorbilfosfato de magnésio	Efetivo na absorção percutânea e inibição da tirosinase de melanócitos.	KAMEYAMA e col. (1996)
Palmitato de ascorbila	Efetivo contra queimaduras solares e psoríase.	PERRICONE (2001)
Vitamina C	Os níveis teciduais de vitamina C foram elevados em valores de pH menores do que 3,5. A concentração de 20 % levou ao máximo de absorção. Aplicações diárias mostram uma saturação na pele, após 3 dias, apresentando tempo de meia-vida de 4 dias.	PINNELL e col. (2001)
Palmitato de ascorbila e ascorbilfosfato de magnésio	Não foram efetivos no aumento dos níveis de vitamina C na pele.	PINNELL e col. (2001)
Ascorbilfosfato de sódio	Preveniu a formação de hidroperóxidos induzidos pelos raios UV, sendo este efeito aumentado quando aplicado em combinação com a vitamina E.	BUCHLI (2002)
Vitamina C e ascorbato de tetraexildecila	Efeito benéfico contra pele foto-envelhecida.	FITZPATRICK e ROSTAN (2002)
Vitamina C	Eficiente na proteção contra eritemas e queimaduras solares. Este efeito foi aumentado quando combinada com a vitamina E.	LIN e col. (2003)
Vitamina C	Eficiente quando aplicada em pele danificada pelas radiações solares.	HUMBERT e col. (2003)

ascorbilfosfato de sódio foi obtida uma inibição da formação de hidroperóxidos superior a 60 % e, quando combinado com a vitamina E, a inibição aumentou para aproximadamente 80 %. O autor relata também testes em pele de porco, que demonstraram uma inibição mais acentuada quando o ascorbilfosfato de sódio foi combinado com o acetato de vitamina E (figura 5).



Loção 1 = 10 % de ascorbilfosfato de sódio  
 Loção 2 = 3 % de acetato de vitamina E  
 Loção 3 = loção 1 + loção 2

**Figura 5.** Efeito sinérgico (vitamina C + E) sobre a redução da formação de hidroperóxidos (BUCHLI, 2002)

FITZPATRICK e ROSTAN (2002) demonstraram o benefício clínico do uso da combinação de 10 % de ácido ascórbico e 7 % de um de seus derivados lipofílicos (ascorbato de tetraexildecila), em pele foto-envelhecida. Diferenças significativas das rugas faciais, no final de 90 dias de estudo, foram detectadas em 10 pacientes estudados, quando os dois lados foram comparados. Houve também uma melhora na hidratação da pele de todos os pacientes com pele seca e as linhas das áreas da testa e periorbital melhoraram bilateralmente, tanto do lado tratado com vitamina C, como no lado tratado com placebo, indicando que o benefício visto nessas áreas é, provavelmente, relativo à hidratação intensificada da pele. Também foram feitas biópsias, que confirmaram um aumento na quantidade de colágeno nos pacientes, que mostraram uma melhora clínica.

LIN e col. (2003) desenvolveram uma solução aquosa estável com vitamina C a 15 % e 1 % de vitamina E, para determinar a fotoproteção contra raios UV na pele. Esta formulação foi comparada a um placebo e aplicada em pele

de porco, durante 4 dias, onde promoveu uma proteção significativa contra eritemas e contra queimaduras solares. Soluções contendo vitamina C ou vitamina E, nas mesmas concentrações, também proporcionaram boa proteção, porém não superior àquela obtida quando a solução com as duas vitaminas associadas foi aplicada.

HUMBERT e col. (2003) demonstraram a eficiência da vitamina C, quando aplicada em pele danificada pelas radiações solares, em comparação a um placebo. Foi aplicada, diariamente, uma formulação contendo 5 % de vitamina C, e os resultados comprovaram que, num período de 6 meses, houve uma melhora significativa na aparência clínica da pele foto-envelhecida. O exame dermatológico permitiu distinguir diferenças no aspecto da pele entre as áreas tratadas com creme contendo vitamina C e com placebo. Reduções significativas em rugas pequenas e em rugas grosseiras, avaliadas por um dermatologista e um voluntário, foram observadas, após 6 meses de tratamento diário, além de um melhoramento no aspecto geral da pele, avaliado por voluntários, especialmente em relação à firmeza, à maciez, e à hidratação.

#### **ESTABILIDADE DE FORMULAÇÕES CONTENDO VITAMINA C E SEUS DERIVADOS**

Em decorrência da elevada instabilidade da vitamina C em formulações semi-sólidas e, considerando os efeitos benéficos desta substância na pele, vários estudos têm sido desenvolvidos objetivando sua estabilização. A tabela 2 relaciona algumas abordagens farmacotécnicas promissoras, desenvolvidas com a finalidade de viabilizar a presença da vitamina C em formulações destinadas à aplicação cutânea.

DAHMS e TAGAWA (1996), tendo em vista a dificuldade de incorporação da vitamina C em emulsões, demonstraram uma nova possibilidade de incorporação da mesma em emulsão múltipla do tipo polioli/óleo/água (P/O/A). A emulsão P/O foi preparada dissolvendo-se o ácido ascórbico em propilenoglicol a 10 % (m/m) (fase interna), empregando-se ciclometicone como fase externa e copoliol de dimeticone como agente emulsificante. Os resultados demonstraram que 99,5 % do ácido ascórbico incorporado na emulsão P/O permaneceu inalterado, após 6 semanas de armazenamento a 50 °C. Após, 20 % (m/m) da emulsão P/O foi, então, dispersa em uma emulsão O/A contida em uma estrutura de rede gel líquido cristalino. A avaliação da estabilidade da vitamina C foi determinada por medidas de condutividade. Foi observado que gotículas se romperam durante a dispersão inicial da emulsão P/O para emulsão O/A, liberando 34 % de ácido ascórbico. Após 6 semanas de

armazenamento a 25 °C, não houve aumento na liberação de ácido ascórbico e, a 40 °C, houve um leve aumento na condutividade da emulsão P/O/A. Em geral, foi estimado que, no mínimo, 50 % do ácido ascórbico pode ser estabilizado, mantendo uma meia-vida significativa. Também foi testado o palmitato de ascorbila em emulsão múltipla P/O/A, o qual, por ser um derivado lipofílico do ácido ascórbico, primeiramente, foi necessário carregá-lo para uma fase lamelar hidrofílica. Depois, estas fases lamelares foram emulsionadas com miristato de isopropila, para a obtenção de uma emulsão A/O. A estabilidade da emulsão A/O contendo palmitato de ascorbila foi similar à da emulsão P/O contendo vitamina C. O teor de palmitato de ascorbila foi de 84,3 % do teor incorporado originalmente, após 6 semanas a 50 °C.

Também foi proposta a elaboração de uma emulsão múltipla do tipo água/silicone/água (A/S/A), preparada à temperatura ambiente. Este sistema foi escolhido, devido aos benefícios estéticos que se obtém através das propriedades físico-químicas dos silicones, além das características de estabilidade que oferecem às formulações de produtos para cuidados com a pele. A primeira fase é composta por uma mistura de silicones, a qual é vertida na fase aquosa, contendo o ácido ascórbico, sob forte agitação e à temperatura ambiente, obtendo-se assim a emulsão simples A/S. Na segunda fase, a emulsão A/S obtida foi dispersa sobre uma outra fase aquosa, formando-se a emulsão múltipla, que contém um emulsionante não-iônico (Cetareth 20<sup>®</sup>) e um geleificante (hidróxi-metilcelulose), que contribui para a estabilidade da emulsão múltipla. A emulsão A/S/A, contendo ácido ascórbico, foi submetida a ensaios de envelhecimento natural (temperatura ambiente/ 7 meses) e acelerado (40 °C/ 3 meses; centrifugação). Periodicamente, foram realizados doseamentos da vitamina C e observações macro e microscópica das amostras. Nos exames macro e microscópicos, não foram observadas modificações durante o estudo de envelhecimento natural e acelerado. Objetivando-se um estudo comparativo, em relação à cinética de degradação da vitamina C, foi preparada uma emulsão simples (O/A) como controle. Nas emulsões múltiplas, armazenadas à temperatura ambiente, o teor de vitamina C foi de 84 % após 3 meses e cerca de 72 % ao final de 7 meses, ao passo que, no caso das emulsões simples, o teor foi de 35 % após 3 meses e praticamente nulo ao final de 7 meses. O teor de vitamina C, na amostra armazenada em estufa, após 3 meses, foi de 84 %. As características físico-químicas da emulsão A/S/A não sofreram maiores alterações, após 7 meses, e de acordo com os valores obtidos nos doseamentos de vitamina C, ao longo do estudo

Tabela 2. Relação da vitamina C e seus derivados com suas estabilidades

SUBSTÂNCIA	SISTEMA	ESTUDO DE ESTABILIDADE	REFERÊNCIAS
Vitamina C	Emulsões múltiplas (P/O/A) <sup>1</sup>	Boa estabilidade. Houve perda de 34 % da vitamina C logo que formada a emulsão. Quando armazenada por 6 semanas a 25 °C, permaneceu com os 34 % de perda e houve um leve aumento, ao ser armazenada a 40 °C	DAHMS e TAGAWA (1996)
Vitamina C	Emulsões múltiplas (A/S/A) <sup>2</sup>	Teor de 84 % de vitamina C após 3 meses (40 °C) e de 72 % após 7 meses (temperatura ambiente): boa estabilidade.	ARNEJO e col. (2001)
Vitamina C	Emulsão simples (O/A) <sup>3</sup>	Teor de 35 % após 3 meses e nulo após 7 meses, demonstrando a sua instabilidade em emulsões simples.	ARNEJO e col. (2001)
Vitamina C	Solução aquosa 1 % m/v	Alta instabilidade em soluções aquosas, com perda de 63 e de 100 % quando armazenada à temperatura ambiente e a 42 °C, respectivamente, após 60 dias e ao abrigo da luz.	AUSTRIA e col. (1997)
Palmitato de ascorbila	Solução alcoólica 1 % m/v	Relativa instabilidade, ocorrendo perda de 23 % à temperatura ambiente e de 53 % a 42 °C, após 60 dias e ao abrigo da luz.	AUSTRIA e col. (1997)
Ascorbilfosfato de magnésio	Solução aquosa 1 % m/v	Boa estabilidade em solução aquosa, com perda de 5 % à temperatura ambiente e de 17 % a 42 °C, após 60 dias e ao abrigo da luz.	AUSTRIA e col. (1997)
Ascorbilfosfato de magnésio	Emulsão O/A <sup>3</sup>	Estabilidade superior a 95 % após 60 dias a 42 °C, ao abrigo da luz.	AUSTRIA e col. (1997)
Palmitato de ascorbila	Emulsão O/A <sup>3</sup>	Instabilidade, com perda de 73 % após 60 dias à temperatura ambiente e ao abrigo da luz.	AUSTRIA e col. (1997)
Palmitato de ascorbila	Emulsão líquida cristalina	Baixa estabilidade, com perda de 50 % à temperatura ambiente e de 82 % a 42 °C, após 60 dias e ao abrigo da luz.	AUSTRIA e col. (1997)
Palmitato de ascorbila	Creme-gel	Relativa estabilidade com perda de 15 % à temperatura ambiente e de 72 % a 42 °C, após 60 dias e ao abrigo da luz.	AUSTRIA e col. (1997)
Ascorbilfosfato de sódio	Microemulsões O/A <sup>3</sup> e A/O <sup>4</sup>	Houve liberação menor nos sistemas não alterando a estabilidade das formulações.	A/O, ŠPICLIN e col. (2003)

<sup>1</sup> emulsão múltipla poliol/óleo/água; <sup>2</sup> emulsão múltipla água/silicone/água; <sup>3</sup> emulsão óleo/água; <sup>4</sup> emulsão água/óleo

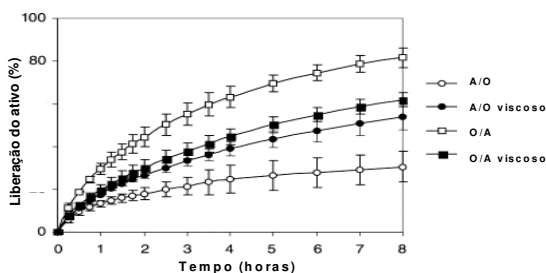
de estabilidade acelerada, foi sugerido que a emulsão múltipla pode atuar como uma "cápsula", protegendo-a da oxidação (ARNEJO e col., 2001).

Um estudo comparativo da estabilidade de vitamina C com o palmitato de ascorbila e o ascorbilfosfato de magnésio foi realizado por AUSTRIA e col. (1997). Em solução aquosa de ácido ascórbico a 1 % (m/v) houve uma perda de 63 % e de 100 % da concentração,

respectivamente, quando armazenada à temperatura ambiente e a 42 °C, após 60 dias ao abrigo da luz, confirmando sua instabilidade. O éster de ácido orgânico (solução a 1 % m/v em metanol) foi mais estável em relação ao ácido ascórbico, embora o teor também tenha diminuído significativamente após 60 dias (perda de 23 % à temperatura ambiente e de 53 % a 42 °C). Porém, o ascorbilfosfato de magnésio (solução aquosa a



1 % m/v) demonstrou melhor estabilidade no mesmo período, reduzindo em 5 % sua concentração, à temperatura ambiente, e em 17 % a 42 °C. Também foi verificado que, em condições mais ácidas (pH 3 a 4), o ascorbilfosfato de magnésio apresentou elevada instabilidade, enquanto que a hidrólise do grupamento fosfórico pareceu menor na faixa de pH entre 5 a 8,5 (as perdas foram inferiores a 10 %, após 2 meses à temperatura ambiente). Os derivados do ácido ascórbico também foram testados em emulsões. O ascorbilfosfato de magnésio e o palmitato de ascorbila foram incorporados em emulsão O/A preparadas com 2,0 % (m/m) de Eumulgin B1® e 1,5 % (m/m) de Eumulgin B2® como sistemas emulsionantes. Foi observado que o ascorbilfosfato de magnésio manteve sua estabilidade superior a 95 % após 60 dias, quando mantido a 42 °C e ao abrigo da luz (equivalente a um ano de armazenagem à temperatura ambiente), enquanto que o palmitato de ascorbila já mostrou grande instabilidade, restando apenas 27 %, após 2 meses de armazenamento, à temperatura ambiente e na ausência de luz. No mesmo estudo, as propriedades reológicas das



**Figura 6.** Perfil de liberação do ascorbilfosfato de sódio a partir de microemulsões O/A e A/O (ŠPICLIN e col., 2003)

formulações também foram avaliadas, no sentido de se implementar a estabilidade dos ésteres. Foi preparada uma emulsão O/A com 3,0 % (m/m) de Brij 72® e 2,0 % de Brij 721® (emulsão 1), formando uma típica emulsão líquida cristalina, na qual foi incorporado o palmitato de ascorbila. Num segundo teste, foi introduzido o palmitato de ascorbila numa outra fase do sistema gel O/A (emulsão 2), aproveitando-se o poder solvente do álcool para melhorar a dispersão, além de utilizar 3,0 % de Sepigel 305® como espessante e agente emulsionante-estabilizante. As emulsões 1 e 2, armazenadas à temperatura ambiente, protegidas da luz e a 42 °C, mostraram uma redução significativa do teor do derivado lipofílico, entretanto, a estabilidade do palmitato de ascorbila melhorou quando comparada à emulsão anteriormente testada. Depois de 2 meses, a emulsão 1 apresentou uma perda significativa no teor do éster (aproximadamente 50 % à

temperatura ambiente e 82 % a 42 °C), porém a emulsão 2 apresentou melhor estabilidade, havendo perda de 15 %, à temperatura ambiente e de 72 % a 42 °C.

ŠPICLIN e col. (2003) incorporaram o ascorbilfosfato de sódio em microemulsões, as quais se diferenciavam quanto às quantidades dos componentes da formulação. Esses sistemas tiveram suas viscosidades aumentadas pela adição de espessantes. De acordo com as características reológicas, o dióxido de silício coloidal a 4,00 % (m/m) foi selecionado para a formulação de microemulsão A/O e a goma de xantana a 0,50 % (m/m) para a microemulsão O/A. A liberação de ascorbilfosfato de sódio foi menor nos sistemas A/O, viscoso ou não, quando comparado aos sistemas O/A (figura 6), indicando características de liberação prolongada das microemulsões A/O. A fase lipofílica externa funcionou como uma barreira para difusão de uma fase hidrofílica, onde o composto é livremente solúvel. A adição de goma de xantana diminuiu a quantidade de ascorbilfosfato de sódio liberado, devido ao aumento da viscosidade do sistema. A adição da sílica induziu a um efeito oposto, sendo

a quantidade de ascorbilfosfato de sódio liberada maior, no caso da microemulsão viscosa. A sílica coloidal modificou as características físico-químicas da fase externa e, assim, a difusão do ascorbilfosfato de sódio da fase interna através da fase externa da microemulsão. A presença do espessante influenciou a liberação do ativo, mas

não interferiu na estabilidade das microemulsões.

## CONCLUSÕES

A vitamina C tem sido muito utilizada em produtos cosméticos e dermatológicos por apresentar importantes efeitos fisiológicos na pele. Seus efeitos, e de seus derivados, na inibição da melanogênese, na síntese do colágeno, bem como sua ação como antioxidante, ajudando a prevenir e a reverter principalmente o envelhecimento cutâneo, têm sido comprovados. Em decorrência da elevada instabilidade da vitamina C em formulações tópicas, novas estratégias visando amenizar este problema têm sido propostas. A síntese de derivados da vitamina C constitui uma das alternativas utilizadas, pois estes compostos geralmente possuem eficácia semelhante e são mais estáveis em relação à vitamina C. Pesquisas têm sugerido que a

introdução do grupamento fosfato, na posição 2 (ascorbilfosfato de magnésio ou de sódio), protege melhor o sistema enediol da molécula contra hidrólise em relação à esterificação na posição 6, com cadeias lipofílicas longas (palmitato de ascorbila), tanto em soluções quanto em emulsões. A estabilidade do palmitato de ascorbila dependeu da composição da formulação e o creme-gel foi considerado o veículo mais adequado para o derivado lipofílico. A incorporação da vitamina C em emulsões múltiplas, como do tipo P/O/A ou A/S/A, constitui outra estratégia, sendo sua estabilidade comprovada quando comparada a emulsões simples. Estas emulsões múltiplas podem estar atuando como “cápsulas” e assim protegendo a vitamina C de oxidações.

Desta forma, a incorporação da vitamina C e de seus derivados em veículos adequados, levando-se em conta alguns fatores que influenciam a estabilidade, tais como o pH, proporciona a obtenção de formulações que permitam a viabilidade da vitamina C e, assim, seus benefícios clínicos podem ser alcançados.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARNEJO, N.; GARCIA, M. C.; LORENZO, V. Obtención de emulsiones múltiples W/S/W y su utilización como vehículo de Vitamin C. In: CONGRESO LATINOAMERICANO Y IBÉRICO DE QUÍMICOS COSMÉTICOS, 15, 2001, Buenos Aires.
- AUSTRIA, R.; SEMENZATO, A.; BETTERO, A. Stability of Vitamin C Derivatives in Solution and Topical Formulations. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 15, p. 795-801, 1997.
- BUCHLI, L. Radicais livres e antioxidantes. **Cosmet. Toiletries**, v. 14, p. 54-57, 2002.
- CHUNG, J. H.; YOUN, S. H.; KWON, O. S.; CHO, K. H.; YOUN, J. I.; EUN, H. C. Regulations of Collagen Synthesis by Ascorbic Acid, Transforming Growth Factor- $\beta$  and Interferon- $\gamma$  in Human Dermal Fibroblasts Cultured in Three-Dimensional Collagen Gel are Photoaging and Aging-Independent. **J. Dermatol. Sci.**, v. 15, p. 188-200, 1997.
- COITINHO, A. S.; DUTRA-FILHO, C. S.; SALBEGO, C. G. **A vitamina E e o seu uso como antioxidante**. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia da UFRGS, 1997. Trabalho de Conclusão da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia. 67 p.
- COLVEN, R. M.; PINNELL, S. R. Topical Vitamin C in Aging. **Clin. Dermatol.**, v. 14, p. 227-234, 1996.
- DAHMS, G. H.; TAGAWA, M. Novel Multiple Phase Emulsions for Stable Incorporation of Vitamin C Derivatives and Enzymes. In: INTERNATIONAL FEDERATION SOCIETIES OF COSMETIC CONGRESS, 19, 1996, Sydney. Proceedings, Sydney: IFSC, 1996.
- EBERLEIN-KÖNIG, B.; PLACZEK, M. PRZYBILLA, B. Protective Effect against Sunburn of Combined Systemic Ascorbic Acid (Vitamin C) and d- $\alpha$ -Tocopherol (Vitamin E). **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 38, n. 1, p. 45-48, 1998.
- ESTEVE, M. M. Estudo de um complexo ativo para prevenção do envelhecimento cutâneo. **Cosmet. Toiletries**, v. 2, p. 31-40, 1990.
- ESTEVE, M. M. Envelhecimento cutâneo. **Cosmet. Toiletries**, v. 6, p. 42-50, 1994.
- FARMACOPÉIA Brasileira. 3.ed. São Paulo: Andrei, 1977.
- FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988.
- FITZPATRICK, R. E.; ROSTAN, E. F. Double-Blind, Half-Face Study Comparing Topical Vitamin C Vehicle for Rejuvenation of Photodamage. **Dermatol. Surg.**, v. 28, n. 3, p. 231-236, 2002.
- FLYNN, T. C.; COLEMAN, W. P. Topical Revitalization of Body Skin. **Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v. 14, p. 280-284, 2000.
- GALLARATE, M.; CARLOTTI, M. E.; TROTTA, M.; BOVO, S. On the Stability of Ascorbic Acid in Emulsified Systems for Topical and Cosmetic Use. **Int. J. Pharm.**, v. 188, p. 233-241, 1999.
- GILCHREST, B. A. A Review of Skin Ageing and its Medical Therapy. **Br. J. Dermatol.**, v. 135, p. 867-875, 1996.
- GRIFFITHS, H. R.; LUNEC, J. Ascorbic Acid in the 21st Century – More than a Simple Antioxidant. **Environ. Toxicol. Pharmacol.**, v. 10, p. 173-182, 2001.
- GUERRA, S. S.; FANAN, S. Visão cosmética dos radicais livres. **Cosmet. Toiletries**, v. 6, p. 51-54, 1994.
- HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. Free Radicals in Biology and Medicine. In: HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. (ed.) **Antioxidant Defenses**. 3. ed. Oxford: Oxford University, 2001. Cap. 3, p. 105-245.
- HAN, Y. K.; OH, S. G.; SHIN, S. I.; JOUNG, W. D.; YI, S. C.; CHO, C. G. Stability of Alkanoyl-6-O-Ascorbates in Various Surfactant Aggregates Systems. **Colloids Surf. B: Biointerfaces**, v. 24, p. 33-44, 2002.

- HUMBERT, P. G.; HAFTEK, M.; CREIDI, P.; LAPIÈRE, C.; NUSGENS, B.; RICHARD, A.; SCHMITT, D.; ROUGIER, A.; ZAHOUANI, H. Topical Ascorbic Acid on Photoaged Skin. Clinical, Topographical and Ultrastructural Evaluation: Double-Blind Study vs. Placebo. **Exp. Dermatol.**, v. 12, p. 237-244, 2003.
- KAMEYAMA, K.; SAKAI, C.; KONDOH, S.; YONEMOTO, K.; NISHIYAMA, S.; TAGAWA, M.; MURATA, T.; OHNUMA, T.; QUIGLEY, J.; DORSKY, A.; BUCKS, D.; BLANOCK, K. Inhibitory Effect of Magnesium L-Ascorbyl-2-Phosphate (VC-PMG) on Melanogenesis in vitro and in vivo. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 34, n. 1, p. 29-33, 1996.
- KELLER, K. L.; FENSKE, N. A. Uses of Vitamins A, C and E and Related Compounds in Dermatology: A Review. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 39, n. 4, p. 611-625, 1998.
- LIN, J. Y.; SELIM, M. A.; SHEA, C. R.; GRICHNIK, J. M.; OMAR, M. M.; MONTEIRO-RIVIERE, N. A.; PINNELL, S. R. UV Photoprotection by Combination Topical Antioxidants Vitamin C and Vitamin E. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 48, n. 6, p. 866-874, 2003.
- MAIA, A. M.; ROBLES, M. V.; DE PAOLA, V.; RIBEIRO, M. E.; CONSIGLIERI, V. O. Ação das vitaminas antioxidantes em cosméticos. **Revista Racine**, v. 65, p. 52-60, 2001.
- NARDIN, P.; GUTERRES, S. S. Alfa-hidroxiácidos: aplicações cosméticas e dermatológicas. **Caderno de Farmácia**, v. 15, n. 1, p. 7-14, 1999.
- NUSGENS, B. V.; HUMBERT, P.; ROUGIER, A.; COLIGE, A. C.; HAFTEK, M.; LAMBERT, C. A.; RICHARD, A.; CREIDI, P.; LAPIÈRE, C. M. Topically Applied Vitamin C Enhances the mRNA Level of Collagens I and III, Their Processing Enzymes and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase 1 in the Human Dermis. **J. Invest. Dermatol.**, v. 116, n. 6, p. 853-859, 2001.
- PERES, W. **Radicais livres em níveis biológicos**. Pelotas: Educat. Universidade Católica de Pelotas, 1994.
- PERRICONE, N. (ed.) **Fim das rugas: um método natural e definitivo para evitar o envelhecimento da pele**. 4ª. ed. Rio de Janeiro: Campus, 2001. Cap. 2 e 5.
- PINNELL, S. R.; YANG, H.; OMAR, M.; RIVIERE, N. M.; DeBUYS, H. V.; WALKER, L. C.; WANG, Y.; LEVINE, M. Topical L-Ascorbic Acid: Percutaneous Absorption Studies. **Dermatol. Surg.**, v. 27, p. 137-142, 2001.
- REYNOLDS, J. E. (Ed.) **Martindale – The Extra Pharmacopeia**. 29 ed. London: Pharmaceutical, 1989. p. 1254-1256.
- ŠPICLIN, P.; GAŠPERLIN, M.; KMETEC, V. Stability of Ascorbyl Palmitate in Topical Microemulsions. **Int. J. Pharm.**, v. 222, p. 271-279, 2001.
- ŠPICLIN, P.; HOMAR, M.; ZUPANČIČ-VALANT, A.; GAŠPERLIN, M. Sodium Ascorbyl Phosphate in Topical Microemulsions. **Int. J. Pharm.**, v. 256, p. 65-73, 2003.
- ZHANG, L.; LERNER, S.; RUSTRUM, W. V.; HOFMANN, G. A. Electroporation-Mediated Topical Delivery of Vitamin C for Cosmetic Applications. **Bioelectrochem. Bioenerg.**, v. 48, p. 453-461, 1999.

**Endereço para correspondência:**

Profª. Dr. Sílvia Stanisçuaski Guterres  
Faculdade de Farmácia/UFRGS  
Av. Ipiranga, 2752  
90610-000 Porto Alegre, RS  
e-mail: nanoc@farmacia.ufrgs.br

Recebido em 20.10.2003.

Aceito em 03.12.2003.

Revisto em 19.12.2003.

