

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA**

**Andréa Baldasso Zanon**

**ASPECTOS TEÓRICOS E PRÁTICOS SOBRE A AVALIAÇÃO DA  
ESTABILIDADE DE EMULSÕES MANIPULADAS EM FARMÁCIA**

**Porto Alegre**

**2010**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**

**Andréa Baldasso Zanon**

**ASPECTOS TEÓRICOS E PRÁTICOS SOBRE A AVALIAÇÃO DA  
ESTABILIDADE DE EMULSÕES MANIPULADAS EM FARMÁCIA**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.**

**Orientação: Prof<sup>a</sup>. Leticia Scherer Koester**

**Co-orientação: Farm. Eduardo A. de Abreu**

**Porto Alegre**

**2010**

## RESUMO

O presente trabalho teve como principais objetivos apresentar uma revisão de literatura acerca das emulsões, com ênfase nos fatores que afetam sua estabilidade e, considerando que a legislação não fornece instruções mais detalhadas de como avaliar a estabilidade para fins de determinar o prazo de validade das preparações manipuladas, propor um protocolo para avaliação da estabilidade de emulsões manipuladas em uma Farmácia. Para a elaboração do trabalho, foram consultados, além de livros científicos e guias, artigos, monografias e teses disponíveis na biblioteca virtual (Medline, PubMed, Lilacs, Scielo). Este protocolo levou em consideração a utilização de técnicas passíveis de realização no local e de ensaios que são terceirizados pela empresa.

Palavras-chave: Emulsões. Estabilidade. Controle de qualidade. Protocolo.

## **ABSTRACT**

This work had as main objectives to provide a review of literature about emulsions, with emphasis on factors affecting its stability and, considering that the legal guidelines do not provide more detailed instructions on how to evaluate the stability in order to determine the shelf life of preparations compounded, as well as to propose a protocol for assessing the stability emulsions compounded in a Pharmacy. For the development of the protocol, were consulted, beyond scientific books and guides, articles, monographs and theses available in the virtual library (Medline, PubMed, Lilacs, SciELO). This protocol took into account the use of techniques available to the Pharmacy and of tests that are outsourced by the company.

Keywords: Emulsion. Stability. Quality control. Protocol.

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1.</b> Descrição dos tensoativos sintéticos ou semi-sintéticos.....	13
<b>TABELA 2.</b> Parâmetros de controle de qualidade microbiológico para os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.....	24
<b>TABELA 3.</b> Fatores que podem afetar a estabilidade.....	27
<b>TABELA 4.</b> Tipos de estabilidade.....	27
<b>TABELA 5.</b> Quadro-resumo. Principais tipos, objetivos, duração e condições de armazenamento dos testes de estabilidade.....	29
<b>TABELA 6.</b> Definições sobre temperatura de armazenamento e conservação.....	30
<b>TABELA 7.</b> Definições sobre recipientes.....	30
<b>TABELA 8.</b> Parâmetros dos ensaios organolépticos a serem avaliados nos testes de estabilidade.....	31
<b>TABELA 9.</b> Parâmetros das avaliações físico-químicas a serem avaliadas nos testes de estabilidade.....	32
<b>TABELA 10.</b> Condições as quais as amostras são submetidas no Teste Preliminar.....	34
<b>TABELA 11.</b> Condições as quais as amostras são submetidas no Teste de Estabilidade Acelerado.....	35
<b>TABELA 12.</b> Sugestão de uma política de prazo de validade para preparações magistrais.....	38

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	06
<b>2 REVISÃO TEÓRICA</b> .....	08
<b>2.1 Bases Galênicas – Emulsões</b> .....	08
<b>2.2 Componentes de uma emulsão</b> .....	11
2.2.1 Componentes do Núcleo Oleoso.....	11
2.2.2 Agentes Emulsionantes.....	12
2.2.3 Conservantes .....	14
2.2.4 Antioxidantes.....	16
2.2.5 Outros Componentes.....	18
2.2.6 Materiais de Embalagens.....	19
<b>3 FATORES QUE AFETAM A ESTABILIDADE DAS EMULSÕES</b> .....	21
<b>3.1 Causas da Instabilidade Física</b> .....	21
<b>3.2 Causas da Instabilidade Química</b> .....	23
<b>4 ESTABILIDADE</b> .....	26
<b>4.1 Avaliação da Estabilidade</b> .....	28
4.1.1 Teste de Centrifugação.....	33
4.1.2 Teste de Estabilidade Preliminar.....	33
4.1.3 Teste de Estabilidade Acelerada.....	34
4.1.4 Teste de Estabilidade a Longo Prazo.....	35
<b>5 PRAZO DE VALIDADE</b> .....	37
<b>6 POP SUGERIDO</b> .....	39
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	47
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	48

## 1 INTRODUÇÃO

A expansão das preparações farmacêuticas manipuladas nos últimos anos tem sido possível, em parte, devido à disponibilidade de novos equipamentos, materiais de acondicionamento e rotulagem, excipientes e fármacos, além da disponibilidade de informações sobre a compatibilidade e a estabilidade das mesmas.

No dia a dia de uma farmácia magistral, as emulsões tópicas são as mais comumente preparadas, sendo que os cremes (cosméticos de uso externo) são muito utilizados como bases para a incorporação dos mais diversos fármacos e com as mais variadas aplicabilidades. Porém, para a preparação desse tipo de base, é preciso considerar a estabilidade e o prazo de validade, fazendo com que o farmacêutico venha a se defrontar com uma situação difícil, visto que a potência e a estabilidade destas formulações são um assunto delicado.

As preparações magistrais manipuladas diferem, em vários aspectos, das especialidades farmacêuticas (industrializadas). É por essa razão que os prazos de validade dessas preparações podem ser estabelecidos, utilizando-se critérios um pouco diferentes daqueles aplicados aos produtos industrializados, uma vez que estas são produzidas para a administração imediata ou após curto período de armazenagem.

Com o objetivo de padronizar as preparações farmacêuticas, no ano de 2005 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou o Formulário Nacional, o qual constitui um compêndio onde são descritas as fórmulas, as aplicações e propriedades, o tipo de embalagem e de armazenamento, além de orientações para o preparo de um grande número de formulações utilizadas como veículos para prescrições médicas produzidas em farmácias magistrais. Cabe ressaltar que a legislação que norteia o segmento magistral atualmente é a RDC nº. 67, de 08 de outubro de 2007, que estabelece o Regulamento Técnico sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias.

Pelo fato das emulsões serem muito utilizadas como bases em farmácias magistrais, este trabalho irá descrever os componentes das mesmas, assim como os fatores que podem vir a interferir na estabilidade e conseqüentemente na aceitação

do produto pelo consumidor. Além disso, com o intuito de demonstrar a importância dos testes de estabilidade, será proposto um protocolo que poderá ser utilizado para a avaliação da estabilidade físico-química das emulsões produzidas em farmácias magistrais, tendo como exemplo a Farmácia de manipulação Fitonfarma.



## 2 REVISÃO TEÓRICA

Este capítulo tem por objetivo apresentar a literatura que embasou o desenvolvimento do presente trabalho. Por meio deste referencial teórico será possível conhecer e entender a resolução vigente, bem como, os principais pontos que norteiam a relação da manipulação das bases galênicas, em especial as emulsões, com sua esperada estabilidade.

Em um primeiro momento, será abordado o conceito de bases galênicas, dando ênfase às emulsões e aos componentes apresentados na formulação das mesmas. Após isso, será apresentado o que a literatura discrimina como sendo os principais fatores que podem vir a interferir na estabilidade das emulsões, citando os problemas que as emulsões podem vir a sofrer quando não manipuladas ou estocadas corretamente e, por fim, se abordará a avaliação da estabilidade e a determinação do prazo de validade de produtos manipulados, além de se propor um protocolo para a análise da estabilidade das emulsões em farmácias magistrais, tendo como exemplo a Farmácia de manipulação Fitonfarma.

### 2.1 Bases Galênicas - Emulsões

De acordo com o item 4 presente na Resolução RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007 (BRASIL, 2007), base galênica é a “preparação composta de uma ou mais matérias-primas, com fórmula definida, destinada a ser utilizada como veículo/excipientes de preparações farmacêuticas”. Muitas são as bases encontradas em farmácias magistrais, porém, neste trabalho, será dada ênfase às emulsões, as quais são muito utilizadas para aplicação externa.

Estas, por sua vez, são sistemas heterogêneos, termodinamicamente instáveis, constituídos por pelo menos duas fases líquidas imiscíveis, ou seja, a fase que está presente na forma de gotas, finamente divididas, cujo diâmetro de partícula em geral varia entre aproximadamente 0,1 a 10 $\mu$ m, embora não seja incomum encontrar preparações com diâmetros de partícula tão pequenos quanto 0,01 $\mu$ m e tão grandes quanto 100 $\mu$ m (SINKO, 2008), denomina-se de *fase dispersa ou interna*

e a que forma a matriz em que se dispersam essas gotas, de *fase contínua, externa ou dispersante*. Essas duas fases são estabilizadas pela presença de agentes emulsionantes, através do processo denominado emulsificação (ALLEN, 1998; SINKO, 2008).

A viscosidade das emulsões pode variar bastante dependendo de seus constituintes, podendo ser preparações mais fluidas, denominadas loções (via oral, tópica ou parenteral), ou semi-sólidas, denominadas cremes e unguentos (uso tópico) (ALLEN Jr. *et. al.*, 2007; SINKO, 2008).

De acordo com a hidrofília ou lipofília da fase dispersante, do volume das fases ou ainda do tipo do agente emulsionante empregado, as emulsões classificam-se em óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O), uma vez que, normalmente, uma fase líquida da emulsão é essencialmente polar (água), enquanto que a outra é relativamente apolar (óleo) (NERTZ *et. al.*, 2002). Ambos os tipos podem ser aplicados na pele, porém o uso dependerá de certos fatores, como, por exemplo, a natureza dos agentes terapêuticos, a necessidade de um efeito emoliente, entre outros.

A emulsão óleo/em/água (O/A) é o tipo mais comum. Nela as gotículas de óleo estão dispersas na fase aquosa. Essas preparações são usadas para aplicação tópica de fármacos hidrofílicos, além de serem absorvidas de maneira mais rápida (baixo conteúdo de óleos) são facilmente removidas da superfície da pele. Elas são mais agradáveis ao uso por não possuírem um sensorial gorduroso sendo, dessa forma, mais aceitas pelo consumidor (AULTON, 2005; THOMSON, 2006; SINKO, 2008). Devido à sua versatilidade, elegância cosmética, baixo custo, e por serem sensorialmente mais agradáveis ao usuário, estes tipos de emulsões, tanto na forma de cremes quanto de loções, são formas cosméticas adequadas para veicular filtros solares (PROENÇA *et. al.*, 2009).

Por outro lado, as emulsões água/em/óleo (A/O) são sistemas nos quais a água está dispersa como gotículas em óleo, sendo este a fase contínua/dispersante. Elas são utilizadas para a hidratação da pele seca (xerose senil), uma vez que podem atenuar as modificações decorrentes do envelhecimento cutâneo e, dessa forma, melhorar a auto-imagem e a qualidade de vida da população idosa (MILAN *et. al.*, 2007). Isso se deve ao fato de possuírem um efeito oclusivo, com hidratação das camadas superficiais do estrato córneo. Além disso, são utilizadas quando se

deseja propriedades de emoliência, lubrificação e proteção (LACHMAN *et. al.*, 2001; FLORENCE, 2003; AULTON, 2005; THOMSON, 2006).

Existem vários métodos utilizados para distinguir os tipos de uma emulsão. Um deles é por meio da coloração, a qual pode ser avaliada através do exame macroscópico e microscópico. Para determinar se a emulsão é do tipo O/A, deve-se utilizar um corante solúvel em água como, por exemplo, o azul de metileno ou o azul brilhante, o qual irá se dissolver e se dispersar uniformemente na mesma, indicando que a fase externa é água (esse teste pode falhar se existir a presença de emulsionantes iônicos). Caso a emulsão for do tipo A/O, as partículas do corante permanecerão agrupadas sobre a superfície da emulsão. Da mesma maneira, pode-se determinar se a emulsão é do tipo A/O, utilizando-se um corante solúvel em óleo. Um segundo método é o de diluição, no qual se adiciona uma pequena quantidade da emulsão a ser testada com a mesma quantidade de água. Se a mistura se manter inalterada (sem a separação de fases), a emulsão será O/A, caso ocorrer imiscibilidade, a emulsão será A/O (LACHMAN *et. al.*, 2001; AULTON, 2005; SINKO, 2008).

Também é possível formar emulsões múltiplas, como por exemplo, uma emulsão água-óleo-água (A/O/A), na qual pequenas gotículas de água podem ser englobadas dentro de partículas oleosas maiores, as quais, por sua vez, estão dispersas em água. Da mesma forma, é possível formar emulsões do tipo O/A/O (AULTON, 2005). Assim como as emulsões O/A, este tipo de emulsão também pode ser utilizado como base para o desenvolvimento de fotoprotetores. Isso se deve ao fato desse tipo de emulsão ter a capacidade de encapsular ativos cosméticos/fármacos, ou seja, tem a capacidade de proteger a substância encapsulada quanto ao processo de oxidação, além de veicular componentes incompatíveis e instáveis, e ainda liberar substâncias ativas com perfil modificado (CHORILLI *et.al.*, 2009).

Levando em consideração que normalmente as prescrições médicas magistrais apresentam mais de um ativo presente, faz-se necessário, além do conhecimento dos diferentes tipos de emulsões utilizados como veículos em farmácias magistrais, ter uma noção a respeito da estabilidade intrínseca do fármaco que será incorporado à mesma. Isso é preciso para que seja possível fazer considerações a respeito da seleção dos adjuvantes necessários e outros componentes que atuarão favoravelmente na manutenção das especificações do produto (NICOLETTI *et. al.*, 2009). Os vários fatores intrínsecos que afetam a

estabilidade de matérias-primas e do produto acabado serão citados posteriormente neste trabalho.

## **2.2 Componentes de uma Emulsão**

Conforme já foi citado anteriormente, geralmente, as emulsões farmacêuticas consistem na mistura de uma fase aquosa, a qual, normalmente, é água purificada (o cálcio e o magnésio podem desestabilizar a emulsão) com uma fase oleosa, a qual pode ser constituída por uma grande variedade de lipídios de origem natural e sintética (óleos e/ou ceras) ou pela própria substância ativa, ambas estabilizadas por agentes emulsionantes (fase interfacial) (LACHMAN *et. al.*, 2001; ZANIN *et. al.*, 2001; FERREIRA, 2002; AULTON, 2005).

Diversos adjuvantes farmacêuticos podem ser utilizados na manipulação de uma forma farmacêutica, porém, para a escolha dos mesmos é importante considerar os vários tipos de estabilidade e os fatores genéricos que afetam a mesma. Alguns destes podem ser utilizados para melhorar determinadas características, como o aspecto, o odor ou o sabor, outros podem ser utilizados para melhorar a estabilidade, ou seja, solubilizam, suspendem, aumentam a viscosidade, diluem, emulsificam, estabilizam, conservam e, ainda, transformam agentes terapêuticos em formas farmacêuticas eficazes e interessantes (ALLEN Jr. *et. al.*, 2007).

Dessa forma, a escolha final dos componentes dependerá muito das propriedades e do uso pretendido para o produto final, bem como das outras substâncias presentes na formulação.

### **2.2.1 Componentes do Núcleo Oleoso**

Os componentes oleosos também chamados emolientes são responsáveis por características importantes da emulsão como espalhabilidade, absorção, sensação lubrificante, além da proteção à pele (THOMSON, 2006). Na fase oleosa

são acrescentados os componentes solúveis, tais como certos conservantes e antioxidantes e, conforme citado anteriormente, em muitos casos, a própria substância ativa constitui a fase oleosa da emulsão (FERREIRA, 2002; AULTON, 2005).

Através de estudos realizados e de suas propriedades físico-químicas (líquido incolor, de odor neutro, altamente resistente à oxidação, estável em meio ácido ou básico, baixa viscosidade a baixas temperaturas, baixa tensão superficial e não comedogênico), o octonoato de etila se apresenta como uma nova opção de éster para aplicações cosméticas. Quando comparado com os demais emolientes, ele demonstrou ser muito eficiente possibilitando novas opções de formulações cosméticas diferenciando, assim, a qualidade e benefícios do produto cosmético final, uma vez que promove fácil e rápida absorção de gorduras (OETTERE, 1996).

A incorporação de emolientes de origem vegetal como componentes de uso tópico proporciona efeitos de reposição e proteção da matriz lipídica da pele. Estes também são capazes de auxiliar no tratamento tópico de algumas dermatoses tais como psoríase e dermatite atópica ocasionadas pelo funcionamento anormal da barreira cutânea (BOOCK, 2007).

Os emolientes são os principais ingredientes dos produtos cosméticos, pois são os grandes responsáveis pelo sensorial do produto. Sendo assim, uma correta seleção dos mesmos irá proporcionar uma maior aceitação pelo consumidor.

### 2.2.2 Agentes Emulsionantes

A escolha do sistema emulsionante mais adequado para um determinado produto requer certa experiência, dada a ampla variedade de agentes emulsionantes atualmente disponíveis. Estes, por sua vez, são compostos que se localizam na interface das duas fases imiscíveis da emulsão, usualmente óleo e água. Embora devam conter uma porção hidrofílica e outra lipofílica, nenhuma porção pode ser fortemente dominante (THOMSON, 2006). Cabe ressaltar, ainda, que a maioria dos agentes emulsionantes de natureza preponderante mais hidrofílica favorece a formação de emulsões O/A enquanto que, aqueles de natureza mais lipofílica favorecem a formação de emulsões A/O (LACHMAN *et. al.*, 2001).

Eles devem ter a capacidade de promover a emulsificação e manter a estabilidade da emulsão durante o prazo de validade previsto para o produto. Um fator comum a todos é a capacidade de formar um filme adsorvido ao redor das gotículas dispersas entre as duas fases (barreira mecânica), reduzindo a tensão superficial entre o óleo e a água e, diminuindo, assim, a tendência a agregar-se ou coalescer (LACHMAN *et. al.*, 2001; FERREIRA, 2002; FLORENCE, 2003; AULTON, 2005). Além disso, um bom emulsificante deve ser estável à degradação química, razoavelmente inerte, não deve interagir quimicamente com nenhum dos outros ingredientes da formulação, não deve ser tóxico nem irritante para a pele ou para as mucosas e, dependendo da sua utilização, deve ser relativamente inodoro, insípido e incolor, além de ter um preço razoável (THOMSON, 2006; ALLEN Jr. *et. al.*, 2007).

Muitos são os tipos de agentes emulsionantes disponíveis, os quais são divididos em: tensoativos sintéticos ou semi-sintéticos, os quais são classificados de acordo com seu grau de ionização em solução aquosa (Tabela 1) e substâncias de origem natural e seus derivados (FLORENCE, 2003; AULTON, 2005; ALLEN Jr. *et. al.*, 2007). A mistura de emulsionantes é bastante utilizada, uma vez que é considerada mais eficiente, pois ambos se empacotam melhor, contribuindo para a resistência do filme e, assim, para a estabilidade da emulsão. Da mesma forma, a adição de um estabilizador como agente emulsionante secundário ou auxiliar facilitará a emulsificação durante o processo da produção (LACHMAN *et. al.*, 2001; AULTON, 2005).

**TABELA 1.** Descrição dos tensoativos sintéticos ou semi-sintéticos.

TIPO	MECANISMO	VANTAGEM E DESVANTAGENS	EXEMPLOS
<b>Aniônicos</b>	Em solução aquosa, se dissociam formando <u>íons carregados negativamente</u> responsáveis pela sua capacidade emulsionante.	- Muito utilizados; - Baixo custo; - Uso externo (toxicidade).	<b>O/A=</b> Sabões de metais alcalinos e de amônio (sais de sódio, potássio ou amônia de ácidos graxos de cadeia longa – estearato de sódio); sabões aminados (trietanolamina); compostos sulfatados e sulfonados (laurilsulfato de sódio). <b>A/O=</b> Sabões de metais divalentes e trivalentes (sais de cálcio).
<b>Catiônicos</b>	Em solução aquosa, estas substâncias dissociam-se formando <u>íons positivos</u> , responsáveis pelas propriedades emulsionantes.	- Compostos de amônio quaternário = grupo mais importante; - Formulação de cremes anti-sépticos (toxicidade).	Cetrimida (brometo de cetiltrimetilamônio).
	* <u>Substâncias lipossolúveis</u> = estabilizam emulsões A/O; * <u>Substâncias hidrossolúveis</u> = estabilizam emulsões O/A.	- Baixa toxicidade; - Baixa irritabilidade; - Baixa sensibilidade aos aditivos (eletrólitos);	Ésteres poliglicólicos de ácidos graxos (estearato de polióxietileno 40), álcoois graxos de cadeia longa (cetílico, estearílico e cetoestearílico);

<b>Não-iônicos</b>	*Natureza anfifílica = balanço entre as porções hidrofóbicas e hidrofílicas da molécula	- Maior grau de compatibilidade com diversas substâncias; - Menos sensíveis às alterações de pH; - Mais caros.	Ésteres de glicerina e glicólicos (monoestearato de glicerila), ésteres de sorbitano (monoestearato de sorbitano), polissorbatos (polissorbato 80).
<b>Anfóteros</b>	<u>Grupamentos carregados positiva e negativamente</u> , dependendo do pH do sistema.	- São catiônicos em pH baixo e aniônicos em pH elevado.	Lecitina, N-alquilaminoácidos

**FONTE:** LACHMAN *et. al.*, 2001; FLORENCE, 2003; AULTON, 2005 e ALLEN Jr. *et. al.*, 2007.

As emulsões contendo emulsionante não-iônico são amplamente empregadas em formulações cosméticas devido às suas características e propriedades, como, por exemplo, compatibilidade com o pH cutâneo, estabilidade frente a diferentes valores de pH e a possibilidade de incorporação de diferentes substâncias ativas (MILAN *et. al.*, 2007).

Muitos são os estudos realizados a fim de obter emulsões estáveis através do emprego de agentes emulsionantes. Um exemplo a ser citado foi o desenvolvimento de uma emulsão do tipo A/O, viável comercialmente, com óleo de babaçu (produto natural que devido à sua composição graxa apresenta propriedades emolientes, compatibilidade com a pele e propriedades hidratantes) que foi possível através da adição de 0,4% (p/p) de Span 80 (monooleato de sorbitano), o qual, por sua vez, promoveu a estabilidade ao sistema (LIMA *et. al.*, 2008).

Da mesma maneira, emulsões estáveis com óleo de pequi (presença da vitamina A e de diversos ácidos graxos como o palmítico, oléico, mirístico, palmitoléico, esteárico, linoléico e linolênico), foram obtidas com baixa concentração de tensoativos poliméricos (0,3% p/p = de Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer) quando comparado aos tensoativos clássicos (alcoóis graxos etoxilados), os quais requerem uma concentração em torno de 5% para evitar a coalescência. Assim, o uso desse tipo de tensoativo apresenta a vantagem de promover estabilidade em baixas concentrações, além de boa compatibilidade com a pele (PIANOVSKI *et. al.*, 2008).

### 2.2.3 Conservantes

A inclusão de um conservante na formulação é um fator essencial para garantir a estabilidade das preparações, uma vez que a simples mistura dos lipídios com a água já permite o desenvolvimento de uma variedade de microorganismos (LACHMAN *et. al.*, 2001). Eles interferem no crescimento microbiano, assim como na multiplicação e no metabolismo através de vários mecanismos (modificação da permeabilidade da membrana celular, liberação dos constituintes celulares, inibição do metabolismo celular, etc.) (ALLEN Jr. *et. al.*, 2007).

Um conservante não deve ser adicionado a um produto para mascarar qualquer deficiência nos processos de fabricação, ele deve ser uma parte integrante da formulação, escolhido para propiciar proteção em um ambiente particular (AULTON, 2005). De preferência, eles devem ser adicionados na fase aquosa, uma vez que esta é mais susceptível a contaminação, sendo assim não é necessário utilizar conservante quando não há presença de água, assim quando se tem ausência de nutrientes, ou quando o pH do meio é  $< 3$  ou  $> 9$  ou ainda quando já existe um componente com propriedades antimicrobianas presente na formulação (FERREIRA, 2002; AULTON, 2005; THOMSON, 2006).

Um conservante ideal deve ser efetivo em uma concentração baixa e não-tóxica; deve apresentar um amplo espectro de atividade; ter atividade bactericida ao invés de bacteriostática; ser livre de atividade tóxica, irritante ou sensibilizante; ter elevada solubilidade em água; ter compatibilidade com os demais componentes da formulação e com a embalagem; ter estabilidade e efetividade dentro de uma ampla faixa de pH e temperatura; ser isento de sabor, cor ou odor desagradáveis, além de ter custo razoável (LACHMAN *et. al.*, 2001; AULTON, 2005; THOMSON, 2006; ALLEN Jr. *et. al.*, 2007).

Muitos são os conservantes que podem ser utilizados, porém no caso das formas farmacêuticas de uso tópico (exceto para uso oftálmico) pode-se citar os alcoóis e glicóis (álcool etílico, álcool isopropílico, propilenoglicol, glicerina e álcool benzílico); os ácidos orgânicos (ácido benzóico e o ácido sórbico) e os parabenos (THOMSON, 2006). Atenção crescente tem sido focada na utilização de misturas de conservantes e na adição de vários potencializadores, para alcançar melhores resultados (aumento do espectro de atividade ou ação sinérgica), uma vez que a utilização de um único conservante para proteger uma preparação farmacêutica pode ser impraticável (BRASIL, 2004).



Os ésteres do ácido p-hidróxibenzóico são utilizados em combinação uns com os outros devido à sua ação sinérgica, uma vez que o metílico é solúvel em água, enquanto que o propílico e os ésteres de cadeia maior são praticamente insolúveis. Os parabenos também são muito utilizados por não possuírem cheiro, não serem irritantes a pele e por possuírem baixa toxicidade, porém eles possuem baixa solubilidade em água e são menos eficazes contra bactérias gram negativas. Sendo assim, para melhorar essa atividade, combina-se os mesmos com imidazolidiniluréia, por exemplo (LACHMAN *et. al.*, 2001). Ainda, conforme estudo publicado em janeiro de 2004 no *Journal of Applied Toxicology*, os parabenos apresentam propriedades estrogênicas (se comportam como se fossem o hormônio feminino, estrogênio). Além disso, esse mesmo jornal publicou que o uso de parabenos em produtos cosméticos destinados à aplicação na área axilar (como desodorantes, por exemplo) deve ser reavaliado, pois estudos recentes levantaram a hipótese de que o uso dele nessa região pode estar associado ao aumento da incidência de câncer de mama, o que foi confirmado em teste realizado recentemente (DARBRE *et. al.*, 2004).

#### 2.2.4 Antioxidantes

Além da estabilização das preparações farmacêuticas contra a contaminação microbiana, pela adição de conservantes, determinadas formulações devem ser conservadas contra a degradação química e física, decorrentes das alterações ambientais na formulação.

Assim como muitos fármacos incorporados nas emulsões, os lipídios emulsificados, quando expostos ao ar, estão sujeitos a auto-oxidação e dão origem ao ranço, o qual se traduz num aroma e aspecto desagradáveis. Com o intuito de prevenir esse tipo de reação e ainda proteger os componentes da formulação susceptíveis à degradação química por oxidação, costuma-se utilizar antioxidantes (0,001-0,1%). Estes, por sua vez, podem atuar através de diversos mecanismos, como por exemplo, podem inibir a auto-oxidação pela ausência de oxigênio; podem se oxidar mais facilmente que os fármacos; podem inibir a formação de radicais livres ou, podem reduzir o fármaco ou o componente que pode ser oxidado (LACHMAN *et. al.*, 2001; FERREIRA, 2002; THOMSON, 2006).

A escolha dos mesmos depende de sua segurança, adequação para um determinado uso e da sua eficácia. Além disso, um agente antioxidante ideal deve ser efetivo em uma concentração baixa e não-tóxica; ser estável e efetivo em um intervalo amplo de temperatura e pH; ser compatível com uma grande variedade de fármacos, excipientes e com a embalagem; ser isento de sabor e odor desagradável; ser incolor tanto na forma original como na forma oxidada; ser não-tóxico e não-sensibilizante na concentração requerida além de ter custo razoável (AULTON, 2005; THOMSON, 2006).

Existem antioxidantes para sistemas aquosos, tais como, ácido ascórbico; bissulfito e metabissulfito de sódio; tiosulfato de sódio, assim como antioxidantes para sistemas oleosos, como o palmitato de ascorbila, butil-hidroxianisol (BHA) e butil-hidroxitolueno (BHT), estes dois últimos por sua vez apresentam um cheiro característico devendo ser usados em concentrações baixas (LACHMAN *et. al.*, 2001; THOMSON, 2006).

A busca da indústria farmacêutica e cosmética pelo emprego de produtos de origem natural tem sido cada vez maior. Visto isso, um estudo foi realizado para avaliar o perfil de estabilidade e atividade antioxidante do resveratrol (composto fenólico encontrado em uvas e em vinhos tintos) em comparação ao BHT, ambos adicionados em uma emulsão base não-iônica. A emulsão contendo BHT mostrou-se superior à emulsão contendo resveratrol em relação à espalhabilidade e à estabilidade a altas temperaturas (45°C), porém o resveratrol tanto na sua forma de extrato seco, como quando incorporado na emulsão, demonstrou significativa superioridade em relação ao BHT quando analisada a atividade antioxidante (LANGE *et. al.*, 2009).

Por outro lado, a vitamina C (ácido ascórbico) é um ativo muito utilizado em produtos cosméticos e dermatológicos por apresentar importantes efeitos fisiológicos na pele (combate à pele foto-envelhecida), em decorrência de sua característica antioxidante. Porém, devido à elevada instabilidade da mesma em formulações semi-sólidas, vários estudos têm sido desenvolvidos, sendo que a síntese de derivados (hidrofílicos e lipofílicos) constitui uma das alternativas. Outra estratégia seria a incorporação da vitamina C em emulsões múltiplas, como do tipo P/O/A (poliol/óleo/água) ou A/S/A (água/silicone/água), as quais podem estar atuando como "cápsulas", protegendo, assim, a vitamina C de oxidações (DALCIN *et. al.*, 2003).

### 2.2.5 Outros Componentes

Uma vez selecionados os agentes emulsificantes, deve-se conferir à emulsão uma consistência que conduza à estabilidade pretendida, a qual deve fazer com que o produto seja facilmente aplicável, permaneça em contato com a área afetada e produza uma sensação agradável ao paciente. Essa viscosidade, por sua vez, pode ser alterada pela composição de lipídios (álcool cetílico, parafina, álcool estearílico, cera branca e amarela), pela proporção entre a fase aquosa e oleosa, assim como pela concentração dos emulsionantes (LACHMAN *et. al.*, 2001; FERREIRA, 2002; THOMSON, 2006). Alguns estudos sugerem a utilização de pectina (extraída da casca do maracujá azedo) como agente espessante em formulações despigmentantes empregadas no tratamento de discromias (alterações na cor da pele) (CAÇÃO *et. al.*, 2009).

Na prática diária, é necessário acertar o pH de formulações de acordo com suas necessidades. Dessa forma, agentes acidificantes (ácido cítrico, ácido acético, etc.) e alcalinizantes (trietanolamia, hidróxido de sódio, etc.) podem ser adicionados às emulsões a fim de manter um pH em torno de 4,0 a 7,0, uma vez que o pH cutâneo é, aproximadamente, 4,5 - 5,5 (BEZERRA *et. al.*, 2001; FERREIRA, 2002).

Além dos agentes citados anteriormente, pode-se utilizar ainda sistemas tamponantes (ácido acético; ácido bórico; ácido cítrico; ácido láctico; acetato de sódio; bicarbonato de sódio; citrato de potássio ou sódio; hidróxido de sódio ou potássio), os quais são usados para fornecer às formulações, resistência contra variações de pH em casos de adição de substâncias ácidas ou básicas. Isso aumenta a estabilidade química das preparações farmacêuticas além de melhorar a absorção e, portanto, a eficácia terapêutica de certos fármacos (FERREIRA, 2002; THOMSON, 2006).

A glicerina, o polietilenoglicol e o propilenoglicol são freqüentemente incluídos na formulação de emulsões como agentes umectantes, os quais têm como objetivo reduzir a evaporação de água, tanto após a abertura do produto acondicionado quanto após sua aplicação sobre a superfície cutânea (AULTON, 2005). Tem-se observado poucos relatos na literatura sobre a influência do umectante no comportamento reológico de preparações de uso tópico, porém, um estudo mostrou que a adição do umectante Propilenoglicol ou Glucam E-10 à 5% em emulsões

preparadas com base autoemulsionante à base de alcoóis graxos é indicada para obtenção de uma formulação mais estável (SILVA, 2009). Ainda, os resultados de um outro estudo sugerem que a formulação com uréia dispersada previamente em propilenoglicol e após incorporada no veículo manteve-se mais estável a longo prazo (seis meses) (PRESTES *et. al.*, 2009).

Os corantes devem ser selecionados com base nas suas propriedades químicas e físicas, e não apenas pelo apelo estético ou certificação. Estes, por sua vez, são usados em preparações farmacêuticas com finalidade estética (ALLEN Jr. *et. al.*, 2007). Por outro lado, as essências devem ser adicionadas com a finalidade de mascarar odores pouco agradáveis de certas matérias-primas naturais e não para encobrir odores de matérias-primas de má qualidade (BEZERRA *et. al.*, 2001). Tanto os corantes como as essências podem alterar as características físicas das emulsões e são adicionados preferencialmente à temperatura mais baixa (45 a 50°C) a fim de evitar a perda dos mesmos (LACHMAN *et. al.*, 2001; AULTON, 2005).

## 2.2.6 Materiais de Embalagens

Um recipiente “é aquele que contém o artigo e está ou pode estar em contato direto com ele.” Dessa forma, ele não deve interagir física ou quimicamente com o produto, de modo a alterar sua concentração, qualidade ou pureza para além das especificações legais (ALLEN Jr. *et. al.*, 2007). Além disso, os materiais utilizados para o acondicionamento dos produtos cosméticos, como vidro, papel, metal e plástico podem influenciar na estabilidade, por isso devem ser efetuados testes de compatibilidade entre o material de acondicionamento e a formulação, a fim de determinar a melhor relação entre eles (BRASIL, 2004).

O metal é geralmente forte, opaco, impermeável a líquidos, umidade, vapores, gases, odores e bactérias, bem como é resistente a altas e baixas temperaturas, porém requer algum tipo de revestimento para minimizar a reatividade com os fármacos. O vidro, por sua vez, possui qualidades protetoras superiores, estando disponível em vários tamanhos e formatos, além disso é quimicamente inerte, impermeável, forte, rígido, não deteriora com o tempo e é aprovado pelo FDA. Os plásticos, por sua vez, têm se transformado no material de embalagem farmacêutica

mais popular, devido à sua vantagem sobre o vidro no que diz respeito a peso e resistência ao impacto (material forte, leve, razoavelmente inerte e quimicamente resistente), a versatilidade do desenho do recipiente além da aceitação pelo consumidor (FERREIRA, 2002; ALLEN Jr. *et. al.*, 2007).

### 3 FATORES QUE AFETAM A ESTABILIDADE DAS EMULSÕES

Em termos gerais, uma emulsão é considerada fisicamente instável se a fase interna ou dispersa tender a formar agregados de gotículas, os quais podem vir a formar uma camada concentrada de fase interna, ou ainda quando todo ou parte do líquido da fase interna se separar e formar uma camada distinta na superfície ou no fundo do recipiente (ALLEN Jr. *et. al.*, 2007). Em geral, é importante saber reconhecer qual mecanismo é responsável pela degradação da emulsão, uma vez que os métodos utilizados para combater cada um dos mecanismos de instabilidade são muito diferentes.

As alterações podem estar relacionadas a fatores externos aos quais o produto está exposto (temperatura, luz e oxigênio, umidade, material de acondicionamento e microorganismos) e a fatores intrínsecos, os quais estão relacionadas à natureza das formulações, tais como, incompatibilidade física (inversão de fases, cremagem, floculação e coalescência) e incompatibilidade química (pH, reações de óxido-redução e interação entre ingredientes da formulação e o material de acondicionamento) (ISAAC *et. al.*, 2008). Os fatores intrínsecos serão melhor abordados posteriormente.

#### 3.1 Causas da Instabilidade Física

Conforme mencionado anteriormente, a inversão de fases é uma incompatibilidade física que ocorre em emulsões e envolve a mudança do tipo de emulsão, de O/A para A/O e vice-versa. Este por sua vez, é considerado um fenômeno importante na preparação e estabilização de emulsões, pois se vier a ocorrer após a preparação da emulsão, deve ser considerada, logicamente, como um caso de instabilidade (SINKO, 2008).

A floculação envolve a agregação das gotículas dispersas em aglomerados frouxos, dentro da emulsão, os quais podem ser redispersados através da agitação. Ela, por sua vez, pode aumentar a velocidade de cremagem, além de preceder a

coalescência. Sendo assim, qualquer fator que previna ou retarde a floculação pode, conseqüentemente, manter a estabilidade da emulsão (AULTON, 2005).

Outro efeito a ser considerado, é a cremagem (*creaming*) a qual é a separação da emulsão em duas fases, ou seja, pode ocorrer a formação da “nata da emulsão” ou a migração das gotículas da fase interna para a fase inferior da emulsão. Isso, por sua vez, é causado pela diferença de densidade entre as duas fases, sendo que a direção do movimento depende da fase interna ser mais ou menos densa do que a fase externa/contínua. Esse efeito nem sempre é considerado um indício de instabilidade, uma vez que é um processo reversível, onde a uniformidade da dispersão pode ser restabelecida mediante simples agitação da emulsão (as gotículas ainda estão circundadas por uma camada protetora de agente emulsionante) (LACHMAN *et. al.*, 2001; THOMSON, 2006; ALLEN Jr. *et. al.*, 2007; SINKO, 2008).

Uma emulsão com tal efeito, além de pouco atraente pode acarretar num erro da dose a ser utilizada pelo paciente, uma vez que não há uniformidade na mesma. Dessa forma, alguns métodos podem ser utilizados para evitar que a mesma ocorra, aumentando, assim a estabilidade de uma emulsão. Dentre eles, pode-se citar a produção de emulsões com tamanho pequeno de gotículas através da homogeneização ou do uso de agentes emulsionantes, os quais além de promoverem a estabilização, facilitam o processo de emulsificação, gerando produtos com gotículas de tamanho menor. Outro método seria aumentar a viscosidade da fase contínua/externa, mediante a adição de um agente espessante (metilcelulose, goma adragante ou alginato de sódio) (ALLEN, 1998; LACHMAN *et. al.*, 2001; AULTON, 2005; ALLEN Jr. *et. al.*, 2007; SINKO, 2008).

A emulsão é um sistema dinâmico, contudo a floculação e, conseqüente cremagem representam passos importantes em direção à coalescência, a qual constitui a fusão das gotículas em gotas maiores até a separação total e definitiva das fases. Ao contrário da cremagem, a coalescência é um processo irreversível, não podendo ser desfeita pela simples agitação do produto uma vez que o filme formado ao redor das gotículas é quebrado ou destruído (quebra da emulsão) (ALLEN, 1998; THOMSON, 2006; SINKO, 2008). Sendo assim, a adição de uma substância incompatível com o agente emulsificante, o crescimento bacteriano e até mesmo a mudança de temperatura, são alguns dos fatores que podem vir a causar a quebra (AULTON, 2005).

Para reduzir a coalescência, ou pelo menos reduzir sua velocidade a proporções insignificantes, é necessário introduzir um agente emulsionante que formará um filme ao redor das gotículas dispersas, reduzindo, assim, a possibilidade de coalisões que conduzem à coalescência das gotículas (FLORENCE, 2003; ALLEN Jr. *et. al.*, 2007; SINKO, 2008).

Por essa razão, é necessário garantir que qualquer sistema emulsionante usado seja física e quimicamente compatível com a substância ativa e com os demais componentes da emulsão. Além disso, deve-se proteger as emulsões contra os extremos de frio e de calor.

### **3.2 Causas da Instabilidade Química**

Conforme já citado, a maioria dos óleos e substâncias lipofílicas usadas na formulação de emulsões é de origem animal ou vegetal e podem ser susceptíveis à oxidação pela ação do oxigênio atmosférico ou de microorganismos (AULTON, 2005). Além disso, a presença de luz, a temperatura, o pH assim como a presença de outros fármacos ou excipientes podem vir a causar a oxidação de uma substância química em uma preparação. Isso é freqüentemente acompanhado por alterações nas características organolépticas (cor e odor) e físico-químicas (pH e condutividade elétrica) (THOMSON, 2006; BOOCK, 2007). Dessa forma, deve-se adicionar antioxidantes em emulsões susceptíveis à degradação devido ao O<sub>2</sub> e, conservantes antimicrobianos àquelas susceptíveis à oxidação de origem microbiológica (AULTON, 2005).

A degradação da hidroquinona (ativo quimicamente muito instável e que normalmente está associado a outros ativos para que apresentem efeito sinérgico no clareamento da pele), devido à oxidação, é observada através da alteração da coloração e as principais maneiras de minimizar/evitar a mesma é através da seleção do estabilizante (antioxidante e/ou quelante) adequado, além do controle de prováveis catalizadores como a presença de luz, temperatura e pH da preparação. Os resultados de um estudo indicaram que dentre os estabilizantes testados (EDTA, metabissulfito de sódio e ácido cítrico), o metabissulfito de sódio apresentou o



melhor comportamento na manutenção da coloração inicial da preparação de hidroquinona (NICOLETTI *et. al.*, 2009).

Outro ponto a ser considerado é a contaminação microbiana, a qual está associada à perda da eficácia do produto, seja por degradação dos componentes da formulação, seja por alteração de parâmetros físico-químicos fundamentais para a estabilidade do produto. Alteração do valor de pH ocasionando alteração na cor e/ou precipitações no produto; produção de gases, provocando odor desagradável; ação enzimática promovendo a degradação de tensoativos (lipases) ou de macromoléculas (celulases), promovendo a quebra de emulsões, são algumas das conseqüências típicas de contaminação microbiana em um produto cosmético (AULTON, 2005; BOOCK, 2007).

Como forma de padronizar os limites de aceitabilidades referentes aos parâmetros de controle de qualidade microbiológicos, o Anexo I do Guia de estabilidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2004), mostra que os mesmos devem atender à Resolução 481/99 (Tabela 2). Além disso, todos os processos devem ser realizados de forma segura, uma vez que a contaminação pode ocorrer, desde a seleção das matérias-primas até o empacotamento do produto final (AULTON, 2005).

**TABELA 2.** Parâmetros de controle de qualidade microbiológico para os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.

	ÁREA DE APLICAÇÃO E FAIXA ETÁRIA	LIMITES DE ACEITABILIDADE
<b>TIPO – I</b>	PRODUTOS PARA USO INFANTIL  PRODUTOS PARA ÁREA DOS OLHOS  PRODUTOS QUE ENTRAM EM CONTATO COM MUCOSAS	a) Contagem de microorganismos mesófilos totais aeróbios, não mais que $10^2$ UFC/g ou ml Limite Máx.: $5 \times 10^2$ UFC/g ou ml b) Ausência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em 1g ou 1ml; c) Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> em 1g ou 1ml; d) Ausência de Coliformes totais e fecais em 1g ou 1ml; e) Ausência de Clostrídios sulfito redutores em 1g (exclusivamente para talcos).
<b>TIPO – III</b>	DEMAIS PRODUTOS COSMÉTICOS SUSCEPTÍVEIS A CONTAMINAÇÃO MICROBIOLÓGICA	a) Contagem de microorganismos mesófilos totais aeróbios, não mais que $10^3$ UFC/g ou ml; Limite Máx.: $5 \times 10^3$ UFC/g ou ml b) Ausência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em 1g ou 1ml; c) Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> em 1g ou 1ml; d) Ausência de Coliformes totais e fecais em 1g ou 1ml; e) Ausência de Clostrídios sulfito redutores em 1g (exclusivamente para talcos).

**FONTE:** Resolução nº 481 (BRASIL, 1999).

No item 11.2.4, do Anexo I – Boas práticas de manipulação em farmácias, da Resolução RDC Nº 87, de 21 de novembro de 2008 (BRASIL, 2008) (dá novas

alterações à RDC 67/2007), encontra-se “No caso das bases galênicas, a avaliação da pureza microbiológica (letra “j” do item 11.2) poderá ser realizada por meio de monitoramento. Este monitoramento consiste na realização de análise mensal de pelo menos uma base ou produto acabado que fora feito a partir de base galênica, devendo ser adotado sistema de rodízio considerando o tipo de base, produto e manipulador”.

Além da oxidação e da contaminação microbiana, deve-se levar em consideração o material de acondicionamento ao qual a emulsão será dispensada. Neste caso, será dada ênfase ao material de acondicionamento plástico, uma vez que é o mais comum a ser utilizado.

Os problemas mais comuns com embalagens plásticas são: i) permeabilidade do recipiente ao oxigênio atmosférico e à umidade; ii) lixiviação de ingredientes da embalagem para o produto envasado; iii) sorção (absorção ou adsorção) da substância ativa pelo plástico da embalagem. Além disso, podem ocorrer alterações do recipiente durante a estocagem, ou seja, deformações, amolecimento, endurecimento e outras alterações físicas nos recipientes plásticos podem ser causadas pela ação de seu conteúdo ou por fatores externos, incluindo alterações na temperatura e estresse físico resultantes do manuseio e transporte (FERREIRA, 2002; ALLEN Jr. *et. al.*, 2007).

Por esta razão, a avaliação final do produto tem que ser realizada no recipiente em que o produto será comercializado (LACHMAN *et. al.*, 2001).

## 4 ESTABILIDADE

Segundo a Farmacopéia Americana a estabilidade é definida como a amplitude na qual um produto mantém dentro de limites especificados, as mesmas propriedades e características que possuía no momento da sua fabricação, durante o seu período de armazenamento e uso (USP, 2007). Isso se difere do conceito de prazo de validade, o qual é determinado a partir da data de preparação do produto e refere-se à data após a qual a preparação farmacêutica manipulada não deverá ser usada (BRASIL, 1988).

As emulsões devem apresentar um período definido e pré-determinado de estabilidade físico-química, sendo esse dependente das aplicações pretendidas (BOOCK, 2007). Sendo assim, o estudo da estabilidade de produtos cosméticos contribui para orientar no desenvolvimento da formulação e na escolha do material de acondicionamento adequado; estimar o prazo de validade e fornecer informações para a sua confirmação, além de auxiliar no monitoramento da estabilidade organoléptica, físico-química e microbiológica, produzindo informações sobre a confiabilidade e segurança dos produtos (BRASIL, 2004).

De acordo com o anexo III – Legislação Brasileira – do Guia de estabilidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2004), o estudo da estabilidade deve ser visto como um requisito necessário para a garantia da qualidade do produto e não somente como uma exigência do Órgão Regulamentador. No Brasil, é de responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), regulamentar, fiscalizar e controlar a produção e a comercialização de produtos cosméticos, para propiciar produtos seguros e com qualidade no mercado; contribuindo, assim, para a proteção da saúde da população.

A Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005 (BRASIL, 2005), relata que a estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como temperatura, umidade e luz, e de outros relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem (Tabela 3).

**TABELA 3.** Fatores que podem afetar a estabilidade.

<b>FATOR</b>	<b>CONSIDERAÇÕES</b>
<b>Ph</b>	O valor de pH é um dos fatores que mais influenciam na estabilidade de um produto. Dessa forma, uma vez determinada a faixa de pH de estabilidade, pode-se preparar tampões, mantendo-se esse valor de pH durante todo o prazo de validade do produto.
<b>TEMPERATURA</b>	A temperatura afeta a estabilidade de um fármaco por meio do aumento da velocidade da reação, ocasionando alterações na atividade de componentes, viscosidade, aspecto, cor e odor do produto; por outro lado, baixas temperaturas aceleram possíveis alterações físicas como turvação, precipitação e cristalização. A influência da mesma pode ser reduzida pela correta seleção da forma de armazenamento, seja à temperatura ambiente, sob refrigeração ou sob congelamento.
<b>LUZ</b>	Pode prover a energia de ativação necessária para a ocorrência de uma reação de degradação. Esse efeito pode ser minimizado pelo acondicionamento em recipientes resistentes à luz (opacos ou escuros).
<b>AR (O<sub>2</sub> ATMOSFÉRICO)</b>	Pode induzir à degradação por oxidação. Este fenômeno pode ser reduzido pela remoção do ar no interior do recipiente de acondicionamento, seja pelo preenchimento total com o produto ou pela substituição do oxigênio por nitrogênio, além da adição de substâncias antioxidantes na formulação, a fim de retardar o processo oxidativo.
<b>UMIDADE</b>	Pode levar a reações de hidrólise e conseqüente degradação do produto. Podem ocorrer alterações no aspecto físico do produto, tornando-o amolecido, pegajoso, ou modificando peso/volume, além disso, pode ocorrer contaminação microbiológica. Isso pode ser reduzido trabalhando-se em um ambiente seco.

**FONTE:** Guia de estabilidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2004); THOMSON, 2006.

Existem 5 tipos gerais de estabilidade (Tabela 4), os quais foram definidos pela Farmacopéia dos Estados Unidos XXIII/Formulário Nacional XVIII (USP 23/NF 18) (ALLEN, 1998).

**TABELA 4.** Tipos de estabilidade.

<b>TIPO DE ESTABILIDADE</b>	<b>CONSIDERAÇÕES</b>
<b>QUÍMICA</b>	Cada ingrediente ativo deve reter a sua integridade química e potência, indicadas na embalagem, dentro de certos limites especificados. É importante para selecionar as condições de armazenagem (temperatura, luz, umidade), escolha do recipiente adequado (vidro, plástico claro, âmbar ou opaco), tipo de tampa e para prever as interações ao misturar fármacos e excipientes. Além disso, a estabilidade química dos componentes pode limitar o prazo de validade.
<b>FÍSICA</b>	É a propriedade que os produtos apresentam de manter de forma inalterada as características físicas (aparência, sabor, uniformidade, cor, odor, textura, consistência, sensação de tato, comportamento reológico) que apresentam após a sua fabricação. Dentre as características físicas, a não separação das fases é fundamental, pois se isto ocorrer todas as demais especificações de uma emulsão serão afetadas.
<b>MICROBIOLÓGICA</b>	A estabilidade microbiológica ou resistência ao crescimento microbiano é mantida de acordo com os requerimentos especificados e aplicação do produto. A USP23 afirma que todas as emulsões requerem um agente antimicrobiano porque a fase aquosa é favorável ao desenvolvimento de microorganismos. Se um antimicrobiano está presente na formulação, não é necessária a adição de conservantes complementares. Além disso, o cumprimento das Boas Práticas de

	Fabricação e os sistemas conservantes utilizados na formulação podem garantir estas características.
<b>TERAPÊUTICA</b>	O efeito terapêutico (farmacodinâmico) deve permanecer inalterado.
<b>TOXICOLÓGICA</b>	Não deve ocorrer nenhum aumento significativo na toxicidade.

**FONTE:** ALLEN, 1998; ZANIN *et. al.*, 2001; FERREIRA, 2002; BRASIL, 2004; ALLEN Jr. *et. al.*, 2007 e THOMSON, 2006.

Dessa forma, na manipulação magistral, deve-se tomar cuidado para reduzir ou prevenir a deterioração do produto, por meio de técnicas que serão discutidas posteriormente.

#### 4.1 Avaliação da Estabilidade

Em alguns casos, conforme já dito, é possível detectar a instabilidade de formulações farmacêuticas por meio de alterações físicas, porém, por outro lado, as alterações químicas não são tão evidentes e só podem ser confirmadas por meio de análises químicas (FERREIRA, 2001; ALLEN Jr. *et. al.*, 2007; SINKO, 2008).

Como o aumento da viscosidade de uma emulsão só ocorre após algum tempo desde a preparação, os parâmetros a serem testados (propriedades reológicas) devem ser determinados após 24-48h (LACHMAN *et. al.*, 2001).

O estudo de estabilidade deve expor o produto a condições que acelerem mudanças passíveis de ocorrer durante o prazo de validade, fornecendo informações sobre a estabilidade do produto no menor tempo possível. Contudo, essas condições não devem ser tão extremas que, ao invés de acelerarem o envelhecimento, provoquem alterações que não ocorreriam normalmente (BEZERRA *et. al.*, 2001; BRASIL, 2004; ISAAC *et. al.*, 2008; BONTORIM, 2009).

Os parâmetros a serem avaliados durante o estudo de estabilidade devem ser capazes de garantir a qualidade do produto e são divididos em parâmetros organolépticos (aspecto, cor e odor) e parâmetros físico-químicos (pH, viscosidade, densidade e monitoramento de ingredientes da formulação). Além disso, muitas vezes, faz-se necessário avaliar os parâmetros microbiológicos (contagem microbiana) (BRASIL, 2004).

A seqüência sugerida de estudos (preliminares, acelerados e de prateleira) (Tabela 5) tem por objetivo avaliar a formulação em etapas, buscando indícios que

levem a conclusões sobre sua estabilidade. Por fim, a aprovação é dada, após um período determinado (depende do teste a ser realizado) quando não se verificar nenhuma alteração nas propriedades já mencionadas (BRASIL, 2004).

De acordo com o “Guidelines on Stability Testing of Cosmetic Products” (CTFA e COLIPA, 2004), os parâmetros que serão analisados, assim como a frequência de análise do produto (quantidade de amostras separadas deverá ser suficiente para este fim) devem ser adequados ao tipo do produto, sua formulação e embalagem.

**Tabela 5.** Quadro-resumo. Principais tipos, objetivos, duração e condições de armazenamento dos testes de estabilidade.

<b>TIPO</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>DURAÇÃO</b>	<b>CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO</b>
<b>Teste de Centrifugação</b>	Realizado antes dos Testes de estabilidade.	3000rpm por 30min	
<b>Teste Preliminar ou Teste de Triagem ou Teste de curto Prazo</b>	Auxiliar e orientar na escolha das formulações; auxiliar na triagem das formulações.	Duração ~ 15 dias (fase inicial do desenvolvimento)	Condições extremas de Temperatura
<b>Teste de Estabilidade Exploratória, Normal ou Teste de Estabilidade Acelerada</b>	Fornecer dados para prever a estabilidade do produto, tempo de vida útil e compatibilidade da formulação com o material de acondicionamento. É um estudo preditivo que pode ser empregado para estimar o prazo de validade.	Duração ~ 90 dias (fase de desenvolvimento)	Condições menos extremas
<b>Teste de Prateleira ou Teste de Longa Duração ou Shelf Life</b>	Comprovar o prazo de validade estimado no Teste de Estabilidade Acelerada.	Avaliações periódicas até que se expire o prazo de validade	Condições normais de armazenamento, à temperatura ambiente.

**FONTE:** Guia de estabilidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2004).

Atualmente, as metodologias utilizadas para os estudos de estabilidade devem ser planejadas de maneira que permitam fornecer informações adequadas para a tomada de decisão mais conveniente para o produto, no menor tempo possível e com o mínimo de investimentos.

Para os testes de estabilidade, as condições de armazenamento mais comuns são: temperatura (elevada, ambiente e baixa), exposição à luz e ciclos de congelamento e de descongelamento (ISAAC *et. al.*, 2008). No caso das emulsões, devem-se evitar temperaturas extremas e os ciclos devem ser executados entre 4 e 45°C (LACHMAN *et. al.*, 2001). Algumas definições de temperatura de armazenamento e conservação, assim como de embalagens (recipientes) são apresentadas nas Tabelas 6 e 7.

**Tabela 6.** Definições sobre temperatura de armazenamento e conservação.

<b>ARMAZENAMENTO</b>	<b>CONSIDERAÇÕES</b>
<b>REFRIGERADO</b>	Mantido na geladeira em temperatura não excedente a 8°C (o refrigerador é um local frio no qual a temperatura é mantida entre 2-8°C).
<b>AMBIENTE</b>	Temperatura prevalente na área de trabalho. Uma temperatura ambiente controlada abrange a faixa de 20-25°C, mas permite variações entre 15-30°C, que podem ser encontradas em almoxarifados, por exemplo.
<b>LOCAL FRESCO</b>	Ambiente com temperatura compreendida entre 8-15°C. Um produto cujo armazenamento aconselhado é um local fresco, pode alternativamente ser colocado em um refrigerador, a menos que sua monografia indique o contrário.
<b>FREEZER</b>	Um congelador é um local frio no qual a temperatura é mantida termostaticamente entre -25°C e -10°C.

Fonte: Ferreira, 2002 e ALLEN Jr. *et. al.*, 2007.

**Tabela 7.** Definições sobre recipientes.

<b>RECIPIENTE</b>	<b>CONSIDERAÇÕES</b>
<b>FOTORESISTENTE</b>	Protege o conteúdo dos efeitos da luz
<b>BEM FECHADO</b>	Protege o conteúdo da contaminação por sólidos estranhos (ex: poeiras) e previne a perda do conteúdo quando em situações normais de manipulação, armazenamento e transporte.
<b>HERMETICAMENTE FECHADO</b>	Impenetrável ao ar ou a outros gases, em situações normais ou habituais de manuseio, armazenamento e transporte.

Fonte: Ferreira, 2002.

De acordo com o Guia de estabilidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2004), recomenda-se que as amostras para a avaliação da estabilidade sejam acondicionadas em frascos de vidro neutro, transparente e com tampa que garanta uma boa vedação, sendo que o emprego de outros materiais fica a critério do formulador. Deve-se cuidar para que não ocorra a incorporação de ar no produto, durante o envase no recipiente de teste, além disso, é importante não completar o volume total da embalagem permitindo um espaço vazio (*head space*) de aproximadamente um terço da capacidade do frasco para possíveis trocas gasosas.

De acordo com o item 9.1.1, do Anexo I – Boas práticas de manipulação em farmácias, da Resolução RDC Nº 87, de 21 de novembro de 2008 (ANVISA, 2008) (dá novas alterações à RDC 67/2007), “Devem ser realizados, no mínimo, os seguintes ensaios, de acordo com a Farmacopéia Brasileira ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela ANVISA, em preparações magistrais semi-sólidas: Descrição, aspecto, caracteres organolépticos, pH (quando aplicável), peso.

Os ensaios organolépticos fornecem parâmetros que permitem avaliar, de imediato (por meio de análises comparativas) o estado em que se encontra a amostra em estudo. Estes ensaios têm como objetivo verificar alterações (separação de fases, precipitação, turvação...) permitindo o reconhecimento primário do produto.

Para isso, deve-se utilizar uma amostra de referência, recentemente elaborada, ou uma amostra do produto, armazenada a temperatura adequada, para evitar modificações nas propriedades organolépticas. A Tabela 8 apresenta alguns dos parâmetros destes ensaios a serem avaliados nos testes de estabilidade (BRASIL, 2004).

**Tabela 8.** Parâmetros dos ensaios organolépticos a serem avaliados nos testes de estabilidade.

PARÂMETRO		CONSIDERAÇÕES	CLASSIFICAÇÃO
<b>ASPECTO</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Observam-se visualmente as características da amostra, verificando se ocorreram modificações macroscópicas em relação ao padrão estabelecido;</li> <li>- O aspecto pode ser descrito como: granulado, pó seco, pó úmido, cristalino, pasta, gel, fluído, viscoso, volátil, homogêneo, heterogêneo, transparente, opaco, leitoso, etc;</li> <li>- O produto deve manter-se íntegro durante todo o teste, mantendo seu aspecto inicial em todas as condições, exceto em temperaturas elevadas, freezer ou ciclos em que pequenas alterações são aceitáveis.</li> </ul>	<p>A amostra pode ser classificada segundo os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– normal, sem alteração;</li> <li>– levemente separado, levemente precipitado ou levemente turvo;</li> <li>– separado, precipitado ou turvo.</li> </ul>
<b>COR</b>	<b>Método Visual</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Compara-se a cor da amostra com o padrão estabelecido, em um frasco de mesma especificação;</li> <li>- As fontes de luz empregadas podem ser luz branca, natural ou, ainda, em câmaras especiais com diversos tipos de fontes de luz;</li> <li>- Devem permanecer estáveis por, no mínimo, 15 dias à luz solar (pequenas alterações são aceitáveis em temperaturas elevadas).</li> </ul>	<p>A amostra pode ser classificada segundo os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– normal, sem alteração;</li> <li>– levemente modificada;</li> <li>– modificada;</li> <li>– intensamente modificada.</li> </ul>
	<b>Mét. Espectrofotométrico</b>	Submete-se a amostra, pura ou diluída, à análise de varredura por espectrofotometria na região do visível e compara-se ao espectro de referência	Variações na intensidade da banda (efeitos hiperacrômico e hipocrômico) ou no comprimento de onda relativo à absorção máxima - $\lambda$ máx. (efeitos batocrômico ou hipsocrômico) indicam alterações na intensidade da cor ou mesmo modificação de coloração.
<b>ODOR</b>		<p>Compara-se o odor da amostra com o padrão estabelecido, diretamente através do olfato;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Devem permanecer estáveis por, no mínimo, 15 dias à luz solar (pequenas alterações são aceitáveis em temperaturas elevadas).</li> </ul>	<p>A amostra pode ser classificada segundo os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– normal, sem alteração;</li> <li>– levemente modificada;</li> <li>– modificada;</li> <li>– intensamente modificada.</li> </ul>
<b>SABOR</b>		Compara-se o sabor da amostra com o padrão estabelecido, diretamente através do paladar.	<p>A amostra pode ser classificada segundo os seguintes critérios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– normal, sem alteração;</li> </ul>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>- levemente modificada;</li> <li>- modificada;</li> <li>- intensamente modificada.</li> </ul>
--	--	--

**Fonte:** Guia de estabilidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2004).

As avaliações físico-químicas, por sua vez, permitem ao formulador detectar futuros problemas que podem afetar a estabilidade e a qualidade do produto. Dessa forma, a Tabela 9 apresenta alguns dos parâmetros das avaliações físico-químicas a serem avaliadas nos testes de estabilidade.

**Tabela 9.** Parâmetros das avaliações físico-químicas a serem avaliadas nos testes de estabilidade.

PARÂMETRO		CONSIDERAÇÕES	CLASSIFICAÇÃO
VISCOSIDADE		<ul style="list-style-type: none"> <li>- É uma variável que caracteriza reologicamente um sistema;</li> <li>- Sua avaliação ajuda a determinar se um produto apresenta a consistência ou fluidez apropriada e pode indicar se a estabilidade é adequada, ou seja, fornece indicação do comportamento do produto ao longo do tempo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Os métodos mais freqüentes na determinação da viscosidade de um fluido utilizam os viscosímetros capilares, de orifícios e rotacionais.</li> <li>- Tais métodos fornecem resultados numéricos, facilmente interpretados.</li> </ul>
pH (Potencial Hidrogeniônico)	Det. Colorimétrica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Por meio de indicadores universais, escalas preparadas com soluções tampões e indicadores;</li> <li>- Apresenta baixa sensibilidade;</li> <li>- Pequenas variações de acidez ou basicidade nas formulações são dificilmente observadas.</li> </ul>	Tanto o método colorimétrico como o potenciométrico conduzem a resultados numéricos facilmente interpretados.
	Det. Potenciométrica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utiliza-se o peagâmetro;</li> <li>- A determinação é medida pela diferença de potencial entre dois eletrodos imersos (medida e referência) na amostra em estudo;</li> <li>- É importante utilizar o eletrodo adequado ao tipo de formulação a ser analisada.</li> </ul>	

**Fonte:** Guia de estabilidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2004).

Cabe ressaltar que o pH dos cosméticos varia em função de sua aplicabilidade. Dessa forma, produtos de permanência prolongada sobre a pele devem ter um pH de 4,0 a 7,0, isto é, o pH deve se aproximar o máximo possível do pH cutâneo (4,5 a 5,5). Para os de permanência curta sobre a pele, higienizantes, por exemplo, o pH pode ser ligeiramente alcalino (até 8,0), pois as matérias-primas utilizadas (detergentes) atuam bem dentro dessa faixa. Extremos de pH (abaixo de 3,0 ou acima de 8,0) podem ocasionar desestruturação da queratina ou remoção excessiva do sebo, causando ressecamento da pele (BEZERRA *et. al.*, 2001).

#### 4.1.1 Teste de Centrifugação

De acordo com o Guia de estabilidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2004), antes de iniciar os Estudos de Estabilidade, recomenda-se submeter o produto ao Teste de Centrifugação, a 3.000 rpm, durante 30 minutos.

O teste de centrifugação é considerado pela ANVISA como teste de triagem e não deve necessariamente indicar a estabilidade física real das preparações cosméticas, porém é eficiente para pré selecionar as emulsões que devem ser submetidas aos testes de estabilidade acelerada e de prateleira (BRASIL, 2004).

Este teste produz estresse na amostra, simulando um aumento na força da gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis instabilidades. Essas poderão ser observadas na forma de precipitação, separação de fases, coalescência entre outras (BONTORIM, 2009).

A ocorrência de instabilidade é indicativa da necessidade de reformulação. Já as amostras consideradas, por este ensaio, inicialmente estáveis, podem ser submetidas ao Teste de Estabilidade Preliminar (BRASIL, 2004).

#### 4.1.2 Teste de Estabilidade Preliminar

De acordo com o Guia de estabilidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2004), o Teste de Estabilidade Preliminar ou Teste de Triagem ou ainda Teste de curto Prazo, tem como objetivo auxiliar e orientar na escolha das formulações (fase inicial do desenvolvimento), além disso, devido às condições em que é conduzido, este estudo não tem a finalidade de estimar a vida útil do produto, mas sim de auxiliar na triagem das formulações. Esse teste é realizado através da utilização de condições extremas de temperatura a fim de acelerar possíveis reações entre seus componentes, as quais podem resultar no surgimento de alterações nas características organolépticas e/ou físico-químicas.

A duração deste estudo é de aproximadamente quinze dias e a periodicidade de avaliação das amostras pode variar, porém o mais usual é que sejam avaliadas,

inicialmente, no tempo zero e durante todos os dias em que estiverem submetidas às condições do estudo.

Geralmente as amostras são submetidas a aquecimento em estufas, resfriamento em refrigeradores e a ciclos alternados de resfriamento e aquecimento. Neste último caso, as amostras são armazenadas em condições distintas de temperatura, alternadas em intervalos regulares de tempo, sendo que o número de ciclos é variável (Tabela 10).

**Tabela 10.** Condições as quais as amostras são submetidas no Teste Preliminar.

	<b>CONDIÇÕES</b>
<b>ELEVADA</b>	Estufa: $T = 37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ Estufa: $T = 40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ Estufa: $T = 45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ Estufa: $T = 50 \pm 2^{\circ}\text{C}$
<b>BAIXAS</b>	Geladeira: $T = 5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ Freezer: $T = -5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ou $T = -10 \pm 2^{\circ}\text{C}$
<b>CICLOS</b>	Ciclos de 24h a $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , e 24 horas a $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Ciclos de 24h a $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , e 24 horas a $-5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Ciclos de 24h a $50 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , e 24 horas a $-5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

**Fonte:** Guia de estabilidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2004).

Devido à submissão da amostra a condições extremas, os parâmetros a serem avaliados devem ser definidos pelo formulador e dependem das características do produto em estudo e dos ingredientes utilizados na formulação, porém de modo geral, avaliam-se os parâmetros organolépticos e físico-químicos.

#### 4.1.3 Teste de Estabilidade Acelerada

De acordo com o Guia de estabilidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2004), os Testes de Estabilidade Exploratória, Normal ou Teste de Estabilidade Acelerada, têm como objetivo fornecer dados para prever a estabilidade do produto, além do tempo de vida útil e compatibilidade da formulação com o material de acondicionamento (fase de desenvolvimento). É um estudo preditivo que pode ser empregado para estimar o prazo de validade do produto e que tem duração aproximada de noventa dias. Neste teste, as formulações são submetidas a condições menos extremas que no teste citado anteriormente, tais como,

aquecimento em estufas, resfriamento em refrigeradores, exposição à radiação luminosa e a temperatura ambiente, sendo que a temperatura e o tempo a serem utilizados dependerão do tipo de produto (CTFA e COLIPA, 2004; SINKO, 2008) (Tabela 11).

**Tabela 11.** Condições as quais as amostras são submetidas no Teste de Estabilidade Acelerado.

	<b>CONDIÇÕES</b>
<b>ELEVADA</b>	Estufa: T= 37 ± 2°C Estufa: T= 40 ± 2°C Estufa: T= 45 ± 2°C Estufa: T= 50 ± 2°C
<b>BAIXAS</b>	Geladeira: T= 5 ± 2°C Freezer: T= -5 ± 2°C ou T= -10 ± 2°C
<b>EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO LUMINOSA</b>	A fonte de iluminação pode ser a luz solar captada através de vitrines especiais para esse fim ou lâmpadas que apresentem espectro de emissão semelhante ao Sol, como as lâmpadas de xenônio. Também são utilizadas fontes de luz ultravioleta.
<b>AMBIENTE</b>	Amostras armazenadas à temperatura ambiente monitorada.

**Fonte:** Guia de estabilidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2004); CTFA e COLIPA, 2004.

Os produtos em análise devem ser armazenados em mais de uma condição de temperatura para que se possa avaliar seu comportamento nos diversos ambientes a que possa ser submetido.

O teste de estabilidade acelerada tem duração de 90 dias, embora possa ser estendido para seis meses ou um ano, em função das características do produto a ser analisado. A periodicidade da avaliação das amostras pode variar, porém o mais usual neste estudo acelerado é que sejam avaliadas inicialmente no tempo zero, 24 horas e aos 7°, 15°, 30°, 60° e 90° dias. Caso o estudo se prolongue por mais tempo, recomendam-se avaliações mensais até seu término (ANVISA, 2004).

Os parâmetros a serem avaliados devem ser definidos pelo formulador e dependem das características do produto em estudo e dos ingredientes utilizados na formulação porém, de modo geral, avaliam-se os parâmetros organolépticos, físico-químicos e microbiológicos (ANVISA, 2004).

#### 4.1.4 Teste de Estabilidade a Longo Prazo

De acordo com o Guia de estabilidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2004), além desses testes, recomenda-se ainda realizar o Teste de Prateleira,

também conhecido como Teste de Longa Duração ou *Shelf Life*, o qual tem como objetivo comprovar o prazo de validade estimado no Teste de Estabilidade Acelerada. É utilizado para avaliar o comportamento do produto em condições normais de armazenamento, à temperatura ambiente, onde as amostras são avaliadas periodicamente até que se expire o prazo de validade (período de tempo equivalente ao prazo de validade estimado durante os estudos de estabilidade relacionados anteriormente). Devem ser feitos os mesmos ensaios sugeridos nos procedimentos citados anteriormente, e outros definidos pelo formulador de acordo com as características da formulação.

Esses estudos, em conjunto com os estudos de estabilidade previamente realizados, levam à determinação mais precisa da estabilidade, do prazo de validade e da possível extensão da data de expiração do produto.

## 5 PRAZO DE VALIDADE

De acordo com a Farmacopéia Brasileira 4ª edição (BRASIL, 1988) “o prazo de validade limita o tempo durante o qual o produto poderá ser usado. Esta data identifica o tempo durante o qual o fármaco estará de acordo com as exigências da monografia farmacopéica, quando mantido sob as condições de conservação indicadas”.

Portanto, o produto deverá ter a capacidade de manter suas propriedades e seu desempenho durante um tempo definido, de acordo com as condições previamente estabelecidas (NICOLETTI *et. al.*, 2009). Sendo assim, antes de ser um requisito legal, é, sobretudo, um requisito técnico de qualidade, pois um produto instável do ponto de vista físico-químico, microbiológico ou toxicológico, além da perda de eficácia poderá também causar algum dano e comprometer a confiabilidade frente ao consumidor (BRASIL, 2004).

Pelo fato das emulsões serem, pela própria natureza, fisicamente instáveis, o prazo de validade dessas preparações deve ser criterioso. Sendo assim, para assegurar que o produto farmacêutico apresente as especificações de identidade, potência, qualidade e pureza no momento do uso, ele deve ter um prazo de validade determinado por meio dos testes de estabilidade apropriados, e sua confirmação deve ser realizada por meio do teste de prateleira, conforme citado anteriormente (BRASIL, 2004; THOMSON, 2006).

As prescrições que requerem a manipulação extemporânea pelo farmacêutico não apresentam prazo de validade tão prolongado quanto aquele dos produtos industrializados, porém, o mesmo deverá manter, dentro dos limites previamente estabelecidos, as características e propriedades que tinha após a sua finalização. Dessa forma, o farmacêutico da área de manipulação deve empregar componentes e técnicas que resultem em um produto estável (ALLEN Jr. *et. al.*, 2007).

A determinação do prazo de validade de preparações de uso externo deve ser baseada na avaliação físico-química dos fármacos e considerações sobre a sua estabilidade, sendo que as fontes de informação sobre essa estabilidade físico-química devem incluir referências de compêndios oficiais, recomendações dos produtores das mesmas e publicações em revistas indexadas (BRASIL, 2007). Além

disso, para a interpretação das informações sobre estabilidade dos fármacos devem ser consideradas todas as condições de armazenamento e conservação.

Levando em consideração as características físico-químicas dos fármacos, da forma farmacêutica e conseqüente susceptibilidade aos principais processos de degradação química, a Tabela 12 sugere um critério de prazo de validade para formulações magistrais. Essas sugestões levam em consideração que a preparação magistral está corretamente manipulada, acondicionada em recipientes adequados e compatíveis, armazenados em condições recomendadas (FERREIRA, 2002).

**Tabela 12.** Sugestão de uma política de prazo de validade para preparações magistrais.

<b>Característica da forma farmacêutica</b>	<b>Prazo de validade presumido (a partir da data de manipulação)</b>
- Formulações sólidas, semi-sólidas e líquidas não contendo água.	<b>6 meses</b>
- Formulações sólidas, semi-sólidas e líquidas, não contendo água, com <u>drogas reconhecidamente susceptíveis a processos de degradação química.</u>	<b>3 meses</b>
- Formulações sólidas, semi-sólidas e líquidas, não contendo água, preparadas a partir do produto manufaturado (industrializado).	<b>25% do tempo remanescente para a expiração da validade do produto original, ou 6 meses, o que for menor.</b>
- Formulações semi-sólidas e líquidas, contendo água <u>sem</u> adição de estabilizantes e conservantes.	<b>14 dias (refrigerado)</b>
- Formulações semi-sólidas e líquidas, contendo água <u>com</u> adição de estabilizantes e conservantes.	<b>3 meses</b>
- Formulações semi-sólidas e líquidas, contendo água com drogas reconhecidamente susceptíveis a processos de degradação química e <u>com</u> adição de estabilizantes e conservantes.	<b>2 meses</b>
- Formulações semi-sólidas e líquidas, contendo bioativos (derivados de proteínas animais e vegetais, aminoácidos, etc).	<b>2 meses</b>
- Bases galênicas semi-sólidas e líquidas com adição de conservantes e estabilizantes e sem a adição de ativos.	<b>6 meses</b>

Fonte: FERREIRA, 2002

Sendo assim, a determinação do prazo de validade para preparações magistrais se diferem grandemente das especialidades farmacêuticas (industrializadas), uma vez que o mesmo deve ser veiculado ao período de tratamento (diferentemente das especialidades farmacêuticas nas quais são conduzidos estudos acelerados de estabilidade e estudos de estabilidade de longa duração) (FERREIRA, 2001). Dessa forma, de acordo com a letra “j”, do item 3.1.1 do Anexo I (Boas Práticas de Manipulação em Farmácias), presente na Resolução RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007 (BRASIL, 2007), cabe ao farmacêutico determinar o prazo de validade para cada produto manipulado.

## 6 POP SUGERIDO

A metodologia a ser aplicada na avaliação dos aspectos físicos, físico-químicos e microbiológicos das amostras dos produtos, segue a monografia oficial de formas farmacêuticas além das metodologias gerais inscritas na Farmacopéia Brasileira. No caso da ausência desta, adota-se a última edição dos compêndios internacionais, tais como, Farmacopéia Americana e seu Formulário Nacional; Farmacopéia Britânica; Farmacopéia Francesa ou Farmacopéia Internacional (BRANDÃO, 2001).

O monitoramento do ingrediente ativo, quando utilizado para avaliação da estabilidade, visa monitorar um componente com potencial para degradação que seja capaz de representar e indicar a ocorrência de processos químicos de desestabilização do produto (NICOLETTI *et. al.*, 2009).

Na área cosmética não existe nenhum protocolo oficial padronizando os testes de estabilidade, pois estes devem ser adequados aos objetivos do formulador, da forma cosmética e dos constituintes da formulação. No entanto, com o intuito de direcionar as indústrias cosméticas e/ou os formuladores, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), publicou um Guia de estabilidade sugerindo parâmetros de avaliação e os testes de estabilidade (DIAVÃO *et. al.*, 2009). Segundo este Guia, conforme já mencionado, os testes podem ser classificados de acordo com as seguintes etapas: centrifugação, se aprovado segue para os testes seguintes denominados preliminares, de triagem, ou ainda de curto prazo, tendo duração de aproximadamente 15 dias (PIANOVSKI *et. al.*, 2008).

Com o intuito de garantir a qualidade das emulsões, objetivando a excelência no atendimento das necessidades dos consumidores, um POP é sugerido abaixo. Este por sua vez, foi elaborado a partir das informações apresentadas anteriormente neste trabalho e visa à utilização na Farmácia de manipulação Fitonfarma, localizada em Porto Alegre/RS. Sendo assim, de forma resumida, os ensaios realizados nas emulsões, nesta Farmácia, visam observar o aspecto, cor, odor e determinação do pH.



Farmácia Fitonfarma	PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO – POP			Página 1 de 7
	Data Emissão Junho/2010	Data de vigência 01/07/2010	Próxima revisão Julho/2012	Versão nº 01
POP nº 8473/001		Emulsão:	Lote:	Fabricação:
		Validade:		
ÁREA EMINENTE: GERÊNCIA DA QUALIDADE				
<b>ASSUNTO: Procedimento operacional padrão para a avaliação da estabilidade de emulsões manipuladas.</b>				
<p><b>OBJETIVO:</b></p> <p>Efetuar a avaliação da estabilidade de emulsões (bases galênicas e emulsões com ativos) na Farmácia de manipulação Fitonfarma.</p> <p><b>SETOR DE APLICAÇÃO:</b></p> <p>Este POP aplica-se ao Setor de Dermatologia, da Farmácia Magistral Fitonfarma.</p> <p><b>MATERIAIS NECESSÁRIOS:</b></p> <p><u>Para preparação das amostras de referência:</u></p> <p>Os materiais necessários para a preparação das amostras de referência estão descritos no Formulário Nacional/ANVISA (BRASIL, 2005).</p> <p><u>Para determinação do tipo da emulsão</u></p> <p>- <i>Diluição:</i> Água destilada.</p> <p><u>Para avaliação físico-química:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aspecto:</b> Vidro de relógio (Transparente).</li> <li>• <b>pH:</b> Determinação Colorimétrica: Fita pH 0-14.</li> <li>• <b>Contagem microbiológica:</b> É facultado à farmácia terceirizar o controle de qualidade de preparações manipuladas, em laboratórios tecnicamente capacitados, para a realização da pureza microbiológica (BRASIL, 2007).</li> </ul> <p><i>Observações:</i> Todos os procedimentos de avaliação de emulsões devem ser feitos por funcionários treinados. É obrigatório o uso de EPIs.</p>				
Elaborado por:		Revisado por:		Aprovado por:

<b>Farmácia</b> <b>Fitonfarma</b>  <b>POP nº 8473/001</b>	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO – POP</b>			Página 2 de 7
	Data Emissão Junho/2010	Data de vigência 01/07/2010	Próxima revisão Julho/2012	Versão nº 01
Emulsão:	Lote:	Fabricação:	Validade:	
<b>ÁREA EMINENTE: GERÊNCIA DA QUALIDADE</b>				
<b>ASSUNTO: Procedimento operacional padrão para a avaliação da estabilidade de emulsões manipuladas.</b>				
<b>MATERIAIS NECESSÁRIOS:</b> <u>Para avaliação físico-química:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Espalhabilidade:</b> Uma placa molde circular de vidro com diâmetro de 20cm e 0,2mm de espessura, uma placa suporte de vidro (20cm x 20cm), uma folha de papel milimetrado, uma espátula e 18 placas de acrílico ou vidro de peso pré-determinado. O teste de espalhabilidade baseia-se na resistência ao movimento forçado (ZANIN <i>et al.</i>, 2001).         </li> </ul>				
<i>Observações:</i> Todos os procedimentos de avaliação de emulsões devem ser feitos por funcionários treinados. É obrigatório o uso de EPIs.				
Elaborado por:		Revisado por:		Aprovado por:

<b>Farmácia</b> <b>Fitonfarma</b>  <b>POP nº 8473/001</b>	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO – POP</b>			Página 3 de 7
	Data Emissão Junho/2010	Data de vigência 01/07/2010	Próxima revisão Julho/2012	Versão nº 01
Emulsão:	Lote:	Fabricação:	Validade:	
<b>ÁREA EMINENTE: GERÊNCIA DA QUALIDADE</b>				
<b>ASSUNTO: Procedimento operacional padrão para a avaliação da estabilidade de emulsões manipuladas.</b>				
<p><b>PROCEDIMENTO</b></p> <p><u>Para preparação das amostras de referência:</u></p> <p>As amostras que serão utilizadas como referência serão preparadas de acordo com as especificações contidas no Formulário Nacional/ANVISA (BRASIL, 2005).</p> <p><u>Para determinação do tipo da emulsão</u></p> <p>- <i>Diluição:</i> Consiste em adicionar um pequeno volume da emulsão com algum volume de água purificada.</p> <p><u>Para avaliação físico-química:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Aspecto:</b> Observar visualmente as características da amostra, verificando se ocorreram modificações macroscópicas em relação ao padrão estabelecido. A não ocorrência de separação de fases, de precipitação, de turvação, deve ser indicativa de estabilidade da amostra ensaiada. O aspecto pode ser descrito como pasta, gel, fluido, viscoso, homogêneo, heterogêneo, transparente, opaco e leitoso. A amostra pode ser descrita como normal, sem alteração; levemente separada, precipitada, turva; separada, precipitada, turva. Pode-se ainda, realizar uma avaliação pelo teste de placa, no qual uma quantidade padronizada de amostra é retirada do frasco e esticada em um vidro de relógio, através da qual pode-se observar possíveis alterações de aspecto da amostra. (BONTORIM, 2009)</li> </ul>				
<p><i>Observações:</i> Todos os procedimentos de avaliação de emulsões devem ser feitos por funcionários treinados. É obrigatório o uso de EPIs.</p>				
Elaborado por:		Revisado por:		Aprovado por:

<b>Farmácia</b> <b>Fitonfarma</b>  <b>POP nº 8473/001</b>	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO – POP</b>			Página 4 de 7
	Data Emissão Junho/2010	Data de vigência 01/07/2010	Próxima revisão Julho/2012	Versão nº 01
Emulsão:	Lote:	Fabricação:	Validade:	
<b>ÁREA EMINENTE: GERÊNCIA DA QUALIDADE</b>				
<b>ASSUNTO: Procedimento operacional padrão para a avaliação da estabilidade de emulsões manipuladas.</b>				
<b>PROCEDIMENTO</b> <u>Para avaliação físico-química:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Cor:</b> Método visual: Comparar a cor da amostra com a do padrão estabelecido, em um frasco de mesma especificação. As fontes de luz empregadas podem ser luz branca ou natural. A amostra pode ser classificada, após 15 minutos em exposição, em relação à cor em: normal, sem alteração; levemente modificada; modificada; intensamente modificada.         </li> <li> <b>Odor:</b> Comparar o odor da amostra com a do padrão estabelecido, diretamente através do olfato. A amostra pode ser classificada, após 15 minutos em exposição, em relação ao odor em: normal, sem alteração; levemente modificado; modificado; intensamente modificado.         </li> <li> <b>pH:</b> Determinação Colorimétrica: O pH deve ser verificado através da colorimetria, utilizando fitas indicadoras. Valores mantidos entre 4,0 e 7,0, compatíveis com o pH cutâneo (4,5 a 5,5), devem ser usados como critério de estabilidade. Dependendo do produto o pH ideal não é este, apesar do pH cutâneo (BEZERRA <i>et. al.</i>, 2001).         </li> <li> <b>Contagem microbiológica:</b> Cada produto tem uma especificação diferente (gel, creme, loção, solução, etc.), sendo que isso consta na Farmacopéia Brasileira, porém, na falta dela utiliza-se outra aprovada pela Anvisa (USP, etc.) (BRASIL, 1988).         </li> </ul>				
<i>Observações:</i> Todos os procedimentos de avaliação de emulsões devem ser feitos por funcionários treinados. É obrigatório o uso de EPIs.				
Elaborado por:		Revisado por:		Aprovado por:

<b>Farmácia</b> <b>Fitonfarma</b>  <b>POP nº 8473/001</b>	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO – POP</b>			Página 5 de 7
	Data Emissão Junho/2010	Data de vigência 01/07/2010	Próxima revisão Julho/2012	Versão nº 01
Emulsão:	Lote:	Fabricação:	Validade:	
<b>ÁREA EMINENTE: GERÊNCIA DA QUALIDADE</b>				
<b>ASSUNTO: Procedimento operacional padrão para a avaliação da estabilidade de emulsões manipuladas.</b>				
<b>PROCEDIMENTO</b> <u>Para avaliação físico-química:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>Espalhabilidade:</b> Sob duas placas - uma placa molde circular de vidro, colocada sobre uma placa suporte de vidro - posiciona-se uma folha de papel milimetrado. A amostra deve ser introduzida no orifício da placa e a superfície deve ser nivelada com espátula. A placa molde deve ser cuidadosamente retirada. Sobre a amostra coloca-se uma placa de acrílico/vidro de peso pré-determinado. Após um minuto calcula-se a superfície abrangida, através da medição do diâmetro em duas posições opostas, com posterior cálculo do diâmetro médio. Este procedimento deve ser repetido acrescentando-se novas placas em intervalos de um minuto, registrando-se a cada determinação a superfície abrangida e o peso da placa adicionada até a obtenção de valores constantes. A espalhabilidade (<math>E_i</math>), determinada a 25° C deve ser calculada através da equação: <math>E_i = d^2 \times \pi / 4</math> (<math>E_i</math>= espalhabilidade da amostra para o peso <math>i</math> (<math>\text{mm}^2</math>) e <math>d</math>= diâmetro médio (<math>\text{mm}</math>)). Os resultados de espalhabilidade correspondem à relação entre a área de espalhamento conseguido com a aplicação de esforço sobre o produto e o esforço limite (peso em gramas das placas a partir do qual o produto não mais espalha mesmo quando se aplica mais esforço. Por área (<math>\text{mm}^2</math>) toma-se o cálculo pelo valor médio do diâmetro da área de espalhamento), relação esta que corresponde ao Fator de Espalhabilidade em <math>\text{mm}^2/\text{g}</math>.         </li> </ul>				
<i>Observações:</i> Todos os procedimentos de avaliação de emulsões devem ser feitos por funcionários treinados. É obrigatório o uso de EPIs.				
Elaborado por:		Revisado por:		Aprovado por:

<b>Farmácia</b> <b>Fitonfarma</b>	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO – POP</b>			Página 6 de 7			
	Data Emissão Junho/2010	Data de vigência 01/07/2010	Próxima revisão Julho/2012	Versão nº 01			
POP nº 8473/001		Emulsão:	Lote:	Fabricação:	Validade:		
ÁREA EMINENTE: GERÊNCIA DA QUALIDADE							
<b>ASSUNTO: Procedimento operacional padrão para a avaliação da estabilidade de emulsões manipuladas.</b>							
<u>Resultados:</u>							
TESTE	REFERÊNCIA	RESULTADOS ENCONTRADOS					OBS
		24h	15d	30d	60d	90d	
<b>Tipo de Emulsão</b> <b>Método: Diluição</b>	- <b>O/A</b> = mistura se mantém inalterada (sem separação de fases); - <b>A/O</b> = imiscibilidade.						
<b>Aspecto</b>	- normal, sem alteração (N); - levemente separada (LS); - precipitada, turva (P/T); - separada, precipitada, turva (S/P/T).						
	Pasta (P), gel (G), fluido (F), viscoso (V), homogêneo (Ho), heterogêneo (He), transparente (T), opaco (O) e leitoso (L).						
<b>Cor</b>	- normal, sem alteração (N); - levemente modificada (LM); - modificada (M); - intensamente modificada (IM).						
<i>Observações:</i> Todos os procedimentos de avaliação de emulsões devem ser feitos por funcionários treinados. É obrigatório o uso de EPIs.							
Elaborado por:		Revisado por:		Aprovado por:			

<b>Farmácia</b> <b>Fitonfarma</b>	<b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO – POP</b>			Página 7 de 7			
	Data Emissão Junho/2010	Data de vigência 01/07/2010	Próxima revisão Julho/2012	Versão nº 01			
POP nº 8473/001		Emulsão:	Lote:	Fabricação:	Validade:		
ÁREA EMINENTE: GERÊNCIA DA QUALIDADE							
<b>ASSUNTO: Procedimento operacional padrão para a avaliação da estabilidade de emulsões manipuladas.</b>							
<u>Resultados:</u>							
TESTE	REFERÊNCIA	RESULTADOS ENCONTRADOS					OBS
		24h	15d	30d	60d	90d	
<b>Odor</b>	– normal, sem alteração (N); – levemente modificada (LM); – modificada (M); – intensamente modificada (IM).						
<b>ph</b>	Ácido: pH 0,00 a 7,00 Alcalino: pH 7,00 a 14,00 Neutro: pH = 7,00						
<b>Contagem microbiológica</b> (terceirizado)  * RE nº 481 (BRASIL, 1999).	- Microorganismos mesófilos totais aeróbios= Limite Máx.: $5 \times 10^3$ UFC/g ou ml;						
	- Ausência de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> em 1g ou 1ml;						
	- Ausência de <i>Staphylococcus aureus</i> em 1g ou 1ml;						
	- Ausência de Coliformes totais e fecais em 1g ou 1ml.						
<b>Espalhabilidade</b>	*Dependerá do tipo de emulsão a ser testada, do valor comparativo entre diferentes tempos, etc. Não deverá variar significativamente.						
<b>Observações:</b> Todos os procedimentos de avaliação de emulsões devem ser feitos por funcionários treinados. É obrigatório o uso de EPIs.							
Elaborado por:		Revisado por:		Aprovado por:			

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido à grande variedade de produtos cosméticos e à sua complexidade, os testes de estabilidade devem ser conduzidos, de acordo com o produto a ser testado. Para isso, é necessário, por parte dos manipuladores, um bom conhecimento sobre os seus produtos (estabilidade química) para que assim, possam definir as condições de armazenamento, selecionar o material de acondicionamento apropriado e prever interações entre associações de fármacos e as formas farmacêuticas.

Além disso, os conhecimentos citados acima são necessários para que o farmacêutico possa modificar os protocolos de teste, quando necessário e, construir, assim, uma base científica para avaliar a estabilidade do produto, prevendo possíveis modificações do mesmo de acordo com as condições a que for submetido.

O protocolo de avaliação da estabilidade de emulsões, proposto na forma de procedimento operacional padrão, deverá ser uma ferramenta útil na implementação de estudos de estabilidade de preparações manipuladas em Farmácia.



## REFERÊNCIAS

ALLEN Jr., Loyd, V.; ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2007.

ALLEN, Loyd V. **The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding**. Washington, D.C.: American Pharmaceutical Association, 1998.

AULTON, Michael E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BEZERRA, S.V.; REBELLO, T. **Guia de Produtos Cosméticos**. 3ª edição. São Paulo: Editora SENAC. São Paulo, 2001.

BOOCK, K. P. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões contendo cristais líquidos e ativos hidratantes à base de manteiga de cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*) ou cacau (*Theobroma cacao*)**. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 112p. São Paulo, 2007.

BONTORIM, G. **Estudo de Estabilidade de emulsão cosmética utilizando reologia e técnicas convencionais de análise**. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2009.

BRANDÃO, A. C. C. **Ensaio para Laboratório de Controle da Qualidade e Controle da produção de medicamentos**. Outubro, 2001.

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. 4ª edição. Parte I. São Paulo, SP: Atheneu, 1988.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 481**, de 23 de setembro de 1999. Disponível em: < [www.anvisa.org.br](http://www.anvisa.org.br)>. Acesso em 15/04/2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. 1ª edição. Brasília: ANVISA, 2004. Disponível em: < [www.anvisa.org.br](http://www.anvisa.org.br)>. Acesso em 05/05/ 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional**. 1ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. Disponível em: < [www.anvisa.org.br](http://www.anvisa.org.br)>. Acesso em 05/05/2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RE nº 1**, de 29 de julho de 2005. “Guia para Realização de Estudos de Estabilidade”. Disponível em: < [www.anvisa.org.br](http://www.anvisa.org.br)>. Acesso em 14/05/2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC nº 67**, de 08 de outubro de 2007. Disponível em: < [www.anvisa.org.br](http://www.anvisa.org.br)>. Acesso em 15/04/2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC Nº 87**, de 21 de novembro de 2008. Disponível em: < [www.anvisa.org.br](http://www.anvisa.org.br)>. Acesso em 15/04/2010.

CAÇÃO, M.; FERNANDES, F. B.; CHORILLI, M. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade físico-química de formulações despigmentantes acrescidas de ácido glicólico contendo pectina como espessante**. Rev. Bras. Farm. 90 (3): 272-280, 2009.

CHORILLI, M.; CAMPOS, G. R.; BOLFARINI, P.M.L. **Desenvolvimento e Estudo da Estabilidade Físico-Química de Emulsões Múltiplas A/O/A E O/A/O Acrescidas de Filtros Químicos e Manteiga de Karité**. Latin American Journal of Pharmacy. 28 (6): 936-40, 2009.

CTFA (Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association), COLIPA (The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association). **Guidelines on Stability Testing of Cosmetic Products**. Março, 2004.

DARBRE, P. D.; ALJARRAH A.; MILLER, W. R.; COLDHAM, N. G.; SAUER, M. J.; POPE, G. S. **Concentrations of Parabens in Human Breast Tumours**. Journal of Applied Toxicology. v.24. Janeiro, 2004.

DALCIN, K. B.; SCHAFFAZICK, S.R.; GUTERRES, S.S. **Vitamina C e seus derivados em produtos dermatológicos: aplicações e estabilidade**. Caderno de Farmácia, v. 19, n. 2, p. 69-79, 2003.

DIAVÃO, S. N. C., GABRIEL, K. C. **Estudo dos parâmetros físico-químicos na estabilidade de emulsões cosméticas**. Infarma. V. 21. Nº 11/12, 2009.

FERREIRA, A. O. **Discussão de Critérios para Determinação de Prazo de Validade em Preparações Magistrais**. Revista Anfarmag. n.30, p.36-41, 2001.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2ª edição. Juiz de Fora, 2002.

FLORENCE, A. T. **Princípios Físico-Químicos em Farmácia**. São Paulo: Edusp, 2003.

ISAAC, V.L.B.; CEFALI L.C.; CHIARI, B.G.; OLIVEIRA, C.C.L.G.; SALGADO H.R.N.; CORRÊA, M.A. **Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 29, n.1, p. 81-96, 2008.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Volume III Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

LANGE, M. K.; HEBERLÉ, G.; MILÃO, D. **Avaliação da estabilidade e atividade antioxidante de uma emulsão base não-iônica contendo resveratrol**. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. vol. 45, n. 1, jan./mar., 2009.

LIMA, C. G.; VILELA, A. F. G.; SILVA, A. A. S.; PIANNOVSKI, A. R.; SILVA, K. K.; CARVALHO, V. F. M.; MUSIS, C. R.; MACHADO, S. R. P.; FERRARI, M. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões O/A contendo óleo de babaçu (*Orbignya oleifera*)**. Rev. Bras. Farm., 89 (3): 239-245, 2008.

MILAN, A. L. K.; MILÃO, D.; SOUTO, A. A.; CORTE, T. W. F. **Estudo da Hidratação da pele por emulsões cosméticas para xerose e sua estabilidade por reologia**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. vol. 43, n. 4, out./dez., 2007.

NETZ, P. A.; ORTEGA, G. G. **Fundamentos de Físico-Química: uma abordagem conceitual para as Ciências Farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed, 2002.

NICOLETTI, M. A.; COSTA, E. P.; COSME, K. Z. **Alteração de coloração de formulações contendo hidroquinona em presença de estabilizante, como parâmetro indicativo de instabilidade em emulsões**. Revista Saúde. Volume 3. Nº1, 2009.

OETTERE, E. M. **Diferencial entre Emolientes Cosméticos**. Cosmetics & Toiletries. São Paulo. Volume 8 - Nº4 - Jul/Ago 1996.

PIANOVSKI, A. R.; VILELA, A. F. G.; SILVA, A. A. S.; LIMA, C. G.; SILVA, K. K.; CARVALHO, V. F. M.; MUSIS, C. R.; MACHADO, S. R. P.; FERRARI, M. **Uso do óleo de pequi (*Caryocar brasiliense*) em emulsões Cosméticas: desenvolvimento e avaliação da estabilidade física.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. vol. 44, n. 2, abr./jun., 2008.

PRESTES, P.S.; RIGON, R.B.; CORRÊA, N.M.N.; LEONARDI, G.R. **Avaliação da estabilidade físico-química de emulsão acrescida de uréia dispersada, ou não, em Propilenoglicol.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. 30 (1): 38-44, 2009.

PROENÇA, K. S.; OLIVEIRA, R. V. M.; GONÇALVES, M. M.; CHAUD, M. V.; VILA, M. M. D.C.Vila. **Avaliação da estabilidade de emulsões O/A com fotoprotetores.** Rev. Bras. Farm. 90 (2): 132-136, 2009.

SILVA, S. A. M. **Influência do agente umectante no comportamento reológico de formulações de uso tópico.** 17º Congresso de Iniciação Científica. 7ª Mostra Acadêmica UNIMEP. Piracicaba, 2009.

SINKO, P. J. **Martin: físico-farmácia e ciências farmacêuticas.** 5ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2008.

The **United States Pharmacopéia 30/National Formulary 25.** Rockville, MD: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., 2007.

THOMPSON, Judith E. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos.** Porto Alegre: Artmed, 2006.

ZANIN, S. M.W.; MIGUEL, M. D.; CHIMELL, M.; DALMAZ, A.C. **Parâmetros Físicos no Estudo da Estabilidade das Emulsões.** Revista Visão Acadêmica, Curitiba, v. 2, n. 2. P. 47-58, jul/dez 2001.