

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

**FORMULAÇÃO DE EMULSÕES LANETTE E POLAWAX E AVALIAÇÃO DA
QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA E MICROBIOLÓGICA**

Alaine Maria dos Santos Silva

Cuité - PB

2012

Alaine Maria dos Santos Silva

**FORMULAÇÃO DE EMULSÕES LANETTE E POLAWAX E AVALIAÇÃO DA
QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA E MICROBIOLÓGICA**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Farmácia, da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, como requisito na obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza

Cuité – PB

2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

S586f

Silva, Alaine Maria dos Santos.

Formulação de emulsões *lanette* e *polawax* e avaliação da qualidade físico-química e microbiológica. / Alaine Maria dos Santos Silva – Cuité: CES, 2012.

62 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2012.

Orientadora: Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Emulsões. 2. Controle da qualidade. 3. Estabilidade. I.
Título.

CDU 615

Alaine Maria dos Santos Silva

**FORMULAÇÃO DE EMULSÕES LANETTE E POLAWAX E AVALIAÇÃO DA
QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA E MICROBIOLÓGICA**

Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Farmácia, da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, como requisito na obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

APROVADA EM: 24/10/2012

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza - UFCG
(Orientadora)

Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano - UFCG
(Examinador)

Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Junior - UFCG
(Examinador)

A Deus, que em sua infinita sabedoria guia meus caminhos me proporcionando saúde, serenidade e disposição para enfrentar todas as etapas desta árdua caminhada.

Aos meus pais Fátima e Arlindo que com amor infinito e apoio incondicional são responsáveis por minha base pessoal e educacional.

Aos meus demais familiares e amigos que no convívio tornaram suportáveis as horas mais difíceis e mais felizes em momentos de vitória.

Às professoras Júlia Beatriz e Juliana Alencar, assim como aos demais professores, por seus esforços, disciplina e paciência perante esse momento de vitória.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que se mostrou criador e foi criativo. Seu fôlego de vida em mim me foi sustento e me deu coragem para questionar realidades, enfrentar dois cursos (Química e Farmácia) e propor sempre um novo mundo de possibilidades.

Ao meu pai Arlindo, por todo amor e dedicação que sempre teve comigo, homem pelo qual tenho maior orgulho de chamar de pai, meu eterno agradecimento pelos momentos em que estive ao meu lado, me apoiando e me fazendo acreditar que nada é impossível.

À minha mãe Fátima, por ser tão dedicada e amiga, por ser a pessoa que mais me ama, apoia e acredita na minha capacidade. Meu agradecimento pelas horas em que ficou ao meu lado não me deixando desistir e me mostrando que sou capaz de chegar onde desejo e, sem dúvidas, foi quem me deu o maior incentivo para conseguir concluir esse trabalho.

Ao meu irmão Arlendell e à minha prima-irmã Maria Clara. Tenho a certeza de que ser irmão está além da convivência mútua, e sim estarmos unidos pelos eternos laços de amor.

Ao meu tio Antônio e à minha tia Trindade, por estar sempre torcendo e rezando para que meus objetivos fossem alcançados.

Ao meu avô José Mariano (*in memoriam*) e ao meu tio Irani da Silva (*in memoriam*), por serem pessoas que sonhavam em ver essa minha conquista e que mostraram muitas vezes que um gesto marca mais que muitas palavras. Corações bondosos que dedicaram suas vidas à família.

Ao Júlio, pessoa com quem partilhei grande parte desse meu trajeto. Com você me senti mais viva de verdade. Obrigada pelo carinho, a paciência e por sua capacidade de me trazer paz na correria de cada semestre.

À Dona Fátima, Seu Jacinto, Tereza e Denilson pelo carinho e acolhimento em seu lar em meus momentos de transações entre uma cidade e outra para cumprir com os dois cursos. Muito obrigada! Vocês são minha segunda família.

Aos meus velhos amigos, de forma particular aos que estavam sempre torcendo por mim (Tássia, Handerson, Wislane, Geildo, Hiete, Luana), além de tantos mais pelas alegrias, tristezas e dores compartilhadas. Com vocês, as pausas entre um parágrafo e outro de produção melhorou tudo o que tenho produzido.

Aos amigos que fiz durante o curso, pela verdadeira amizade que construímos e, em particular, àqueles que estavam sempre ao meu lado e me acolheu nos mais difíceis momentos, como Cida e Alexandre, Luciana, Glória, Juciara, Luiz Paulo, Túlio e,

especialmente, Monique que, além de ter convivido os três anos de ensino médio comigo, conseguiu me aturar durante os cinco anos de faculdade, convivendo sob o mesmo teto. Muito obrigada a todos pelos ótimos e difíceis momentos dessa jornada. Sem vocês essa trajetória não seria tão prazerosa.

À Professora Dra. Júlia Beatriz por sua dedicação, paciência e confiança ao longo das supervisões até a concretização dessa monografia. Além de orientadora foi e será uma amiga que levarei para o resto da vida.

À professora Dra. Juliana Alencar, por seus ensinamentos e disciplina repassados ao longo das supervisões das minhas atividades, tanto na pesquisa quanto quando bolsista da Farmácia Escola Manuel Casado de Almeida. Aprendi muito com você.

Ao professor Dr. Toshiyuki Nagashima, por ter sido um excelente professor de farmacotécnica, disciplina que exerceu maior influência no feitiço desta monografia, e coordenador da saúde, por toda sua lição e compromisso repassados. É um prazer tê-lo em minha banca.

Ao professor Dr. Wellington Adriano, por seus ensinamentos e disciplina. Obrigada por aceitar o convite de ser examinador.

A todos os professores do curso de Farmácia, pela paciência, dedicação e ensinamentos disponibilizados durante esses anos. Cada um, de forma especial, contribuiu para a conclusão desse trabalho e, conseqüentemente, para minha formação profissional.

Por fim, gostaria de agradecer aos meus demais amigos e familiares, pelo carinho e pela compreensão nos momentos em que a dedicação aos estudos foi exclusiva.

Tudo o que aparece em nosso caminho faz parte do processo evolutivo de cada indivíduo. A vida não faz nada sem nenhuma finalidade. Todos os fatos que ocorrem, a cada momento, independente da situação, são porque temos condições de aproveitar e amadurecer. Tudo tem sua hora certa. E é com muita felicidade e força daqueles que me acompanharam nessa jornada que dedico com carinho meus sinceros agradecimentos.

“Há homens que lutam um dia e são bons. Há outros que lutam um ano e são melhores. Há os que lutam muitos anos e são muito bons. Porém, há os que lutam toda a vida. Esses são os imprescindíveis.”

(Bertolt Brecht).

RESUMO

FORMULAÇÃO DE EMULSÕES LANETTE E POLAWAX E AVALIAÇÃO DA QUALIDADE FÍSICO-QUÍMICA E MICROBIOLÓGICA

As emulsões são os veículos ideais para diversas aplicações cosméticas e farmacêuticas, pois reúnem qualidades estéticas e funcionais, como a solubilização de componentes hidrofílicos e lipofílicos. Para a garantia da qualidade, são necessários cuidados na manipulação das bases farmacêuticas, principalmente em relação aos aspectos microbiológicos e físico-químicos de estabilidade. Devem, também, manter a consistência adequada para conseguir boa sensação sobre a pele, espalhar-se e liberar ingredientes ativos. Este estudo buscou formular emulsões iônicas à base de cera Lanette® e emulsões não iônicas à base de cera Polawax® para produção na Farmácia Escola Manuel Casado de Almeida da UFCG, no município de Cuité-PB e avaliar suas qualidades físico-químicas e microbiológicas, comparando os resultados com literatura oficial. As análises físico-químicas foram feitas a partir de testes macroscópicos, microscópicos, pH, espalhabilidade, centrifugação, viscosidade, condutividade elétrica e pelo teste de estabilidade preliminar. A contagem de microrganismos foi feita por meio da técnica de *Pour Plate* ou semeadura em profundidade. As amostras avaliadas estavam dentro dos padrões físico-químicos de qualidade estabelecidos pela literatura oficial. Entretanto, na avaliação da qualidade microbiológica, apresentaram-se fora dos limites admitidos pela ANVISA, que é de 300 UFC/ml e 100 UFC/ml para bactérias e fungos, respectivamente. A pesquisa salientou a importância da adoção de normas de controle de qualidade e prevenção da contaminação na produção para garantia de um produto de qualidade para o consumidor.

Palavras-chaves: Emulsões. Controle da qualidade. Estabilidade

ABSTRACT

FORMULATION OF EMULSIONS LANETTE AND POLAWAX AND QUALITY ASSESSMENT PHYSICO-CHEMICAL AND MICROBIOLOGICAL

The emulsions are ideal vehicles for many cosmetic applications and pharmaceutical applications, because they gather aesthetic qualities and functional, such as the solubilization of hydrophilic and lipophilic components. To quality assurance, are necessary care in the handling of pharmaceutical bases, mainly in relation to microbiological aspects and physico-chemical stability. They must also maintain the right consistency to achieve good feeling on the skin, spread and releasing active ingredients. The aim of this work was to formulate emulsion the ionic basis of wax Lanette[®] and emulsions ionic not wax-based Polawax[®] for production in the Pharmacy School Manuel Married de Almeida the UFCG, in the municipality of Cuité-PB and evaluate its qualities physical-chemical and microbiological, comparing the results with literature journal. The physical and chemical analyzes were made from tests macroscopic, microscopic, pH, centrifugation, viscosity, electrical conductivity and the stability test preliminary. The counting of micro-organisms was made by means of the technique of Pour Plate or seeding in depth. The samples tested were within the standards physico-chemical quality established by official literature. However, in microbiological quality evaluation, presented outside the limits allowed by ANVISA, which is 300 CFU/ml and 100 CFU/ml for bacteria and fungi, respectively. The research highlighted the importance of the adoption of standards of quality control and prevention of contamination in the production to guarantee a quality product for the consumer.

Keywords: Emulsions. Quality Control. Stability

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1- Representação esquemática da estrutura da pele.....	23
FIGURA 2 - Representação esquemática da penetração de substâncias através da camada córnea e dos canais formados pelos anexos cutâneos.....	25
FIGURA 3- Esquema Representativo para Contagem em Placa.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Composição (% m/m) de cremes e loções O/A a base de Cera Lanette® e Polawax®	38
Tabela 2- Resultado da Centrifugação a 2500 rpm por 30 minutos no ensaio de sedimentação.....	49
Tabela 3- Resultados da espalhabilidade das emulsões.....	49
Tabela 4- Valores obtidos no teste de viscosidade.....	50
Tabela 5 - Valor médio do pH das emulsões após 24h de manipulação.....	51
Tabela 6 - Valores obtidos de condutividade elétrica.....	52
Tabela 7 - Valores do pH após Teste de Estabilidade Preliminar.....	54
Tabela 8- Resultado da contagem microbiana para as emulsões Lanette e Polawax.....	55

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Escala de valores EHL proposta por Griffin e algumas aplicações.....	27
Quadro 2 - Classificação para características odor e cor das emulsões após 24h.....	47
Quadro 3 - Classificação para o aspecto das emulsões após 24h.....	47
Quadro 4 - Classificação para características odor e cor das emulsões pelo Teste de Estabilidade Preliminar em Embalagem de vidro: estufa 50°C – freezer 2°C.....	53
Quadro 5 - Classificação para características aspecto das emulsões pelo Teste de Estabilidade Preliminar em Embalagem de vidro: estufa 50°C – freezer 2°C.....	53

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

H/L/H	Hidrofílica/Lipídica/ Hidrofílica
H/L	Hidrofílica/Lipídica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BHT	Butilhidroxitolueno
BPF	Boas Práticas de Fabricação
BPMF	Boas Práticas de Manipulação em Farmácias
CFF	Conselho Federal de Farmácia
CRF	Conselho Regional de Farmácia
EDTA	Ácido Etileno Dióxido Tetracético
m/m	Massa /Massa
MS	Ministério da Saúde
L/H	Lipídica/Hidrofílica
L/H/L	Lipídica/Hidrofílica/ Lipídica
POP	Procedimento Operacional Padrão
q.s.p.	Quantidade Suficiente Para
UFC	Unidades Formadoras de Colônia
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RPM	Rotação por Minuto
SI	Sistema Internacional de Unidades
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	Graus Celsius
±	Mais ou Menos
®	Marca Registrada
%	Porcentagem
™	Trade Mark

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	19
2.1	Objetivo geral.....	19
2.2	Objetivos específicos.....	19
3	REFERENCIAL TEÓRICO	20
3.1	A farmácia magistral.....	20
3.2	A pele como Barreira e via de administração	22
3.3	Emulsões	25
3.3.1.	<i>Emulsões Lanette</i>	29
3.3.2.	<i>Emulsões Polawax</i>	29
3.4.	Controle da Qualidade	30
3.4.1	<i>Controle da qualidade físico-químico</i>	31
3.4.2	<i>Controle da qualidade microbiológico</i>	33
3.4.3	<i>Análise da Qualidade Microbiana de Produtos Não Estéreis</i>	34
4	MATERIAL E MÉTODOS	36
4.1	Material	36
4.1.1	<i>Vidrarias</i>	36
4.1.2	<i>Equipamentos e acessórios</i>	36
4.1.3	<i>Matérias- primas, Meios e Reagentes</i>	37
4.2	Método	38
4.2.1	Formulação das emulsões	38
4.3	Amostragem	39
4.4	Testes físico-químicos	39
4.4.1	<i>Análise Macroscópica</i>	40
4.4.2	<i>Análise Microscópica</i>	40
4.4.3	<i>Centrifugação</i>	40
4.4.4	<i>Espalhabilidade</i>	41
4.4.5	<i>Viscosidade e comportamento reológico</i>	41
4.4.6	<i>pH</i>	42
4.4.7	<i>Condutividade elétrica</i>	42
4.4.8	<i>Teste preliminar de estabilidade</i>	42
4.5	Teste Microbiológico	43
4.5.1	<i>Preparação da Amostra (Inativação do sistema conservante)</i>	43
4.5.2	<i>Contagem de microrganismos viáveis</i>	43
4.6	Análise Estatística.....	45
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
5.1	Formulação das emulsões	46
5.2	Testes físico-químicos	46
5.2.1	<i>Análise Macroscópica</i>	46
5.2.2	<i>Análise Microscópica</i>	48
5.2.3	<i>Centrifugação</i>	48
5.2.4	<i>Espalhabilidade</i>	49
5.2.5	<i>Viscosidade e comportamento reológico</i>	50

5.2.6	<i>pH</i>	51
5.2.7	<i>Condutividade elétrica</i>	52
5.2.8	<i>Teste preliminar de estabilidade</i>	52
5.3	Teste Microbiológico	54
5.3.1	<i>Contagem de microrganismos viáveis</i>	54
6	CONCLUSÕES.....	56
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

1 INTRODUÇÃO

A manipulação de fórmulas farmacêuticas é uma atividade antiga que permite ao farmacêutico desempenhar seu papel diante da sociedade, uma vez que são prescritas conforme a individualidade do paciente e de acordo com suas necessidades terapêuticas particulares (BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2002).

As emulsões são preparações farmacêuticas obtidas pela dispersão de duas fases imiscíveis, ou seja, são misturas relativamente estáveis de água e componentes oleosos com a presença de um emulsificante. São utilizadas como bases dermatológicas para incorporação de ativos e possuem boa aceitação pelo consumidor, pois não são gordurosas e apresentam fácil aplicação e espalhabilidade (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

As emulsões usadas nas formulações precisam demonstrar estabilidade física sob as mais variadas condições, como as variações de temperatura e o estresse induzido pelas vibrações durante o transporte. Devem, também, manter a consistência adequada para conseguir boa sensação sobre a pele, espalhar-se e liberar ingredientes ativos, assim como manter seus parâmetros microbiológicos (TADROS, 2007). No entanto, são preparações instáveis, termodinamicamente falando, que com o tempo, apresentam sinais progressivos de instabilidade, podendo ocorrer separação de fases (LEONARDI, 2004).

A avaliação dos parâmetros físico-químicos e microbiológicos de produtos manipulados, no geral, fornece indicações sobre o comportamento do produto, indicando seu grau de estabilidade em determinado intervalo de tempo frente às condições ambientais a que possa ser submetido, desde a fabricação até o término da validade (BRASIL, 2004).

As regras de controle de qualidade para estabelecimentos farmacêuticos foram estabelecidas há poucos anos no Brasil, por meio da RDC N° 67, de 08 de outubro de 2007 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estabelecendo a necessidade de realização de testes de controle microbiológico e físico-químico para a adequação das farmácias de manipulação às normas, para suas matérias-primas, bem como para as bases farmacêuticas, e produtos acabados. Além de procedimentos padronizados, gestão da qualidade, monitoramento de processos, mais rigor no controle de qualidade e treinamento de colaboradores (BRASIL, 2010).

A implantação das normas estabelecidas pela ANVISA, embora demandem gastos para os estabelecimentos farmacêuticos, garante ao consumidor um produto de qualidade, seguro e principalmente isento de contaminações.

Considerando o exposto, esse trabalho busca formular emulsões (Lanette[®] e Polawax[®]) para produção na Farmácia Escola Manuel Casado de Almeida, do Centro de Educação e Saúde/UFCG, no município de Cuité-PB e avaliar a qualidade frente avariáveis pré-determinadas, visando garantir a qualidade durante o tempo de vida útil, mediante testes físico-químicos e microbiológicos, em condições adequadas de armazenamento e manuseio, de forma a garantir ao consumidor qualidade, confiabilidade e segurança na sua utilização.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Formular emulsões Lanette e Polawax para produção na Farmácia Escola Manuel Casado de Almeida, do Centro de Educação e Saúde/UFCG, no município de Cuité-PB e avaliar a qualidade físico-química e microbiológica segundo as normas estabelecidas na RDC Nº 67, de 08 de outubro de 2007, da ANVISA.

2.2 Objetivos Específicos

- Formular emulsões de bases farmacêuticas iônicas e não iônicas, à base de ceras Lanette[®] e Polawax[®], respectivamente;
- Avaliar a qualidade das emulsões (Lanette[®] e Polawax[®]);
- Determinar a estabilidade preliminar, acelerando possíveis reações, visando garantir a qualidade durante o tempo de vida útil;
- Verificar a qualidade microbiológica das emulsões.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A Farmácia Magistral

A farmácia magistral ou farmácia de manipulação, como hoje é conhecida, está intimamente ligada com a história da humanidade fazendo parte de muitos processos de evolução das civilizações (EDLER, 2006).

Desde os primórdios da humanidade o instinto de sobrevivência levou o homem a descobrir a cura para as suas doenças através da descoberta das propriedades curativas de diversas substâncias encontradas na natureza. Surgiu, assim, a arte do boticário, isto é, a arte da preparação dos materiais medicinais, sendo que o local onde eram preparados e vendidos era denominado de botica (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

No Brasil há registros históricos que apontam o padre José de Anchieta como um dos primeiros boticários. Ele estudava as plantas, as drogas e a toxidez dos alimentos aliando seus conhecimentos aos rituais de cura dos pajés. Os jesuítas possuíam um receituário onde se encontravam formulações manipuladas e seus processos de preparação, dentre as quais se incluíam as emulsões, mas há relatos do emprego das emulsões como veículo para preparações de uso tópico que deriva do primeiro *cold cream*, ou seja, creme frio, preparado por Galeno em cerca de 150 d. C. As primeiras emulsões medicinais são atribuídas a Grew, que emulsionava os óleos com gema de ovo em 1674 (PRISTA et al., 2002).

Mais tarde, o termo botica foi substituído por farmácia e o termo boticário substituído por farmacêutico (EDLER, 2006; UFPE, 2008).

Nos anos 40 e 50, com o incentivo do Governo Getúlio Vargas, indústrias estrangeiras de medicamentos se instalaram no país e encontraram "solo fértil" – o medicamento surgiu como instrumento de dominação técnica e econômica e começou então a decadência das farmácias magistrais, as quais quase desapareceram nos anos 60 até meados dos anos 80. Paralelamente, ocorreu certa desvalorização do farmacêutico de forma geral (THOMPSON, 2006).

No final dos anos 80 várias ações e conscientizações, principalmente pelo CFF (Conselho Federal de Farmácia) e CRF's (Conselhos Regionais de Farmácia), fizeram com que a população percebesse o papel social do farmacêutico, e dessa forma, ocorreu o resgate da verdadeira missão do profissional de farmácia, ressurgindo assim a essência dos antigos boticários que além de manipular os medicamentos, eram como amigos e zelavam pela saúde

da família. Ocorreu nesse período um “boom” de farmácias magistrais trazendo uma boa parcela da clientela de medicamentos industrializados, indo contra os interesses da indústria e atraindo a preocupação das autoridades sanitárias, visto que, como em toda atividade profissional que cresce de forma desenfreada, surgem também falhas inerentes ao ser humano (THOMPSON, 2006).

Para que houvesse uma padronização dos medicamentos preparados em todas as farmácias de manipulação independentes da farmácia ou cidade onde são preparados foram criadas normas específicas de BPF (Boas Práticas de Fabricação) para garantir a produção de medicamentos eficazes, seguros e estáveis, de forma a manter suas características até o final do prazo de validade estabelecido. Essas normas foram aprovadas com o título de "Guia de Boas Práticas de Fabricação para Indústrias Farmacêuticas" em 1975, e especificava os elementos essenciais às Boas Práticas nos diferentes aspectos e etapas da produção, tais como: mão de obra, áreas e instalações, materiais, equipamentos, métodos e processos, e documentação. No Brasil, essas normas somente entraram em vigor com a Portaria SVS/MS Nº16, de 06 de março de 1995, isto é, 20 anos depois (BRASIL, 1995).

Contudo, as farmácias com manipulação, no Brasil, apresentam uma característica diferente das de outros países, que é a oferta de variados tipos de medicamentos, mesmo aqueles já disponibilizados pela indústria farmacêutica, sendo que, a preços mais baixos. Com isso, o medicamento manipulado assumiu grande importância e, por conseguinte, as farmácias magistrais se disseminaram por todas as cidades brasileiras. Um dos fatores mais importantes é a qualidade das matérias-primas utilizadas nas preparações manipuladas. São necessárias em pequenas quantidades e adquiridas através de diferentes distribuidores, podendo proceder ora de um fabricante, ora de outro. Além do que, muitas farmácias ainda não implantaram um controle de qualidade efetivo que, ao menos, atenda aos requisitos da legislação (BATISTUZZO, 2002).

O ano 2000 foi um marco importante na história da farmácia magistral. A então recém-criada Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a RDC 33/00 trazendo o Manual de Boas Práticas de Manipulação acarretando uma normatização do setor. Muita coisa mudou, mas todos se adequaram e continuaram fazendo a diferença e o setor cresceu ainda mais. Esta Portaria foi revogada pela RDC 134 de 13 de julho de 2001 que, devido aos avanços tecnológicos, ao desenvolvimento de novos materiais e à evolução de produtos, foi revogada pela RDC 210 de 04 de agosto de 2003, na qual consta um roteiro de inspeção a ser utilizado por agentes da Vigilância Sanitária, ao fiscalizar uma indústria farmacêutica (BRASIL, 2004). Em abril de 2010, a RDC 210/03 foi revogada pela RDC nº

17, de 16 de abril de 2010 objetivando o estabelecimento dos requisitos mínimos a serem seguidos na fabricação de medicamentos para padronizar a verificação do cumprimento das BPF de uso humano durante as inspeções sanitárias.

No dia 18 de dezembro de 2006 foi publicada a tão comentada RDC 214/2006 após um ano e meio de discussão em consulta pública via internet. Tanta polêmica fez com que alterações fossem propostas e algumas aceitas com a publicação de nova RDC em outubro de 2007: RDC 67/2007 que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para uso humano em farmácias, a então denominada de BPF (Boas Práticas de Manipulação Farmacêutica), que desde o ano de 2005 já vinha sendo anunciada no Diário Oficial da União.

A farmácia magistral passou por mudanças significativas partir de 2007. Trouxeram para o laboratório da farmácia as mesmas exigências da indústria, embora a realidade destes dois setores seja bastante distinta. Além de procedimentos padronizados, gestão da qualidade, monitoramento de processos, agora, mais rigor no controle de qualidade e treinamento de colaboradores, o que exige mais investimentos em equipamentos, treinamentos e contratação de serviços terceirizados.

A farmácia magistral e a indústria precisavam reconhecer suas limitações e andar lado a lado. A capacidade de manipular em uma farmácia magistral não é a mesma de uma indústria, mas a tecnologia disponível para preparações de medicamentos em pequena escala é cada vez mais sofisticada e as condições de preparação nas farmácias são cada vez mais suscetíveis de se adequar aos padrões de qualidade exigidos.

O Brasil hoje é referência mundial em manipulação e os estrangeiros admiram nossa tecnologia e amplitude de atuação. Sua importância inquestionável no contexto geral da farmácia, portanto, é necessária a sobrevivência desse segmento, onde o farmacêutico tem papel tão relevante e insubstituível em sua especialidade, e onde a população tem a oportunidade de ter acesso a medicamentos de qualidade com valores justos.

3.2 A Pele como Barreira e Via de Administração

A pele consiste em um envoltório que recobre toda a superfície do corpo, podendo ser considerada o maior órgão humano, uma vez que sua extensão corresponde a cerca de 2m² e seu peso representa cerca de 16% do peso corporal. Sua principal função é atuar como barreira protetora contra agressões externas, além de impedir a perda de água ou proteínas do

organismo para o exterior. Possui ainda outras funções como órgão sensorial, participante do sistema imunológico, regulação da temperatura corpórea, excreção de eletrólitos e produção de vitamina D₃, além de outras substâncias (KEDE; SABATOVICH, 2003).

Formada por tecidos de origem ectodérmica e mesodérmica, sua estrutura está organizada basicamente segundo três camadas: epiderme, derme e hipoderme.

A figura 1 mostra esquematicamente a representação da estrutura da pele.

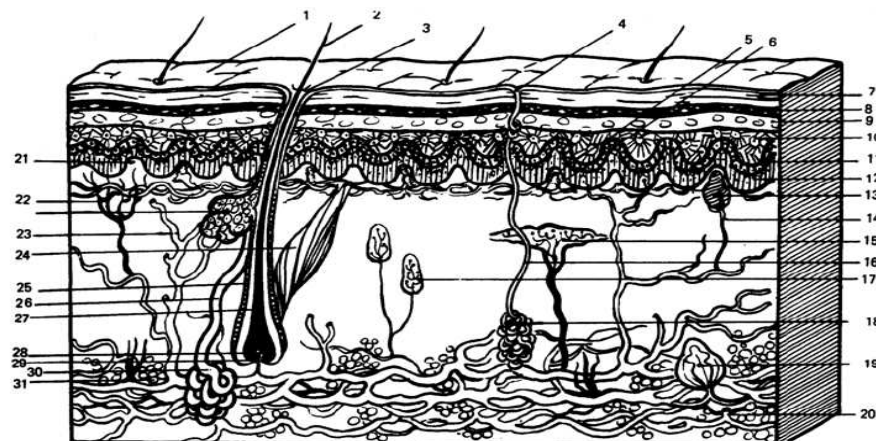


Figura 1 - Representação esquemática da estrutura da pele. 1-Superfície externa da pele, 2-Pêlo, 3-Poro pilo - sebáceo, 4-Porosudoral, 5-Capilar arterial, 6-Capilar venoso, 7-Camada descamativa, 8-Camada córnea, 9-Camada lúcida, 10-Camada granulosa, 11- Camada espinhosa, 12-Camada basal, 13- Corpúsculo de Meissner (tato), 14-Fibra nervosa, 15-Corpúsculo de Ruffini (calor), 16-Conduto excretor da glândula sudorípara, 17-Corpúsculo de Krausse (frio), 18-Glândula sudorípara, 19- Corpúsculo de Pancini (pressão), 20-Ramificação venosa, 21-Papila dérmica, 22-Terminações nervosas livres (dor), 23-Vaso arterial, 24-Músculo eretor do pêlo, 25-Foliculo piloso, 26-Conduto excretor de glândula sudorípara, 27-Pêlo, 28-Bulbo piloso, 29-Papila pilosa, 30-Glândula sudorípara, 31- Células adiposas. **Fonte: GUERSCHANIK, 1978.**

A epiderme, de origem ectodérmica, consiste em um epitélio pavimentoso estratificado, cujas células têm grande capacidade de coesão, formando camadas celulares contínuas, que se dividem em subcamadas conforme o seu grau de profundidade: camada córnea - a mais superficial, camada lúcida, camada granulosa, camada espinhosa e camada basal - a mais profunda, porém de vida limitada, uma vez que a atividade mitótica está restrita a esta, a partir da qual as células resultaram as camadas superiores, sofrendo modificações na sua estrutura tornando-se cada vez mais achatadas à medida que se aproximam da superfície, onde acabarão por descamar, completando um ciclo que leva em média quatro semanas (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

A derme, situada logo abaixo da epiderme, tem origem mesodérmica e está subdividida em fibras colágenas, fibras elásticas e substância amorfa, tudo produzido por fibroblastos, que são células constituintes de tecido conjuntivo. Também na derme, são

encontrados os anexos cutâneos, como pêlos, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas, além de vasos, nervos e músculos eretores dos pêlos (KEDE; SABATOVICH, 2003).

Por fim, a hipoderme, localizada logo abaixo da derme, embora também tenha origem mesodérmica, não é considerada por muitos autores como parte integrante da pele. Formada por tecido conjuntivo frouxo, une de maneira pouco firme a derme aos órgãos subadjacentes, podendo conter uma camada variável de tecido adiposo, conforme o grau de nutrição do organismo (KEDE; SABATOVICH, 2003).

A diminuição do grau de hidratação da pele é resultante da evaporação da água, presente no estrato córneo, para o meio ambiente, o que pode levar à formação de fissuras e fendas cutâneas diminuindo a sua capacidade protetora. A flexibilidade e a elasticidade da pele têm relação direta com o seu conteúdo hídrico, de modo que uma redução no grau de hidratação da pele deverá ser compensada por um aporte de água a partir das camadas mais profundas da epiderme e da derme. A própria pele possui mecanismos para minimizar a perda de água, como a produção de óleo ou sebo pelas glândulas sebáceas, que forma um manto lipídico oclusivo, reduzindo a evaporação da água, além da produção pelos corneócitos, do Fator Normal de Hidratação (NMF – *Normal Moisturizin gFactor*) composto por substâncias capazes de reter a água na pele, como aminoácidos, lactatos e ureia (KEDE; SABATOVICH, 2003).

Não existe um produto adequado para todos os tipos de pele (normal, seca, lipofílica), pois cada uma apresenta características específicas que devem ser consideradas e respeitadas, variando de indivíduo para indivíduo (BARATA, 2002). No entanto, as bases farmacêuticas são utilizadas como suportes para os ativos cosméticos. Quando acrescidas dos ativos essas bases geram produtos específicos para o tipo de pele do consumidor. Esse fato explica a ampla utilização das chamadas bases farmacêuticas pelas farmácias de manipulação (BARATA, 2002; FONSECA; PRISTA, 2002).

De um modo geral, a penetração de uma substância através da pele está relacionada à sua lipossolubilidade. Substâncias lipossolúveis são, em geral, melhor absorvidas pela pele, principalmente aquelas contendo elevado teor de ácidos graxos de cadeia pequena, compostos lipídicos poli-insaturados e/ou com elevado teor de lecitinas imiscíveis. Substâncias hidrossolúveis, embora costumem ser repelidas pelo filme lipídico da pele, dificultando ou mesmo impossibilitando a sua absorção, também podem atravessar o manto lipídico, sendo absorvidas por solubilização na água de hidratação da camada córnea (PRISTA, et al., 2002).

Atualmente, os produtos destinados a promover a hidratação da pele, bem como a veiculação de substâncias são emulsões, onde a fase lipofílica promove sua oclusão e

emoliência, incorporando ainda componentes lipofílicos, enquanto a fase hidrofílica incorpora componentes hidrofílicos (KEDE; SABATOVICH, 2003).

Embora a permeabilidade da pele íntegra a agentes externos seja em geral muito baixa, as glândulas sudoríparas, as glândulas sebáceas e os pelos propriamente ditos que afloram à sua superfície, podem funcionar como porta de entrada para diversas substâncias, de modo que para penetrar na pele, estas devem ser capazes de ultrapassar a camada córnea com sua película lipídica, o que normalmente acontece através dos canais formados pelos anexos cutâneos (Figura 2).

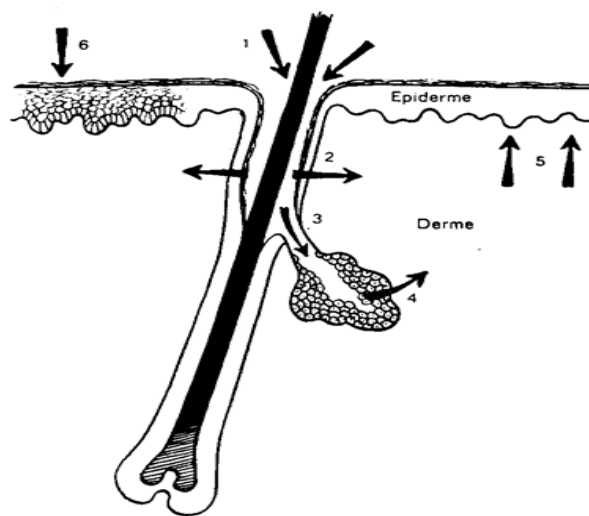


Figura 2 - Representação esquemática da penetração de substâncias através da camada córnea e dos canais formados pelos anexos cutâneos. 1-Canal do pêlo, 2-Canal excretor de sebo, 3-Colo da glândula sebácea, 4-Glândula sebácea, 5-Passagem transfolicular, 6-Passagem transepidérmica. **Fonte:** PRISTA et al.,1991.

3.3 Emulsões

Na farmácia de manipulação, as emulsões são os veículos ideais para diversas aplicações cosméticas e farmacêuticas, pois reúnem qualidades estéticas e funcionais, que podem ser incorporadas em suas fases ativos hidrossolúveis e/ou lipossolúveis dependendo de suas características e dos efeitos desejados (ALLEN JUNIOR, 2004).

A palavra emulsão aplica-se, de modo geral, a todas as preparações de aspecto leitoso, com características de sistema disperso constituído por duas fases líquidas imiscíveis, resultante da dispersão de um líquido no seio de outro, no qual é miscível, à custa de um agente emulsificante (FONSECA; PRISTA, 2002).

Do ponto de vista cosmético a emulsão não deve ser irritante, não deve degradar e tem que ser compatível com princípios ativos e aditivos especiais (ALLEN JUNIOR, 2004).

A hidrofília ou lipofília da fase dispersante classifica a emulsão em: água em óleo (A/O) que contém água como fase dispersa sob a forma de pequenas partículas na fase lipofílica, e óleo em água (O/A) em que a emulsão é composta pela dispersão de material oleoso/graxo na fase hidrofílica (GENNARO, 2004).

Há ainda sistemas conhecidos como emulsões múltiplas onde gotículas de fase hidrofílica estão dispersas em gotículas maiores de fase lipofílica que, por sua vez, estão dispersas em uma fase dispersante hidrofílica formando emulsões do tipo A/O/A, ou gotículas de fase lipofílica que estão dispersas em gotículas maiores de fase hidrofílica que se encontram dispersas em uma fase dispersante lipofílica formando emulsões do tipo O/A/O (AULTON, 2005).

O tipo de emulsão formada quando dois líquidos imiscíveis são homogeneizados depende dos volumes relativos das duas fases e da natureza do agente emulsificante. Quanto maior for o volume da fase, maior é a probabilidade do líquido se tornar a fase contínua. Além disso, a fase na qual o agente emulsificante é mais solúvel tende a ser a fase contínua. Essa generalização é conhecida como regra de Bancroft, devido a seu formulador Wilder Dwight Bancroft. Esta regra está sujeita a algumas exceções, já que se refere a uma tendência ou preferência, porém representa um fator muito importante sobre a estabilidade de uma emulsão: o tensoativo. Este deve ser obrigatoriamente uma substância de caráter anfifílico, apresentando uma porção hidrofílica polar e outra lipofílica apolar numa mesma molécula, de tal modo haja certo equilíbrio entre as porções, tornando a molécula capaz de ligar-se tanto a fase hidrofílica quanto a fase lipofílica (PRISTA et al., 2002).

Dentre os agentes tensoativos de origem natural podemos citar as gomas, proteínas, alginatos, pectinas, gelose, saponinas, esteróis e lecitinas. Dentre os de origem sintética, os mais utilizados são classificados em três grandes grupos: aniônicos, catiônicos e não iônicos (BARATA, 1995).

Agentes tensoativos aniônicos é um grupo formado por substâncias emulsionantes ionizáveis onde a parte emulsionante da molécula é representada por um ânion. Estão classificados nesse grupo: os sabões alcalinos, os sabões de bases orgânicas, os álcoois graxos sulfatados e os álcoois graxos sulfonados.

Os agentes tensoativos catiônicos são formados por substâncias emulsionantes ionizáveis onde a parte emulsionante da molécula é representada por um cátion. Os principais representantes deste grupo são os compostos de amônio quaternário.

Já os agentes tensoativos não iônicos são constituídos por substâncias emulsionantes não dissociáveis e não iônicas, muito utilizadas por serem pouco suscetíveis a alterações de pH e à presença de eletrólitos, havendo uma enorme variedade de agentes emulsionantes não-iônicos disponíveis, dentre os quais se destacam: ésteres de glicerila, ésteres e éteres de polioxietilenoglicol, ésteres de sorbitol, derivados polioxietilênicos de ésteres de sorbitan e uma classe de substâncias que vem despertando especial interesse, os copolímeros em bloco de polioxietileno/ polioxipropileno (PRISTA, 2002). Estes são substâncias contendo porções em bloco de oxietileno e oxipropileno onde a porção de oxietileno confere hidrofobicidade à molécula, enquanto a porção de oxipropileno confere lipofilicidade à molécula, permitindo a regulação das propriedades emulsionantes da molécula (GENNARO et al., 2004).

Avanços têm acontecido no estudo do efeito da composição das fases sobre a estabilidade das emulsões, tomada como eixo principal a regra de Bancroft, a natureza dos tensoativos e a composição das fases. Um exemplo de um critério básico é o EHL (Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo), que se baseia num método experimental que consiste em atribuir certo número EHL aos agentes tensoativos a partir de dados relativos à estabilidade de uma emulsão. A natureza anfifílica maioria desses agentes pode ser expressa em termos de uma escala empírica de 0 (totalmente lipofílico) a 40 (totalmente hidrofílico), ou seja, aos tensoativos menos hidrofílicos são assinalados com os valores mais baixos de EHL, assim como os mais hidrofílicos com os valores mais altos. Quanto aos valores de EHL os compostos são classificados em tensoativos, propriamente ditos, formam sobre a superfície da gotícula filmes do tipo monomolecular (micelas). Já os auxiliares de tensoativos podem formar filme multimolecular, caracterizado pela sobreposição aleatória de polímeros ou adsorção de partículas sólidas.

Esta escala de EHL foi proposta por Griffin, em 1950, na tentativa de quantificação, localização na interface – empírico. Alguns valores e aplicações de EHL estão colocados no quadro 1.

Quadro 1 – Escala de valores EHL proposta por Griffin e algumas aplicações

Valor EHL	Aplicação
3 - 6	Emulsionantes A/O
7 - 9	Umectantes
8 - 18	Emulsionantes O/A
13 - 15	Detergentes
16 - 40	Solubilizantes

Solubilidade em água

Fonte: Adaptado de PRISTA et al., 2002.

Na interface de duas fases líquidas imiscíveis, moléculas da fase hidrofílica são ao mesmo tempo atraídas pela fase hidrofílica e repelidas pela fase lipofílica e vice-versa (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

Ao fornecer energia mecânica suficiente a um sistema formado por duas fases líquidas imiscíveis, há uma conturbação na interface das fases, que se expandem até formarem-se digitações ou filamentos de uma das fases que passa por dentro da outra fase e vice-versa. Como os filamentos formados são instáveis, assumem o formato de gotas que se separam tornando-se esféricas. Dependendo ainda da quantidade de energia fornecida, gotículas maiores são também deformadas em pequenos filamentos que vão produzir gotículas ainda menores (GENNARO, 2004).

Qualquer componente presente na fórmula, ativo ou não pode afetar a estabilidade de uma emulsão. Variáveis relacionadas à formulação, ao processo de fabricação, ao material de acondicionamento, condições ambientais e de transporte, temperatura de emulsificação, velocidade de resfriamento, intensidade de agitação e ordem de adição de matérias-primas também podem influenciar.

Conforme a origem, essas alterações podem ser classificadas como extrínsecas ou intrínsecas. Uma emulsão está exposta a fatores externos ou extrínsecos como tempo, temperatura, luz, oxigênio, umidade, microrganismos. Os fatores internos ou intrínsecos estão relacionados com a incompatibilidade química (alteração de pH, reações de óxido-redução, reações de hidrólise, interação entre os componentes da formulação e estes ao material da embalagem) (BRASIL, 2004).

Essas alterações levam à devolução do produto pelo consumidor e representam um prejuízo considerável às farmácias. No entanto, os testes microbiológicos são considerados dispendiosos economicamente, levando muitas vezes as farmácias de manipulação a analisar somente as matérias-primas e terceirizar, por lote ou amostragem, a análise do produto acabado (BAIRD; BLOOMFIELD, 1996; MORAIS, 2006).

As bases de cremes e loções cremosas vêm sendo produzidas com ceras auto-emulsionantes. Entre estas ceras, uma aniônica, muito usada e muito antiga é a Lanette[®] (álcool cetoestearílico e lauril sulfato de sódio) e uma não iônica, muito comum e também bastante usada, a Polawax[®] (álcool cetoestearílico e monoestearato de sorbitano polioxietilênico 20 OE), as quais são bastante indicadas pela boa estabilidade que apresentam (ZANIN, 2001).

Entre os diferentes tipos de emulsões existentes, as que são formadas por ceras auto-emulsionantes não iônicas estão sendo amplamente empregadas em formulações cosméticas

devido às suas características e propriedades, como 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).

3.3.1 Emulsão Lanette

A emulsão Lanette é uma base farmacêutica iônica auto-emulsionante e apresenta alta viscosidade e pH entre 5,0 e 6,5. Sua cera é uma dispersão coloidal composta por 90 partes de álcool graxo e 10 partes de tensoativo. Atualmente é a principal base comercializada devido a sua capacidade de estabilizar a maioria das formulações, principalmente as que contenham hidroquinona, além de apresentar boa espalhabilidade e toque levemente oleoso (BATISTUZZO; ITAYA, 2004).

A cera quando fundida e adicionada de água, forma emulsão O/A estável na qual podem ser incorporados emolientes, umectantes, hidratantes e outros ativos cosméticos para enriquecer o tratamento dermatológico. É de fácil preparo e manuseio, não trazendo transtornos para o manipulador, sendo largamente utilizada nas farmácias de manipulação com grande aceitação pelos médicos e consumidores finais.

A cera Lanette[®] forma emulsões de carga negativa. Produtos de carga positiva podem quebrar a formulação, dependendo da concentração utilizada. Por isso é incompatível com ácidos orgânicos fortes, pois reduzem bruscamente o pH do meio, o que justifica seu uso para estabilizar formulações contendo Hidroquinona.

Pode ser usado de 8 a 20% para formar emulsões cremosas ou fluidas. (BATISTUZZO e ITAYA, 2004).

3.3.2 Emulsão Polawax

A emulsão Polawax é uma base não iônica, também formada por uma cera auto-emulsionante. É um sistema estável de liberação para muitos ativos em vários pH, tolerante a eletrólitos e dispersantes. É indicada em cremes e loções para o cuidado da pele, produtos solares, cremes e loções infantis, depilatórios, desodorantes e antitranspirantes, maquiagem, condicionadores para o cabelo, descolorantes, alisantes e relaxantes e colorante para o cabelo. As concentrações recomendadas são de 2 a 25% (BATISTUZZO e ITAYA, 2004).

As bases auto-emulsionantes não iônicas vieram substituindo as bases aniônicas cada vez mais, uma vez que os alquil sulfatos, presentes nas ceras aniônicas não são totalmente

ácido estáveis se o valor de pH for inferior a 2,5. São incompatíveis com tensoativos catiônicos, sais de metais polivalentes, como alumínio, chumbo, estanho e zinco e também porque podem causar problemas dermatológicos. Atualmente, as bases cremosas de O/A de ânion ativo, quando não há as incompatibilidades citadas, são bastante utilizadas, pois promovem melhor penetração cutânea (SAMPAIO, 1999).

A emulsão Polawax difere de maneira significativa da Lanette, visto que suas propriedades emulsionantes de óleo em água não derivam da presença de tensoativos aniônicos ou de álcool graxo sulfatado, de álcalis, gomas e similares. É de especial interesse na fabricação de pomadas e cremes que precisam ser submetidos à autoclave. Ao contrário de algumas ceras auto-emulsionantes, Polawax não se deteriora com aquecimento de 150 – 152°C durante duas horas. Sob essas severas condições perdem 2-3 % de massa, com ligeiro endurecimento da cera e ligeira alteração de cor (BATISTUZZO, 2006).

3.4 Controle da Qualidade

Controle da Qualidade consiste em um conjunto de operações (programação, coordenação e execução) cujos objetivos incluem a avaliação de produtos visando garantir sua eficácia, segurança bem como a estabilidade (BRASIL, 2007). Antigamente, as soluções para estes problemas eram feitas intuitivamente e com base em observações e referências populares, isto é, empiricamente. Hoje isto é feito racionalmente fixando-se hipóteses prévias que podem ou não serem comprovadas experimentalmente (PINTO et al.,2000). Outro objetivo do controle de qualidade é verificar se o produto está em conformidade com as especificações da Farmacopéia Brasileira ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela ANVISA.

Alguns testes devem ser seguidos com o desígnio de determinar quais as etapas do controle de qualidade do produto a ser manipulado. O procedimento do teste do controle de qualidade é realizado pelo responsável denominado como conferente, e este deve estar previamente paramentado conforme o Procedimento Operacional Padrão (POP) das emulsões a serem desenvolvidas e pode ser realizado no laboratório de Controle de Qualidade (CQ) ou na área de conferência (FERREIRA, 2002).

O controle de qualidade deve levar em consideração parâmetros físico-químicos e microbiológicos, levando-se em consideração as BPF instituídas pelo Regulamento Técnico da ANVISA (2005), anexo I, que estabelece os requisitos de Boas Práticas de Manipulação a

serem observados na ocasião da manipulação, conservação e dispensação de preparações magistrais, oficinais e de outros produtos de interesse da saúde.

A manipulação deve ser feita de forma a manter a qualidade microbiológica, química e física de todos os produtos reembalados, reconstituídos, diluídos, adicionados, misturados ou de alguma maneira manuseados antes da sua dispensação, sendo indispensável o acompanhamento e o controle de todo o processo de obtenção das preparações magistrais e oficinais, de modo a garantir ao paciente um produto com qualidade. Além de outros requisitos presentes, devem existir laboratórios de manipulação totalmente segregados quando houver manipulação para sólidos, semissólidos, líquidos e germicidas/ desinfetantes. Deve-se haver um controle rígido da água, já que esta, quando utilizada na manipulação de produtos, é considerada matéria-prima produzida pelo próprio estabelecimento por purificação da água potável (BRASIL, 2005).

3.4.1 *Controle da Qualidade Físico-Químico*

O estudo dos parâmetros físico-químicos de produtos cosméticos fornece informações que indicam o grau de estabilidade relativa de um produto nas variadas condições que possam estar submetidos, desde sua fabricação até o término de sua validade. Modificações dentro de limites determinados podem não configurar motivo para reprovar o produto (ANVISA, 2004).

Algumas características físico-químicas que podem ser avaliadas, como as propriedades organolépticas, análise microscópica, o pH, a condutividade elétrica, a centrifugação, a espalhabilidade e a viscosidade.

Macroscopicamente, as propriedades organolépticas avaliadas são o aspecto/aparência, cor, brilho, odor, textura. A avaliação do aspecto macroscópico das emulsões pode revelar evidências de instabilidade nas emulsões se as formulações apresentarem, sobretudo, floculação, cremagem, coalescência e separação de fases, principalmente nas primeiras 24 horas (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001). Estes quatro fenômenos comumente encontrados na ciência e tecnologia das emulsões são considerados a chave para o entendimento da instabilidade das mesmas.

A coalescência se refere à união de uma ou mais gotas para formar uma única gota de volume maior, mas de área interfacial menor. Este fenômeno pode ser provocado pelas colisões das partículas e é irreversível. Por outro lado, a cremagem resulta da diferença de densidade entre as duas fases. A taxa de cremagem depende das características físicas do

sistema, especialmente da viscosidade da fase contínua. A floculação, por sua vez, se refere à união mútua de gotas individuais da emulsão para formar flocos ou agregados livres de partículas em que a identidade de cada uma é mantida. Finalmente, a fase dispersa pode tornar-se uma fase contínua, separada do meio de dispersão por uma única interface, correspondendo ao fenômeno de quebra da emulsão.

A análise do tamanho mediano das gotículas, assim como a sua distribuição têm, portanto, importância na avaliação da estabilidade das emulsões, podendo ser realizada por vários métodos, dentre os quais a microscopia ótica (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

A medida do pH (potencial hidrogeniônico) é um teste bastante simples para indicar a acidez, que produz resultados numéricos de fácil interpretação, uma vez que alterações no pH podem indicar instabilidade química na emulsão (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; BRASIL, 2004).

A condutividade elétrica é utilizada para medir a passagem de corrente elétrica, no meio avaliado, empregando-se condutivímetros, baseando-se na quantidade de tensoativo presente na formulação.

A centrifugação é uma análise que consiste na separação/sedimentação é um teste geralmente submetido a um aparelho centrifugador ou centrífuga a fim de se promover a separação dos componentes via sedimentação dos líquidos imiscíveis de diferentes densidades, produzindo estresse na amostra, simulando um aumento na força da gravidade, aumentando, por consequência, a mobilidade das gotículas, podendo assim antecipar evidências de instabilidade nas emulsões (BRASIL, 2004).

A viscosidade é uma variável que caracteriza reologicamente um sistema. A avaliação desse parâmetro 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.

Em geral, emulsões apresentam comportamento não newtoniano, ou seja, a tensão de cisalhamento não é diretamente proporcional à taxa de deformação (ANSEL, 2000). Como consequência, essas emulsões podem não ter uma viscosidade bem definida.

Segundo a Farmacopéia Brasileira (2010) os limites de aceitação devem ser definidos pelo formulador considerando-se a percepção visual e sensorial decorridas de alterações. Assim sendo, viscosímetros capilares ou baseados na queda de uma esfera não são os mais adequados para esta determinação.

Deste modo, uma boa estratégia para determinação da viscosidade em emulsões e antes que fossem detectados sinais de cremeação ou sedimentação, macroscopicamente visíveis, fez-se necessária a utilização de um viscosímetro rotativo. É uma avaliação muito importante do ponto de vista terapêutico e tecnológico, pois a via de administração é determinada pelo diâmetro das partículas em emulsão (LACHAMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

3.4.2 Controle da Qualidade Microbiológico

As fontes de contaminação microbiológica de produtos acabados são diversas e todo o processo, matéria-prima e material de embalagem envolvidos na produção podem representar um risco de contaminação. No entanto, especial atenção deve ser atribuída ao sistema de purificação da água, bem como aos processos que envolvam sua utilização, pois mudanças na fonte provedora de água é um ponto crítico para a manipulação de qualquer produto de consumo humano (PINTO; KANEKO; OHARA, 2003).

A rotina de higiene do pessoal da produção deve ser monitorada, observando-se a não utilização de adornos pelos colaboradores, lavagem das mãos e braços até os cotovelos, barbas e bigodes raspados e cabelos presos e com touca para se evitar alterações das características sensoriais que podem tornar os produtos impróprios para o uso, além de promover a degradação de componentes da formulação, levando ao comprometimento da eficácia e segurança do produto final (TORRES, 2005).

As matérias-primas empregadas na manipulação de emulsões quase nunca são estéreis. A presença de microrganismos (bactérias e fungos principalmente) é permitida desde que dentro de limites específicos. É estipulado um limite de contaminação de até 100UFC/ml para fungos e 300UFC/ml para bactérias. Entretanto, estes microrganismos não devem ser patogênicos em hipótese alguma (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Os meios de cultura, para desenvolvimento dos testes, devem ter composição completa a fim de proporcionar o crescimento microbiano, por vezes debilitado em função das condições da própria fórmula ou ainda somado ao processo industrial envolvido durante a fabricação do produto (PINTO et al., 2000).

3.4.3 Análise da Qualidade Microbiana de Produtos Não Estéreis

Os produtos cosméticos e farmacêuticos tópicos e orais são considerados não estéreis por admitirem conceitualmente a presença de carga microbiana, embora limitada, tendo em vista a característica de sua utilização. O controle desses produtos tende a assegurar que a carga microbiana presente não afete a qualidade final do produto.

A segurança do consumidor, no que diz respeito ao aspecto quantitativo dos microrganismos não patogênicos, se deve ao risco de os mesmos se portarem como agentes infecciosos patogênicos. Cargas microbianas altas podem afetar facilmente a estabilidade do produto. Consequências desse comprometimento estão associadas com a perda da eficácia terapêutica, seja por degradação do princípio ativo, por alterações de parâmetros físicos, como pH ou físico-químicos do produto, podendo comprometer a biodisponibilidade do produto (PINTO; KANEKO; OHARA, 2003).

Fatores essenciais para que se atinjam níveis adequados de qualidade microbiana no produto terminado envolvem fontes diretas de contaminação, acarretada por fluidos gasosos, água e demais matérias-primas, principalmente de origem natural, e material de acondicionamento e fontes indiretas como procedimentos impróprios de limpeza, instalações inadequadas, pessoal não paramentado ou submetido a exames médicos periódicos.

Os métodos de análise para os produtos não estéreis abrangem etapas como amostragem, coleta, transporte e preparação das amostras, na qual se verifica a atividade antimicrobiana do produto devido à presença de conservantes na fórmula, contagem das formas viáveis, isolamento, identificação e diferenciação de microrganismos indesejáveis a serem pesquisados.

Para a contagem de formas viáveis, existem três métodos principais, que são a Contagem em Placa ou *Pour Plate*, Método de Filtração por Membrana e Método dos Tubos Múltiplos.

Neste trabalho, utilizou-se o Método de Contagem em Placa, com semeadura em profundidade (*Pour Plate*) que se baseia na suposição de que cada microrganismo dará origem a uma colônia após o período de incubação nos meios adequados. Após o período de incubação de cada amostra, a contagem de colônias é feita com um contador com iluminação artificial e lupa apropriada. A contagem nas placas só é efetuada para aquelas que apresentarem um máximo de 30-300 colônias (PINTO; KANEKO; OHARA, 2003).

Ao se preparar a amostra, os conservantes devem ser inativados, total ou parcialmente com substâncias adequadas, conforme a natureza química, deixando o produto sem a proteção esperada (PINTO; KANEKO; OHARA, 2003).

Para impedir o crescimento microbiano, deve-se verificar se:

- A adição de inativantes, previamente esterilizados, foi validada;
- O ajuste do pH do produto diluído está na faixa da neutralidade;
- Houve a homogeneização da amostra - transferência para etapas subsequentes de forma representativa;
- A amostra exige um tratamento específico;
- Produtos com fase lipofílica exigem a adição de agentes tensoativos;
- A concentração definida evita efeito inibidor.

Todas as operações empregadas, de forma a possibilitar a contagem e pesquisa de microrganismo, devem ser também parte da validação técnica, assegurando confiabilidade ao ensaio.

No caso dos tensoativos anfóteros, como o Nipagin (metilparabeno) e o Nipazol (propilparabeno), que são os conservantes presentes nas emulsões em questão, a validação segue a RDC nº 162 de 11 de setembro de 2001, e os inativantes específicos são 3% de Polissorbato 80 mais Lecitina 0,3%, os quais são adicionados a 990 mL de caldo caseína de soja estéril, que é o meio de cultura que servirá de diluente para as amostras. A quantidade a de cada amostra manipulada a ser diluída é de 10 ml (PINTO; KANEKO; OHARA, 2003; RAMOS, 2010).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Os ensaios foram realizados nos laboratórios de Farmacotécnica e Microbiologia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, vinculados a Farmácia Escola Manuel Casado de Almeida.

Para a realização dos testes de estabilidade foram utilizadas quatro formulações, sendo duas emulsões aniônicas, à base de Cera Lanette[®] e duas emulsões não iônicas, à base de Cera Polawax[®]. As formulações foram elaboradas com material e matérias-primas de acordo com o estabelecido a seguir.

4.1 Material

4.1.1. Vidrarias

- Bastão de Vidro
- Béquer 50 ml
- Béquer 250 ml
- Bastão de vidro
- Erlemayer de 500 ml
- Lâmina de vidro lapidado para microscopia
- Lamínula de vidro lapidado para microscopia
- Placas de Petri
- Proveta de 100 ml
- Tubos de ensaio Falcon[®] 15 ml
- Placas de Petri

4.1.2 Equipamentos e Acessórios

- Alça de Platina
- Autoclave Vertical Phoenix
- Agitador mecânico Fisatom 712
- Balança eletrônica analítica Bioprecisa[®] FA2104N
- Balança semi-analítica Bioprecisa[®] JH 2102

- Balança Semi-analítica Bel Engineering - Mark
- Banho-maria Termostático *Hydrasan*
- Bico de Büsen
- Chapa aquecedora Fisatom
- Centrífuga EEQ-9004/B – Centrífuga
- Espátulas
- Estufa de secagem e esterilização Biopar
- Estufa de Cultura e Bacteriologia Qualxtron
- Microscópio Ótico Olympus BH-100, com objetiva de 40X
- pHmetro pHtek modelo PHS-3B
- Pissetas com água destilada e álcool 70%
- Termômetro
- Viscosímetro Rotativo Analógico *Quimis*[®], modelo Q-860A21
- Ponteiras
- Pipetas automáticas Digipet

4.1.3 *Matérias-primas, Meios e Reagentes*

- Ágar Caseína de Soja, USP, BD
- Ágar nutriente
- Ágar Sabouroud Dextrose[™], BD
- Caldo caseína de soja[™], BD
- BHT
- Cera Lanette[®]
- Cera Polawax[®]
- EDTA – Codossal[®]
- Lecitina de soja 0,3% - Natureza Nativa
- Nipazol (Propilparabeno– 4-hidroxibenzoato de propila)
- Nipagin(metilparabeno – 4-hidroxibenzoato de metila)
- Propilenoglicol - USP
- Polissorbato 80 (Tween 80) Isofar
- Solução fisiológica estéril

4.2 Método

4.2.1 Formulação das Emulsões

As emulsões foram então preparadas pelo método de inversão de fases, medindo-se as matérias-primas em balança semi-analítica, transferindo-as para béqueres e aquecidas as fases A (lipofílica) e B (hidrofílica) separadamente até atingirem temperatura de 75°C. Em seguida, a fase hidrofílica foi vertida sobre a fase lipofílica. A partir desta etapa, a homogeneização foi feita por meio de um agitador mecânico em temperatura ambiente até o sistema emulsionar. As quantidades de matéria-prima previamente validadas e suas funções, em cada fase das emulsões estão explanadas na tabelas 1 para as emulsões Lanette e Polawax.

Tabela 1 - Composição (% m/m) de cremes e loções O/A à base de Cera Lanette e Polawax

	Matéria – prima	Função	Concentração (loção)	Concentração (creme)
Fase Lipídica (A)	Cera Polawax [®]	Cera não iônica	10%	15%
	Cera Lanette [®]	Cera iônica	5%	8%
	BHT	Antioxidante	0,03%	0,03%
	Nipazol	Conservante	0,04%	0,04%
Fase Hidrofílica (B)	Propilenoglicol	Umectante	6%	6%
	Nipagin	Conservante	0,15%	0,15%
	EDTA	Agente quelante	0,06%	0,06%
	Água q.s.p.	Dispersante e solvente	100 mL	100 mL

Fonte: Dados da Pesquisa, 2012.

As etapas da formulação estão descritas a seguir:

- Assepsia da bancada com álcool 70%;
- Separação de todos os componentes utilizados na formulação;
- Cálculo da q.s.p. de água (soma-se a quantidade de todas as substâncias e diminui-se pela quantidade de água total);

- Medida das massas de todas as substâncias separadamente;
- Aferição de água numa proveta de 100 ml;
- Aquecimento do Nipagin em um béquer de 50 ml com um pouco de água destilada medida na proveta (aquecer até a completa dissolução) e posterior adição deste à fase hidrofílica;
- Mistura dos demais componentes da fase B (hidrofílica) num béquer de 250 ml e posterior aquecimento, agitando-se sempre com bastão de vidro;
- Quando a fase B (hidrofílica) atinge 65° C, aproximadamente, colocam-se todos os componentes da fase A (lipofílica) em outro béquer de 250 ml para aquecer;
- Quando as duas fases atingem 75 °C verte-se a fase B (hidrofílica) na fase A (lipofílica);
- Homogeneização no agitador mecânico, de forma constante, até atingir temperatura ambiente;
- Aferição do pH
- Visualização Micro e Macroscópica das emulsões

Os valores das concentrações das ceras foram definidos através dos limites de aceitação no momento da manipulação, considerando-se a percepção visual e sensorial decorridas de alterações em tentativas preliminares, tomando por base a Farmacopeia Brasileira V (2010).

4.3 Amostragem

Foram retiradas alíquotas de 10g de cada emulsão para avaliar a estabilidade e os parâmetros físico-químicos, totalizando 12 amostras. Todas as amostras foram submetidas a 3 análises para cada parâmetro físico-químico (RAMOS, 2010).

4.4 Testes físico-químicos

Os testes físico-químicos avaliados foram: análises macroscópica e microscópica, centrifugação, pH, condutividade elétrica, espalhabilidade, viscosidade e o teste preliminar de estabilidade (FERREIRA, 2002).

Todos os testes foram realizados em triplicata e 24h após manipulação (BARZOTTO et al., 2009).

4.4.1 Análise Macroscópica

As características organolépticas avaliadas foram: aspecto, odor e cor, definindo as qualidades desejáveis e as indesejáveis do produto.

De acordo com a Farmacopéia Brasileira (2010), as amostras foram comparadas com o parâmetro específico e classificadas quanto à cor e odor analisando-se os seguintes critérios:

- Normal, sem alteração;
- Levemente modificada;
- Modificada;
- Intensamente modificada.

Quanto ao aspecto as amostras foram classificadas em:

- Normal, sem alteração;
- Levemente separado, levemente precipitado ou levemente turvo;
- Separado, precipitado ou turvo.

Como defeito sério, em qualquer produto, é inaceitável formação de bolhas de ar (SAMPAIO, 1999).

4.4.2 Análise Microscópica

Amostras de todas as bases emulsionadas mantidas à temperatura ambiente foram coletadas após 24 horas da manipulação, preparando-se o material para observação sem diluição, por distensão sobre lâmina para microscopia seguida de aposição de lamínula.

O microscópio utilizado foi o Olympus BH-100, por meio da objetiva de 40X associadas à ocular de 10X (KASPRZAK, 2001).

4.4.3 Centrifugação

Para o teste de centrifugação (Separação e Sedimentação), 2g de cada amostra foram medidas e colocadas em tubos Falcon[®]. As amostras foram centrifugadas em tempo e velocidade padronizados de 2500 rpm por 30 minutos, como propôs Schmidt (2010), em temperatura ambiente e, em seguida, foram analisadas visualmente.

4.4.4 Espalhabilidade

Para determinação da espalhabilidade foram utilizadas placas de vidro 20 cm x 20 cm, com 0,3 mm de diâmetro cada e massa de 210g. Sob uma das placas posicionou-se uma folha de papel milimetrado e foram traçadas as diagonais em uma das placas a fim de indicar o ponto central. A amostra foi introduzida no centro da placa e, em seguida, foi então suavemente posicionada outra placa. Em intervalos de 30s em 30s foi calculada a superfície abrangida, através da medição do diâmetro em duas posições opostas, com posterior cálculo do diâmetro médio. Este procedimento foi repetido por três vezes para cada amostra, acrescentando-se novas placas.

Através da equação 1 proposta por Borghetti e Knorst (2006) é possível se calcular a espalhabilidade.

$$E_i = d^2 \times \pi / 4 \quad (1)$$

Onde: **E_i**: Espalhabilidade da amostra para o peso *i* (mm²)

d: diâmetro médio (mm)

π: símbolo grego que equivale a 3,14

O teste de espalhabilidade baseia-se na resistência ao movimento forçado

4.4.5 Viscosidade e comportamento reológico

Para a determinação da viscosidade foi utilizado um viscosímetro rotativo *Quimis*® Q-860 A21/A24 que determinou a viscosidade encontrada por uma agulha ou *spindle* imersa e em rotação na emulsão. Como resultado, a agulha pôde encontrar resistências distintas a níveis diferentes, registrando assim alterações na viscosidade da amostra.

As medidas foram feitas em recipiente estático, de modo a evitar outras tensões e sob velocidades de rotação progressivamente mais altas (1-50 rpm com variação em intervalo de 10 e 10 rpm) para obter a curva ascendente. O procedimento foi invertido com velocidades progressivamente mais baixas (50-1 rpm) para obter curvas descendentes, até chegar ao rotor mais adequado para cada emulsão, que, neste caso, foi o rotor 4.

A escolha da velocidade para análise dos dados, foi feita com base na velocidade que apresentou leitura para todas as amostras, e dentre estas, foi escolhida a velocidade cujas médias apresentaram menor desvio padrão (DP) entre si, que foi a 12 rpm.

4.4.6 pH

A determinação do pH (potencial hidrogeniônico) foi realizada em pHmetro pHtek PHS-3B, inserindo o eletrodo na diluição das amostras em água destilada numa concentração de 1:10 (SCHMIDT, 2010).

4.4.7 Condutividade Elétrica

Foi utilizado um condutivímetro pHteck pHs – 3B, aferido com solução tampão pH 7,0 , aproximadamente. A condutividade elétrica das emulsões foi avaliada à temperatura de 25°C, inserindo o eletro na diluição das amostras de 1:10, assim como na análise do pH.

4.4.8 Teste Preliminar de Estabilidade

Para a verificação da estabilidade das emulsões preparadas foi realizado o Teste Preliminar ou Teste de Curto Prazo, valendo-se de condições laboratoriais com duração de tempo reduzida.

Foram empregadas condições extremas de temperatura em estufa *Biopar* a temperatura de 50°C e resfriamento em refrigerador Consul Biplex – CR038, a 2°C em ciclos de 24 horas alternados de resfriamento e aquecimento provocando um choque térmico na emulsão, durante 12 dias objetivando acelerar possíveis reações entre os componentes, como o surgimento de alteração nas características organolépticas e físico-químicas (ANVISA, 2004).

A quantidade utilizada de cada amostra foi de vinte gramas (20 g) para cada teste.

Os parâmetros avaliados foram as características organolépticas (aspecto, odor e cor) e valor de pH, como sugerido por Diavão e Gabriel (2009).

4.5 Teste Microbiológico

Foram preparadas as amostras, com inativação do sistema conservante para a contagem de microrganismos viáveis.

O teste foi realizado em triplicata e com 24h após manipulação (BARZOTTO et al., 2009).

4.5.1 Preparação da Amostra (Inativação do sistema conservante)

Os conservantes nipagin e nipazol foram inativados, com substâncias adequadas, conforme a natureza química, deixando o produto sem a proteção esperada (PINTO; KANEKO; OHARA, 2003).

Foram adicionados os agentes inativantes específicos para a formulação (3% de Polissorbato 80 mais Lecitina 0,3%) em 990 mL de caldo caseína de soja estéril, que foi o meio de cultura que serviu de diluente para as amostras. A quantidade a ser diluída de cada emulsão foi de 10 ml. Em seguida, tomou-se 1 ml de cada amostra e depositou-se em placas de Petri estéreis, procedendo-se em triplicata e deixou-se placas como controle para cada uma das emulsões. As placas foram invertidas e incubadas durante 2 dias a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, para as bactérias e 5 dias a $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, para fungos conforme Pinto, et al (2000).

4.5.2 Contagem de microrganismos viáveis

A contagem de microrganismos foi feita por meio da técnica de semeadura em profundidade ou *Pour Plate*, em meio Ágar Caseína de Soja e Sabouraud Dextrose, para bactérias e fungos, respectivamente.

As etapas para a contagem foram as seguintes:

- Foram transferidos 10 ml da amostra em 90 ml do diluente Cloreto de sódio peptonado (soro fisiológico), fazendo-se 2 diluições seguidas em 9ml do diluente (até 1:1000);
- Transferiu-se uma alíquota de 1 ml da diluição de cada amostra para réplicas de placas de Petri estéreis;
- Os meios de cultura, estéreis, foram fundidos e resfriados a temperatura compatível com a fisiologia celular ($45-48^{\circ}\text{C}$);
- Sobre cada uma das 24 placas (3 para cada uma das emulsões analisadas) contendo amostra, foi vertida uma quantidade de aproximadamente 18-20 ml de cada meio,

seguido de homogeneização com movimentos de S ou 8 sobre a bancada de trabalho, as quais permaneceram até solidificação do meio a temperatura ambiente.

- Após solidificação, as placas foram invertidas e incubadas por 2 dias a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$, para as bactérias e 5 dias a $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, assim como no item 4.5.1 sobre preparação das amostras.

A contagem foi feita utilizando-se um contador de colônias do tipo CP 600 Plus – *Phoenix* e pode ser melhor representada na figura 3.

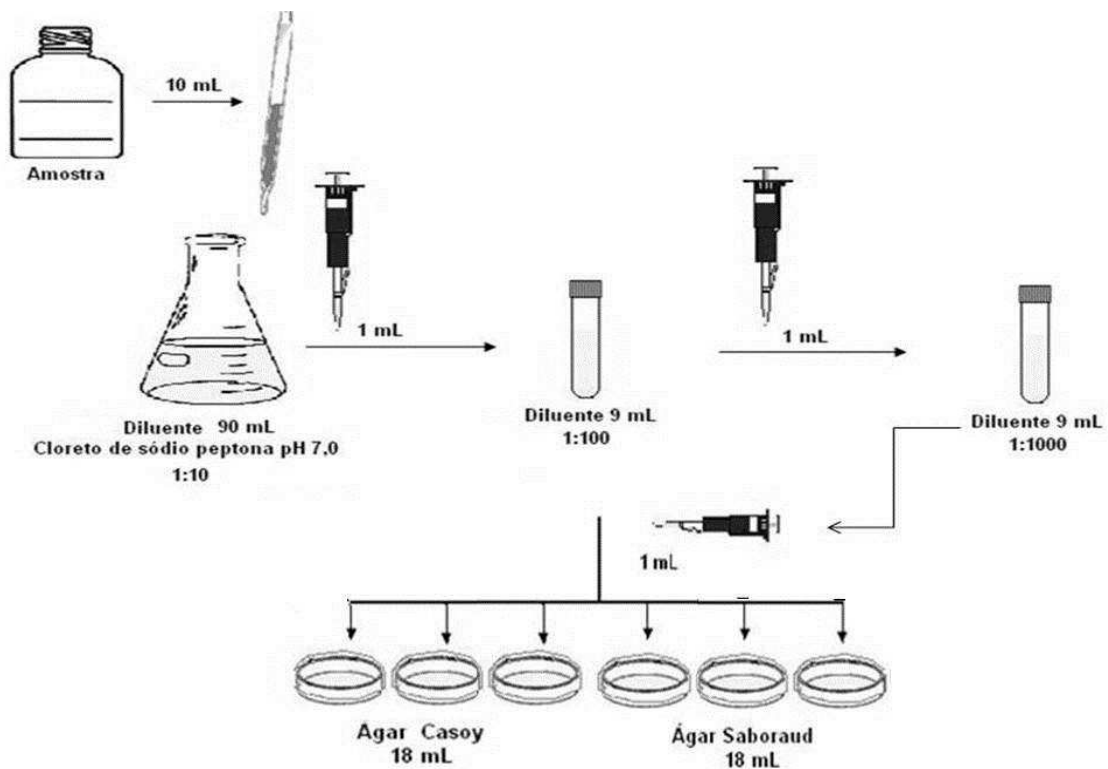


Figura 3- Esquema Representativo da Contagem em Placa.

Fonte: Adaptado do roteiro de aula prática da Profª. Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza, 2011.

O número médio (30-300 por placa) decorrente da réplica correspondente à diluição, multiplicado pelo fator de diluição, dará o número de unidades formadoras de colônias (UFC) por unidade de volume da amostra, como descrito na equação 2.

$$N = \frac{(P1 + P2 + P3)}{3} \times D \quad (2)$$

Onde:

- $N = N^{\circ}$ de UFC/ g ou mL

- P1 = n ° de colônias na placa 1
- P2 = n ° de colônias na placa 2
- P3 = n ° de colônias na placa 3
- D = Diluição utilizada

4.6 Análise Estatística

Os resultados foram analisados segundo estatística descritiva (Média $X = \left(\frac{\sum \text{núm1, núm2, ...}}{n}\right)$ e Desvio Padrão $DP = \sqrt{(\sum(x - x)^2 / (n - 1))}$, onde x é média de amostra média e n é o tamanho da amostra, através do programa Excel (Windows Office 2010®).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Formulação das emulsões

As emulsões obtidas foram do tipo O/A, ou seja, a fase interna (descontínua ou dispersa) foi a lipofílica, e a externa (contínua ou dispergente) foi a hidrofílica, em que a água constituiu o componente de maior abundância, segundo a regra de Bancroft.

As emulsões O/A além de serem laváveis, podendo ser removidas facilmente de roupas, da pele, apresentam, em geral, maior biodisponibilidade, ou seja, suas frações atingem mais facilmente a circulação sistêmica.

As emulsões Lanette e Polawax desenvolvidas apresentaram as mesmas matérias-primas, nas mesmas proporções, diferindo apenas na composição das ceras e na concentração destas nos cremes e loções. Para as emulsões Lanette, por serem iônicas e sua cera possuir naturalmente maior viscosidade, foram utilizadas concentrações menores da cera (5% e 8%), se comparadas as Polawax (10% e 15%), em que a cera possui menor valor de viscosidade (BATISTUZZO; ITAYA, 2004).

5.2 Testes físico-químicos

Os resultados dos parâmetros físico-químicos estão discutidos a seguir.

5.2.1 *Análise macroscópica*

As características organolépticas das emulsões 24 horas após a manipulação, resultantes da análise macroscópica estão demonstradas nos quadros 2 e 3.

Observando-se os resultados obtidos, não se vê qualquer variação das características organolépticas cor, odor, pois todas as amostras apresentaram-se normais, sem alteração, como exposto no quadro 2.

Quadro 2 – Classificação para características odor e cor das emulsões após 24h

CLASSIFICAÇÃO	CREME LANETTE 8%	LOÇÃO LANETTE 5%	CREME POLAWAX 15%	LOÇÃO POLAWAX 10%
Normal, sem alteração	X	X	X	X
Levemente modificada				
Modificada				
Intensamente modificada				

Fonte: Dados da Pesquisa, 2012.

Em relação ao aspecto (quadro 3), nenhuma formulação apresentou separação de fases, precipitação ou turbidez, estando, portanto, enquadradas nos parâmetros analisados como desejáveis.

Quadro 3 – Classificação para o aspecto das emulsões após 24h

CLASSIFICAÇÃO	CREME LANETTE 8%	LOÇÃO LANETTE 5%	CREME POLAWAX 15%	LOÇÃO POLAWAX 10%
Normal, sem alteração	X	X	X	X
Levemente Separado				
Levemente Precipitado				
Levemente Turvo				
Separado				
Precipitado				
Turvo				

Fonte: Dados da Pesquisa, 2012.

De uma forma geral, não foi evidenciada floculação, coalescência e/ou separação de fases nas primeiras 24 horas. Segundo Lachman (2001), a ausência destas características não revela evidências de instabilidade, estando as emulsões de acordo com os parâmetros propostos pela ANVISA.

5.2.2 Análise Microscópica

As imagens apresentadas que representam a visão microscópica das emulsões Lanette e Polawax, foram obtidas com utilização de microscópio ótico, com ampliação da imagem em 400X para cada uma das emulsões.

Através das imagens observa-se que não foi possível evidenciar o formato tradicional de gotículas de uma emulsão, conforme descrito por Genaro (2004), principalmente nas bases Lanette. Porém ambas as emulsões seguiram a mesma técnica de preparo, temperatura de inversão de fases e tempo de agitação, diferindo apenas nas concentrações das ceras, que pode ser o fator crítico para a diferença microscópica entre elas.

Percebeu-se que as bases emulsionadas de Cera Lanette[®] apresentaram uma dispersão de aspecto menos homogêneo, com presença de gotículas menores, se comparadas com as bases emulsionadas de Cera Polawax[®].

Segundo Barata (1995), um menor volume de fase dispersa favorece a formação de gotículas pequenas. Isso pode justificar a presença de gotículas menores nas emulsões Lanette, já que estas possuem menores concentrações de cera (fase dispersa) comparadas as Polawax.

Vesículas maiores observadas nas emulsões constituem, na verdade, bolhas de ar aprisionadas entre o material e a lamínula, que apesar das diversas tentativas realizadas no preparo do material, não foi possível eliminar.

5.2.3 Centrifugação

Os resultados do teste de centrifugação foram registrados de acordo com a escala proposta por Wittern e colaboradores (MÜLLER; GUTERRES, 1999) e está explanado na tabela 2.

Após centrifugação a 2500 rpm por 30 minutos, ambas as emulsões apresentaram-se estáveis, ou seja, não apresentaram precipitação, nem separação de fases e não ocorreu a formação de cremagem, visto que o teste de centrifugação possibilita observar rapidamente a separação de fases da dispersão, podendo, dessa forma, prever se o produto irá separar em função do tempo.

Tabela 2 - Resultado da Centrifugação a 2500 rpm por 30 minutos no ensaio de sedimentação

Formulações	Aspecto¹	Centrifugação²
Creme Lanette	S/A	1
Loção Lanette	S/A	1
Creme Polawax	S/A	1
Loção Polawax	S/A	1

(1) S/A – Sem alterações; EA – Evidência de alterações. (2) 1 – Nenhuma modificação visível; 2 – Leve evidência de falta de homogeneidade; 3 – Início de separação das fases; 4 – Separação das fases bem marcada; 5 – Separação total das fases. **Fonte: Dados da Pesquisa, 2012.**

Ou seja, em curto espaço de tempo, não se foi possível observar instabilidades físico-químicas nas formulações por meio da centrifugação.

5.2.4 Espalhabilidade

Os valores de espalhabilidade encontram-se explanados na tabela 3.

Tabela 3 - Resultados da Espalhabilidade das emulsões

Tempo (segundos)	Formulações			
	Creme Lanette Raio (mm)	Loção Lanette Raio (mm)	Creme Polawax Raio (mm)	Loção Polawax Raio (mm)
30	50	65	44,5	47,5
60	52,5	67,5	45	50
90	52,5	70	45	50
120	52,5	72	45	50
Raio Médio± DP	51,9±1,25	68,6±3,03	44,87±0,25	49,37± 1,25
Espalhabilidade (mm²)	528,6	923,5	395,1	478,3

Fonte: Dados da Pesquisa, 2012.

De acordo com os resultados da tabela 3, os valores de espalhabilidade para os cremes foram menores quando comparados às loções, bem como o raio médio atingido no teste. Isso se deve, provavelmente, pela maior quantidade de água presente nas loções, indicando uma menor viscosidade destas e, conseqüentemente, acarretando uma maior espalhabilidade (FORMULÁRIO NACIONAL, 2011).

Comparando a espalhabilidade entre as ceras, nota-se que a Lanette apresentou uma espalhabilidade maior de que as emulsões à base de cera Polawax, que pode ser decorrente das propriedades individuais de cada cera, bem como da diferença entre suas concentrações, já que nas Polawax a quantidade de fase hidrofílica é menor que nas Lanette.

5.2.5 Viscosidade e comportamento reológico

Embora a determinação da viscosidade seja um critério adequado na avaliação da estabilidade das emulsões, seu uso em estudos de estabilidade não está relacionado a valores absolutos, mas a alterações na viscosidade durante o tempo de armazenamento.

Os resultados da avaliação da viscosidade relativa das formulações estão descritos na tabela 4.

Para todas as formulações foi utilizado o mesmo *spindle*, valendo-se do rotor 4. Para cada sequência de medidas obtidas, foram calculados a média simples e o desvio padrão (DP). Observando-se os resultados, é possível verificar que os cremes apresentam uma maior viscosidade, devido ao fato de possuírem maior concentração de cera em relação às loções.

Tabela 4 – Valores obtidos no teste de viscosidade

Parâmetro	Creme	Loção	Creme	Loção
Físico-químico	Lanette 8%	Lanette 5%	Polawax 15 %	Polawax 10%
Viscosidade	11,500	4,500	7,250	3,750
(cP)	12,000	5,000	6,500	4,750
	12,500	4,750	7,000	4,250
Valor Médio±DP	12,000 ±0,5	4,750 ±0,25	6,910 ±0,38	4,250 ±0,5

Cp –Centipoise(O **poise** (símbolo P)é a unidade de viscosidade dinâmica no sistema CGS de unidades. Seu nome

é uma homenagem a Jean-Jacques-Marie-Curie Poiseuille. O poise é freqüentemente utilizado com o prefixo *centi*; um centipoise (cP) é um milipascal segundo (mPa·s) em unidades SI. **Fonte: Dados da Pesquisa,**

Fazendo um comparativo geral das concentrações, vê-se que mesmo a loção Polawax possuindo uma concentração da cera maior de que a do creme Lanette, este possui uma maior viscosidade, o que pode ser explicado pelas propriedades individuais de cada cera.

Como descrito por Batistuzzo (2006), emulsão Polawax, difere de maneira significativa da Lanette, visto que as propriedades emulsionantes de óleo em água daquela não derivam da presença de tensoativos aniônicos ou de álcool graxo sulfatado, de álcalis, gomas e similares. Isso pode ser comprovado ao verificar que a cera Lanette® possui 90 partes de álcool graxo e apenas 10 partes de tensoativo, o que pode justificar a sua maior viscosidade, já que a quantidade dos demais componentes da formulação foi a mesma para ambas as emulsões.

Com relação à estabilidade, quanto maior a viscosidade, menores serão as colisões no sistema, retardando a floculação, cremagem e coalescência (AULTON, 2005).

5.2.6 pH

É observado que os valores do pH (tabela 5) para as loções, apesar de uma diferença pouco significativa, foram maiores que nos cremes. Isto se deve principalmente ao fato da maior quantidade de água presente nas loções. Essa diferença entre as formulações não parecem contribuir para instabilidade das formulações, uma vez que evidências de instabilidade não foram detectadas através do exame do aspecto macroscópico nem do teste de centrifugação. O pH é um parâmetro importante, pois uma alteração muito significativa de seu valor pode sugerir modificações químicas dos componentes presentes na formulação (FERRARI, 2002).

Tabela 5 - Valor médio do pH das emulsões após 24h de manipulação

Parâmetro	Creme	Loção	Creme	Loção
Físico-químico	Lanette 8%	Lanette 5%	Polawax 15 %	Polawax 10%
	5,44	5,86	5,13	5,78
pH	5,24	5,78	5,09	5,73
	5,40	5,76	5,03	5,76
Valor Médio±DP	5,36 ± 0,10	5,80 ± 0,05	5,08 ± 0,10	5,75 ± 0,02

Fonte: Dados da Pesquisa, 2012.

5.2.7 Condutividade Elétrica

Os valores de condutividade elétrica estão presentes na tabela 6. De acordo com os resultados, nota-se um maior valor na condutividade dos cremes, se comparados às loções, pois de acordo, quando maior a porção de tensoativo, mais corrente elétrica irá transmitir, pois o tensoativo tem porções com polaridades que permitem tal situação.

Como os valores da condutividade da água é por volta de $0,2 \Omega\text{m}^{-1}$ (CASTELLAN, 1996) então as loções tendem a se aproximar desse valor devido a sua maior quantidade de água frente aos cremes.

Tabela 6 – Valores obtidos de condutividade elétrica

Parâmetro	Creme	Loção Lanette	Creme	Loção Polawax
Físico-químico	Lanette 8 %	5%	Polawax 15 %	10%
Condutividade	0,26	0,20	0,33	0,17
Elétrica (Ωm^{-1})	0,27	0,23	0,29	0,19
	0,24	0,21	0,32	0,20
Valor Médio \pm				
DP	0,25 \pm 0,01	0,22 \pm 0,01	0,31 \pm 0,02	0,19 \pm 0,01

(ohm metro), no SI refere-se a Resistividade elétrica, que é uma medida da oposição de um material ao fluxo de corrente elétrica. **Fonte: Dados da Pesquisa, 2012.**

Segundo Braga (2009), a condutividade varia com a concentração dos íons e é conveniente só comparar a condutividade de misturas que contenham o mesmo número de cargas, trabalhando com a condutância equivalente, que é a condutividade contendo um equivalente de cargas por cm^3 . Por isso, devido às emulsões Lanette serem aniônicas e as Polawax não iônicas a comparação entre elas quanto à condutividade não é viável e sim, entre o mesmo tipo de cera.

5.2.8 Teste Preliminar de Estabilidade

Os resultados dos Testes de Estabilidade Preliminar foram submetidos à análise para alguns parâmetros organolépticos, como descritos nos quadros 4 e 5.

Com relação à cor e odor, todas as emulsões apresentaram cor sem nenhuma alteração, mas com um odor levemente modificado, apresentando característica rançosa, devido ao processo de oxidação dos componentes oleosos, sendo, portanto, uma característica comum, como pode ser visto no quadro 4.

Quadro 4 – Classificação para características odor e cor das emulsões pelo Teste de Estabilidade Preliminar em Embalagem de vidro: estufa 50°C – freezer 2°C

Classificação	Creme Lanette 8%		Loção Lanette 5%		Creme Polawax 15%		Loção Polawax 10%	
	ODOR	COR	ODOR	COR	ODOR	COR	ODOR	COR
Normal, sem alteração		X		X		X		X
Levemente modificada	X		X		X		X	
Modificada								
Intensamente modificada								

Fonte: Dados da Pesquisa, 2012.

Em relação ao aspecto, as loções Polawax apresentaram instabilidade após o ciclo de 12 dias, tornando-se levemente turvo (quadro 5). No entanto, esta instabilidade também ocorreu tanto no creme quanto na loção, indicando que a forma de homogeneização e preparo não influenciou no produto. A aparência sem brilho dessa emulsão deveu-se ao fato de que a emulsão sofreu uma desidratação durante o teste proposto.

Quadro 5 – Classificação para características aspecto das emulsões pelo Teste de Estabilidade Preliminar em Embalagem de vidro: estufa 50°C – freezer 2°C

Classificação	Creme Lanette 8%	Loção Lanette 5%	Creme Polawa x 15%	Loção Polawa x 10%
Normal, Sem alteração	X	X		
Levemente Separado				
Levemente Precipitado				
Levemente Turvo			X	X
Separado				
Precipitado				
Turvo				

Fonte: Dados da Pesquisa, 2012.

Além da temperatura, o agente umectante da formulação, neste caso o propilenoglicol, pode ter exercido influências. Neste caso, seria necessária a troca deste agente por outro mais estável, visto que uma das funções do agente umectante é manter a emulsão hidratada (DIAVAO; GABRIEL, 2009).

Observa-se, através dos dados da tabela 7, que o pH diminuiu gradativamente no decorrer da análise em triplicata e após o teste de estabilidade preliminar. O fato de não haver sistema tamponante na formulação, pode ter contribuído desviando-se um pouco do pH fisiológico da pele que é de 5,5 a 6,5, o que geralmente é desejável no caso de formulações para uso dermocosmético, quando esse desvio é pequeno (DIAVÃO; GABRIEL, 2009).

Tabela 7 – Valores do pH após Teste de Estabilidade Preliminar

Parâmetro	Creme	Loção	Creme	Loção
Físico-químico	Lanette 8%	Lanette 5%	Polawax 15 %	Polawax 10%
pH	5,14	5,75	5,00	5,68
	5,12	5,73	4,90	5,66
	5,11	5,71	4,70	5,65
Valor Médio ± DP	5,12 ± 0,015	5,73 ± 0,02	4,86 ± 0,17	5,66 ± 0,18

Fonte: dados da pesquisa, 2012.

É evidente que dependendo do ativo adicionado a formulação, faz-se necessária a correção desse pH.

5.3 Teste Microbiológico

Os resultados da contagem microbiológica estão expostos a seguir.

5.3.1 Contagem de microrganismos viáveis

Após o preparo das amostras, houve a homogeneização procedendo-se a contagem dos microrganismos presentes pelo *Pour Plate*.

Através da tabela 8, observa-se que as amostras referentes às loções apresentaram valores de crescimento microbiano maiores que nos cremes. Tanto para bactérias, quanto para

fungos, a diluição a qual foi possível realizar a contagem foi de 1:1000, em Agar Caseína de Soja e Agar Sabouroud, para ambos os meios.

Tabela 8 – Resultado da contagem microbiana para as emulsões Lanette e Polawax

Emulsões	Grupo Controle	Grupos de Análise	
		N° UFC / Placa	
		Bactérias ¹ Média± DP	Fungos ¹ Média ± DP
Creme Lanette 8%	S/C	2,33 x 10 ³ ± 1,52	1,33 x 10 ³ ±1,52
Loção Lanette 5%	S/C	7,00 x 10 ³ ± 2,0	2,00 x 10 ³ ±1,00
Creme Polawax 15%	S/C	4,67 x 10 ³ ± 1,52	2,33 x 10 ³ ±1,52
Loção Polawax 10%	S/C	36,7 x 10 ³ ± 2,08	3,00 x 10 ³ ±1,00

Média: Corresponde à média dos valores de UFC/ml para cada amostra. 1-Valores para diluição de 1:1000. S/C – Sem crescimento. **Fonte: Dados da pesquisa, 2012.**

Os valores de UFC/ml foram calculados conforme a equação 1, mencionada no item 4.5.1., verificando-se que todas as amostras ultrapassaram o limite médio de 300 UFC/ml para bactérias e de 100 UFC/ml para fungos, como mencionado na Farmacopeia Brasileira V (2010). Isso provavelmente foi resultante, além de outros fatores, de condições pouco adequadas às normas de manipulação, de acordo com as BPMF, como problemas na paramentação, problemas na qualidade dos insumos, matérias-primas e de forma especial na qualidade da água disponível, além das instalações laboratoriais, já que a manipulação foi feita na bancada do laboratório de aulas práticas, e não num laboratório específico ou pelo menos que possua segregações para os diferentes tipos de formas farmacêuticas, como mencionado por Brasil (2005), o que contribui ainda mais para a presença de contaminantes na formulação, principalmente por meio de uma contaminação cruzada.

De forma geral, pode-se observar que para os cremes, tanto Lanette quanto Polawax, os valores de crescimento foram menores de que nas loções. Esse fato adveio devido à maior presença de água nas loções favorecendo ainda mais o crescimento microbiano nestas.

Deste modo, percebe-se cada vez mais a importância de se cumprir as BPMF, de forma a garantir a produção de medicamentos eficazes, seguros e estáveis, de forma a manter suas características até o final do prazo de validade estabelecido e isento de contaminações, devendo-se sempre atender às exigências no que se trata de mão de obra, áreas e instalações, materiais, equipamentos, métodos e processos e documentação.

6 CONCLUSÕES

- Foi possível obter as emulsões de base farmacêutica iônica e não iônica, à base de ceras Lanette[®] a 5% e 8% e Polawax[®] 10% e 15%, respectivamente;
- Foi possível fazer a avaliação físico-química e microbiológica da qualidade das emulsões produzidas.
- Para os parâmetros físico-químicos as amostras não apresentaram alterações significativas após 24h da manipulação.
- Foi possível determinar a estabilidade preliminar, acelerando possíveis reações, visando garantir a qualidade durante o tempo de vida útil, através do qual se observou uma leve turvação nas emulsões Polawax e uma leve diminuição do pH. Isto sobreveio, principalmente, devido à ausência de um sistema tamponante.
- As amostras analisadas apresentaram carga microbiana fora dos limites considerados, que é de até 300 UFC/ml para bactérias e de 100 UFC/ml para fungos, conforme exige a Farmacopeia Brasileira V. Com isso é sugestivo que os controles, portanto, sejam feitos em um laboratório específico, com a paramentação adequada segundo as BPF, havendo uma análise prévia dos insumos e matérias-primas, além de uma análise criteriosa da água.
- Portanto, as emulsões encontram-se dentro dos parâmetros preconizados em relação aos parâmetros físico-químicos de qualidade, porém os processos da manipulação precisam ser adequados para atender aos parâmetros microbiológicos.
- As análises de controle da qualidade dos materiais e medicamentos manipulados são de extrema importância para garantir os efeitos satisfatórios finais, bem como estabelecido pela RDC N° 67, de 08 de outubro de 2007. Os profissionais responsáveis pelas análises devem estar atentos aos termos exigidos nas metodologias e também às suas atualizações.

- Garantir a qualidade desses produtos é de fundamental importância para que se haja o restabelecimento da saúde dos clientes atendidos, de forma específica à Farmácia Escola Manuel Casado de Almeida, garantindo à confiabilidade e a segurança na sua utilização, além da fidelidade e credibilidade no mercado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN JUNIOR, L. V. **Manipulando Emulsões**. *Int. J. Pharm. Compounding*, v.6, n.3, p.168 - 170, 172 - 174, 176, jan.2004.

AMARAL, M. P. H.; VILELA, M. A. P. **Controle de Qualidade na Farmácia de Manipulação**. 1. ed. Juiz de Fora, MG: Ed. da UFRJ, 2002.

ANSEL, H. POPOVICH, N. ALLEN, L. **Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. São Paulo: Editora Premier, 2000.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 10520**: informação e documentação: citações em documentos: apresentação. Rio de Janeiro: ABNT, 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 14724**: informação e documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação. Rio de Janeiro: ABNT, 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro: ABNT, 2002.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6024**: numeração progressiva das seções de um documento escrito: apresentação. Rio de Janeiro: ABNT, 2003.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6027**: informação e documentação: sumário: apresentação. Rio de Janeiro: ABNT, 2003.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6028**: informação e documentação: resumo: apresentação. Rio de Janeiro: ABNT, 2003.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. São Paulo: Artmed, 2005. 677p.

BARATA, E. A. F. **A Cosmetologia – Princípios Básicos**. 2. ed. São Paulo: Tecnopres, 2002, p. 55-56.

BARZOTTO, I. L. M., et al. **Estabilidade de Emulsões Frente a Diferentes Técnicas de Homogeneização e Resfriamento**. Curitiba: Visão Acadêmica. Jul. - Dez./2009. v.10, n.2. p. 36 - 41.

BATISTUZZO, José Antônio de Oliveira; ITAYA, Masayuki; ETO, Yukiko. **Formulário Médico Farmacêutico**. 2.ed. São Paulo: Tecnopress, 2002, 550p.

BATISTUZZO, José Antônio de Oliveira; ITAYA, Masayuki; ETO, Yukiko. **Formulário Médico Farmacêutico**. 2.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2004, p. 350-351.

BATISTUZZO, José Antônio de Oliveira. **Formulário Médico Farmacêutico**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006.

BAIRD, R.M., BLOOMFIELD, S. F. **Microbial Quality Assurance in Cosmetic, Toiletries & Nonsterile Pharmaceuticals**. New York: Taylor & Francis, 1996. 258 p.

BORGHETTI, G. S.; KNORST, M. T. **Desenvolvimento e avaliação física de loções O/A contendo filtros solares**. Rev. Bras. Cien. Farm., v. 42, n. 4, p. 531-537, 2006.

BRAGA, E. C. A. **Físico-química**: Apostila de Aulas Práticas. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2009; p.28-29.

BRASIL, Portaria SVS/MS nº 16, de 6 de março de 1995. **Guia de Boas Práticas de Fabricação para Indústrias Farmacêuticas**.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília: ANVISA, 2004. v.1, p.16 – 22

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 31, de 15 de abril de 2005. Regulamento Técnico que Institui as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (BPMF), e seus anexos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 de abril de 2005, anexo I.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira**, 5.ed. Brasília: Anvisa, 2010.v.2, p. 808.

BRASILIA. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. Brasília: ANVISA, 2004. v.1, p.52.

BROOKFIELD, Engineering laboratories, Inc. **More solutions to sticky problems**: a guide to getting more from your Brookfield viscosimeter. 2006. Disponível em: <<http://www.brookfieldengineering.com>>. Acesso em: 19 de abril, 2012.

CASTELLAN, G. W. **Fundamentos de Físico-Química**. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos, 1996.

DIVAO, S. N. C.; GABRIEL, K. C. **Estudo dos Parâmetros Físico-químicos na Estabilidade de Emulsões Cosméticas**. *Infarma*, v.21, nº 11/12, 2009.

D'LEON, L.F. P. **Estudo de estabilidade de produtos cosméticos**. *Cosmetics & Toiletries*, São Paulo, 2001. v. 13, n. 4, 54 – 62p.

EDLER, F. C., **Boticas e Farmácias**: uma história ilustrada da farmácia no Brasil. Rio de Janeiro: Casa da Palavra, 2006.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA 5.ed., São Paulo: Atheneu; 2010.pt.2.v. 1 p.146.

FERRARI, M., et al. **Desenvolvimento e estudos de estabilidade preliminares de emulsões O/A contendo Cetoconazol 2,0%**. *Acta Sci. Health Sci. Maringá-PR*, v. 30, n. 2, p. 121-128, 2008.

FERREIRA, Anderson de Oliveira. **Guia prático da farmácia magistral**. 2. ed. Juiz de Fora, 2002.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D.; ZULEIKA, R. **Princípios físico-químicos em farmácia**. São Paulo: USP, 2003. p. 360-362.

FONSECA, A.; PRISTA, L. N. **Manual de Terapêutica Dermatológica e Cosmetologia**. 1.ed. São Paulo: Roca, 2000. p. 24.

FORMULÁRIO NACIONAL DA FARMACOPEIA BRASILEIRA 2 ed., 2011p.211,212.

GENNARO, A. R. **Remington: a ciência e a prática da farmácia**. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 2208p.

GUERSCHANIK, I. **Cosmética integral**. 4. ed. Buenos Aires: Ediciones Argentinas S.R.L., 1978. v. 1, 349p.

HIR A. L. **Noções de Farmácia Galênica**. 6. ed. São Paulo: Organização Andrei, 1997. p.176-184.

JUNQUEIRA L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p. 89-110.

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

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. v. 2, 1517p.

LEONARDI, G. R. **Cosmetologia Aplicada**. São Paulo: Medfarma, 2004. p 51,96-98.

MERTINS, O., et al. **Caracterização da pureza de fosfatidilcolina da soja através de RMN de ^1H e de ^{31}P** . São Paulo, 2008. Quím. Nova v.31, n.7

MORAIS, G. G.: **Desenvolvimento e Avaliação da Estabilidade de Emulsões O/A com Cristais Líquidos Acrescidos de Xantina para Tratamento de Hidrolipodistrofia Ginóide (celulite)**. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006. 181p.

MILAN, A. L. K., et al.; **Estudo da hidratação da pele por emulsões cosméticas para xerose e sua estabilidade por reologia**. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. vol. 43, n. 4, out./dez., 2007. P. 649-657.

MÜLLER, C.; GUTERRES, S. S. **Caracterização e avaliação da estabilidade física de emulsões contendo filtros solares**. Revista Brasileira de Farmácia, v. 80, n. 1/2, p. 12-17, 1999.

OLIVEIRA, A. G., et al. **Estudo Macroscópico e Microscópico de Emulsões O/A em relação ao EHL e Sistemas Emulgentes Empregados**. Caderno de Farmácia; São Paulo: UNESP, 1987. v. 3, n. 1/2, p. 37-45

PINHO, J. J. R. G.; STORPIRTIS S. **Formação e estabilidade física das emulsões.** Cosmetics&Toiletries, São Paulo, 1988. v. 10, n. 6, p. 44,46, 50, 52, 54.

PINTO, T. J. A., et al. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos.** São Paulo: Atheneu, 2000. p.75-95

PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; OHARA, M. T. **Controle Biológico da Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos.** São Paulo: Atheneu, 2003, p. 53 – 95.

PRISTA, Nogueira L., et al. Formas Farmacêuticas obtidas por preparações complexas ou múltiplas. In: _____. **Tecnologia Farmacêutica.** 4. ed. Porto: Fundação Calouste Gulbenkian, v. 2, 2002.

RAMOS, S. V. V. **Validação da Metodologia Analítica Aplicada a Controle Microbiológico de Formas Farmacêuticas Líquidas e Determinação da Eficácia de Conservantes.** UFPB, 2010.164 f, Cap. 1, p. 8 – 36. Tese de doutorado. Universidade Federal de Pernambuco, Pernambuco, Recife, 2010.

_____. **Lista de Substâncias de Ação Conservante Permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.** RDC nº 162, de 11 de setembro de 2001. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 12 de setembro de 2001.

_____. **Regulamento Técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.** RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Diário Oficial da União; Poder Executivo, Brasília, DF, 09 de outubro de 2007.

RIBEIRO, H. M. **Teoria de Estabilidade de Emulsões Cosméticas.** Cosmetics&Toiletries, São Paulo, v. 14, n. 4, p. 88 – 90,92, 2006.

SAMPAIO, A.C. **Curso avançado de cremes e loções cremosas.** Consulcom, São Paulo, 1999.

SANCTIS, D. S. **Emulsões para uso externo.** Revista Racine, São Paulo, v. 9, n. 53, p. 53-62, 1999.

SANCTIS, D. S. **Emulsões:** Aplicações em cremes e loções cosméticas. Artigo técnico, Oxigeno, 2004.

SCHUELLER, R.; ROMANOWSKI, P. **Emulsões.** Cosmetics&Toiletries, São Paulo, 2000. v. 12, n. 3, p. 71 – 74.

SCHMIDT, S. G. **Estudo de estabilidade e determinação do prazo de validade de bases galênicas de uma farmácia magistral.** 2010. 79f. Conclusão de Curso de Bacharelado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Feevale, Novo Hamburgo, 2010.

SILVA, E. C.; SOARES, I. C. **Tecnologia de Emulsões.** Cosmetics&Toiletries, Edição em português. v. 8, n. 4, p. 37-38,40,44-45. Set/Out. 1996.

SILVA, E. C. **Desenvolvimento de Emulsões Cosméticas Utilizando o Óleo de Pequi.** São Paulo: USP, 1994. 112f. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo, São Paulo, 1994.

SOUZA, F. L. C. **Desenvolvimento de Bases Emulsionadas de Silicone e Água e Avaliação Comparativa com Bases Emulsionadas de Óleo e Água para uso externo de Uso mais Comum em Manipulação.** Dissertação de mestrado – UFRJ, Rio de Janeiro, 2007. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Rio de Janeiro, 2007.

TADROS, T.; NESTOR, J.; TAELEMAN, M. C.; SMITS, R. **Emulsões: correlação da estabilidade física de longo prazo com medições reológicas de curto prazo.** *Cosmetics&Toiletries*, Brasil, Mar-Abr/2007. v. 19, n. 2., p. 60 – 65.

TORRES, B.B BARBOSA H.R, *Microbiologia Básica*. In: _____. Barbosa, H.R, Torres, B.B. **Introdução a Microbiologia**. 1.ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005. cap. 01, p. 196.

THOMPSON, J. E. **A Prática Farmacêutica na Manipulação de Medicamentos.** Porto Alegre: Artmed, 2006. 446p.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), Departamento de Ciências Farmacêuticas. Disponível em: www.ufpe.br/farmacia/index.htm. Acesso em abril de 2012.

ZANIN, S. M. W. **Parâmetros físicos no estudo da estabilidade das emulsões.** *Revista Visão Acadêmica*, Curitiba, Jul.-Dez./2001. v. 2, n. 2, p. 47-58.