



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

JOÃO FELIPE PINHEIRO RODRIGUES

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DE ASSOCIAÇÕES DE EMOLIENTES NA QUALIDADE
FÍSICO-QUÍMICA DE FORMULAÇÕES MAGISTRAIS DE CREME NÃO IÔNICO**

FORTALEZA

2022

JOÃO FELIPE PINHEIRO RODRIGUES

AVALIAÇÃO DO EFEITO DE ASSOCIAÇÕES DE EMOLIENTES NA QUALIDADE
FÍSICO-QUÍMICA DE FORMULAÇÕES MAGISTRAIS DE CREME NÃO-IÔNICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal
do Ceará.

Orientador: Prof. Dr. Said Gonçalves da Cruz
Fonseca

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

R613a Rodrigues, João Felipe Pinheiro.
Avaliação do efeito de associações de emolientes na qualidade físico-química de formulações magistrais de creme não iônico / João Felipe Pinheiro Rodrigues. – 2022.
45 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2022.
Orientação: Prof. Dr. Said Gonçalves da Cruz Fonseca.

1. Creme não iônico. 2. Emolientes. 3. Farmacotécnica. 4. Controle de qualidade. I. Título.

CDD 615

JOÃO FELIPE PINHEIRO RODRIGUES

AVALIAÇÃO DO EFEITO DE ASSOCIAÇÕES DE EMOLIENTES NA QUALIDADE
FÍSICO-QUÍMICA DE FORMULAÇÕES MAGISTRAIS DE CREME NÃO-IÔNICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal
do Ceará.

Aprovado em: 30/nov/2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dra. Francisca Maria Barros Souza
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Said Gonçalves da Cruz Fonseca
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

À Deus, por sua providência e generosidade na exitosa obtenção do título acadêmico de Farmacêutico.

Aos meus pais, Suelly Rodrigues Pinheiro e Marcus Aurélio de Sousa Rodrigues, por seu empenho e esforços fundamentais à minha formação humana, espiritual e profissional.

À minha madrinha, Maria da Conceição Damasceno (*in memoriam*), por sua integridade e exemplo de vida.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Said Fonseca, pelo conhecimento e experiência adquiridos no desenvolvimento deste trabalho, além da amizade e bom humor demonstrados durante todas as etapas do processo.

À banca examinadora deste trabalho, Prof.^a Dra. Cristiani Capistrano e Prof.^a Dra. Francisca Maria, pela disponibilidade e solicitude na avaliação do presente estudo, contribuindo para aprimorar a sua relevância científica.

Ao Laboratório de Farmacotécnica (Departamento de Farmácia/UFC) e a Farmácia Escola (UFC), pela colaboração e disponibilização de recursos que tornaram possível a realização das pesquisas.

A todos os professores que contribuíram para o meu desenvolvimento intelectual e amadurecimento profissional, sobretudo aos docentes do curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará.

“Ora et Labora.” (São Bento de Núrsia).

RESUMO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), entende por creme uma forma farmacêutica semissólida constituída por uma fase hidrofílica e outra lipofílica estabilizadas por meio de um tensoativo. O creme não iônico é uma emulsão óleo em água utilizado como veículo para carrear princípios ativos de interesse terapêutico para uso tópico. Assim, considerando a relevância da qualidade dessa base farmacêutica para o êxito da terapia medicamentosa, foi desenvolvido o presente estudo, que objetivou avaliar a influência de associações de diferentes emolientes na qualidade físico-química dos produtos e compará-la a uma formulação disponível no setor magistral. Foram preparadas nove formulações (F1 a F9) a partir dos excipientes e da técnica de preparo descritos no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira para manipulação de “*Creme não iônico II*”, exceto o estearato de octila, o qual foi substituído por diferentes combinações de emolientes obtidos através de planejamento de mistura 3x3. As amostras foram submetidas a ensaios de pH, densidade relativa, comportamento reológico, espalhabilidade, ciclo gelo-degelo, centrifugação e avaliação macro e microscópica. Por fim, os resultados foram comparados com o produto utilizado em uma farmácia magistral (F10, F11 e F12). Constatou-se que as amostras compostas por diferentes combinações de emolientes atendem às especificações de qualidade estabelecidas pela literatura oficial. A comparação com a base farmacêutica fabricada em farmácia com manipulação evidenciou inconformidades deste produto relacionadas a baixa viscosidade e espalhabilidade, além da instabilidade de emulsão. Logo, demonstrou-se que a associação de emolientes promoveu diferentes valores de viscosidade, espalhabilidade, tamanho de micelas e estabilidade da emulsão, influenciando positivamente na qualidade físico-química dos produtos finais, os quais se apresentaram com qualidade superior ao creme não iônico disponível no mercado magistral quanto aos aspectos estudados.

Palavras-chave: creme não iônico; emolientes; farmacotécnica; controle de qualidade.

ABSTRACT

The Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) understands a cream as a semi-solid pharmaceutical form consisting of a hydrophilic and a lipophilic phase stabilized by means of a surfactant. The non-ionic cream is an oil-in-water emulsion used as a vehicle to carry active principles of therapeutic interest for topical use. Thus, considering the relevance of the quality of this pharmaceutical base for the success of drug therapy, the present study was developed, which aimed to evaluate the influence of associations of different emollients on the physicochemical quality of products and compare it to a formulation available in the sector masterful. Nine formulations (F1 to F9) were prepared from the excipients and the preparation technique described in the National Form of the Brazilian Pharmacopoeia for handling “Non ionic Cream II”, except for octyl stearate, which was replaced by different combinations of emollients obtained through a 3x3 mixing planning. The samples were submitted to tests of pH, relative density, rheological behavior, spreadability, freeze-thaw cycle, centrifugation and macro and microscopic evaluation. Finally, the results were compared with the product used in a master pharmacy (samples F10, F11 and F12). It was found that the samples composed of different combinations of emollients meet the quality specifications established by the official literature. Comparison with the pharmaceutical base manufactured in the magistral pharmacy evidenced non-conformities of this product related to low viscosity and spreadability, in addition to emulsion instability. Therefore, it was demonstrated that the association of emollients promoted different values of viscosity, spreadability, micelle size and emulsion stability, positively influencing the physicochemical quality of the final products, which presented superior quality to the available non-ionic cream in the master market regarding the aspects studied.

Keywords: non-ionic cream; emollients; pharmaceuticals; quality control.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Técnica de preparo dos cremes-base	10
Figura 2 – Avaliação Macroscópica	15
Figura 3 – Microscopia de amostras recém-preparadas	16
Figura 4 – Digitalização das amostras submetidas ao teste de espalhabilidade ...	23
Figura 5 – Macroscopia de amostras submetidas ao ensaio de centrifugação	26
Figura 6 – Microscopia de amostras submetidas ao ensaio de centrifugação	27
Figura 7 – Microscopia da base oriunda de farmácia magistral	28
Figura 8 – Macroscopia de amostras submetidas ao ciclo gelo-degelo	28
Figura 9 – Microscopia da fase superior de amostras submetidas ao ciclo gelo-degelo	29
Figura 10 – Microscopia da fase inferior de amostras submetidas ao ciclo gelo-degelo	30
Figura 11 – Microscopia da base oriunda de farmácia magistral submetida ao ciclo gelo-degelo	31

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Resultados de pH das amostras manipuladas	18
Gráfico 2 – Resultados de densidade relativa dos produtos preparados	18
Gráfico 3 – Viscosidade dos emolientes (cP) à velocidade de 30 rpms	20
Gráfico 4 – Comportamento reológico das amostras	20
Gráfico 5 – Comportamento reológico das amostras oriundas de farmácia magistral	22
Gráfico 6 – Espalhabilidade dos produtos	24

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Associações de emolientes empregadas na composição das amostras de creme não iônico	9
Tabela 1 – Fórmula base de creme não iônico	10
Tabela 2 – Regressão linear relativa às análises de viscosidade e espalhabilidade	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP	Aminometil propanol
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
A/O	Emulsão do tipo água em óleo
A/O/A	Emulsão do tipo água em óleo em água
cP	Centipoise
DEFA/UFC	Departamento de Farmácia/Universidade Federal do Ceará
EDTA	Edetato dissódico
EHL	Equilíbrio hidrófilo-lipófilo
Fx	Código criado para nomear cada uma das doze amostras avaliadas
FN	Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira
O/A	Emulsão do tipo óleo em água
O/A/O	Emulsão do tipo óleo em água em óleo
q.s.p.	Quantidade suficiente para
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
rpm	Rotação por minuto
°C	Grau Celsius

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	4
2	OBJETIVOS	5
2.1	Objetivo geral	5
2.2	Objetivos específicos.....	5
3	REFERENCIAL TEÓRICO	6
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
4.1	Preparo dos cremes-base	9
4.2	Avaliação macroscópica.....	11
4.3	Avaliação microscópica.....	11
4.4	pH.....	11
4.5	Densidade relativa	12
4.6	Comportamento reológico	12
4.7	Espalhabilidade	12
4.8	Estudo de estabilidade de emulsão.....	13
4.8.1	<i>Centrifugação</i>	13
4.8.2	<i>Ciclo gelo-degelo</i>	13
4.9	Comparação com creme não iônico de farmácia magistral.....	13
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	15
5.1	Avaliação macroscópica.....	15

5.2	Avaliação microscópica.....	16
5.3	pH.....	17
5.4	Densidade relativa	18
5.5	Comportamento reológico	19
5.6	Espalhabilidade	23
5.7	Estudo de estabilidade de emulsão.....	25
5.7.1	<i>Centrifugação</i>	25
5.7.2	<i>Ciclo gelo-degelo</i>	28
6	CONCLUSÃO	32
7	LIMITAÇÕES.....	33
	REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

A farmácia de manipulação, também conhecida como farmácia magistral, é o estabelecimento de saúde responsável pela dispensação de formulações magistrais e officinais – isto é, cuja fórmula esteja inscrita no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (FN) ou outros documentos internacionais reconhecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – visando o acesso a preparações individualizadas que atendam aos parâmetros de qualidade preconizados pelos documentos e compêndios oficiais (BONFILIO *et al.*, 2010).

Com o contínuo crescimento das atividades do setor magistral no Brasil e a demanda por fórmulas eficazes, seguras e de qualidade comprovada, a ANVISA por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67/2007, estabeleceu os requisitos mínimos de qualidade microbiológicos e físico-químicos para matérias-primas, produtos acabados e bases farmacêuticas que devem ser cumpridos pelas farmácias de manipulação do país. O farmacêutico é o profissional responsável pela realização dos ensaios de controle de qualidade dos produtos manipulados, de modo a garantir a qualidade dos mesmos por meio da adoção de boas práticas de manipulação, metodologias validadas de análise, registro e otimização de processos (BRASIL, 2007).

Diversos insumos farmacêuticos ativos de interesse terapêutico e cosmético são utilizados pelo setor magistral para o atendimento de prescrições personalizadas de medicamentos e produtos para fins estéticos, com destaque para aqueles destinados ao uso dermatológico, como os cremes (BATISTUZZO, 2002).

As bases galênicas atuam carreando fármacos e demais ativos dermatofuncionais, sendo frequentemente utilizadas por farmácias com manipulação como veículo farmacêutico (FIRMINO *et al.*, 2011). Dentre as opções disponíveis, o creme não iônico tem sido visto como uma alternativa rentável para tais formulações, haja vista a sua grande compatibilidade farmacotécnica com outros insumos, boa aceitação pelo paciente e razoável custo-benefício (BRASIL, 2012).

Nessa perspectiva, considerando-se que o creme não iônico é comumente empregado como veículo para carrear princípios ativos de interesse terapêutico e cosmético, é necessário a realização de ensaios de controle de qualidade dessa base farmacêutica, de forma a garantir a eficácia do tratamento e a segurança para o usuário e, portanto, determinar a qualidade dessa preparação magistral frente a possíveis modificações na sua composição.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito de associações de emolientes na qualidade físico-química de formulações magistrais de creme não iônico.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar o efeito de combinações de emolientes no preparo de diferentes bases galênicas para uso magistral;
- Avaliar a influência do emprego de emolientes com diferentes propriedades físico-químicas na macro e microscopia, pH, densidade relativa, comportamento reológico, espalhabilidade e estabilidade de emulsão dos produtos finais;
- Comparar a qualidade das amostras a uma formulação de creme não iônico disponível em farmácia com manipulação.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Emulsões são dispersões mecânicas de componentes de natureza química diferente, os quais são imiscíveis entre si. Dessa forma, as emulsões são estruturadas pela distribuição de pequenas gotículas da fase interna – ou dispersa – em uma fase externa – também chamada de dispersante ou contínua – formando micelas estabilizadas por meio da adição de um ou mais tensoativos (ALLEN JR, POPOVICH, ANSEL, 2013).

As emulsões podem ser classificadas pela orientação de suas fases hidrofílica e lipofílica. Quando a emulsão é formada por um constituinte aquoso disperso em uma fase oleosa é denominada como água em óleo (A/O), enquanto a recíproca é dita como emulsão do tipo óleo em água (O/A). Além desses sistemas bifásicos, existem emulsões mais complexas formadas por múltiplas fases, que podem ser óleo em água em óleo (O/A/O) ou água em óleo em água (A/O/A) (BONTORIM, 2009).

A orientação das fases de uma emulsão – assim como sua estabilidade – é determinada pela constituição quali-quantitativa da formulação, isto é, está relacionada à escolha dos excipientes da fase aquosa e oleosa, e sua proporção. Ademais, a seleção do sistema emulsionante e a técnica de preparo empregada irão influenciar na qualidade dos produtos obtidos, tanto no que concerne aos parâmetros organolépticos, como cor, textura e aspectos sensoriais, quanto nos requisitos de qualidade microbiológicos e físico-químicos (THOMPSON, DAVIDOW, 2016).

As emulsões também podem ser agrupadas segundo a via de administração a ser utilizada, como aquelas para uso oral, parenteral e tópico, tendo como base a sua composição e aplicação pretendida. As preparações destinadas para uso sobre a pele podem ser líquidas ou semissólidas, sendo para tanto denominadas como loções e cremes, respectivamente. O creme é uma forma farmacêutica que pode veicular agentes medicinais dissolvidos ou dispersos em uma base adequada, sendo amplamente utilizado em dermatologia para aplicação na superfície externa de pele e mucosas, como a exemplo dos cremes faciais e vaginais (BRASIL, 2011).

Nessa perspectiva, o creme não iônico é uma fórmula oficial constituída por uma emulsão O/A, com grande compatibilidade à incorporação de numerosos ativos e por esse motivo vem sendo utilizada em formulações medicamentosas e cosméticas na rotina de farmácias com manipulação (BRASIL, 2012).

Além do princípio ativo, o creme não iônico pode ser constituído por excipientes farmacêuticos com diferentes finalidades, a saber: conservante, como agentes antimicrobianos (metil e propilparabenos), antioxidantes (bissulfito de sódio e butil-hidroxitolueno) e quelantes (edetato dissódico – EDTA); modificador de sensorial (como silicone); indutores de viscosidade, como gomas, agentes gelificantes, ceras e outras substâncias lipofílicas; aromatizantes; veículos hidrofílicos (como água, glicerol, propilenoglicol, polietilenoglicóis, sorbitol 70%, dentre outros) e lipofílicos (como óleos vegetais e minerais); emulsificador (também denominado como tensoativo ou emulgente); e emolientes (ROWE *et al.*, 2006).

Os emulgentes são moléculas de caráter anfótero capazes de interagir com as fases hidrofílica e lipofílica, sendo adicionados à preparação com o objetivo de conceder estabilidade cinética à emulsão, ou seja, promover a manutenção da dispersão mecânica por um dado intervalo de tempo após o fim da agitação. Atuam reduzindo a tensão interfacial entre líquidos imiscíveis e permitem a formação de filmes protetores interfaciais, resultando na organização do sistema em micelas por adsorção dos emulsificadores, o que é imprescindível para a formação de emulsões estáveis (AULTON, 2016).

Assim, o sistema emulsionante empregado no creme não iônico está presente na cera autoemulsionante não iônica, composta por álcool cetearílico, cetearete 20, óleo mineral, álcool de lanolina e vaselina, cujas forças repulsivas estéricas e equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) orientam à formação de uma emulsão O/A (BRASIL, 2012). Os componentes lipofílicos que constituem a cera autoemulsionante não iônica, afora a função tensoativa, também atuam como agentes espessantes por aumentarem a viscosidade do creme (ROWE *et al.*, 2006).

Os emolientes são substâncias de caráter lipofílico que promovem um estado de hidratação da pele pela formação de uma barreira oclusiva de lipídios, o que contribui para o aumento da retenção de água pelo estrato córneo, camada de células mortas e queratina exterior à epiderme (MONCRIEFF *et al.*, 2013). Além da redução da perda de água, os emolientes favorecem a melhora da suavidade, maciez e flexibilidade da pele, por aumentarem a absorção de ativos farmacêuticos e cosméticos, como também por auxiliarem no controle de rugas faciais e demais disfunções cutâneas advindas com a senescência (SETHI *et al.*, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2019). Tais agentes hidratantes são formados por ésteres de ácidos graxos e álcoois obtidos por meio de reação de esterificação, além de silicones, hidrocarbonetos e óleos naturais, os quais, a depender do tamanho de suas cadeias

carbônicas e tipos de ligações químicas, irão influenciar diretamente nas propriedades físico-químicas dos emolientes, bem como na qualidade das preparações medicamentosas e cosméticas em que estejam presentes (WILKINSON, MOORE, 1990).

Considerando-se que os emolientes estão intimamente relacionados ao desempenho sensorial do produto sobre a pele, o emprego de um representante dessa classe de excipientes irá determinar a percepção do creme pelo usuário. Quando aplicados sobre a epiderme, podem produzir a sensação de pele macia, oleosa, brilhante, pegajosa e/ou de toque seco, os quais são aspectos importantes para a avaliação das características sensoriais da formulação obtida, e por conseguinte, devem ser ponderados com a finalidade de aumentar a aceitação do paciente e o sucesso do produto no mercado magistral (PARENTE, GAMBARO, ARES, 2008).

Outrossim, a escolha do emoliente pode causar alterações nas propriedades físico-químicas da preparação, tais como variações de pH, densidade relativa, comportamento reológico e espalhabilidade, inclusive em situações de estresse físico, como ocorre em casos de mudanças de temperatura e aplicação de força mecânica. Essas instabilidades são evidenciadas por meio de modificações na aparência microscópica – como irregularidades no tamanho de micelas, processos de coalescência, presença ou ausência de bolhas e partículas sólidas – e macroscópica dos cremes – como inconformidades na cor, consistência, cremagem e separação de fases, além de contaminação microbiana (MORAES, 2006).

Por esse motivo, a busca pela utilização de associações de emolientes com diferentes propriedades físico-químicas apresenta-se como uma relevante alternativa para obtenção de um veículo com qualidade compatível com a forma farmacêutica e aplicação desejada: creme para uso dermatológico (DIAVÃO, GABRIEL, 2013).

Nesse contexto, torna-se indispensável o emprego de ensaios de controle de qualidade, a partir de técnicas analíticas confiáveis, para avaliação do efeito de um emoliente – ou combinações destes – na eficácia, segurança e performance dessa base galênica, sobretudo no que se refere ao comportamento físico-químico e estabilidade desse produto com o decurso do tempo (FRIEDRICH, 2007).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Preparo dos cremes-base

No Laboratório de Farmacotécnica (DEFA/UFC), foram preparadas nove formulações (F1 a F9) a partir dos excipientes descritos no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (FN) para manipulação de “*Creme não iônico IP*”, exceto a fase complementar e o estearato de octila, que foram substituídos por silicone 200/100 e por diferentes combinações de emolientes obtidas através de planejamento de mistura 3x3, respectivamente (BRASIL, 2012).

Tais associações de emolientes utilizadas no planejamento de mistura contemplaram combinações de agentes espessantes de viscosidade baixa, intermediária e alta, de acordo com o apresentado no Quadro 1. O óleo de amêndoas doce foi utilizado como emoliente de alta viscosidade em todas as associações propostas, sendo os demais obtidos pela mistura de dois outros emolientes.

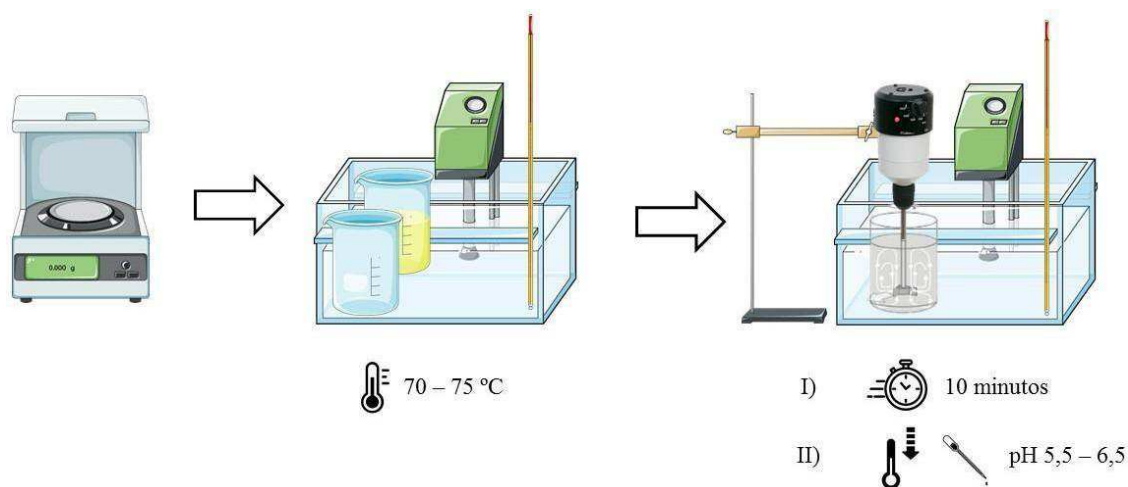
Quadro 1 – Associações de emolientes empregadas na composição das amostras de creme não iônico.

Emolientes/Amostra	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Óleo de amêndoas doce	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Palmitato de octila	++	++	++						
Oleato de isodecila				++	++	++			
Isononanoato de cetearila							++	++	++
Lactato de miristila	++			++			++		
Triglicerídeos do ácido cáprico e caprílico		++			++			++	
Adipato de butila			+			+			+

Fonte: Autor. Legendas: +++: Emoliente de viscosidade alta; ++: emoliente de viscosidade intermediária; +: emoliente de baixa viscosidade. Os espaços em branco indicam que não foi utilizado o excipiente em questão na formulação.

Com base nas composições apresentadas na Tabela 1, foi empregada a técnica de preparo preconizada pelo FN, conforme apresentado na Figura 1: pesar, em balança semi-analítica 2200 AS EVEN e analítica Precisa 205A SCS, a fase oleosa e aquosa e, posteriormente, aquecê-las separadamente em torno de 75 °C em banho-maria B. Braun 20U Biotech. Sob ação de agitador mecânico Fisatom 713 com hélice radial para dispersão, verter a fase hidrofílica sobre a lipofílica, sendo necessário emulsionar por 10 minutos. Por limitações intrínsecas ao equipamento utilizado, não foi possível estimar a velocidade de agitação. Em seguida, resfriar ainda sob agitação constante até temperatura ambiente e ajustar o pH (BRASIL, 2012).

Figura 1 – Técnica de preparo dos cremes-base.



Fonte: Autor.

Tabela 1 – Fórmula base de creme não iônico.

Excipiente	Quantidade
Fase oleosa	
Butil-hidroxitolueno	0,05g
Cera autoemulsionante não iônica	14g
Emolientes	6g
Silicone 200/100	2g
Fase aquosa	
Edetato dissódico	0,1g

Solução de parabenos 20%	1,5g
Água purificada	q.s.p. 100g

Fonte: BRASIL, 2012.

Todos os excipientes utilizados foram comercialmente obtidos, à exceção da mistura de emolientes utilizada, a qual foi elaborada no Laboratório de Farmacotécnica. Cada fórmula é composta por 6% de emolientes, sendo respeitada a proporção de 2:2:2 entre as combinações de emolientes.

De acordo com a documentação do lote da amostra de creme não iônico proveniente de farmácia com manipulação (F10), foram empregados ingredientes equivalentes aos apresentados na Tabela 1, inclusive quanto à quantidade, à exceção da utilização de uma mistura de emolientes industrialmente elaborada composta por acetato de cetila, acetato de estearila, acetato de oleila e álcool de lanolina acetilada.

4.2 Avaliação macroscópica

As amostras foram observadas a olho nu para avaliação do efeito das combinações de emolientes nas características organolépticas dos produtos, tais como cor, brilho e consistência.

4.3 Avaliação microscópica

Foram preparadas lâminas de vidro contendo pequena quantidade de amostra recém-preparada e submetida a estudo de estabilidade, além de uma gota de água purificada, sendo analisadas ao microscópio óptico Q708-5 Quimis na objetiva de 10x – resultando em um aumento de 100 vezes – para identificação de desvios na qualidade expressos por diferenças nos tamanhos de micelas e presença de partículas sólidas e bolhas de ar.

4.4 pH

A medida do pH foi realizada através do método potenciométrico, empregando-se pHmetro Digimed DM20 calibrado com solução tampão pH 4,0 e 7,0. O eletrodo foi imerso

diretamente nas amostras e o pH foi ajustado com solução de aminometil propanol (AMP) 25% quando necessário (BRASIL, 2019).

4.5 Densidade relativa

Para a determinação da densidade relativa do creme não iônico foi utilizado picnômetro de metal, sendo realizadas três medidas de peso: a primeira com o picnômetro vazio, a segunda com este completamente preenchido com água destilada e a terceira com a amostra, sendo necessário que a sua superfície exterior esteja limpa e seca (BRASIL, 2019).

Dessa forma, a densidade relativa é calculada através da equação a seguir:

$$Dr = (M_2 - M_0)/(M_1 - M_0)$$

onde:

Dr = densidade relativa;

M₀ = massa do picnômetro vazio, em gramas;

M₁ = massa do picnômetro com água destilada, em gramas;

M₂ = massa do picnômetro com a amostra, em gramas.

4.6 Comportamento reológico

A avaliação da viscosidade foi realizada utilizando-se viscosímetro rotativo tipo Brookfield Visco Tester 6L HAAKE e fuso L4 para medir a resistência à rotação do eixo metálico imerso na amostra a temperatura ambiente. Além disso, foi empregado o fuso L1 para análise individual do comportamento reológico dos emolientes. O reograma foi obtido através do software *Viscotester*[®], com valores de força de cisalhamento medido em rotações por minuto (rpms) no eixo das abscissas e viscosidade medida em centipoise (cP) nas ordenadas (BRASIL, 2019).

4.7 Espalhabilidade

A avaliação da espalhabilidade foi feita pesando-se cerca de 0,1g da amostra sobre uma superfície de vidro e adicionada sequências de 6 placas de vidro de aproximadamente 70g e de pesos padronizados de 50, 100 e 200g sobre a massa pesada a cada 1 minuto, sendo

realizada a digitalização da amostra a cada acréscimo com o auxílio de um escaner. Por fim, as imagens digitalizadas correspondentes à adição de cada peso foram analisadas com o software *Image J*[®] e suas áreas convertidas em milímetros quadrados para construção de um gráfico no *Excel*[®] que relaciona os pesos colocados sobre a amostra e as áreas obtidas, nos eixos das abscissas e ordenadas, respectivamente (KNORST, 1991).

4.8 Estudo de estabilidade de emulsão

O estudo de estabilidade de emulsão contempla os testes de centrifugação e ciclo gelo-degelo, conforme apresentado a seguir.

4.8.1 Centrifugação

As amostras de creme não iônico foram transferidas para tubos de ensaio e submetidas a 10 ciclos de centrifugação a 2000 rpms por 30 minutos em centrífuga SL-700, objetivando-se avaliar a resistência da emulsão ao estresse mecânico advindo com a força centrífuga. Em seguida, após cada ciclo, realizou-se a análise visual para identificação macro e microscópica de instabilidades físicas, como coalescência, cremagem e separação de fases (BRASIL, 2008).

4.8.2 Ciclo gelo-degelo

As amostras de creme não iônico foram transferidas para tubo de ensaio e submetidas ao ciclo gelo-degelo por 21 dias, colocando-se em congelador a 0 °C por 14 horas e em estufa TE-392/1 TECNAL a 50 °C por 10 horas. Em seguida, após cada ciclo, foi feita uma avaliação visual para identificação macro e microscópica de instabilidades físicas, como coalescência, cremagem e separação de fases (BRASIL, 2004).

4.9 Comparação com creme não iônico de farmácia magistral

Foi cedida uma amostra referente a um lote de creme não iônico fabricado em farmácia com manipulação (F10) para comercialização, a qual foi coletada e submetida aos mesmos testes de controle de qualidade que as demais amostras.

Parte dessa base farmacêutica foi reprocessada (F11), ou seja, aquecida em banho-maria e submetida a agitação vigorosa por 10 minutos. Entretanto, em decorrência dos resultados observados, a amostra F11 foi analisada somente quanto a centrifugação, macro e microscopia.

Ademais, também se preparou uma amostra (F12) no Laboratório de Farmacotécnica a partir da matéria-prima empregada na farmácia com manipulação, sendo este o mesmo estabelecimento responsável pela fabricação do produto F10. A amostra F12 foi avaliada segundo os mesmos parâmetros aos quais foram submetidos os produtos F1 a F9, exceto pelo ciclo gelo-degelo que não foi analisado pela semelhança dos resultados com o teste de centrifugação.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Avaliação macroscópica

A observação macroscópica das amostras F1 a F9 permitiu confirmar que as associações de emolientes foram capazes de resultar em bases com consistência e características organolépticas – inclusive brilho – compatíveis com a forma farmacêutica pretendida. A amostra oriunda de farmácia magistral (F10) apresentou alta fluidez, mesmo quando reprocessada (F11), sendo corrigida apenas com a manipulação de uma nova formulação (F12), conforme se observa na Figura 2.

Figura 2 – Avaliação Macroscópica.

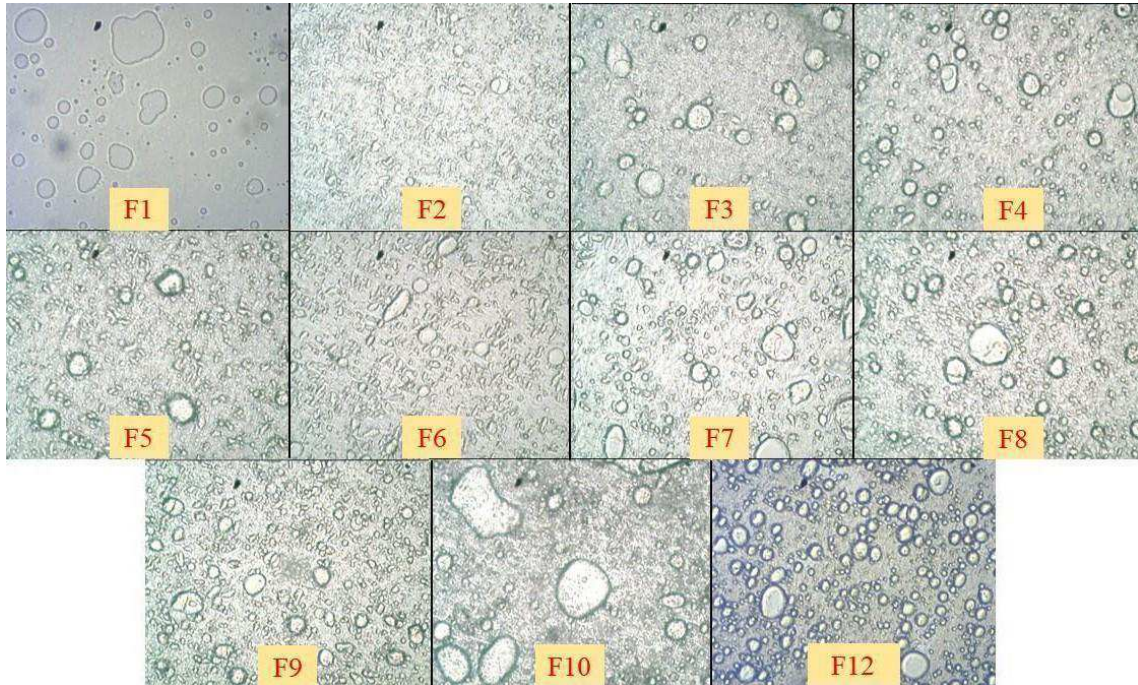


Fonte: Autor.

5.2 Avaliação microscópica

A avaliação microscópica permitiu verificar irregularidades no tamanho de micelas, ausência de partículas sólidas e eventual presença de bolhas em todas as formulações, como apresentado na Figura 3.

Figura 3 – Microscopia de amostras recém preparadas.



Fonte: Autor.

A avaliação da microscopia demonstrou que as formulações F1, F4 e F7 – que continham lactato de miristila na sua composição – levaram a formação de micelas de tamanhos e formatos mais variados quando comparados àquelas que continham triglicerídeos do ácido cáprico e caprílico – F2, F5 e F8 – como emoliente de viscosidade intermediária. Tal fato pode ser justificado considerando-se que o lactato de miristila é um éster de menor viscosidade em relação aos demais, sendo formado pela reação de esterificação entre um ácido graxo de pequeno peso molecular e um álcool de alta massa molecular, resultando na produção de um composto com apenas dezessete carbonos e uma hidroxila.

Por conseguinte, combinações de emolientes que contenham triglicerídeos do ácido cáprico e caprílico – F2, F5 e F8 –, o qual é mais lipofílico em relação ao adipato de butila e

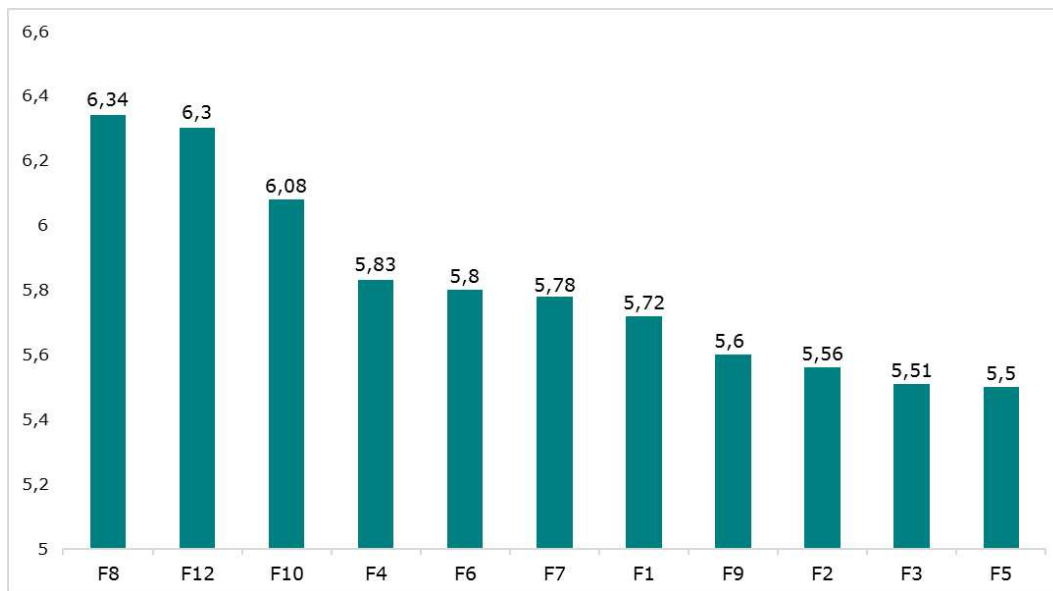
lactato de miristila, são recomendados quando se deseja obter uma preparação com maior estabilidade de emulsão, em virtude da formação de micelas menores e de tamanho mais uniforme em decorrência da maior viscosidade do sistema, desde que tenham sido submetidas a condições adequadas de preparo.

A amostra F10 – oriunda de farmácia magistral – apresentou micelas grandes e deformadas, as quais favorecem o surgimento de instabilidades físicas microscópicas – como a fusão de micelas – e macroscópicas – como a separação de fases –, como se verifica na microscopia e no estudo de estabilidade de emulsão, respectivamente. Dessa forma, as evidências microscópicas do produto citado justificam a sua alta fluidez verificada em análise macroscópica e confirmada através do comportamento reológico, uma vez que o processo de coalescência compromete a estabilidade da emulsão e, conseqüentemente, a qualidade físico-química da preparação.

Considerando-se que a amostra F10 e F12 possuem a mesma composição, mas resultados de microscopia bastante distintos, pode-se afirmar que a técnica de preparo do produto é um fator determinante no que se refere ao tamanho e formato das micelas que compõem a emulsão e, por conseguinte, influenciam na qualidade físico-química dos veículos manipulados.

5.3 pH

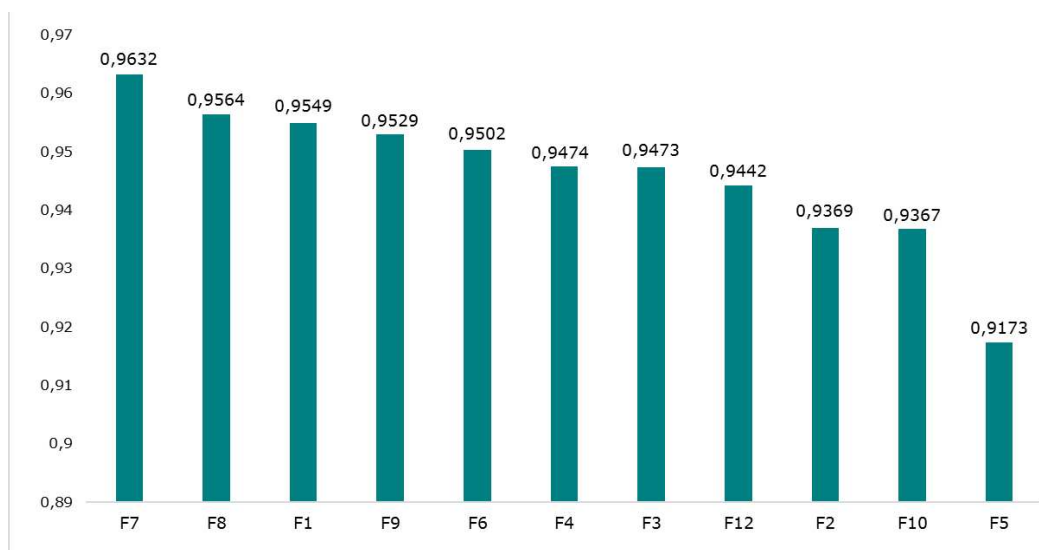
O Gráfico 1 apresenta os valores de pH dos produtos finais em ordem decrescente. Considerando-se que os emolientes são ésteres de ácidos graxos e álcoois e, por conseguinte, são passíveis de sofrerem reações de hidrólise e formação de compostos ácidos, as formulações preparadas apresentaram-se em pH ácido, sendo este ajustado à 5,5 a 6,5 pela adição de um agente alcalinizante, conforme especificações de qualidade.

Gráfico 1 – Resultados de pH das amostras manipuladas.

Fonte: Autor.

5.4 Densidade relativa

Os resultados do ensaio de densidade relativa referente aos cremes são apresentados no Gráfico 2, classificados do maior valor absoluto ao menor.

Gráfico 2 – Resultados de densidade relativa dos produtos preparados.

Fonte: Autor.

Verificou-se que o isononanoato de cetearila contribuiu significativamente para o aumento da densidade das formulações F7, F8 e F9 em relação ao palmitato de octila – F1, F2 e F3 – e oleato de isodecila – F5, F6 e F7. Tendo em vista que o isononanoato de cetearila é o menos oleoso dentre os emolientes de viscosidade intermediária, este promoveu maior densidade quando adicionado à preparação.

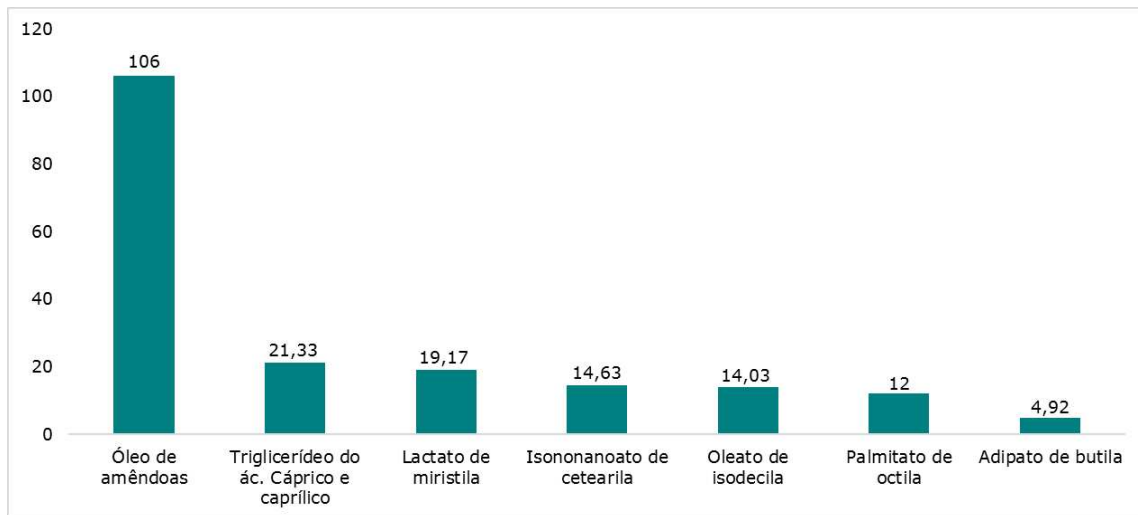
Aliado a isso, a amostra F5 – que contém oleato de isodecila e triglicerídeos do ácido cáprico e caprílico – apresentou a menor densidade relativa dentre todos os produtos testados. Tal resultado foi observado pois além da preparação ser constituída por emolientes que demonstraram contribuir consideravelmente para a redução da densidade do produto em vista do seu caráter lipofílico, também pode ter ocorrido a incorporação de ar durante a sua preparação em decorrência de agitação vigorosa para a formação da emulsão e das limitações de ajuste de velocidade intrínsecos ao agitador mecânico utilizado.

Portanto, quanto menor a lipofilicidade da mistura de emolientes, maior será a densidade relativa, sendo necessário considerar também a presença de bolhas de ar no produto, a qual também possui influência no parâmetro de qualidade em questão.

O creme não iônico obtido através de farmácia com manipulação apresentou menor densidade que as demais bases, mas ainda semelhante a estas e a amostra F12. Portanto, infere-se que a densidade relativa é definida principalmente pela composição do produto, podendo ser também afetada pelas condições de preparo.

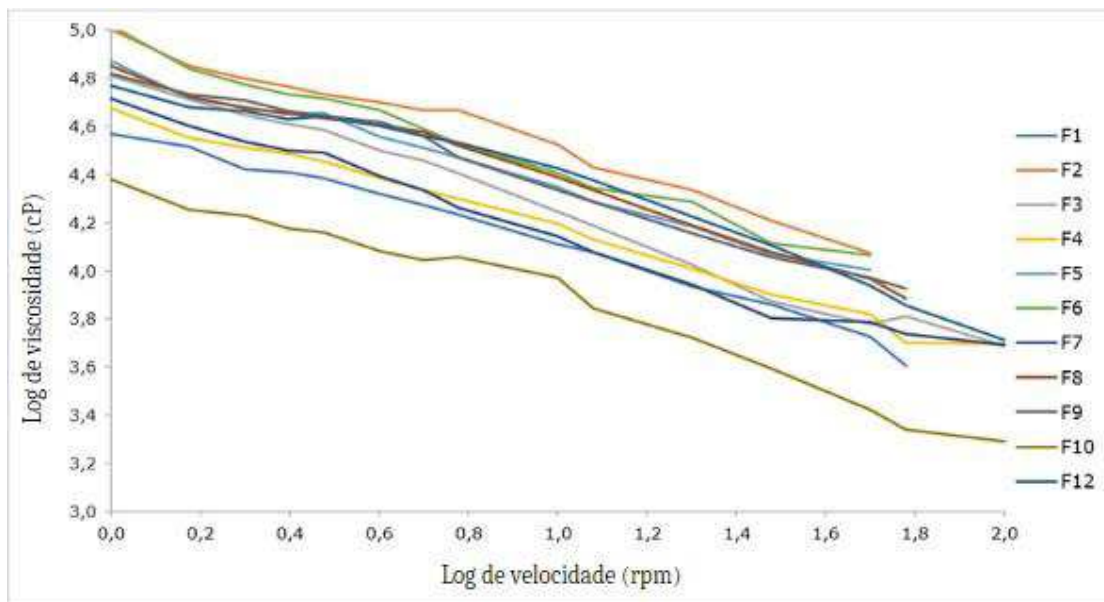
5.5 Comportamento reológico

A análise da Gráfico 3 permite inferir a viscosidade dos emolientes à velocidade de 30 rpms, os quais contribuem de forma diferente na viscosidade do sistema. O óleo de amêndoas e triglicerídeos do ácido cáprico e caprílico são os de maior viscosidade, enquanto palmitato de octila, oleato de isodecila, isononanoato de cetearila e lactato de miristila de viscosidade intermediária e adipato de butila de baixa viscosidade.

Gráfico 3 – Viscosidade dos emolientes (cP) à velocidade de 30 rpms.

Fonte: Autor.

A partir da análise do reograma presente no Gráfico 4, constata-se que os produtos apresentaram comportamento reológico do tipo não-newtoniano, com características pseudoplásticas, uma vez que ao passo que a força de cisalhamento aumenta no eixo das abscissas, a viscosidade do sistema diminui no eixo das ordenadas.

Gráfico 4 – Comportamento reológico das amostras.

Fonte: Autor.

A avaliação dos dados por meio de regressão linear permitiu estimar quanto a base perde viscosidade ao ser submetida a uma força de cisalhamento, além da viscosidade intrínseca do sistema, por meio dos valores de inclinação e intercepto, respectivamente, conforme é exibido na Tabela 2.

Tabela 2 – Regressão linear relativa às análises de viscosidade e espalhabilidade.

	Comportamento Reológico			Espalhabilidade		
	Inclinação	Intercepto	Correlação	Inclinação	Intercepto	Correlação
F1	-0,5250	4,6168	0,9886	33,8317	1475,7686	0,9383
F2	-0,5122	4,9907	0,9803	2,3753	253,3527	0,8684
F3	-0,5991	4,8404	0,9903	68,3825	910,8614	0,9472
F4	-0,5127	4,6812	0,9928	105,4829	1145,7291	0,9348
F5	-0,5123	4,8564	0,9914	1,3866	277,3880	0,9006
F6	-0,5503	4,9684	0,9890	118,3989	487,1505	0,9737
F7	-0,5498	4,7062	0,9861	99,8671	1201,1580	0,9327
F8	-0,5277	4,8790	0,9817	35,5986	847,4223	0,9791
F9	-0,5293	4,8706	0,9869	108,2536	402,3501	0,9772
F10	-0,5661	4,4233	0,9841	1,3521	222,8434	0,9771
F12	-0,5274	4,8663	0,9576	94,7231	812,3914	0,8837

Fonte: Autor.

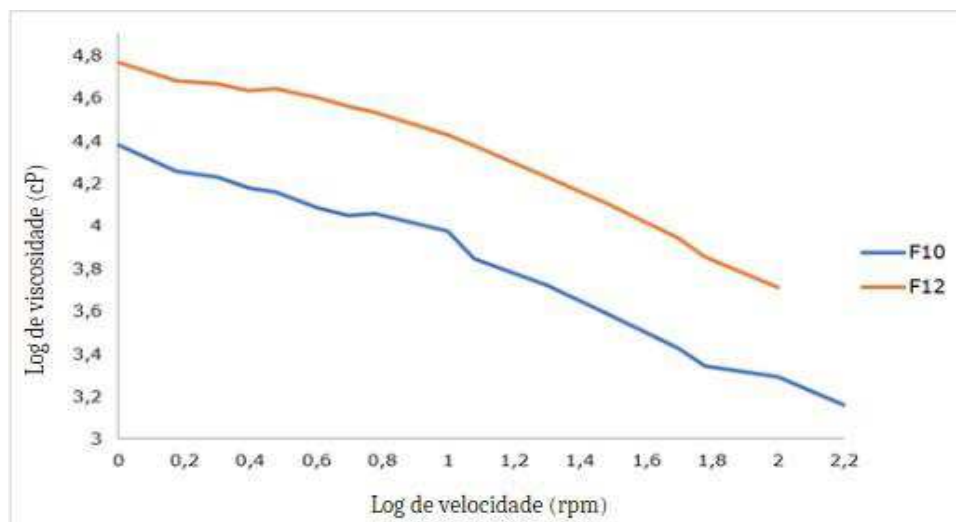
As amostras que continham triglicerídeos do ácido cáprico e caprílico – F2, F5 e F8 – apresentaram comportamento reológico com maior resistência a força de cisalhamento e viscosidade em repouso quando comparadas àquelas com lactato de miristila – F1, F4 e F8 – e adipato de butila – F3, F6 e F9 –, independente do emoliente de massa molecular intermediária utilizado.

Assim sendo, a associação de emolientes que possuir triglicerídeos do ácido cáprico e caprílico – F2, F5 e F8 – irá favorecer a manipulação de um produto com maior viscosidade em repouso e maior resistência a perder consistência com o decurso do tempo após o fim da agitação na operação farmacêutica de emulsionar, enquanto o lactato de miristila e adipato de butila irão formar cremes de menor viscosidade em razão de suas estruturas químicas.

Os efeitos dos emolientes de viscosidade intermediária são semelhantes entre si, sendo a reologia do produto final influenciada pela combinação dos agentes indutores de viscosidade.

O creme não iônico obtido através de farmácia com manipulação (F10) apresentou viscosidade muito inferior aos demais produtos. Contudo, ao ser manipulado no Laboratório de Farmacotécnica com os insumos provenientes da farmácia magistral (F12), essa base demonstrou um comportamento reológico adequado, com características apropriadas de viscosidade intrínseca e resistência à força de cisalhamento, de acordo com o Gráfico 5.

Gráfico 5 – Comportamento reológico das amostras oriundas de farmácia magistral.



Fonte: Autor.

A amostra reprocessada (F11) não foi submetida ao comportamento reológico, visto que visualmente foi constatado que o retrabalho realizado não resultou em uma preparação com as características aspiradas para a aplicação pretendida. Ao contrário, a formulação F11 demonstrou maior comprometimento da viscosidade quando comparada a F10, de acordo com o evidenciado na análise macroscópica.

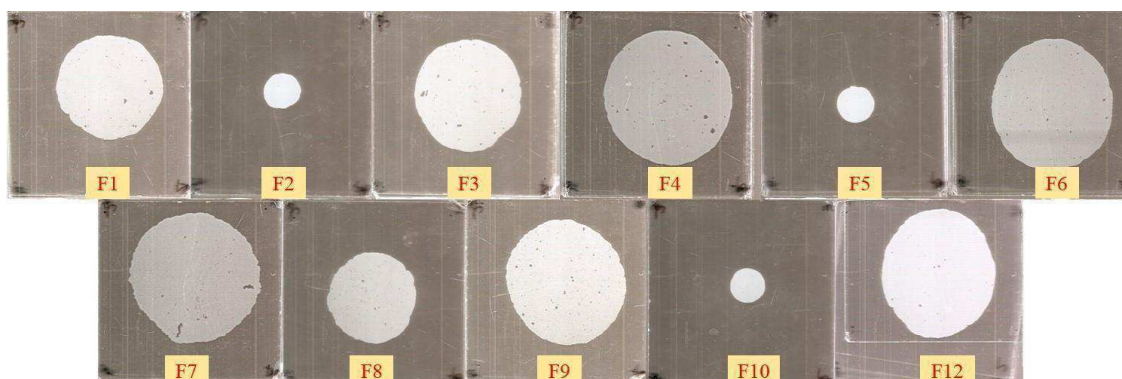
O critério para avaliação do comportamento reológico dos produtos levou em consideração as características de viscosidade para a aplicação pretendida da base, isto é, creme para uso dermatológico. Dessa forma, a amostra F10 foi considerada de qualidade inferior quanto ao parâmetro viscosidade por possuir consistência semelhante a uma loção, enquanto a amostra F12 demonstrou maior consistência, compatível com a utilização como creme.

5.6 Espalhabilidade

A avaliação dos dados por meio de regressão linear permitiu estimar a espalhabilidade da base a depender do peso aplicado, além da espalhabilidade intrínseca do sistema, por meio dos valores de inclinação e intercepto, respectivamente, conforme é mostrado na Tabela 5.

A Figura 4 apresenta a espalhabilidade das amostras ao serem submetidas a uma sequência de pesos padrões.

Figura 4 – Digitalização das amostras submetidas ao teste de espalhabilidade.



Fonte: Autor.

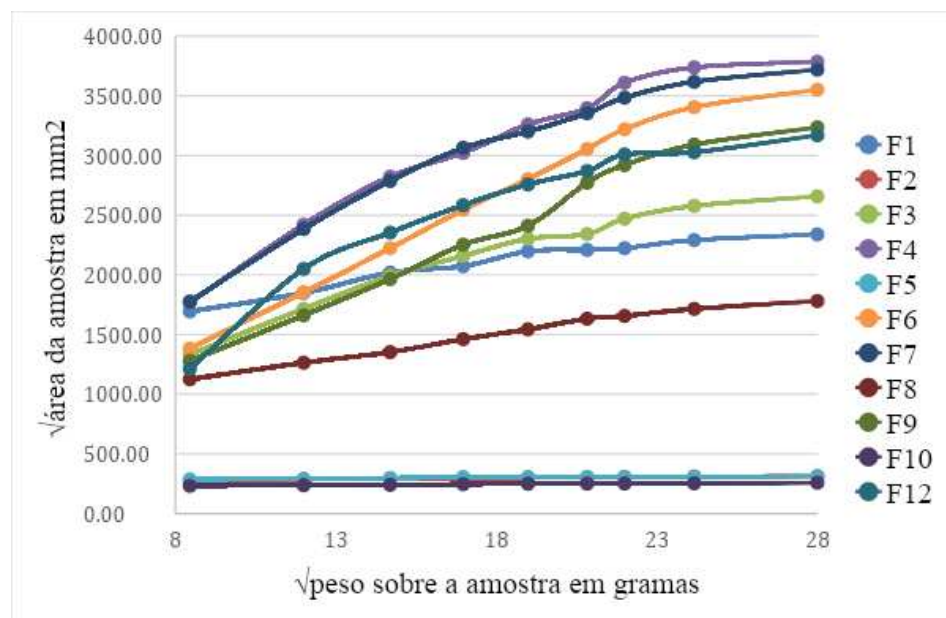
As amostras que continham triglicerídeos do ácido cáprico e caprílico – F2, F5 e F8 – apresentaram menor espalhabilidade quando comparadas àquelas com lactato de miristila – F1, F4 e F7 – e adipato de butila – F3, F6 e F9. Tendo em vista que os triglicerídeos do ácido

cáprico e caprílico são mais lipofílicos em comparação aos outros emolientes de baixa viscosidade citados, este auxilia menos para a dispersão do produto sobre uma superfície ao ser submetido a uma dada pressão.

Ademais, verificou-se que as misturas de emolientes que continham lactato de miristila – F1, F4 e F7 – e adipato de butila – F3, F6 e F9 – contribuíram significativamente para o aumento da espalhabilidade, independente do emoliente de viscosidade intermediária usado, conforme é visto no Gráfico 6.

Dessa forma, quanto maior a lipofilicidade da mistura de emolientes que compõe o produto, menor será a espalhabilidade da preparação e vice-versa, sendo necessário avaliar outros fatores que contribuem para a espalhabilidade, como tamanho e formato de micelas, presença de partículas sólidas e bolhas de ar.

Gráfico 6 – Espalhabilidade dos produtos.



Fonte: Autor.

A amostra F10 apresentou espalhabilidade muito inferior aos demais produtos, em consonância com o que se constata na análise macro e microscópica, bem como estudo de estabilidade. Isso ocorre porque a microscopia do produto oriundo de farmácia com manipulação revela a presença de micelas com dimensões extensas e formatos irregulares, as quais propiciam a formação de blocos que são responsáveis pela diminuição da espalhabilidade da preparação, apesar da sua alta fluidez.

A preparação F11 não foi submetida ao teste de espalhabilidade, uma vez que visualmente foi constatado que o retrabalho realizado não resultou em uma preparação com as características esperadas para a forma farmacêutica creme. Ao contrário, a formulação F11 demonstrou maior comprometimento da viscosidade quando comparada a F10, de acordo com o evidenciado na análise macroscópica.

Contudo, ao ser manipulado no Laboratório de Farmacotécnica com os mesmos insumos da farmácia magistral (F12), essa base demonstrou uma melhora importante de sua espalhabilidade quando da aplicação de pesos, tornando-se equivalente aquelas que contém lactato de miristila e adipato de butila, conforme é visto na Figura 4.

Nesse sentido, pode-se afirmar que a espalhabilidade é um parâmetro de qualidade cuja avaliação não deve estar limitada apenas a associação de emolientes que constitui a composição dos produtos, mas também a técnica de preparo de cada fórmula, pois foram verificadas divergências relevantes entre as amostras manipuladas e aquela obtida de terceiro.

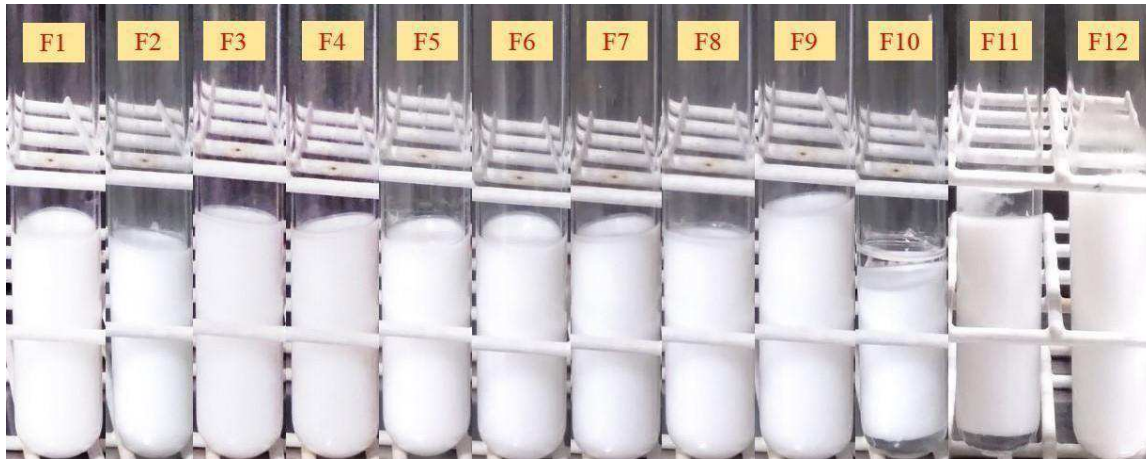
5.7 Estudo de estabilidade de emulsão

A avaliação da estabilidade de emulsão realizada segundo os ensaios de centrifugação e ciclos de gelo-degelo apresentou os seguintes resultados e respectivas discussões.

5.7.1 Centrifugação

As bases F1 a F9 submetidas ao ensaio de centrifugação apresentaram a formação de uma película delgada na porção superior, correspondente à fase lipofílica, enquanto que na amostra oriunda de farmácia magistral (F10) demonstrou uma separação de fases muito mais relevante, sendo possível identificar macro e microscopicamente a fase inferior (aquosa), intermediária (emulsão) e superior (oleosa), segundo o que é mostrado na Figura 5.

Figura 5 – Macroscopia de amostras submetidas ao ensaio de centrifugação.

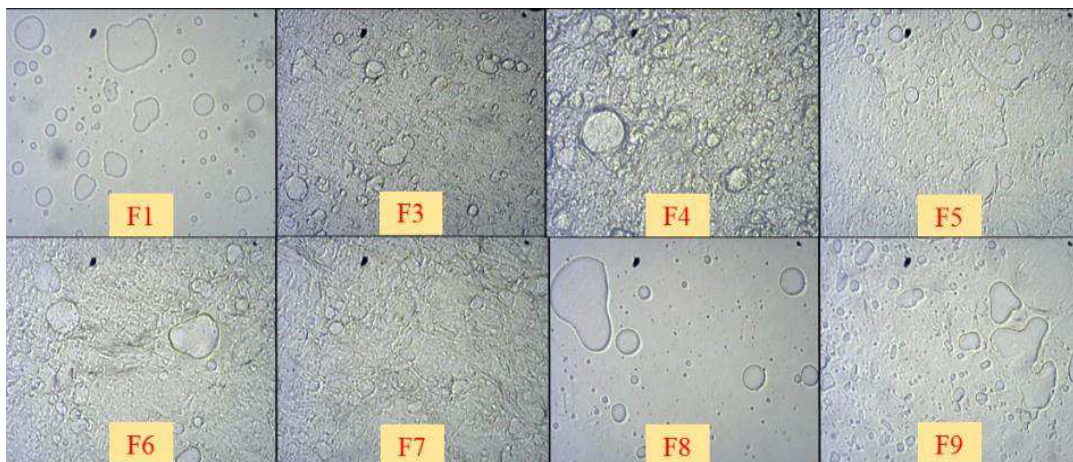


Fonte: Autor.

O primeiro ciclo de centrifugação não resultou na separação de fases de nenhuma amostra, sendo verificado o início da separação de fases nas amostras com associação de emolientes de menor viscosidade a partir do quarto ciclo, como aquelas que continham lactato de miristila – F1, F4 e F7 – e adipato de butila – F3, F6 e F9 – como um dos emolientes, além da amostra F10, oriunda de farmácia magistral. Os veículos que continham triglicerídeos do ácido cáprico e caprílico – F2, F5 e F8 – possuíram maior resistência à separação de fases, a qual foi verificada a partir do sétimo ciclo. Não houve separação de fases na amostra F2.

A microscopia das amostras F1 a F9 revelou avarias no tamanho e forma das micelas, as quais se apresentam notavelmente maiores e anômalas após os ciclos de centrifugação, de acordo com a Figura 6. Ainda assim, essas preparações foram capazes de formar apenas duas fases: uma inferior relativa a emulsão estressada e outra superior como uma delgada película oleosa.

Figura 6 – Microscopia de amostras submetidas ao ensaio de centrifugação.



Fonte: Autor.

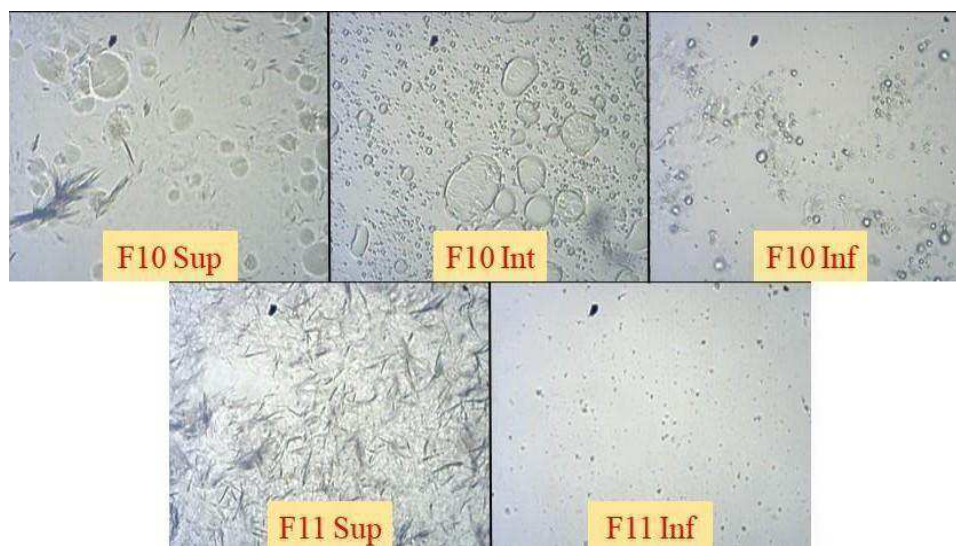
A avaliação microscópica e os aspectos teóricos relativos à densidade permitiram caracterizar as fases aquosa, intermediária e oleosa correspondentes a amostra F10 submetida à centrifugação.

Conforme se verifica na Figura 7, a fase superior é constituída por componentes lipofílicos, dentre eles partículas de álcool estearílico – o qual faz parte do sistema emulsionante utilizado – em forma de agulhas e gotículas oleosas formadas possivelmente por emolientes e demais ingredientes lipossolúveis que compõem a emulsão.

Por esses motivos, as formulações F2, F5 e F8, que possui triglicerídeos do ácido cáprico e caprílico, são recomendadas para manipulação de produtos com maior estabilidade de emulsão quando comparados às misturas de emolientes com lactato de miristila – F1, F4 e F7 – e adipato de butila – F3, F6 e F9. A maior estabilidade preliminar de emulsão observada nas amostras citadas confere maior resistência à aplicação de estresse mecânico e térmico e, possivelmente, maior prazo de validade, o qual precisa ser avaliado em estudos complementares de estabilidade de prateleira, acelerado e de longa duração.

A fase intermediária da preparação F10 submetida a esse teste de qualidade se refere a emulsão que resistiu ao estresse mecânico promovido pela força centrífuga, mas que demonstra estabilidade inferior às outras preparações, considerando-se as grandes proporções das micelas e a ausência de regularidade em suas formas devido ao processo de coalescência. Por fim, há a presença dos excipientes de natureza aquosa empregados na fórmula do creme na fase inferior.

Figura 7 – Microscopia da base oriunda de farmácia magistral.

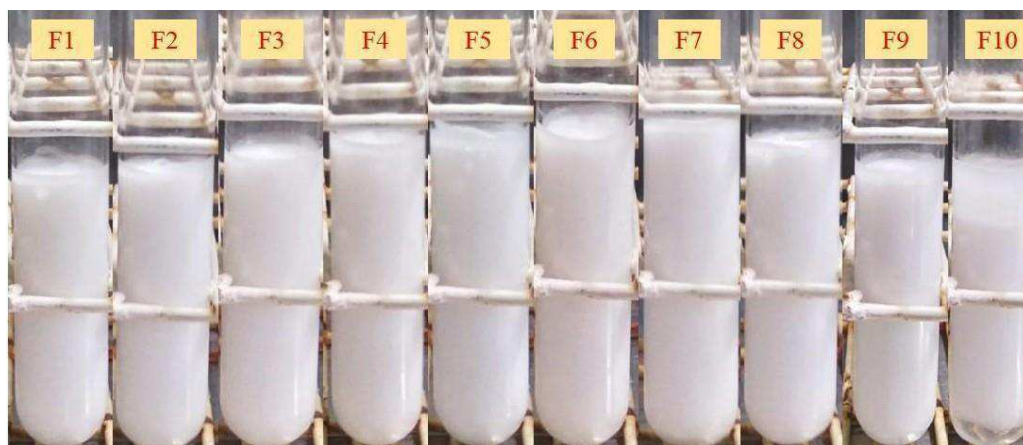


Fonte: Autor. Legenda: Sup: fase superior; Int: fase intermediária; Inf: fase inferior.

5.7.2 Ciclo gelo-degelo

De acordo com o apresentado na Figura 8, as formulações F1 a F9 submetidas ao ciclo gelo-degelo apresentaram a formação de uma película delgada na porção superior, correspondente à fase lipofílica, enquanto que na amostra oriunda de farmácia magistral (F10) demonstrou uma separação de fases muito mais pronunciada, sendo possível identificarmacro e microscopicamente a fase inferior (aquosa), intermediária (emulsão) e superior(oleosa).

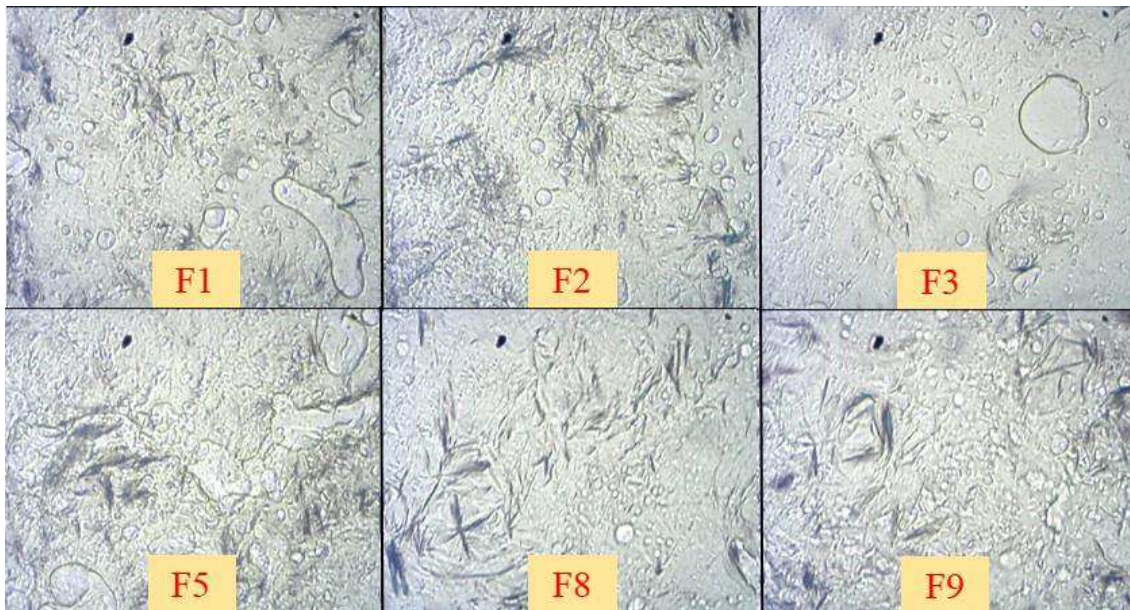
Figura 8 – Macroscopia de amostras submetidas ao ciclo gelo-degelo.



Fonte: Autor.

Segundo o que se constata na Figura 9, a fase superior é constituída por componentes lipofílicos, dentre eles partículas de álcool estearílico - o qual faz parte do sistema emulsionante utilizado – na forma de cristais aciculares, além de outros elementos formados possivelmente por emolientes e demais ingredientes lipossolúveis que compõem a emulsão.

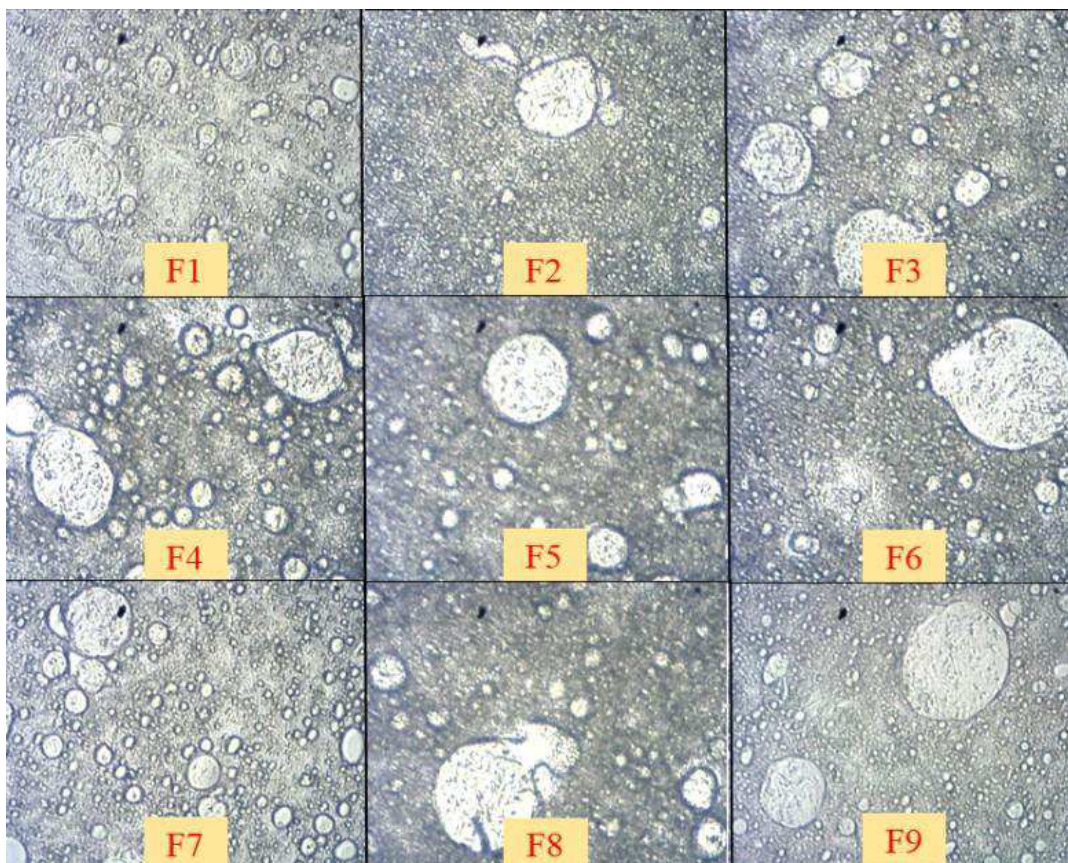
Figura 9 – Microscopia da fase superior de amostras submetidas ao ciclo gelo-degelo.



Fonte: Autor.

As Figuras 10 e 11 demonstram claramente o processo de fusão de micelas promovido pelas sequências de congelamento e descongelamento das amostras preparadas e do produto obtido em farmácia com manipulação, respectivamente.

Figura 10 – Microscopia da fase inferior de amostras submetidas ao ciclo gelo-degelo.

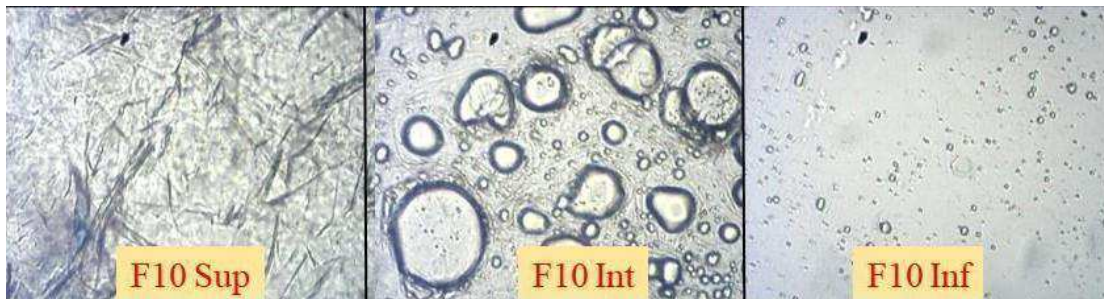


Fonte: Autor.

A avaliação microscópica e os aspectos teóricos relativos à densidade permitiram caracterizar as fases aquosa, intermediária e oleosa correspondentes à amostra F10 submetida ao ciclo gelo-degelo, de acordo com o apresentado na Figura 11.

A fase intermediária da preparação F10 submetida a esse teste de qualidade se refere a emulsão que resistiu ao estresse térmico, mas que demonstra estabilidade inferior às outras preparações, considerando-se as grandes proporções das micelas e a ausência de regularidade em suas formas devido ao processo de coalescência. Por fim, há a presença dos excipientes de natureza aquosa empregados na fórmula do creme na fase inferior.

Figura 11 – Microscopia da base oriunda de farmácia magistral submetida ao ciclo gelo-degelo.



Fonte: Autor. Legenda: Sup: fase superior; Int: fase intermediária; Inf: fase inferior.

Nessa perspectiva, através do estudo de estabilidade de emulsão, pode-se inferir que a resistência mecânica e térmica das emulsões é dependente da composição quali-quantitativa do creme, mas sobretudo da técnica de preparo empregada para fabricação do mesmo, visto que não houve grandes diferenças entre a estabilidade proveniente das amostras com associações de emolientes distintas.

Micelas instáveis são resultado de agitação insuficiente durante a manipulação do produto, conduzindo a processos de coalescência e separação de fases durante o seu transporte, tempo de armazenamento e utilização pelo paciente. Dessa forma, modificações nos procedimentos de fabricação de emulsões semissólidas podem culminar na formação de dispersões mecânicas cuja estabilidade física seja compatível com a performance esperada para os cremes, aumentando a sua resistência à incorporação de ativos e o prazo de validade.

6 CONCLUSÃO

A associação de emolientes promoveu a obtenção de bases farmacêuticas com diferentes valores de viscosidade, espalhabilidade, tamanho de micelas e estabilidade de emulsão, influenciando positivamente na qualidade físico-química dos produtos finais, os quais se apresentaram com qualidade superior ao creme não iônico disponível no mercado magistral quanto aos aspectos estudados.

As diferentes combinações de emolientes empregadas para a manipulação dos veículos analisados contribuíram de forma ímpar para cada parâmetro avaliado. Assim, a depender das características de viscosidade, espalhabilidade e textura desejadas para o produto final – além do prazo de validade, determinado dentre outros fatores pela estabilidade da emulsão – pode-se empregar o conjunto de emolientes mais adequado para a aplicação pretendida.

Dessa forma, misturas de emolientes que contenham triglicerídeos do ácido cáprico e caprílico – F2, F5 e F8 – são sugeridas quando se deseja a preparação de um produto com alta viscosidade, baixa espalhabilidade e baixa densidade relativa. Outrossim, a emulsão resultante da utilização desse ingrediente seria caracterizada por micelas pequenas, de tamanho homogêneo e com boa estabilidade mecânica e térmica.

Em outra perspectiva, caso o propósito seja um creme de menor consistência e alta espalhabilidade, pode-se empregar emolientes de menor viscosidade, tais como lactato de miristila – F1, F4 e F7 – e adipato de butila – F3, F6 e F9. As emulsões obtidas pela utilização dos excipientes citados seriam formadas por micelas maiores, de tamanho mais irregular e com menor estabilidade em relação àquela a qual foi utilizado um emoliente mais lipofílico, sendo mais suscetível a processos de coalescência, cremagem e, em casos mais drásticos, separação de fases.

A qualidade físico-química das bases galênicas obtidas pelo planejamento de mistura é determinada não somente pela combinação de emolientes utilizada na composição, como também pelas condições de preparo do produto, como temperatura, tempo e velocidade de agitação durante a operação farmacêutica de emulsionar, o que justifica as divergências entre as amostras manipuladas no Laboratório de Farmacotécnica e aquela procedente de farmácia magistral. Dessa forma, a macro e microscopia, comportamento reológico, espalhabilidade e estabilidade do produto é determinada principalmente pela composição de cada fórmula e pela técnica de preparo adotada, como se demonstra em cada parâmetro de análise avaliado.

7 LIMITAÇÕES

É relevante elucidar as limitações do presente trabalho, dentre as quais se destacam o desenvolvimento de formulações por planejamento de mistura e a amostragem de um único lote de creme não iônico procedente de farmácia com manipulação.

Quanto ao planejamento de mistura, decidiu-se por este ao invés do planejamento fatorial pelas restrições de matérias-primas, equipamentos e demais recursos necessários para condução de um estudo de maior robustez, o que sucedeu na redução do número de replicatas de amostras e análises físico-químicas para cada fórmula. Por conseguinte, a pesquisa realizada não permite estimar a repetibilidade dos resultados obtidos.

Ademais, a amostragem do creme não iônico oriundo de farmácia com manipulação foi realizada a partir de massas de produtos representativas de um único lote, não sendo possível avaliar a recorrência dos desvios de qualidade observados na rotina de fabricação desse veículo farmacêutico.

Tais limitações não comprometem a qualidade das informações obtidas, mas orientam o delineamento de estudos complementares para sistematização do conhecimento científico acerca do efeito de associações de emolientes na qualidade físico-química de creme não iônico para uso farmacêutico e cosmético, com a finalidade de lograr êxito na obtenção preparações magistrais com os mais altos padrões de qualidade e, assim, garantir a segurança e eficácia da farmacoterapia e/ou tratamento estético.

REFERÊNCIAS

- ALLEN JR, Loyd V.; POPOVICH, Nicholas G.; ANSEL, Howard C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- AULTON, Michael E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- BATISTUZZO, Jose Antonio. **Formulário Médico-Farmacêutico**. 4ª ed. São Paulo: Pharmabooks, 2002.
- BONFILIO, Rudy *et al.* Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. **Revista Baiana de Saúde Pública**, p. 653-664, 2010. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/133815>. Acesso em: 13 jan. 2022.
- BONTORIM, Gisela. **Estudo de estabilidade de emulsão cosmética utilizando reologia e técnicas convencionais de análise**. 2009. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009. Disponível em: <https://www.acervodigital.ufpr.br/handle/1884/23728>. Acesso em: 13 jan. 2022.
- BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 6ª ed. Volume 1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/volume-1-fb6.pdf/@download/file/VOLUME%201%20-%20FB6.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2022.
- BRASIL. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 2ª ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Anvisa. 2012. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/formulario-nacional/arquivos/8065json-file-1>. Acesso em: 13 jan. 2022.
- BRASIL. **Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Anvisa. 2ª ed. Brasília: Anvisa, 2008. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-controle-de-qualidade-de-produtos-cosmeticos.pdf/@download/file/Guia%20de%20Controle%20de%20Qualidade%20de%20Produtos%20Cosm%C3%A9ticos.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2022.
- BRASIL. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Anvisa. Brasília: Anvisa, 2004. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf/@download/file/guia-de-estabilidade-de-cosmetico_s.pdf. Acesso em: 13 jan. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007**. Dispõe sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Anvisa. 2007. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html. Acesso em: 13 jan. 2022.

BRASIL. **Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos**, 1ª ed. 1. Vocabulário Controlado, 2 Formas Farmacêuticas, 3. Embalagens 56p. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Anvisa. Brasília: Anvisa, 2011. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/vocabulario-controlado.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2022.

DIAVÃO, Sheila Nara Castoldi; GABRIEL, Katiane Cella. ESTUDO DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS NA ESTABILIDADE DE EMULSÕES COSMÉTICAS.

Infarma-Ciências Farmacêuticas, v. 21, n. 11/12, p. 15-20, 2013. Disponível em:

<http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=116&path%5B%5D=107>. Acesso em: 13 jan. 2022.

FIRMINO, Clara Regina *et al.* Avaliação da qualidade de bases farmacêuticas manipuladas no município de Jundiá–SP. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, v. 3, n. 5, p. 2-14, 2011. Disponível em:

<https://revistas.anchieta.br/index.php/RevistaMultiSaude/article/download/921/810>. Acesso em: 13 jan. 2022.

FRIEDRICH, Milene *et al.* Avaliação da estabilidade físico-química de creme não iônico inscrito no Formulário Nacional. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 4, p. 558, 2007. Disponível em:

https://www.researchgate.net/profile/Fabian-Primo-2/publication/268343680_Avaliacao_da_Estabilidade_Fisico-Quimica_de_Creme_Nao_Ionico_Inscrito_no_Formulario_Nacional/links/55a6433208aeb00df2322252/Avaliacao-da-Estabilidade-Fisico-Quimica-de-Creme-Nao-Ionico-Inscrito-no-Formulario-Nacional.pdf. Acesso em: 13 jan. 2022.

KNORST, Miriam Teresinha. **Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC.**

Compositae (marcela). 1991. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1991. Disponível em:

<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/149299>. Acesso em: 13 jan. 2022.

MONCRIEFF, G. *et al.* Use of emollients in dry-skin conditions: consensus statement.

Clinical and experimental dermatology, v. 38, n. 3, p. 231-238, 2013. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ced.12104>. Acesso em: 13 jan. 2022.

MORAIS, Gilsane Garcia. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de emulsões O/A com cristais líquidos acrescidas de xantina para tratamento da hidrolipodistrofia ginóide (celulite)**. 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006. Disponível em:

<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-17012007-150546/publico/GilsaneGarciaMorais.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2022.

PARENTE, Maria Emma; GAMBARO, Adriana; ARES, Gaston. Sensory characterization of emollients. **Journal of sensory studies**, v. 23, n. 2, p. 149-161, 2008. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1745-459X.2007.00136.x>. Acesso em: 13 jan. 2022.

RIBEIRO, REJANE BRUNELLI *et al.* **Impacto do uso de cosmético facial na redução de rugas, na autoestima e qualidade de vida de mulheres.** 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências do Envelhecimento) – Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, 2019. Disponível em: https://www.usjt.br/biblioteca/mono_disser/mono_diss/2019/517.pdf. Acesso em: 13 jan. 2022.

ROWE, Raymond C. *et al.* **Handbook of pharmaceutical excipients.** 6^a ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2006.

SETHI, Anisha *et al.* Moisturizers: the slippery road. **Indian journal of dermatology**, v. 61, n. 3, p. 279, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4885180/>. Acesso em: 13 jan. 2022.

THOMPSON, Judith E.; DAVIDOW, Lawrence W. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos.** 3^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

WILKINSON, John Bernard; MOORE, Raymond Jack. **Cosmetología de Harry.** Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 1990.