



## Avaliação da Estabilidade Físico-Química de Creme Não Iônico Inscrito no Formulário Nacional

Milene FRIEDRICH<sup>1</sup>, Fabian Teixeira PRIMO<sup>2</sup>, José Aparício Brittes FUNCK<sup>3</sup>,  
Luciane Varini LAPORTA<sup>1</sup>, Marta Palma ALVES<sup>1</sup>,  
Celso Figueiredo BITTENCOURT<sup>4</sup> & Ana Laura Venquiarutti ESCARRONE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Universitário Franciscano (UNIFRA), Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>2</sup> Universidade Católica de Pelotas (UCPEL), Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>3</sup> Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>4</sup> Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil

**RESUMO.** O Formulário Nacional (FN) é o código oficial brasileiro onde estão inscritas formulações farmacêuticas oficiais, e tem como objetivo a padronização dos medicamentos e cosméticos nele inscritos, com o intuito de assegurar a qualidade dos mesmos. Entre as bases de uso dermatológico constante na referida obra, o creme não iônico destaca-se pela facilidade em incorporar princípios ativos farmacêuticos e cosméticos, sendo amplamente utilizado como veículo, em diversas formulações. Partindo-se do pressuposto de que as formulações inscritas no FN devem ter estabilidade assegurada, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a estabilidade e as características físico-químicas desta base. Este estudo foi iniciado com o preparo do creme seguindo metodologia preconizada no FN. As amostras foram analisadas com respeito às propriedades organolépticas, variação de pH, viscosidade, espalhabilidade e distribuição do tamanho de partículas, durante 12 semanas. Foi observado neste experimento que o produto apresentou comportamento pseudoplástico. Apesar de a viscosidade ter sido alterada comparando-se os valores iniciais e finais e, estas alterações provocaram mudanças significativas nos valores de espalhabilidade, a mesma continuou apresentando boa estabilidade, caracterizando-se como um veículo apropriado para incorporação de fármacos.

**SUMMARY.** "Physico-Chemical Stability Evaluation of a Non-Ionic Cream (Base) Included on National Formulary". The National Formulary (NF) is the Brazilian official code where are contained official pharmaceutical formulations in order to standardize related drugs and cosmetics, assuring their quality. Among the indexed dermatological bases, non-ionic cream stands out because of its ease to incorporate pharmaceutical and cosmetic active principles, widely being used as vehicle in several formulations. Considering that listed formulations must have guaranteed stability, the present study purposed to assess stability and physico-chemical characteristics of this base. This study started with the cream preparation according to NF methodology. Samples were evaluated about organoleptic properties, pH variation, viscosity, spreadability and distribution of particle sizes during twelve weeks. In this study, it was noticed that the product showed a good pseudoplastic behavior. Except for the viscosity that was altered compared to starting and ending values and it brought about significative changes on spreadability values, the base showed good stability and seemed to be an appropriate vehicle for drug incorporations.

### INTRODUÇÃO

Dentre os inúmeros veículos utilizados, a emulsão é muito popular na farmácia magistral e possui boa aceitação pelos consumidores. É resultante da dispersão de uma fase interna formada por gotículas ou glóbulos de um líquido distribuídos em um veículo no qual é imiscível, a fase externa, empregando um sistema tensoativo<sup>1</sup>. Trata-se, portanto, de uma mistura termodinamicamente instável, exigindo criterioso estudo de sua estabilidade.

Pelo perfil de estabilidade de um produto é possível avaliar seu desempenho, segurança e eficácia, além de sua aceitação pelo consumidor. O estudo de estabilidade fornece indicações sobre o comportamento do produto, em determinado intervalo de tempo, frente a condições ambientais a que possa ser submetido, desde a fabricação até o término da validade<sup>2</sup>.

A avaliação da qualidade farmacêutica de produtos dermatológicos é de fundamental importância, principalmente em termos de estabili-

**PALAVRAS-CHAVE:** Creme não iônico, Estabilidade físico-química, Formulário Nacional.

**KEY-WORDS:** Non-ionic cream, Stability physico-chemical, National Formulary.

\* Autor a quem correspondência deve ser enviada. E-mail: ftprimo@yahoo.com.br

dade físico-química. Assim, o presente trabalho teve como objetivo, determinar a estabilidade físico-química do creme não iônico presente no FN.

### MATERIAL E MÉTODOS

O FN em suas monografias descreve o procedimento de fabricação de modo amplo, podendo ser produzidos em quaisquer escalas sejam elas da manipulação magistral ou industrial. No presente trabalho optou-se pela escala magistral, dada a sua extensiva utilização no mercado farmacêutico atual. Deste modo a base foi preparada seguindo a monografia do FN: aquecer a fase oleosa a 75 °C e a fase aquosa a 80 °C. Sob agitação, adicionar a fase aquosa à fase oleosa e resfriar a aproximadamente 40 °C. Adicionar a fase complementar, sob agitação, até atingir a temperatura ambiente. A base foi preparada em triplicata, com o propósito de avaliar a reprodutibilidade de seus comportamentos.

A estabilidade da formulação foi avaliada por testes acelerados constituídos por centrifugação, estresse mecânico, e ciclos de congelamento e descongelamento. As emulsões foram avaliadas periodicamente, do ponto de vista macroscópico e microscópico, diâmetro médio das gotículas, pH, viscosidade e características de espalhabilidade <sup>3</sup>.

Após 48 h, as amostras foram separadas em três grupos, sendo o primeiro grupo colocado em estufa a 40 °C, o segundo em geladeira a 5 °C e o terceiro mantido em temperatura ambiente entre 23 e 25 °C. Estas amostras foram analisadas, com respeito à aparência, alteração de cor, odor e variação de pH, de 7 em 7 dias, durante 12 semanas, utilizando-se procedimentos descritos na literatura <sup>2,4</sup>.

As amostras foram submetidas ao ciclo gelodegelo, colocando-as em estufa a 40 °C por 7 dias e, seguindo-se pela, manutenção em geladeira pelo mesmo tempo. Após esse período, foram levadas novamente à estufa onde permaneceram por mais 7 dias, completando-se um ciclo de 21 dias. No final desse intervalo de tempo, as amostras foram centrifugadas (3000 RPM) durante 30 min, e avaliadas quanto à separação das fases.

A centrifugação (durante 30 min a 3000 RPM) foi igualmente realizada com a base e suas respectivas réplicas, após tratamento em estufa a 40 °C, por períodos de 24 e 168 h, efetuando-se novamente a avaliação quanto à separação de fases.

A análise do diâmetro das gotículas foi reali-

zada de 7 em 7 dias, por um período de 12 semanas, através da medida do diâmetro de 100 gotículas, em microscópio ótico, equipado com ocular graduada. O diâmetro médio das partículas foi calculado através de regressão linear tendo como parâmetros analisados a frequência acumulada das gotículas transformada em probitos, apresentando determinado diâmetro em micrômetros <sup>5</sup>.

A avaliação da viscosidade foi realizada utilizando-se viscosímetro rotativo, tipo Brookfield, modelo LVT. As análises foram realizadas 48 h após a preparação das bases e no final do período, ou seja, após 12 semanas. Esse teste foi realizado com as amostras em temperatura ambiente, estufa e geladeira. O reograma foi construído plotando-se, nas ordenadas, os valores de G (gradiente de velocidade) e, nas abscissas, os valores de F (tensão de empuxo).

A determinação da espalhabilidade foi efetuada com as bases em temperatura ambiente, estufa e geladeira, 48 h após serem preparadas e no final dos testes. Foi empregada metodologia descrita por Muenzel *et al.* <sup>6</sup> e modificada por Knorst <sup>7</sup>, no modo de aplicação da amostra. A espalhabilidade foi calculada através da equação abaixo, onde:  $Ei$  = espalhabilidade da amostra para peso  $i$  (mm<sup>2</sup>) e  $d$  = diâmetro médio (mm)

$$Ei = \frac{d^2 \times \pi}{4}$$

O teste final em centrífuga foi levado a cabo ao término do período de 12 semanas. As bases A, B e C e suas réplicas foram retiradas da estufa e submetidas à ação de centrífuga a 3000 RPM, durante 30 min.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados dos testes realizados para avaliação da estabilidade físico-química do creme não iônico encontram-se descritos abaixo.

#### **Determinação da aparência**

A avaliação da aparência foi baseada em critérios subjetivos, construindo-se uma escala de valores arbitrários, e as leituras foram realizadas de sete em sete dias pelo período de 12 semanas. O propósito desta avaliação foi o de verificar a ocorrência de quaisquer alterações que comprometessem a homogeneidade do sistema. Não foram observadas modificações aparentes nas bases analisadas durante o período de estufa, mostrando-se, portanto, homogêneas e inal-

teradas, quando mantida à temperatura ambiente, geladeira e estufa.

**Alteração da cor e odor**

As amostras foram avaliadas segundo uma escala arbitrária, variando de 1 a 5, efetuando-se as leituras foram realizadas de sete em sete dias, no mesmo intervalo de tempo indicado anteriormente. Não foram detectadas alterações de cor e odor quando as amostras foram submetidas à temperatura ambiente, geladeira ou estufa durante o período de análise. Podendo-se neste caso inferir que reações de oxidação ou estruturais não se fizeram presentes.

**Avaliação do pH**

Os valores de pH para as amostras estão relacionados na Tabela 1.

Período (dias)	TA	GE	ES
1	5,48	5,48	5,48
120	5,49	5,49	5,37
Médias	5,49	5,48	5,43
F	1,31	3	90,75
P	0,31	0,16	6,7x10 <sup>-3</sup>

**Tabela 1.** Valores de pH, apresentado pela base num período de 12 semanas em temperatura ambiente, geladeira e estufa.

Analisando-se os dados apresentados na Tabela 1, pode se observar que a base não apresentou diferença significativa (P<0,05) tanto para o produto mantido à temperatura ambiente, bem como em geladeira, após 120 dias de análise.

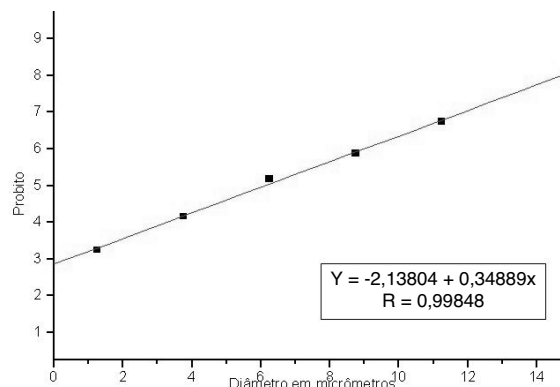
Observou-se, no entanto, que as amostras mantidas em estufa apresentaram alterações significativas nos valores de pH (P > 0,05). Possivelmente, a diminuição nos valores de pH seja consequência de um processo de degradação hidrolítica dos compostos graxos, em consequência das condições de aquecimento em função do tempo de exposição. Pode-se concluir aqui que a utilização de um tampão possa ser necessária para a para evitar o processo de degradação da base proposta.

**Estufa e centrífuga combinados**

O ensaio de centrifugação fornece informações antecipadas de instabilidade do sistema tais como a floculação, que pode progredir para a coalescência. Não foi observada, com as amostras em estudo, nenhuma instabilidade com respeito à dispersão.

**Determinação da distribuição do tamanho de partícula**

A tendência à normalidade apresentada pela distribuição de tamanhos dos glóbulos da base foi evidenciada, pela retificação apresentada pelo traçado, quando o percentual das freqüências cumuladas, representado por probitos, foi plotado em função dos diâmetros observados (Fig. 1), de acordo com a metodologia descrita na literatura <sup>8</sup>.



**Figura 1.** Distribuição do diâmetro médio das partículas encontradas para a base.

A reta apresenta as mesmas propriedades da curva normal, portanto utilizando-se o ponto 50% representado pelo probito de valor igual a 5, permite, através do estudo de regressão linear, calcular o diâmetro médio dos glóbulos das amostras.

Na Tabela 2, são encontrados os valores referentes aos diâmetros dos glóbulos da base estudada em função das condições de teste e de tempo.

Tempo (dias)	N	BASE A	
		TA	Base A ES
0	100	6,24	6,24
7	100	5,86	5,82
14	100	7,76	7,39
21	100	7,63	7,56
28	100	7,68	8,26
35	100	7,78	8,02
42	100	7,08	8,99
49	100	8,38	7,97
56	100	8,75	7,16
63	100	8,68	8,24
70	100	8,45	8,54
77	100	7,74	7,71
Médias			0,00576
P			11,92

**Tabela 2.** Valores do diâmetro de partículas (µm) em função do tempo e do local de armazenagem para a base.

Fonte da variação	SQ	GI	MQ	F	valor-P	F crítico
Entre grupos	15,85628	11	1,44148	4,822752	0,005769	2,717331
Dentro dos grupos	3,5867	12	0,298892			
Total	19,44298	23				

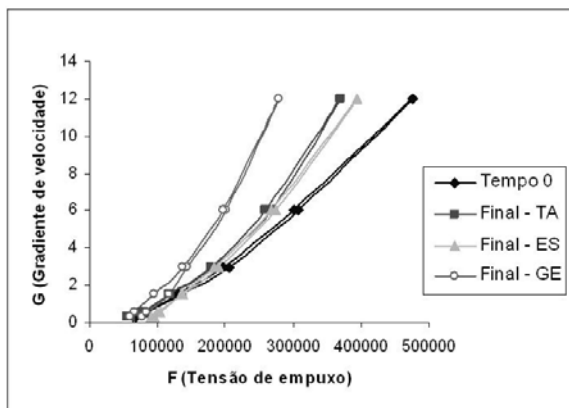
**Tabela 3.** Análise da variância dos resultados obtidos na distribuição do tamanho de partículas para a base.

A ANOVA apresentada na Tabela 3, permite evidenciar alterações nos tamanhos das partículas ( $\mu\text{m}$ ) em função do tempo e da temperatura, evidenciando uma possível tendência à separação de fases.

Conclui-se, deste modo, que a utilização da metodologia de análise microscópica dos diâmetros dos glóbulos permite antever possíveis alterações relacionadas a coalescência com maior eficácia que outros procedimentos de análise citados na literatura.

#### Determinação do comportamento reológico

O comportamento reológico das amostras encontra-se representado pelos reogramas na Figura 2.



**Figura 2.** Reograma apresentado pela emulsão.

As características reológicas são propriedades importantes a serem consideradas na fabricação, estocagem e aplicação de produtos de uso tópico. Cada categoria de produto deve apresentar, assim, um comportamento reológico adequado à aplicação <sup>9</sup>.

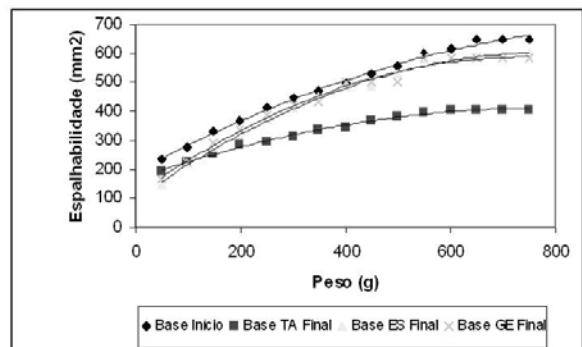
Do ponto de vista farmacotécnico, torna-se de fundamental importância o conhecimento do comportamento reológico, visto que um adequado fluxo dos sistemas é exigido para que a atividade terapêutica, ou as funções cosméticas do produto, sejam asseguradas <sup>10</sup>. Portanto, pode-se verificar através do reograma da base analisada, que a mesma apresentou um comportamento não newtoniano com características

pseudoplásticas, ou seja, houve diminuição da viscosidade, através da ruptura do meio, quando a velocidade de cisalhamento foi aumentada; e ausência de comportamento tixotrópico.

#### Determinação da espalhabilidade

Este teste teve como objetivo avaliar a espalhabilidade das amostras, após o período de análise, nas diversas situações a que foram submetidas.

A representação gráfica da espalhabilidade, da base e suas réplicas, em função da massa aplicada (Fig. 3) revelou comportamentos semelhantes nas diferentes condições a que foram submetidas. A redução da espalhabilidade da base à temperatura ambiente, no final das análises, não compromete a qualidade do produto quando este parâmetro físico é avaliado.



**Figura 3.** Espalhabilidade inicial e final da base em função do peso adicionado.

A viscosidade foi alterada quando se comparou os valores inicial e final (Fig. 2) e, estas alterações provocaram mudanças nos valores de espalhabilidade (Fig. 3). Desta forma, sugere-se a adição de um agente de plasticidade à formulação para reduzir a viscosidade apresentada pelo creme.

#### Ciclo gelo-degelo

O ciclo gelo-degelo é descrito por alguns autores <sup>11</sup> como um procedimento que leva a avaliar a estabilidade antecipando os processos de separação passíveis de ocorrerem durante as condições normais de estocagem. Através desta análise verificam-se alterações importantes nas

Base	Microscopia	Cor	Odor	pH
Valores Iniciais	Sem alteração	Normal, satisfatório	Normal, satisfatório	5,48
Valores Finais	Sem alteração	Normal, satisfatório	Normal, satisfatório	5,51

**Tabela 4.** Comportamento apresentado pela formulação após um ciclo alternado de temperatura, durante 21 dias.

características físicas e organolépticas da formulação. O resultado deste teste para a base encontra-se na Tabela 4.

Neste procedimento, a base não foi afetada pelas condições de estresse. Teve seu pH aumentado, mas esta diferença é estatisticamente insignificante. Com relação ao exame microscópico, não foram observadas alterações.

#### **Teste final em centrífuga**

O teste final em centrífuga teve como objetivo determinar o comportamento apresentado pela base ao término das condições de estocagem, permitindo, com isso, obterem-se parâmetros iniciais e finais de comportamento. A base não sofreu nenhum tipo de alteração após a centrifugação, ou seja, não houve separação de fases ou alterações que evidenciem instabilidade.

#### **CONCLUSÃO**

A realização deste trabalho permitiu obter as seguintes conclusões: (a) a metodologia empregada neste estudo se mostrou adequada e aceitável, (b) a base analisada apresentou boa estabilidade física, frente aos testes de envelhecimento acelerado mediante o protocolo estabelecido, (c) o creme não iônico presente no Formulário Nacional caracterizou-se como um veículo com potencial para incorporação de fármacos, (d) apesar de a viscosidade ter sido alterada comparando-se os valores iniciais e finais e, estas alterações provocaram mudanças significativas nos valores de espalhabilidade, a mesma continuou apresentando boa estabilidade. Desta forma, sugere-se a adição de um agente de plasticidade, a fim de melhorar as características reológicas da formulação.

#### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ansel, H.C., N.G. Popovich & L.V. Allen (2000) *"Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems"*. 6 ed. Baltimore: Williams & Wilkins.
2. Brasil, Ministério da Saúde (2004) *"Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos"*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília.
3. ICH - International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (1995) *"Guideline on Validation of Analytical Procedure Federal Register"*, v.50, n. 40, p.24-26. Commission of the European Communities, Switzerland.
4. Bentley, M.V.L.B. (1994) *"Desenvolvimento de produtos dermatológicos contendo corticosteróides: Avaliação da liberação e penetração transcutânea por metodologia in vitro"*. São Paulo: Curso de Pós-graduação em Fármacos e Medicamentos, 155 p. Dissertação (Doutorado).
5. Pasqualoto, K.F.M., J.A.B. Funck, F.E.B. Silva & C.P. Kratz (2005) *Rev. Bras. Farmácia* **86**: 31-4.
6. Müenzel, K., J. Büechi & O.E. Schulz (1959) *"Galenisches Praktikum"*. Stuttgart: Wissenschaftliche.
7. Knorst, M.T. (1991) "Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureioides* (Lom) DC. Compositae (Marcela)". Porto Alegre: Curso de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Dissertação (Mestrado) Curso de Farmácia.
8. Dixon, W.J. & R.J. Massey Jr. (1969) *"Introduction to statistical analysis"*. 3 ed. New York: Mac Graw Hill
9. Leonardi, G.R. & P.M. Campos (2001) *Int. J. Pharm. Comp., São Paulo*. **3**: 154-7.
10. Woolfson, A.D., R.K. Malcolm, K. Campbell, D.S. Jones & J.A.J. Russell (2000) *J. Control. Release*. **67**: 395-408.
11. Alves, M.P. (1996) Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de bases dermatológicas. Influência de promotores de absorção na permeação transdérmica de piroxicam. Santa Maria: UFSM. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Curso de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Farmacêuticas, Universidade Federal de Santa Maria, 1996.