

Avaliação de Bases Galênicas desenvolvidas em uma Farmácia Universitária Magistral

Evaluation of Galenic Bases developed in a University Compounding Pharmacy

Recebido em: 03/06/2022

Aceito em: 15/10/2022

Mariana Sato de Souza Bustamante MONTEIRO¹; Elisabete Pereira dos SANTOS¹; Zaida Maria Faria de FREITAS¹; Fiammetta NIGRO²; Helena Keiko TOMA¹; Camila Alves BRITTO¹

¹Faculdade de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Bloco L, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, CEP 21945-970. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ²Instituto de Macromoléculas Professora Eloísa Mano, Centro de Tecnologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Av. Horácio Macedo, 2030, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, CEP 21941-598. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

E-mail: mari-sato@hotmail.com

ABSTRACT

Compounding pharmacies have galenic bases to produce topical medicines, and the non-ionic and Lanette® creams are examples of galenic bases widely used. It is necessary to standardize and monitor the minimum quality parameters to ensure a stable and homogeneous product. This study aimed to evaluate the characteristics of non-ionic cream and Lanette® cream through viscosity, density, pH, occlusion factor, spreadability, and microbiological safety, and to perform stability studies through pH, viscosity, density, and microbiological purity tests, 30, 60, and 90 days after preparing the formulation. The non-ionic cream and Lanette® cream proved to be semi-solid, odorless, and white. The pH of the formulations was between 5.4 and 6.1, compatible with the pH of the skin and within the range recommended by Anvisa. The formulations presented a density above 0.85 g/mL, which is recommended by Anvisa. The non-ionic cream showed an occlusion factor (F) greater than 50%, favoring the occlusion and hydration effects on the skin. All developed formulations presented viscosity values between 1.00-1.85 x 10³ cP, for 90 days after preparation of the formulations, at 25 oC and 40 oC. The microbiological test proved that both the non-ionic cream and the Lanette® cream containing the preservative did not show microbiological growth for 90 days after the preparation of the formulations. The galenic bases can be considered stable from the physicochemical and microbiological aspects and follow the parameters indicated by the Brazilian Pharmacopoeia.

Keywords: Lanette® cream; non-ionic cream; quality control.

RESUMO

As farmácias magistrais dispõem de bases galênicas para a produção de medicamentos tópicos. O creme não iônico e o creme Lanette® são exemplos de bases galênicas muito utilizadas, sendo necessária a sua padronização e o acompanhamento de parâmetros mínimos de qualidade, para garantir um produto estável e homogêneo. Esse trabalho teve como objetivo avaliar as características do creme não iônico e

o creme Lanette®, por meio dos testes de viscosidade, densidade, pH, fator de oclusão, espalhabilidade, teste microbiológico, e realizar estudo de estabilidade por meio dos ensaios de pH, viscosidade, densidade e pureza microbiológica 30, 60 e 90 dias após preparo das formulações. O creme não iônico e creme Lanette® se apresentaram semissólidos, inodoros e de coloração branca. O pH das formulações ficaram entre 5,4 e 6,1, compatível com o pH da pele e dentro da faixa recomendada pela Anvisa. As formulações apresentaram densidade acima de 0,85 g/mL, o que é preconizado pela Anvisa. O creme não iônico apresentou um fator de oclusão (F) maior que 50%, favorecendo os efeitos de oclusão e hidratação na pele. Todas as formulações desenvolvidas apresentaram valor de viscosidade entre 1,00 - 1,85 x 10³ cP, durante 90 dias após preparo das formulações, a 25 oC e 40 oC. O teste microbiológico mostrou que tanto o creme não iônico quanto o creme Lanette® contendo o conservante, não apresentou crescimento microbiológico por 90 dias após preparo das formulações. As bases galênicas podem ser consideradas estáveis do ponto de vista físico-químico e microbiológico e estão conforme os parâmetros indicados pela Farmacopeia Brasileira.

Palavras-chave. creme Lanette®; creme não iônico; controle da qualidade.

INTRODUÇÃO

Medicamento manipulado é todo medicamento preparado em uma farmácia com manipulação ou magistral, a partir de uma prescrição de um profissional habilitado, destinado a um paciente individualizado e que estabeleça em detalhes sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar (1). Atualmente, as farmácias magistrais representam uma significativa parcela do mercado brasileiro de medicamentos (cerca de 9%) e o Brasil possui cerca de 8.000 farmácias com manipulação registradas (2).

As farmácias magistrais dispõem de bases galênicas, previamente preparadas, com o intuito de servir como veículo/excipientes, para a incorporação de diferentes substâncias ativas (3). Portanto, as bases galênicas são preparações compostas por uma ou mais matérias-primas, com fórmula definida, a fim de serem empregadas em preparações farmacêuticas (1). Para a escolha da base galênica adequada, deve-se considerar o objetivo da formulação, o efeito desejado, local de administração, as propriedades físico-químicas do fármaco destinado à incorporação, tais como solubilidade, pH, compatibilidade química com os demais componentes da fórmula e a estabilidade (4).

Uma das bases galênicas mais utilizadas nas farmácias magistrais são as emulsões,

como por exemplo: os cremes e loções, que são sistemas dispersos compostos de pelo menos duas fases imiscíveis e um agente emulsificante, como o tensoativo, para estabilização dela. Nas emulsões, o princípio ativo pode estar dissolvido ou suspenso nas fases aquosa ou oleosa, e esta versatilidade é uma das principais vantagens desse sistema. Outras vantagens importantes são a compatibilidade com a pele, boa aceitação pelos pacientes, fácil aplicação, fácil espalhamento e é um bom meio para veicular o ativo (5).

O creme não iônico e o creme Lanette® são bases galênicas muito utilizadas. O creme não iônico possui a fase interna oleosa, fase externa aquosa e um tensoativo não iônico (sem carga ionizável). O creme Lanette® difere no tensoativo, o qual possui caráter aniônico (íons carregados negativamente em solução aquosa) (6). A diferença do tipo de tensoativo utilizado irá interferir no fármaco/substância ativa que será incorporado nesse sistema, por exemplo, devido à carga negativa do creme Lanette®, essa base é incompatível com ácidos orgânicos fortes (7).

Dessa forma, as bases galênicas são muito utilizadas na produção dos medicamentos tópicos e cosméticos, sendo necessária a sua padronização e o acompanhamento de parâmetros mínimos de qualidade, para garantir um produto estável, homogêneo e isento de conta-

minações (6). A contaminação microbiana pode causar alterações das características das bases, tornando-as impróprias para uso e promover a degradação dos componentes da formulação, comprometendo a sua segurança e eficácia (8).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou em 2007, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC), nº 67, que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para uso Humano em Farmácias Magistrais e estabeleceu os requisitos mínimos necessários para o controle de qualidade das bases galênicas, que incluem o controle microbiológico, físico-químico e caracteres organolépticos, pois garantem um produto com qualidade e isento de contaminações (1).

O objetivo desse trabalho consistiu em avaliar as características de duas bases galênicas, o creme não iônico e o creme Lanette®, por meio dos testes de viscosidade, densidade, pH, fator de oclusão, espalhabilidade e teste microbiológico. Além de realizar estudo de estabilidade 30, 60 e 90 dias após preparo da formulação, por meio dos ensaios de pH, viscosidade, densidade e pureza microbiológica.

MATERIAL E MÉTODO

Insumos Farmacêuticos Utilizados. Os materiais utilizados para desenvolver o creme não iônico foram: propilenoglicol (Viafarma), álcool cetosteárilico etoxilado (Mapric), vaselina sólida (Quimesp), estearato de octila (Purifarma), monoestearato de glicerila (Mapric), álcool cetosteárilico (Fagron), Solução de metilisotiazolinona e fenoxietanol (Conserve NovaMit®) (Biovital), água destilada. Os materiais usados para desenvolver o creme Lanette® foram: ácido etilenodiamino tetra-ácetico (EDTA) (Fagron), propilenoglicol (Viafarma), estearato de octila (Purifarma), álcool cetosteárilico/lauril sulfato de sódio (Fagron), hidroxitolueno butilado (BHT) (Mapric), silicone DC 245 (Purifarma), álcool cetosteárilico (Fagron), monoestearato de glicerila (Mapric), Solução de metilisotiazolinona e fenoxietanol (Conserve NovaMit®) (Biovital), água destilada.

Desenvolvimento do creme não iônico.

A Tabela 1 descreve os componentes e as concentrações empregadas no desenvolvimento do creme não iônico, utilizando o método de fusão emulsificação.

O preparo do creme não iônico foi realizado utilizando um caneco de inox, sob aquecimento, em torno de 70 °C, no qual foi adicionado os componentes da fase oleosa: álcool cetosteárilico etoxilado, vaselina sólida, estearato de octila, monoestearato de glicerila, álcool cetosteárilico e fenoxietanol. A fase aquosa, propilenoglicol e água destilada, foi aquecida a 80 °C. Em seguida, foi vertida a fase aquosa na fase oleosa, sob agitação mecânica constante no agitador mecânico (Fisatom Modelo 720), com velocidade de agitação de 115 rpm e o sistema foi retirado do aquecimento e mantido sob agitação, até atingir a temperatura ambiente. Após o resfriamento, o creme foi envasado (5).

Também foi desenvolvida uma formulação de creme não iônico, sem conservante, para ser utilizada no teste microbiológico.

Tabela 1. Componentes e concentração do creme não iônico desenvolvido pelo método de fusão emulsificação.

Componentes	Concentração
Fase oleosa	
Álcool cetosteárilico etoxilado	2,5 %
Vaselina sólida	2%
Estearato de octila	3%
Monoestearato de glicerila	5%
Álcool cetosteárilico	10%
Solução de Fenoxietanol com metilisotiazolinona	0,5%
Fase Aquosa	
Propilenoglicol	5%
Água destilada	q.s.p 100 g

DESENVOLVIMENTO DO CREME LANETTE®

A Tabela 2 descreve os componentes e as concentrações empregadas no desenvolvimento do creme Lanette®, utilizando o método de fusão emulsificação.

O preparo do creme Lanette® foi realizado utilizando um recipiente de aço inox, onde foram adicionados os componentes da fase oleosa e aquecidos até 70 °C. Uma parte da fase aquosa, propilenoglicol e 1/3 da fase aquosa, foi aquecida a 80 °C. Em seguida, foi adicionado a fase aquosa na fase oleosa, sob agitação constante no agitador mecânico (Fisatom Modelo 720), com velocidade de agitação de 115 rpm e aquecimento. O sistema foi retirado do aquecimento e quando atingiu a temperatura ambiente foi adicionado 2/3 de água, que estava reservado para solubilizar o EDTA e adicionado na fase anterior, sob agitação constante. Posteriormente, o creme foi envasado (5).

Também foi desenvolvida uma formulação de creme Lanette®, sem conservante, para ser utilizada no teste microbiológico,

Tabela 2. Componentes e concentração do creme Lanette® desenvolvido pelo método de fusão emulsificação.

Componentes	Concentração
Fase oleosa	
Estearato de octila	6 %
Álcool cetoestearílico/lauril sulfato de sódio	10 %
BHT	0,05 %
Silicone DC 245	2 %
Álcool cetoestearílico	3 %
Monoestearato de glicerila	5 %
Solução de fenoxietanol com metilisotiazolinona	0,3 %
Fase Aquosa	
EDTA	0,1 %
Propilenoglicol	10 %
Água destilada	q.s.p 100 g

Avaliação macroscópica e organoléptica.

Foram observadas as seguintes características macroscópicas e organolépticas das formulações desenvolvidas: cor, odor e aspecto geral (9).

Potencial Hidrogeniônico (pH). O pH foi avaliado utilizando-se o potenciômetro Digital Meter 922, previamente calibrado com solução tampão de pH 4,0 e 7,0. As análises foram realizadas com imersão do eletrodo diretamente

nas amostras, a 25° C. Este ensaio foi feito em triplicata, gerando resultados correspondentes às médias e desvios das três medições para cada formulação (4). O pH foi avaliado nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias após o preparo das formulações.

Viscosidade. A viscosidade das formulações foi medida utilizando o viscosímetro digital Brookfield modelo DV-II, com *spindle* número 96, a velocidade de 0,3. O *spindle* foi mergulhado diretamente em 100 g de formulação, perpendicularmente ao recipiente, de acordo com as especificações do aparelho. A viscosidade foi medida em triplicata (4). A viscosidade foi avaliada nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias após o preparo das formulações.

Densidade. A densidade das formulações foi avaliada de acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (4). Os pesos do picnômetro vazio, com água destilada e com a formulação foram determinados à temperatura de 20° C, em balança analítica fechada. Utilizando a Equação 1 foram calculadas as densidades relativas de cada um dos cremes.

Equação 1: Cálculo de determinação da densidade.

$$D = \frac{M_2 - M_0}{M_1 - M_0}$$

Onde: M_0 : massa do picnômetro vazio, em gramas; M_1 : peso do picnômetro com água purificada, em gramas; M_2 : massa do picnômetro preenchido com amostra, em gramas.

A densidade foi avaliada nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias após o preparo das formulações.

Oclusão. No ensaio de oclusão foram utilizados copos de vidro de 40 mL, cada um contendo 30 mL de água destilada e cobertos com papel de filtro (filtro de celulose, 90 mm, Whatman, tamanho de corte 3 µm) e fixados com elásticos. Para cada formulação foram destinados três copos (triplicata), e mais três para controle, totalizando 21 copos. Foram espalhados homogeneamente 220 mg de cada uma das formulações sobre seus respectivos copos, com auxílio de uma espátula e, para os controles, apenas água destilada foi usada para umedecer o papel filtro. Em seguida, os pesos de todos os copos foram medidos em balança analítica e registrados. Os copos foram armazenados em estufa a 40 °C, por dois dias,

e seus pesos foram novamente registrados após 24 h e 48 h do início do ensaio (9,10). Após a realização das médias dos pesos das triplicatas, o poder de oclusão (F) de cada formulação foi calculada com a Equação 2.

Equação 2: Cálculo do fator de oclusão (F).

$$F = [(A - B) / A] \times 100$$

Onde: A é a quantidade média de perda de água do branco (gramas); B é a quantidade média de perda de água da formulação teste, em gramas.

Espalhabilidade. A espalhabilidade das formulações foi avaliada no tempo 0, ou seja, logo após o preparo. Foram utilizadas duas lâminas de vidro para microscopia, a lâmina base e a lâmina superior, de peso conhecido. Com uma folha de papel milimetrado, os lados da lâmina base foram marcados e, por meio de traçado de diagonais, o seu centro exato. Em seguida, foram depositados 25 mg de formulação sobre a lâmina base, exatamente em seu centro. A lâmina com a amostra foi alocada sobre o desenho no papel milimetrado, e em seguida uma série de pesos foram depositados suavemente sobre a amostra, com intervalos de um minuto entre cada peso. A espalhabilidade foi determinada empiricamente utilizando a marcação milimetrada do papel subjacente à lâmina. A espalhabilidade foi determinada, em milímetros, para cada peso colocado: peso de lâmina, peso da lâmina + 2 g, peso da lâmina + 4 g e peso da lâmina + 9 g. O ensaio foi feito em triplicata para cada formulação. Após obtenção da média, o valor de espalhabilidade para cada formulação foi obtido, utilizando a Equação 3. O fator espalhabilidade também foi calculado (Equação 4) (9, 11).

Equação 3: Cálculo de determinação da espalhabilidade.

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

Onde: Ei é a espalhabilidade da amostra para um determinado peso em milímetro quadrado (mm²); d: Diâmetro médio em milímetro (mm).

Equação 4. Fator de espalhabilidade.

$$Fe = Ei/P$$

Onde Fe é o fator de espalhabilidade da amostra (mm²/g); Ei é a área da espalhabilidade máxima (mm²); P é o peso total adicionado (g).

Avaliação microbiológica. Foi realizada a avaliação microbiológica das bases galênicas nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias após o preparo das formulações. Em fluxo laminar foram adicionados 5 g da amostra à solução Letheen (45 mL). Após ação do Letheen, por 40 minutos no fluxo laminar, este sistema foi reservado em estufa a 32 °C. Após 24 h em estufa, foi semeada a solução em meio ágar batata-dextrose (BDA). Este meio foi utilizado para verificar a presença de fungos e leveduras. Depois de semeadura, este foi levado à estufa a 20 °C e após 120 h este meio foi retirado das condições anteriores e fez-se a contagem do crescimento de leveduras e fungos. O meio de cultura tripton e pepton (TSA) também foi utilizado para verificar a presença de bactérias. A amostra com o meio foi levada à estufa a 32°C e após 48 h a contagem de colônias foi realizada. Para testes seletivos, para *Pseudomonas aeruginosa* foi utilizado o ágar Cetrimide. Para *Staphylococcus aureus* foi utilizado ágar Baird-Parker e para coliformes totais, o ágar Macconkey (4).

Tratamento Estatístico. Todos os testes de caracterização das formulações foram realizados em triplicata. Os resultados foram calculados como média e o desvio padrão. A análise estatística foi realizada empregando o software Graphpad Prism®, versão 8.0, para Windows. Foi aplicado o teste estatístico ANOVA de análise de variância, com significância estatística determinada para 95% (p = 0,05).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliação Macroscópica. O creme não iônico e creme Lanette® se apresentaram semisólidos, com coloração branca (Figura 1 A e B, respectivamente) e inodoros. Esse resultado

está de acordo com o estudo de Barzotto e cols (2009), onde o creme não-iônico e o creme

Lanette® desenvolvidos apresentaram aspecto homogêneo, branco e odor característico (6).

Figura 1. A. Avaliação macroscópica do creme não iônico. B. Avaliação macroscópica do creme Lanette®.



O aspecto branco das emulsões deve-se ao fato da luz ser espalhada igualmente pelas interfaces das fases desse sistema disperso (5).

pH. A Tabela 3 mostra a média dos valores de pH das formulações no tempo 0, 30, 60 e 90 dias após o preparo das formulações, mantendo a temperatura de armazenagem de 25 °C, 40 °C e 8 °C.

Tabela 3. Avaliação média do potencial hidrogeniônico (pH) do creme não iônico e creme Lanette®.

Formulação	Temperatura (°C)	pH ± DP			
		0 dia	30 dias	60 dias	90 dias
Creme não iônico	25	6,1 ± 0,01	6,0 ± 0,02	5,9 ± 0,04	5,9 ± 0,01
	40	6,1 ± 0,03	5,9 ± 0,01	5,8 ± 0,02	5,8 ± 0,03
	8	6,1 ± 0,03	5,9 ± 0,03	5,9 ± 0,01	5,9 ± 0,02
Creme Lanette®	25	5,8 ± 0,04	5,8 ± 0,01	5,8 ± 0,03	5,8 ± 0,01
	40	5,8 ± 0,04	5,8 ± 0,02	5,7 ± 0,01	5,7 ± 0,03
	8	5,8 ± 0,04	5,8 ± 0,03	5,7 ± 0,02	5,7 ± 0,01

Os resultados obtidos estão entre 5,4 e 6,1 apresentando um pH levemente ácido, que é aceitável para formulações que terão aplicação tópica. A pele intacta apresenta pH levemente ácido, o que previne a proliferação de microrganismos na sua superfície (12). Portanto, as bases galênicas apresentaram o pH compatível com o pH da pele, durante o estudo de estabilidade.

A determinação do pH também permite identificar alterações químicas nas formulações,

a depender de sua composição, das diferentes temperaturas as quais são submetidas, assim como para diferentes tempos de armazenamento, sendo um indicador de estabilidade (13). Segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª Edição, o pH das bases galênicas deve estar entre 5 e 7 (4), uma vez que, um pH abaixo de 3,4, os ésteres de ácidos graxos presentes na fase oleosa das emulsões, tendem a hidrolisar e o produto pode apresentar odor desagradável (4).

A diferença de pH entre o creme não iônico e o creme Lanette® observada para todos os tempos e temperaturas ($p < 0,05$) pode ser atribuída à presença dos resíduos carboxílicos do tensoativo aniônico, o lauril sulfato de sódio, presente no creme Lanette®. A 25 °C, os resultados referentes ao pH do creme não iônico apresentaram uma redução dos valores ao longo do tempo ($p < 0,05$), quando comparado ao creme Lanette®, o qual se manteve invariável em todos os tempos analisados ($p > 0,05$). Nas temperaturas de armazenagem de 40 °C e a 8 °C, houve diferença entre os valores relacionados, tanto para o creme não iônico, em todos os tempos analisados, quanto para o creme Lanette®,

após 60 e 90 dias de armazenagem ($p < 0,05$). Contudo, todas as formulações desenvolvidas apresentaram pH dentro da faixa recomendada pela Anvisa, entre 5-7 (4), e compatível com o pH da pele, durante o estudo, indicando a estabilidade de ambas as formulações (4).

Densidade. A Tabela 4 mostra os valores de densidade das formulações nos tempos 0, 30, 60 e 90 dias após preparo e sendo armazenados, a 25 °C, 40 °C e 8 °C. Segundo a Farmacopeia Brasileira (4), a densidade deve estar acima de 0,85 g/mL. Todas as formulações desenvolvidas estavam com densidade acima de 0,85 g/mL e não apresentaram diferenças estatísticas entre os valores encontrados ($p > 0,05$).

Tabela 4. Resultados da avaliação da densidade (g/mL) do creme não iônico e creme Lanette®.

Formulação	Temperatura (°C)	Densidade ± DP (g/mL)			
		0 dia	30 dias	60 dias	90 dias
Creme não iônico	25	0,95 ± 0,02	0,91 ± 0,03	0,91 ± 0,02	0,90 ± 0,04
	40	0,95 ± 0,02	0,90 ± 0,02	0,89 ± 0,03	0,90 ± 0,01
	8	0,95 ± 0,02	0,90 ± 0,01	0,91 ± 0,02	0,91 ± 0,04
Creme Lanette®	25	0,92 ± 0,04	0,98 ± 0,03	0,97 ± 0,02	0,97 ± 0,02
	40	0,92 ± 0,04	0,97 ± 0,01	0,97 ± 0,03	0,97 ± 0,02
	8	0,92 ± 0,04	0,98 ± 0,02	0,98 ± 0,01	0,97 ± 0,03

Segundo Rebelo e Bezerra (2001), a emulsão pode ser desestabilizada e parâmetros como a cor e o odor, podem ser alterados em virtude da presença de ar (14). Essa incorporação de ar no produto pode ser detectada por meio da densidade, uma vez que se houver diminuição da densidade, significa que houve incorporação de ar. No entanto, no que se refere à densidade das emulsões, não houve diferenças estatísticas entre os valores encontrados ($p > 0,05$) durante o estudo de estabilidade, e pode-se afirmar que não houve incorporação de ar nas emulsões, contribuindo para a manutenção da estabilidade dos sistemas.

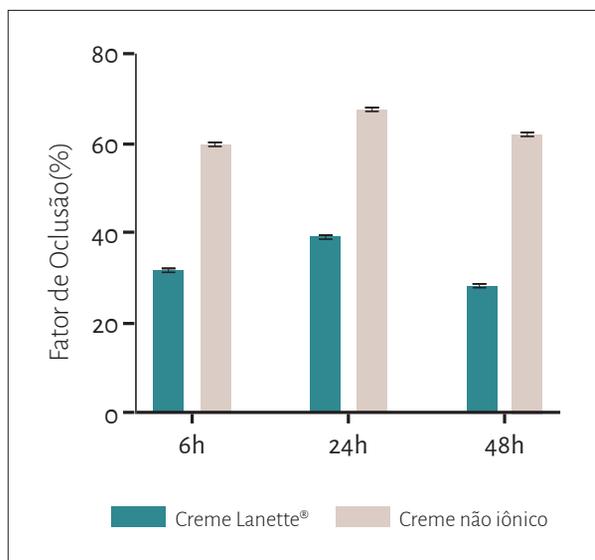
Fator de Oclusão. A oclusão pode ser descrita como a capacidade de uma formulação semissólida formar um filme sobre a pele, impedindo ou inibindo a evaporação de água,

promovendo melhor hidratação do tecido (9).

O fator de oclusão (F) do creme Lanette® e do creme não iônico está mostrado na Figura 2. Foi possível observar que o creme não iônico apresentou um fator de oclusão (F) maior que o creme Lanette® ($p < 0,05$), em todos os tempos de avaliação. Portanto, o creme não iônico é mais oclusivo que o creme Lanette®.

Provavelmente, a maior concentração materiais oleosos no creme não iônico, cerca de 20% de fase oleosa, em comparação com creme Lanette®, cerca de 17% de fase oleosa, bem como os tipos de materiais utilizados no creme não iônico, como por exemplo a vaselina sólida, que é uma mistura sólida de hidrocarbonetos, obtido do petróleo (15), contribuíram para esse creme apresentar um maior fator de hidratação/occlusão.

Figura 2. Fator de oclusão (%) do creme Lanette® e creme não iônico.



Além disso, as formulações com fatores de oclusão acima de 50% indicam que esses sistemas possuem ações oclusivas e formam uma barreira na pele, promovendo a redução da evaporação de água e a manutenção do seu grau de

hidratação (16). No presente estudo, somente o creme não iônico, em todos os tempos de avaliação, apresentou um fator de oclusão acima de 50%, favorecendo os efeitos de oclusão e hidratação na pele.

Viscosidade e Espalhabilidade. A Tabela 5 mostra os resultados dos testes de viscosidade das bases galênicas.

Segundo a Farmacopeia Brasileira (4), a viscosidade das formulações deve estar entre $1,00 - 1,85 \times 10^3$ centipoise (cP). Todas as formulações desenvolvidas estavam dentro dessa faixa de viscosidade, após o preparo. O creme não iônico apresentou um aumento da viscosidade quando foi comparado o tempo 0 com todos os outros tempos ($p < 0,05$), contudo os valores estavam em conformidade com os estabelecidos pela ANVISA (4), à 25°C e 40°C. Com a redução da temperatura (8 °C) ocorre a redução da energia cinética média das gotículas, reduzindo a sua mobilidade e aumentando o intervalo de tempo que as gotículas passam umas junto das outras, tornando mais efetivas as forças intermoleculares entre elas, aumentando a viscosidade (17).

Tabela 5. Resultados da avaliação da viscosidade (cP) do creme não iônico e creme Lanette®.

Formulação	Temperatura (°C)	Viscosidade ± DP (cP)			
		0 dia	30 dias	60 dias	90 dias
Creme não iônico	25	$1,39 \times 10^3 \pm 0,04$	$1,63 \times 10^3 \pm 0,02$	$1,84 \times 10^3 \pm 0,06$	$1,97 \times 10^3 \pm 0,03$
	40	$1,39 \times 10^3 \pm 0,04$	$1,45 \times 10^3 \pm 0,01$	$1,59 \times 10^3 \pm 0,02$	$1,62 \times 10^3 \pm 0,06$
	8	$1,39 \times 10^3 \pm 0,04$	$2,76 \times 10^3 \pm 0,05$	$2,80 \times 10^3 \pm 0,03$	$2,82 \times 10^3 \pm 0,01$
Creme Lanette®	25	$1,09 \times 10^3 \pm 0,09$	$1,10 \times 10^3 \pm 0,04$	$1,08 \times 10^3 \pm 0,03$	$1,12 \times 10^3 \pm 0,02$
	40	$1,09 \times 10^3 \pm 0,09$	$1,09 \times 10^3 \pm 0,03$	$1,21 \times 10^3 \pm 0,02$	$1,30 \times 10^3 \pm 0,07$
	8	$1,09 \times 10^3 \pm 0,09$	$1,02 \times 10^3 \pm 0,05$	$1,01 \times 10^3 \pm 0,06$	$1,03 \times 10^3 \pm 0,08$

O creme Lanette® apresentou menores valores de viscosidade, quando comparado ao creme não iônico ($p < 0,05$), porém todos dentro da faixa estabelecida pela Anvisa (4). Isso pode estar relacionado com a maior concentração de materiais oleosos no creme não iônico, cerca de 20% de

fase oleosa, em comparação com o creme Lanette®, com cerca de 17% de fase oleosa, e por esse creme possuir uma menor concentração de materiais que funcionam como espessante da fase oleosa, como o monoestearato de glicerila, álcoois de cadeia longa e o álcool cetosteárico (15).

O fator de espalhabilidade avalia a capacidade de uma formulação se espalhar quando submetida a uma determinada força, onde se procura reproduzir as condições de esforço necessárias para a aplicação na pele e está relacionada à viscosidade. Essa propriedade sensorial é muito importante para as características de espalhamento da emulsão sobre a pele (9).

O creme não iônico apresentou um fator de espalhabilidade de $18,03 \pm 0,20$ mm²/g e o creme Lanette® apresentou um fator espalhabilidade de $11,71 \pm 0,14$ mm²/g, a 25 °C. O fator de espalhabilidade do creme não iônico foi maior que o do creme Lanette® ($p < 0,05$), portanto, foi mais fácil espalhar o creme não iônico, quando submetido a uma determinada força, que o creme Lanette® (18). Esse resultado mostrou que apesar da viscosidade do creme Lanette® ser menor que a do creme não iônico, a sua espalhabilidade foi inferior. Porém, em todas as formulações, a espalhabilidade aumentou na medida em que o peso foi adicionado, com boa capacidade de espalhar-se e abranger o local de ação (18).

No estudo de Zanin e cols. (2001) foram avaliados o fator de espalhabilidade do creme

Lanette N® e creme Polawax®. A base cremosa não iônica (Polawax®) mostrou maior fator espalhabilidade (4,95 mm²/g) que o creme Lanette® (3,59 mm²/g) (19), à semelhança que foi observado no presente estudo.

Teste microbiológico. De acordo com a RDC nº 67, de 2007, é necessário realizar a avaliação da pureza microbiológica das bases galênicas (1). Os critérios de aceitação estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira 6ª Edição (2019) para formulações de uso tópico são: 10² UFC/g ou mL de bactérias aeróbicas, 10¹ UFC/g ou mL de fungos/leveduras, e ausência de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* em 1 g ou mL (4).

A Tabela 6 apresenta os resultados do teste microbiológico. O teste microbiológico mostrou que tanto o creme não iônico quanto o creme Lanette®, contendo o conservante, não apresentou crescimento microbiológico por 90 dias. O creme Lanette® sem o conservante também não apresentou crescimento microbiano por 90 dias, contudo o creme não iônico sem conservante apresentou crescimento microbiano de *Pseudomonas aeruginosa* em todos os tempos do estudo.

Tabela 6. Resultados do teste microbiológico realizado no creme não iônico e creme Lanette®.

Tempo (dias)	Crema Lanette® sem conservantes	Crema Lanette® com conservante	Crema não iônico sem conservantes	Crema não iônico com conservante
T= 7	Sem crescimento microbiológico	Sem crescimento microbiológico	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+)	Sem crescimento microbiológico
T= 30	Sem crescimento microbiológico	Sem crescimento microbiológico	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+)	Sem crescimento microbiológico
T= 60	Sem crescimento microbiológico	Sem crescimento microbiológico	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+)	Sem crescimento microbiológico
T= 90	Sem crescimento microbiológico	Sem crescimento microbiológico	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (+)	Sem crescimento microbiológico

Dessa forma, o conservante utilizado, a solução de fenoxietanol com metilisotiazolinona, foi eficaz, uma vez que, não houve crescimento de microorganismos, bactérias e fungos, por 90 dias, em nenhuma das amostras, mostrando a sua eficácia e amplo espectro (20).

No entanto, apenas o creme não iônico apresentou crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* e isso pode indicar que o crescimento bacteriano também está relacionado à ausên-

cia de conservante da fase aquosa do creme não iônico, pois o creme Lanette® possui o imidazolinidil ureia na sua composição, e este apresenta grande atividade contra bactérias Gram positivas e Gram negativas (20). Desta forma, a ausência de um conservante na fase aquosa, como imidazolinidil ureia, ou fase oleosa, como a solução de fenoxietanol com metilisotiazolinona contribuiu para a contaminação microbiana.

As bases galênicas podem ser consideradas estáveis do ponto de vista microbiológico, pois não apresentaram crescimento microbiano fora dos padrões especificados e estão em conformidade com a Farmacopeia Brasileira 6ª Edição. Portanto, as formulações apresentaram resistência ao crescimento microbiano, bactérias e fungos, durante o estudo realizado e isso representa um fator indispensável no tratamento e recuperação da saúde do paciente (20).

CONCLUSÃO

Nesse trabalho foram desenvolvidas e avaliadas duas bases galênicas, o creme não iônico e o creme Lanette®, por meio dos testes de viscosidade, densidade, pH, fator de oclusão, espalhabilidade e teste microbiológico, compondo um estudo de estabilidade. O creme não iônico

e creme Lanette® apresentaram coloração branca e inodora. O pH das formulações ficaram entre 5,4 e 6,1, compatível com o pH da pele e dentro da faixa recomendada pela Anvisa. As formulações apresentaram densidade acima de 0,85 g/ml, o que é preconizado pela Anvisa. O creme não iônico apresentou um fator de oclusão (F) maior que 50%, favorecendo os efeitos de oclusão e hidratação. As formulações apresentaram valor de viscosidade entre 1,00 - 1,85 x 10³ centipoise (cP), durante 90 dias após o preparo, a 25 °C e 40 °C. O teste microbiológico mostrou que as formulações com conservante não apresentaram crescimento microbiológico por 90 dias após preparo. Dessa forma, as bases galênicas podem ser consideradas estáveis do ponto de vista físico-químico e microbiológico, representando um fator importante no tratamento do paciente.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Resolução RDC N° 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõem sobre regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácia e seus anexos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial União, Brasília (DF), 2007 Out 9.
- ANFARMAG. Panorama Setorial. Dados Socioeconômicos das Farmácias de Manipulação. Associação de Farmácia Magistrais 2020.
- Ribeiro AF, Castilho L. Avaliação do método de mistura magistrais para a incorporação do ácido glicólico. *Infarma*, 2010; 22: 23-27.
- BRASIL. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 6ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019.
- Ansel HC, Popovich NG, Allen LV. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6ª ed. 2013. Premier Editora Ltda.
- Barzotto ILM, Oliveira SMM, Tavares B, Dallabrida S. Estabilidade de emulsões frente a diferentes técnicas de homogeneização e resfriamento. *Visão Acad.* 2009;10(2):36-42. DOI: 10.5380/acd.v10i2.21333.
- Alves FC, Passos MMB, Melo ASP, Monteiro MSSB. Perfil dos erros de prescrições de medicamentos manipulados em uma farmácia escola. *Vigil. Sanit. Debate.* 2019;7(1):5-13. DOI: 10.22239/2317-269X.01194.
- Andrade FRO, Souza AA, Arantes MCB, Paula JR, Bara MTF. Análises microbiológicas de matérias primas e formulações farmacêuticas magistrais. *Rev Eletrônica Farm.* 2005;2(2):38-44.
- Monteiro MSSB, Santos TM, Oliveira CA, Freitas ZMF, Santos EP. Desenvolvimento e Avaliação de hidrogeis de carboximetilcelulose para o tratamento de feridas. *Infarma.* 2020;32(1):41-55. DOI: 10.14450/2318-9312.v32.e1.a2020.pp41-55
- Teeranachaideekul V, Boonme P, Souto EB, Muller RH, Junyaprasert VB. Influence of oil content on physicochemical properties and skin distribution of Nile red-loaded NCL. *J. Control. Release.* 2008;128(2):134-141. DOI: 10.1016/j.jconrel.2008.02.011.
- Paines TC, Lima JA, Weber J, Flores FC, Silva CB. Desenvolvimento tecnológico de hidrogéis a partir de nanoemulsão contendo clotrimazol em associação com o óleo de melaleuca. *Ciênc. Nat.* 2015;37:106-115.
- Leonardi G, Gaspar L, Campos P. Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva. *An Bras Dermatol.* 2002; 563.

13. Oriqui, L R, Mori M, Wongtschowski, P. Guia para a determinação da estabilidade de produtos químicos. Quím. Nova. 2013;36(2):340-347.
14. Rebello T, Bezerra SV. Guia de Produtos Cosméticos. São Paulo: Editora SENAC São Paulo, 2001.
15. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th edition. 2009 London, UK: Pharmaceutical Press e Washington, DC: American Pharmacists Association.
16. Coelho DS, Campos VEB, Freitas ZMF, Júnior Ricci E, Caarls MB, Diaz BL, Santos EP, Monteiro MSSB. Development and Characterization of Nanoemulsion Containing Almond Oil, Biodegradable Polymer and Propranolol as Potential Treatment in Hemangioma. Macromol. Symp. 2018;381(1800121):1-11. DOI: 10.1002/masy.201800121.
17. Franzol A, Rezende CM. Estabilidade de emulsões: um estudo de caso envolvendo emulsionantes aniônico, catiônico e não-iônico. 2015. Polímeros, 25:1-9. DOI: 10.1590/0104-1428.1669.
18. Silva FVF, Santos MC, Neiva LDB, Oliveira MAC, Leal BS, Moreira FAS, Santos PN, Cavalcante GL, Sousa JPS, Neto MPL. Desenvolvimento e controle de qualidade de um gel-creme antiacneico a base do óleo da *Copaífera officinalis* L. (copaíba). Rev Eletr Acervo Saúde. 2019;30(e974):1-10. DOI: 10.25248/reas.e974.2019
19. Zanin S M W, Miguel M D, Chimelli M, Dalmaz A C. Parâmetros físicos no estudo da estabilidade das emulsões. Visão Acad. 2001;2(2):47-58. DOI: 10.5380/acd.v2i2.486.
20. Galo AA, Outa CY, Santos LR, Bertoluci RS, Barsotti NS. Conservantes farmacotécnicos utilizados em produtos dermocosméticos magistrais. Braz. J. Nat. Sci. 2022;43(E1572022): 1-7. DOI: 10.31415/bjns.v4i3.157.