

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Faculdade de Farmácia

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

“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”

Fabio Luiz Costa de Souza

Rio de Janeiro

2007

“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 apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^a Dr^a Elisabete Pereira dos Santos

Fabio Luiz Costa de Souza

Rio de Janeiro

2007

“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”

Orientadora

Profª Drª Elisabete Pereira dos Santos
Faculdade de Farmácia - UFRJ

Banca Examinadora

Profª Drª Carla Holandino Quaresma
Faculdade de Farmácia - UFRJ

Dr. Leonardo Lucchetti Caetano da Silva
Farmanguinhos - FIOCRUZ

Profª Drª Maria Valeria Robles Velasco
Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP

À Deus, Grande Arquiteto do Universo, sem
Cuja vontade, nada seria possível. Aos meus pais,
Norma e Jacy, que desde cedo me ensinaram que
estudar é o caminho. À minha esposa, Ana Karla,
que em tudo sempre me apóia e incentiva. À todos
aqueles que perseveraram na busca da palavra
perdida.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Elisabete Pereira dos Santos, que depois de ter participado da minha iniciação nas ciências da farmacotécnica e dos cosméticos, durante a graduação em Farmácia, acolheu-me após longos anos de afastamento como orientadora neste trabalho.

Aos meus pais, que desde cedo me ensinaram que estudar é o caminho, orientando e provendo meios para que isso fosse possível, e ainda hoje, quando esta responsabilidade já não mais lhes cabe, permanecem vigilantes, estimulando e incentivando tudo aquilo que possa significar o meu crescimento.

À minha esposa Ana Karla, por seu amor, lealdade, amizade, companheirismo, paciência e tolerância, em todos os momentos, principalmente os mais difíceis.

À Dra. Zaida Maria Faria de Freitas, a “frozinha”, por sua inabalável disposição em providenciar tudo aquilo que fosse preciso para que o nosso trabalho não parasse.

Especial agradecimento à Laís Bastos da Fonseca, a colega de mestrado que virou uma grande amiga, um verdadeiro “anjinho da guarda” nos momentos em que mais precisei.

À Bioderme Farmácia de Manipulação e Homeopatia, na pessoa de seus sócios diretores: Dr^a. Vera Maria Souto Maior Petry e Dr. Augusto César

Petry, onde tudo começou, e sem cujo apoio os primeiros passos talvez não tivessem sido possíveis.

À Dow Corning do Brasil, na pessoa da gentil Cássia Aparecida Donolato Picirili, que gratuitamente disponibilizou os silicões necessários ao desenvolvimento deste trabalho, e prontamente atendeu a todas as solicitações de ordem técnica, sem impor qualquer tipo de condição ou restrição tanto na realização do mesmo quanto na divulgação dos resultados obtidos.

Ao Prof. Marcos Kneip Fleury e ao Biólogo Venício Feo da Veiga (IMPPG) pela colaboração nos trabalhos de microscopia ótica.

Ao professores da banca de acompanhamento, Valéria Pereira de Sousa e Lúcio Mendes Cabral, pela orientação durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

À Prof^a Gisella Maria Dellamora Ortiz, coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, por todo o apoio, dedicação e carinho.

À todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, pela oportunidade do aprendizado e orientações recebidas.

À todos os farmacêuticos que participaram da pesquisa de opinião, mas que por força do compromisso assumido permanecerão incógnitos.

À Maria Amélia Mont´Alverne, da Farmácia Universitária, por todo o apoio durante o desenvolvimento do trabalho.

À Gláucia Miranda Pinheiro e ao Prof. Eduardo Ricci Júnior, pela orientação no uso do viscosímetro e por todo o apoio durante o desenvolvimento do trabalho.

À Prof^a. Márcia Maria Barros dos Passos, pelas orientações sobre a pesquisa de opinião.

À Dra. Naira Villas Boas Vidal de Oliveira, pela bibliografia ofertada durante o trabalho.

À Tailane, Eliane e todos os amigos do LabCQ, que tanto ajudaram no desenvolvimento da parte de controle de qualidade deste trabalho.

À todos os funcionários e alunos da Farmácia Universitária da UFRJ, que de algum modo colaboraram com o desenvolvimento deste trabalho.

À Farmácia Universitária da UFRJ, pelo apoio físico e material durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos bons amigos do mestrado ou não, pelos inúmeros e alegres momentos compartilhados durante o curso, tornando mais suave a caminhada: Laís, Guilherme, Bárbara, Kadu, Daniel, Érica, Monique e José Ricardo.

A todos aqueles que de alguma forma, direta ou indiretamente, colaboraram para o desenvolvimento deste trabalho.

Tudo aquilo que passa em nossa vida,
deixa um pouco de si, e leva um pouco
de nós. (Autor desconhecido)



Um momento de descontração !

RESUMO

Emulsões permitem a incorporação tanto de substâncias lipofílicas quanto hidrofílicas em um mesmo veículo, que embora seja tratado como inerte, costuma revelar efeitos indesejados sobre a pele, decorrentes da natureza química dos seus componentes. Novas bases emulsionadas do tipo silicone e água vêm sendo desenvolvidas a fim de aproveitar características dos silicões como inércia química, baixa tensão superficial, alto índice de refração, excelente efeito sensorial e atoxicidade, que são de grande interesse para a dermocosmética. Este trabalho teve por objetivos o desenvolvimento de bases emulsionadas do tipo silicone e água, e avaliação da estabilidade de forma comparativa com bases emulsionadas do tipo óleo e água. Também foi avaliada de modo comparativo, a estabilidade das bases desenvolvidas com e sem adição de hidroquinona. A metodologia utilizada para avaliação da estabilidade, foi a análise de parâmetros físico-químicos relacionados com a estabilidade de emulsões, como aspecto macroscópico, viscosidade, pH e centrifugação de amostras armazenadas em temperatura ambiente por até 180 dias, com análises a intervalos de 30 dias e também armazenamento a temperaturas de 8°C e 40°C por até 28 dias, com análises a intervalos de 7 dias. As formulações contendo hidroquinona tiveram ainda o teor de hidroquinona dosado por espectrofotometria de UV, nos mesmos intervalos dos demais parâmetros. As formulações isentas de hidroquinona não apresentaram modificações no aspecto macroscópico nem centrifugação. O pH manteve-se sempre dentro da faixa ácida, não tendo havido sinais de instabilidade que pudessem ser relacionados a sua variação. Todas as formulações armazenadas à temperatura ambiente e a 40°C apresentaram redução na viscosidade ao longo do tempo. Todas as formulações armazenadas a 8°C apresentaram aumento na viscosidade ao longo do tempo. Uma das bases emulsionadas do tipo óleo e água foi incompatível com a hidroquinona. Todas as bases adicionadas de hidroquinona apresentaram redução no pH e na viscosidade em relação às bases isentas de hidroquinona. Apenas uma das bases emulsionadas do tipo silicone e água adicionada de hidroquinona apresentou alterações no aspecto macroscópico e centrifugação. A viscosidade apresentou redução ao longo do tempo em todas as formulações adicionadas de hidroquinona em todas as condições de armazenamento. Uma das bases de silicone adicionada de hidroquinona apresentou instabilidade física ao longo do tempo. O teor de hidroquinona decaiu em todas as formulações e condições de armazenamento avaliadas. As amostras armazenadas à temperatura de 8°C foram as que apresentaram maior decaimento do teor de hidroquinona, seguido pelas armazenadas à 40°C e à temperatura ambiente. Por fim, uma pesquisa de opinião realizada com farmacêuticos mostrou que as bases de silicone foram majoritariamente classificadas como de aspecto agradável e de boa espalhabilidade, além de serem consideradas pouco cerosas em relação às demais bases, ainda que não tenha havido uma definição clara quanto ao aspecto oleosidade.

ABSTRACT

Emulsions are suitable vehicles for both hydrophilic and hydrophobic substances; even though vehicles are considered inert, unwanted effects often occur on skin due to the chemical nature of the components. New emulsion bases containing silicone and water are being developed to take most from silicone characteristics such as chemical inertia, low surface tension, high refractive index, excellent sensory effect, and lack of toxicity, which are desirable features of cosmetic products to be used on skin. This work aimed at developing emulsion bases containing water and silicone, comparing their stability to that of emulsion bases containing oil and water; stability of bases containing hydroquinone was also assessed. Stability assessment was made through physicochemical parameters related to emulsion stability, such as macroscopic aspect, viscosity, pH and centrifugation; samples were stored for up to 180 days in room temperature, and analysed every 30 days; samples were also stored at 8°C and 40°C temperature for up to 28 days, and analysed every week. Hydroquinone content was measured with UV spectrophotometry at the same time intervals. No alteration in macroscopic aspect or centrifugation was detected in formulations lacking hydroquinone. No alteration could be related to pH variation, which remained always acid. Viscosity decreased in all samples at room and 40°C temperature; and increased in all samples at 8°C temperature. One emulsion base containing oil and water was not compatible with hydroquinone. Viscosity and pH decreased in hydroquinone bases, when compared to those without hydroquinone. Only one emulsion base containing silicone and water suffered macroscopic aspect and centrifugation alterations. Viscosity decreased in all hydroquinone formulations under any storing condition. One hydroquinone silicone base showed physical instability over time. Hydroquinone content decreased in all formulations under any storing condition studied; such decrease was most intense at 8°C temperature, followed by 40°C and room temperature. A opinion poll among pharmacists showed silicone bases are considered to have a nice-looking aspect and good spreadability, besides being little waxy when compared to other bases, even though there has not been a clear definition about the oil aspect.

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1	- Representação esquemática da estrutura da pele	37
Figura 2	- Representação esquemática da penetração de substâncias através da camada córnea e dos canais formados pelos anexos cutâneos	40
Figura 3	- Representação esquemática da conturbação na interface das fases formando digitações	43
Figura 4	- Micrografia mostrando digitações ou filamentos instáveis que assumem o formato de gotas tornando-se esféricos	43
Figura 5	- Estrutura dos Polidimetilsiloxanos, onde n representa o número de unidades monoméricas	53
Figura 6	- Hidrólise de cloro-silanos	55
Figura 7	- Estrutura dos Polidimetilsiloxanos, onde n representa o número de unidades monoméricas	57
Figura 8	- Octametilciclotetrasiloxano ou Tetrâmero ou D4	58
Figura 9	- Decametilciclopentasiloxano ou Pentâmero ou D5	58
Figura 10	- Estrutura geral de um dimeticone copoliol	59
Figura 11	- Representação esquemática de uma resina de silicone	60
Figura 12	Representação da Equação de Stokes	70
Figura 13	- Imagens do teste de espalhabilidade – 1ª seqüência – preparo	102
Figura 14	- Imagens do teste de espalhabilidade – 2ª seqüência – adição de pesos	103
Figura 15	- Placebo XB-L – Espectro de varredura por ultravioleta de 0 a 800 nm	125
Figura 16	- Placebo XB-P – Espectro de varredura por ultravioleta de 0 a 800 nm	125
Figura 17	- Placebo XB-S1 – Espectro de varredura por ultravioleta de 0 a 800 nm	126
Figura 18	- Placebo XB-S2 – Espectro de varredura por ultravioleta de 0 a 800 nm	126
Figura 19	- Placebo XB-S3 – Espectro de varredura por ultravioleta de 0 a 800 nm	126
Figura 20	- Curva padrão de Hidroquinona – 1º dia	127

Figura 21	- Curva padrão de Hidroquinona – 2º dia – 1ª determinação	127
Figura 22	- Curva padrão de Hidroquinona – 2º dia – 2ª determinação	128
Figura 23	- Formulação XB-L em ampliação de 400x	135
Figura 24	- Formulação XB-L em ampliação de 1000x	135
Figura 25	- Formulação XB-P em ampliação de 400x	136
Figura 26	- Formulação XB-P em ampliação de 1000x	136
Figura 27	- Formulação XB-S1 em ampliação de 400x	136
Figura 28	- Formulação XB-S1 em ampliação de 1000x	136
Figura 29	- Formulação XB-S2 em ampliação de 400x	136
Figura 30	- Formulação XB-S2 em ampliação de 1000x	136
Figura 31	- Formulação XB-S3 em ampliação de 400x	137
Figura 32	- Formulação XB-S3 em ampliação de 1000x	137
Figura 33	- Representação gráfica dos resultados obtidos no teste de espalhabilidade das formulações XB-P, XB-L, XB-S1, XB-S2 e XB-S3	140
Figura 34	- Representação gráfica dos resultados da avaliação da viscosidade das formulações AB-L, AB-P, AB-S1 e AB-S2 armazenadas à temperatura ambiente por até 180 dias	146
Figura 35	- Representação gráfica dos resultados da avaliação da viscosidade da formulação AB-S3 armazenada à temperatura ambiente por até 180 dias	147
Figura 36	- Representação gráfica dos resultados da avaliação da viscosidade das formulações AH-L, AH-S1, e AH-S2 armazenadas à temperatura ambiente por até 90 dias	152
Figura 37	- Representação gráfica do resultado da avaliação da viscosidade da formulação AH-S3 armazenadas à temperatura ambiente por até 180 dias	153
Figura 38	- Representação gráfica dos resultados da análise do teor de Hidroquinona nas formulações AH-L, AH-S1, AH-S2 e AH-S3 armazenadas à temperatura ambiente por até 90 dias	155
Figura 39	- Representação gráfica do resultado da avaliação da viscosidade das formulações GB-L, GB-P, GB-S1 e GB-S2, armazenadas em geladeira à temperatura de $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	161
Figura 40	- Representação gráfica do resultado da avaliação da viscosidade da formulação GB-S3 armazenada em geladeira à temperatura de $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	163

Figura 41	- Representação gráfica do resultado da avaliação da viscosidade das formulações EB-L, EB-P, EB-S1 e EB-S2, armazenadas em câmara climática à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	164
Figura 42	- Representação gráfica do resultado da avaliação da viscosidade da formulação EB-S3 armazenada em câmara climática à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	165
Figura 43	- Representação gráfica do resultado da avaliação da viscosidade das formulações EH-L, EH-S1 e EH-S2, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	172
Figura 44	- Representação gráfica do resultado da avaliação da viscosidade da formulação EH-S3 armazenada em câmara climática à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	172
Figura 45	- Representação gráfica do resultado da avaliação da viscosidade das formulações GH-L, GH-S1 e GH-S2, armazenadas em geladeira à temperatura de $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	173
Figura 46	- Representação gráfica do resultado da avaliação da viscosidade da formulação GH-S3, armazenadas em geladeira à temperatura de $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	174
Figura 47	- Representação gráfica dos resultados da análise do teor de Hidroquinona nas formulações EH-L, EH-S1, EH-S2 e EH-S3, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	176
Figura 48	- Representação gráfica dos resultados da análise de Hidroquinona nas formulações GH-L, GH-S1, GH-S2 e GH-S3, armazenadas à temperatura de $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	177
Figura 49	- Representação gráfica da pesquisa de opinião com farmacêuticos sobre a característica “aspecto” das bases pesquisadas	181
Figura 50	- Representação gráfica da pesquisa de opinião com farmacêuticos sobre a característica “espalhabilidade” das bases pesquisadas	182
Figura 51	- Representação gráfica da pesquisa de opinião com farmacêuticos sobre a característica “cerosidade” das bases pesquisadas	184
Figura 52	- Representação gráfica da pesquisa de opinião com farmacêuticos sobre a característica “oleosidade” das bases pesquisadas	185

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 - Cloro-Silanos obtidos da reação entre Silício e Cloreto de Metila	54
Tabela 2 - Valores de viscosidade dos PDMS baseados no valor aproximado de $\underline{\eta}$	57
Tabela 3 - Matérias-primas utilizadas, análises realizadas e referências	81
Tabela 4 - Silicones e análises realizadas	83
Tabela 5 - Sistema Conservante das Formulações	89
Tabela 6 - Composição das bases da série XB-L	90
Tabela 7 - Composição das bases da série XB-P	91
Tabela 8 - Composição das bases da série XB-S1	91
Tabela 9 - Composição das bases da série XB-S2	92
Tabela 10 - Composição das bases da série XB-S3	92
Tabela 11 - Composição das bases da série XH-L	93
Tabela 12 - Composição das bases da série XH-S1	93
Tabela 13 - Composição das bases da série XH-S2	94
Tabela 14 - Composição das bases da série XH-S3	94
Tabela 15 - Determinação da espalhabilidade e pesos utilizados	102
Tabela 16 - Resultados obtidos na análise de butilhidroxitolueno	116
Tabela 17 - Resultados obtidos na análise de cloreto de sódio	117
Tabela 18 - Resultados obtidos na análise de EDTA dissódico	117
Tabela 19 - Resultados obtidos na análise de estearato de octila	118
Tabela 20 - Resultados obtidos na análise de glicerina	118
Tabela 21 - Resultados obtidos na análise de hidroquinona	119
Tabela 22 - Resultados obtidos na análise de imidazolidiniluréia	119
Tabela 23 - Resultados obtidos na análise de lanette WB	120
Tabela 24 - Resultados obtidos na análise de metabissulfito de sódio	120

Tabela 25	- Resultados obtidos na análise de metilparabeno	121
Tabela 26	- Resultados obtidos na análise de polawax NF	121
Tabela 27	- Resultados obtidos na análise de propilparabeno	127
Tabela 28	- Resultados obtidos na análise de DC [®] 245	122
Tabela 29	- Resultados obtidos na análise de DC [®] 5225C	123
Tabela 30	- Resultados obtidos na análise de DC [®] 9011	123
Tabela 31	- Resultados obtidos na análise de DC [®] RM 2051	124
Tabela 32	- Doseamento de creme de Hidroquinona com 100% da concentração de teste e DPR intra-corrída e inter-corrída	129
Tabela 33	- Doseamento de placebo contaminado com 50% da concentração de teste (creme a 1%), recuperação, DP e DPR	130
Tabela 34	- Doseamento de placebo contaminado com 100% da concentração de teste (creme a 2%), recuperação, DP e DPR	130
Tabela 35	- Doseamento de placebo contaminado com 150% da concentração de teste (creme a 3%), recuperação, DP e DPR	130
Tabela 36	- Resultados obtidos no teste de espalhabilidade da base XB-L	138
Tabela 37	- Resultados obtidos no teste de espalhabilidade da base XB-P	138
Tabela 38	- Resultados obtidos no teste de espalhabilidade da base XB-S1	139
Tabela 39	- Resultados obtidos no teste de espalhabilidade da base XB-S2	139
Tabela 40	- Resultados obtidos no teste de espalhabilidade da base XB-S3	139
Tabela 41	- Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações AB-L e AB-P armazenadas à temperatura ambiente por até 180 dias	142
Tabela 42	- Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações AB-S1, AB-S2 e AB-S3 armazenadas à temperatura ambiente por até 180 dias	142
Tabela 43	- Resultados da avaliação de viscosidade das formulações AB-L, AB-P, AB-S1 e AB-S2 armazenadas à temperatura ambiente por até 180 dias	145
Tabela 44	- Resultados da avaliação de viscosidade da formulação	147

	AB-S3 armazenada à temperatura ambiente por até 180 dias	
Tabela 45	- Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações AH-L e AH-S1 armazenadas à temperatura ambiente por até 90 dias	149
Tabela 46	- Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações AH-S2 e AH-S3 armazenadas à temperatura ambiente por até 90 dias	149
Tabela 47	- Comparação de valores iniciais de pH de formulações sem e com hidroquinona	151
Tabela 48	- Resultados da avaliação de viscosidade das formulações AH-L, AH-S1 e AH-S2 armazenadas à temperatura ambiente por até 90 dias	152
Tabela 49	- Resultados da avaliação de viscosidade da formulação AH-S3 armazenada à temperatura ambiente por até 90 dias	153
Tabela 50	- Comparação de valores iniciais de viscosidade de formulações sem e com hidroquinona	154
Tabela 51	Resultados da análise de teor de Hidroquinona nas formulações AH-L, AH-S1, AH-S2 e AH-S3 armazenadas à temperatura ambiente por até 90 dias	155
Tabela 52	- Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EB-L e GB-L e AH-S3 armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ e $8,0\text{C} \pm 2,0^{\circ}\text{C}$	157
Tabela 53	- Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EB-P e GB-P e AH-S3 armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ e $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$	158
Tabela 54	- Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EB-S1 e GB-S1 e AH-S3 armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ e $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$	158
Tabela 55	- Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EB-S2 e GB-S2 e AH-S3 armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ e $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$	159
Tabela 56	- Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EB-S3 e GB-S3 e AH-S3 armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ e $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$	159
Tabela 57	- Resultados da avaliação da viscosidade das formulações GB-L, GB-P, GB-S1 e GB-S2, armazenadas em geladeira à temperatura de $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	161
Tabela 58	- Resultados da avaliação da viscosidade da formulação	162

	GB-S3, armazenada em geladeira à temperatura de $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	
Tabela 59	- Resultados da avaliação da viscosidade das formulações EB-L, EB-P, EB-S1 e EB-S2, armazenadas em câmara climática à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	164
Tabela 60	- Resultados da avaliação da viscosidade da formulação EB-S3, armazenadas em geladeira à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	165
Tabela 61	- Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EH-L e GH-L, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	167
Tabela 62	- Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EH-S1 e GH-S1, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	167
Tabela 63	- Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EH-S2 e GH-S2, armazenadas à temperatura de $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	168
Tabela 64	- Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EH-S3 e GH-S3, armazenadas à temperatura de $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	168
Tabela 65	- Resultados da avaliação da viscosidade das formulações EHL-, EH-S1 e EH-S2, armazenadas em câmara climática à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	170
Tabela 66	- Resultados da avaliação da viscosidade da formulação EH-S3, armazenadas em câmara climática à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	172
Tabela 67	- Resultados da avaliação da viscosidade das formulações GHL-, GH-S1 e GH-S2, armazenadas em geladeira à temperatura de $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	173
Tabela 68	- Resultados da avaliação da viscosidade da formulação GH-S3, armazenadas em geladeira à temperatura de $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	174
Tabela 69	- Resultados da análise do teor de hidroquinona nas formulações EH-L e EH-S1, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias e GH-L e GH-S1, armazenadas à temperatura de $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	175
Tabela 70	- Resultados da análise do teor de hidroquinona nas formulações EH-S2 e EH-S3, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias e GH-S2 e GH-S3, armazenadas à temperatura de $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por 28 dias	176
Tabela 71	- Decaimento do teor de hidroquinona após 28 dias	178
Tabela 72	- Resultados da pesquisa de opinião com farmacêuticos sobre a característica "aspecto" das bases pesquisadas	181

Tabela 73	- Resultados da pesquisa de opinião com farmacêuticos sobre a característica “espalhabilidade” das bases pesquisadas	182
Tabela 74	- Resultados da pesquisa de opinião com farmacêuticos sobre a característica “cerosidade” das bases pesquisadas	184
Tabela 75	- Resultados da pesquisa de opinião com farmacêuticos sobre a característica “oleosidade” das bases pesquisadas	185
Tabela 76	- Preços de componentes emulsionantes	186
Tabela 77	- Preços de componentes da fase oleosa/ silicone	187
Tabela 78	- Preços de componentes da fase aquosa	187
Tabela 79	- Preços de componentes do sistema conservante	187
Tabela 80	- Custo das bases utilizadas durante o estudo	188

LISTA DE ABREVIATURAS

A/O – Emulsão Água em Óleo
A/O/A – Emulsão Água em Óleo em Água
A/S – Emulsão Água em Silicone
BHT – Butilhidroxitolueno
cPs – Centipoise
cSt – Centistoke
CTFA – Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association
D4 – Octametilciclotetrasiloxano
D5 – Decametilciclopentasiloxano
DMSD – Dimetilsilanodiol
DP – Desvio Padrão
DPR – Desvio Padrão Relativo
EHL – Equilíbrio Hidrofílico-Lipofílico
EHL-3D - Equilíbrio Hidrofílico-Lipofílico Tridimensional
HCl – Ácido Clorídrico
HDQ - Hidroquinona
IFCC – International Federation of Societies of Cosmetic Chemists
kJ – Kilojoule
AMS – Alquilmetilsiloxanos
MeSi(OH)₂ – Dimetilsilanodiol
nm – nanômetro
NMF – Normal Moisturizing Factor –ou Fator Normal de Hidratação
O/A – Emulsão Óleo em Água
O/A/O – Emulsão Óleo em Água em Óleo
PCA-Na – Sal Sódico do Ácido Pirrolidona Carboxílico
PDMS – Polidimetilsiloxano
PEG – Polioxietilenoglicol
PPG - Polioxipropilenoglicol
r – Coeficiente de correlação de Pearson
rpm – Rotações por Minuto
S/A – Emulsão Silicone em Água
UV – Ultravioleta
λ – Comprimento de onda (nanômetros)
π – Constante pi = 3,14
μm – micrômetro

SUMÁRIO

	Página
1 - INTRODUÇÃO	35
1.1 – A Pele	35
1.1.1 – Estrutura da Pele	35
1.1.2 – A Pele Como Barreira	37
1.1.3 – Veiculando Substâncias na Pele	38
1.2 – Emulsões	41
1.2.1 – Conceito	41
1.2.2 – Tipos de Emulsões	42
1.2.3 – Formação da Emulsão	42
1.2.4 – Teorias do Emulsionamento	44
1.2.4.1 – Teoria da Tensão Superficial	45
1.2.4.2 – Teoria da Cunha Orientada	45
1.2.4.3 – Teoria do Filme Interfacial	47
1.2.5 – Agentes Emulsionantes	46
1.2.5.1 – Agentes Emulsionantes Aniônicos	47
1.2.5.2 – Agentes Emulsionantes Catiônicos	48
1.2.5.3 – Agentes Emulsionantes Não-Iônicos	48
1.2.6 – Equilíbrio Hidrofílico-Lipofílico	49
1.2.7 – Método de Preparo de Emulsões	50
1.3 - Silicones	52
1.3.1 – Conceito	52
1.3.2 – Histórico	53
1.3.3 – Obtenção	54
1.3.3.1 – Síntese de Cloro-Silanos	54
1.3.3.2 – Hidrólise dos Cloro-Silanos	55
1.3.3.3 – Polimerização e Policondensação	55

1.3.3.4 – Ligações Cruzadas	56
1.3.4 – Classes de Silicones	56
1.3.4.1 – Dimeticones	57
1.3.4.2 – Ciclometicones	58
1.3.4.3 – Dimeticonóis	59
1.3.4.4 – Dimeticone Copolióis	59
1.3.5 – Propriedades Físico-Químicas dos Silicones	60
1.3.6 – Silicones em Aplicações Cosméticas	63
1.3.7 – Emulsões de Silicone	64
1.3.8 – Aspectos Toxicológicos e Meio Ambiente	66
1.4 – Estabilidade de Emulsões	68
1.4.1 - Flocculação	69
1.4.2 – Cremeação	70
1.4.3 - Coalescência	72
1.5 – Testes de Estabilidade em Emulsões	72
1.5.1 – Fatores Influentes na Estabilidade de Emulsões	74
1.5.2 – Princípios dos Testes de Estabilidade	74
1.5.3 – Condições de Armazenamento	75
1.5.4 – Parâmetros na Avaliação da Estabilidade	75
1.6 – A Contribuição ao Estudo de Emulsões de Silicone	75
2 - OBJETIVOS	77
2.1 – Objetivos Gerais	77
2.2 – Objetivos Específicos	77
3 - MATERIAL E MÉTODOS	78
3.1 – Materiais	78
3.1.1 – Matérias-Primas	78
3.1.2 – Solventes	79
3.1.3 – Padrão de Análise	79

	30
3.1.4 – Equipamentos	79
3.2 – Métodos	81
3.2.1 – Caracterização das Matérias-Primas	81
3.2.1.1 – Matérias-Primas Doadas pela Farmácia Universitária da UFRJ	81
3.2.1.2 – Silicones	83
3.2.1.2.1 – Aspecto Macroscópico	84
3.2.1.2.2 – Determinação da Gravidade Específica	85
3.2.1.2.3 – Determinação da Viscosidade	85
3.2.1.2.4 – Determinação do Índice de Refração	86
3.2.1.2.5 – Determinação do Conteúdo Não-Volátil	86
3.2.2 – Preparo das Formulações	87
3.2.2.1 – Definição dos Componentes Utilizados	87
3.2.2.1.1 – Bases do Tipo Óleo e Água	87
3.2.2.1.1 – Componente Principal	87
3.2.2.1.1 – Componentes Secundários	88
3.2.2.1.2 – Bases do Tipo Silicone e Água	88
3.2.2.2.1 – Componente Principal	88
3.2.2.2.1 – Componentes Secundários	89
3.2.2.1.3 – Sistema Conservante das Formulações	89
3.2.2.1.4 – Hidroquinona	90
3.2.2.2 – Composição das Formulações Avaliadas	90
3.2.2.2.1 – Bases do Tipo Óleo e Água	90
3.2.2.2.2 – Bases do Tipo Silicone e Água	91
3.2.2.2.3 – Cremes de Hidroquinona do Tipo Óleo e Água	93
3.2.2.2.4 – Cremes de Hidroquinona do Tipo Silicone e Água	93
3.2.2.3 – Preparo de Bases do Tipo Óleo e Água	95
3.2.2.4 – Preparo de Bases do Tipo Silicone e Água	95

3.2.2.4.1 – Bases Preparadas com Agitação Mecânica	95
3.2.2.4.2 – Bases Preparadas com Agitação Manual	96
3.2.2.5 – Preparo de Creme do Tipo Óleo e Água Adicionado de Hidroquinona	97
3.2.2.6 – Preparo de Cremes do Tipo Silicone e Água Adicionados de Hidroquinona	97
3.2.2.6.1 – Cremes Preparados com Agitação Mecânica	97
3.2.2.6.2 – Creme Preparado com Agitação Manual	98
3.2.3 – Embalagem e Codificação das Amostras	99
3.2.3.1 – Embalagem	99
3.2.3.2 – Codificação das Amostras	100
3.2.4 – Microscopia Ótica	101
3.2.5 – Espalhabilidade	101
3.2.6 – Estudo de Estabilidade	104
3.2.6.1 – Teste de Prateleira	104
3.2.6.2 – Teste de Estabilidade Acelerada	104
3.2.6.3 – Parâmetros Testados	105
3.2.7 – Aspecto Macroscópico	105
3.2.8 – Viscosidade	106
3.2.9 – pH	106
3.2.10 – Centrifugação	107
3.2.11 – Doseamento da Hidroquinona	107
3.2.11.1 – Análise Quantitativa por Ultravioleta	107
3.2.11.1.1 – Preparo da Solução Padrão de Hidroquinona	107
3.2.11.1.2 – Preparo de Amostra de Creme para Análise	108
3.2.11.1.3 – Condições de Análise	109
3.2.11.2 – Revalidação da Metodologia de Análise	109
3.2.11.2.1 – Especificidade/ Seletividade	110
3.2.11.2.1.1 – Preparo de Amostra de Placebo para Análise	110

3.2.11.2.2 – Linearidade	111
3.2.11.2.2.1 – Preparo das Soluções Padrão de Hidroquinona	111
3.2.11.2.2.2 – Condições de Análise	112
3.2.11.2.3 – Precisão	112
3.2.11.2.3.1 – Preparo de Amostras de Creme de Hidroquinona com 100% da Concentração de Teste para Determinação da Precisão	113
3.2.11.2.4 – Exatidão	113
3.2.12 – Pesquisa de Opinião Sobre Características Sensoriais das Bases Desenvolvidas	114
3.2.12.1 – Critérios de Inclusão e Exclusão para Seleção do Público-Alvo	114
3.2.12.2 – Padronização da Aplicação da Pesquisa	115
4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	116
4.1 – Caracterização das Matérias-Primas	116
4.1.1 – Matérias-Primas Doadas pela Farmácia Universitária	116
4.1.1.1 - Butilhidroxitolueno	116
4.1.1.2 – Cloreto de Sódio	117
4.1.1.3 – EDTA Dissódico	117
4.1.1.4 – Estearato de Octila	118
4.1.1.5 - Glicerina	118
4.1.1.6 - Hidroquinona	119
4.1.1.7 - Imidazolidiniluréia	119
4.1.1.8 – Lanette® WB	120
4.1.1.9 – Metabissulfito de Sódio	120
4.1.1.10 - Metilparabeno	121
4.1.1.11 – Polawax® NF	121
4.1.1.12 – Propilparabeno	122
4.1.2 - Silicones	122

4.2. – Revalidação da Metodologia Analítica	124
4.2.1 – Especificidade/ Seletividade	125
4.2.2 – Linearidade	127
4.2.3 – Precisão	128
4.2.4 - Exatidão	129
4.3 – Desenvolvimento e Preparo das Formulações	131
4.4 – Microscopia Ótica	134
4.5 – Espalhabilidade	138
4.6 – Estudos de Estabilidade	142
4.6.1 – Teste de Prateleira	141
4.6.1.1 – Formulações sem Hidroquinona	141
4.6.1.1.1 – Aspecto, Centrifugação e pH	141
4.6.1.1.2 – Viscosidade	143
4.6.1.2 – Formulações com Hidroquinona	148
4.6.1.2.1 – Aspecto, Centrifugação e pH	148
4.6.1.2.2 – Viscosidade	151
4.6.1.2.3 – Teor de Hidroquinona	154
4.6.2 – Estabilidade Acelerada	157
4.6.2.1 – Formulações sem Hidroquinona	157
4.6.2.1.1 – Aspecto, Centrifugação e pH	157
4.6.2.1.2 – Viscosidade	160
4.6.2.2 – Formulações com Hidroquinona	166
4.6.2.2.1 – Aspecto, Centrifugação e pH	166
4.6.2.2.2 – Viscosidade	170
4.6.2.2.3 – Teor de Hidroquinona	175
4.7 – Pesquisa de Opinião	180
4.8 – Perspectivas no Uso de Emulsões de Silicone	186
5 - CONCLUSÕES	189

	34
6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	193
ANEXO I	198

1 - INTRODUÇÃO

1.1 – A Pele

1.1.1 – Estrutura da Pele

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 2 m² e seu peso representa cerca de 16% do peso corporal total, (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1985, KEDE e SABATOVICH, 2003).

Sua principal função é atuar como barreira protetora contra agressões externas, sejam elas de natureza química ou biológica, 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 e SABATOVICH, 2003).

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

A epiderme, de origem ectodérmica, consiste em um epitélio pavimentoso estratificado, cujas células tem grande capacidade de coesão, formando camadas celulares contínuas, que se dividem em sub-camadas 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 à camada basal, a partir da qual as células resultantes da divisão celular são empurradas para as camadas superiores, sofrendo modificações na sua estrutura tornando-se cada vez mais achatadas a medida que se aproximam da superfície, onde acabarão por descamar, completando um ciclo que leva em média quatro semanas, (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1985, KEDE e SABATOVICH, 2003).

A derme, situada logo abaixo da epiderme, tem origem mesodérmica e está subdividida nas porções papilar e reticular, formadas por tecido conjuntivo denso onde são encontradas fibras colágenas, fibras elásticas e substância amorfa, tudo produzido por fibroblastos.

Também na derme, são encontrados os anexos cutâneos, como pêlos, glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas, além de vasos, nervos e músculos eretores dos pêlos, (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1985, KEDE e 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 (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1985, KEDE e SABATOVICH, 2003). 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, (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1985).

A figura 1 apresenta uma representação esquemática bastante detalhada da estrutura da pele.

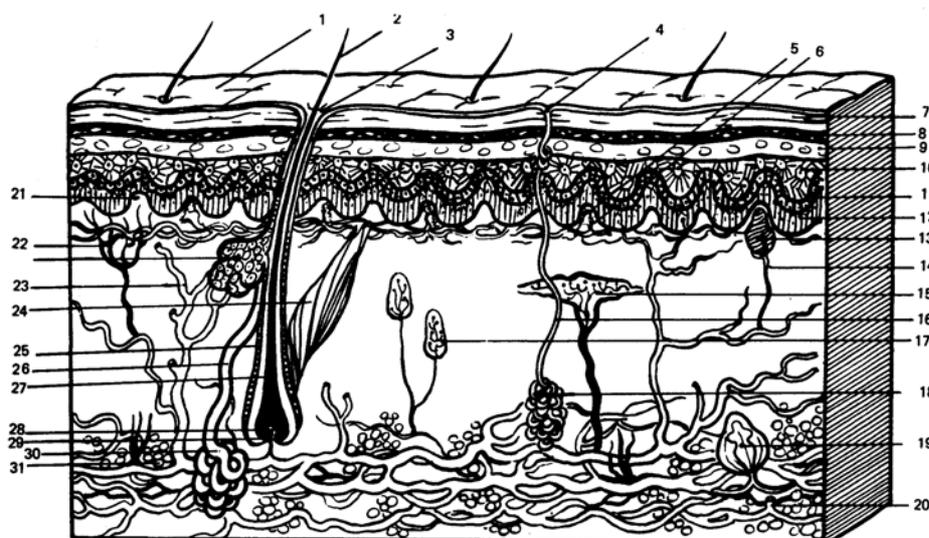


Figura 1 – Representação esquemática da estrutura da pele. 1-Superfície externa da pele, 2-Pêlo, 3-Poro pilo-sebáceo, 4-Poro sudoral, 5-Capilar arterial, 6-Capilar venoso, 7-Camada descamativa, 8-Camada córnea, 9-Camada lúcida, 10-Camada granulosa, 11- Camada espinhosa, 12-Camada basal, 13- Corpúsculo de Meissner (tato), 14-Fibra nervosa, 15-Corpúsculo de Ruffini (calor), 16-Conduto excretor de 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-Folículo piloso, 26-Conduto excretor de glândula sudorípara, 27-Pêlo, 28-Bulbo piloso, 29-Papila pilosa, 30-Glândula sudorípara, 31-Células adiposas. Fonte: GUERSCHANIK, 1978.

1.1.2 – A Pele Como Barreira

A pele é um órgão flexível e auto-regenerativo que funciona como barreira protetora à penetração de substâncias externas, prevenindo ainda a perda de água pelo organismo.

A hidratação da pele corresponde à capacidade de retenção de água pelo estrato córneo, estando em torno de 10% a 30% em uma pele normal hidratada. Quando o grau de hidratação do estrato córneo reduz-se a menos de 10%, a pele então está clinicamente desidratada.

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 tem 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 Moisturizing Factor*) composto por substâncias capazes de reter a água na pele, como aminoácidos, lactatos, PCA-Na e uréia, (KEDE e SABATOVICH, 2003).

1.1.3 – Veiculando Substâncias na Pele

A aplicação de substâncias sobre a pele com finalidade terapêutica remete aos impérios Babilônico-Assírio (2500-1500 a.C.) quando já se utilizavam de modo corrente pomadas como forma farmacêutica. Também os egípcios

faziam uso de gorduras animais como bases dermatológicas, (PRISTA *et al*, 1990).

Posteriormente, dada a hidrofobicidade dos excipientes gordurosos, foram combinados a esses, outros excipientes capazes de incrementar seu o poder de fixação de água e substâncias hidrofílicas, utilizando-se primeiramente a lanolina, (PRISTA *et al*, 1990).

Objetivando a veiculação tanto de substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas na mesma forma farmacêutica, surgiram as emulsões. Preparações de aspecto leitoso caracterizadas como um sistema disperso de duas fases imiscíveis.

As primeiras emulsões utilizadas foram preparadas por Grew, no século XVII utilizando amêndoas e água, e ainda óleos e água emulsionados com auxílio de gema de ovo.

Segundo Prista e colaboradores (1991), já no século XVIII, a *Quincy's Pharmacopeia* registrava 24 fórmulas de emulsões, enquanto French descrevia a preparação de emulsões utilizando além da gema de ovos, goma arábica, goma adraganta, xaropes, mel e mucilagens como emulsionantes.

A partir do século XIX surge um renovado interesse pelas emulsões, com a apresentação por Forbes, dos principais métodos de preparação de emulsões.

Ao longo do século XX o uso de emulsões teve grande crescimento não apenas pelo estudo das teorias de formação e aumento da estabilidade das emulsões, como pelo desenvolvimento de numerosos agentes emulsionantes, (PRISTA *et al*, 1991).

Atualmente, os produtos destinados a promover a hidratação da pele, bem como a veiculação de substâncias são emulsões, onde a fase oleosa promove sua oclusão e emoliência, incorporando ainda componentes lipofílicos,

enquanto a fase aquosa incorpora componentes hidrofílicos, (KEDE e SABATOVICH, 2003).

Embora a permeabilidade da pele íntegra a agentes externos seja em geral muito baixa, as glândulas sudoríparas, as glândulas sebáceas e os pêlos 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).

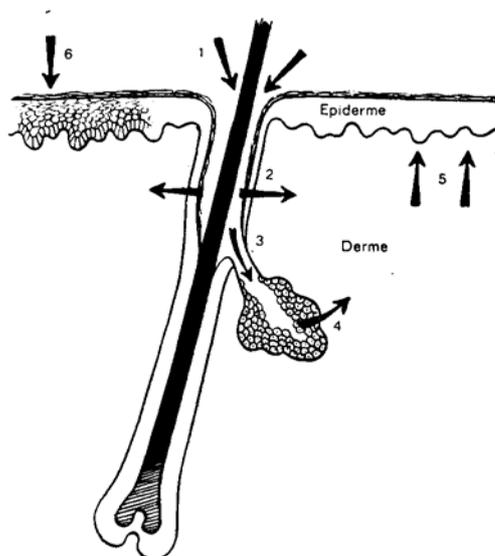


Figura 2 – Representação esquemática da penetração de substâncias através da camada córnea e dos canais formados pelos anexos cutâneos. 1-Canal do pêlo, 2-Canal excretor de sebo, 3-Colo da glândula sebácea, 4-Glândula sebácea, 5-Passagem transepidérmica, 6-Passagem transepidérmica.

Fonte: PRISTA e colaboradores, 1991.

De um modo geral, a penetração de uma substância através da pele está relacionada a 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, como óleos animais e vegetais.

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*, 1991).

1.2 – Emulsões

1.2.1 – Conceito

Emulsões são sistemas dispersos contendo pelo menos duas fases líquidas imiscíveis entre si, geralmente uma fase oleosa e outra fase aquosa onde uma das fases está totalmente dispersa como gotículas na outra fase, (GENNARO *et al*, 2004). A fase que está dispersa é denominada fase dispersa, ou fase interna ou fase descontínua, enquanto a fase na qual o líquido está disperso é denominada fase dispersante, fase externa ou fase contínua, (ANSEL *et al*, 2007). A dispersão das fases uma na outra forma um sistema que é termodinamicamente instável, tendendo a separar-se uma vez cessada a força aplicada para obter a dispersão, motivo pelo qual há sempre uma terceira fase denominada fase emulsionante, adicionada ao sistema a fim de minimizar tendência à separação das fases, estabilizando o sistema, (GENNARO *et al*, 2004).

1.2.2 – Tipos de Emulsões

Uma emulsão em que a fase dispersa corresponde a fase oleosa, enquanto a fase dispersante constitui a fase aquosa é classificada como uma emulsão do tipo óleo em água ou O/A.

Uma emulsão em que a fase dispersa corresponde a fase aquosa, enquanto a fase dispersante constitui a fase oleosa é classificada como uma emulsão do tipo água em óleo ou A/O, (GENNARO *et al*, 2004).

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

1.2.3 – Formação de Uma Emulsão

Na interface de duas fases líquidas imiscíveis, moléculas da fase aquosa são ao mesmo tempo atraídas pela fase aquosa e repelidas pela fase oleosa e vice-versa, (LACHMAN *et al*, 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.

(Figura 3). Dependendo ainda da quantidade de energia fornecida, gotículas maiores são também deformadas em pequenos filamentos que vão produzir gotículas ainda menores, (GENNARO *et al*, 2004).

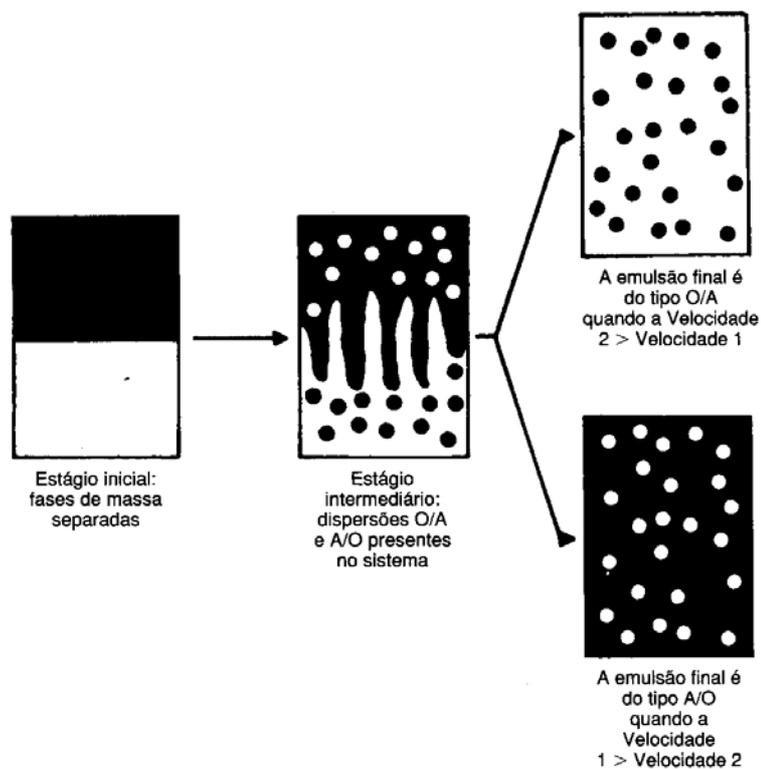


Figura 3 – Representação gráfica de conturbação na interface das fases formando digitações ou filamentos que passam por dentro de ambas as fases, produzindo gotículas. Fonte: BARBOSA e MINETOMA, 2001

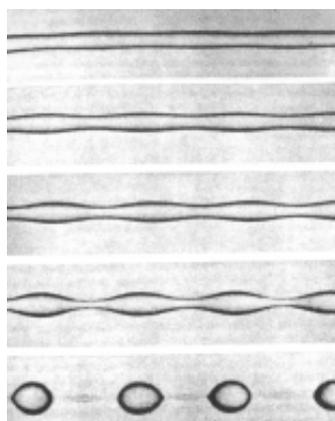


Figura 4 – Micrografia mostrando digitações ou filamentos instáveis, que assumem o formato de gotas, tornando-se esféricas. Fonte: PICIRILI, 2005.

Todos os líquidos tendem a assumir a forma que produz a menor área interfacial exposta, que corresponde a uma esfera, e por isso a tendência à formação de gotículas esféricas, que por sua vez, apresentam forças internas que resistem a distorção da esfera.

Como na dispersão de duas fases imiscíveis, há um grande aumento na área de contato interfacial, a quantidade de energia fornecida para obtenção da dispersão traduz-se por elevação da energia livre de superfície deixando o sistema termodinamicamente instável, (ANSEL *et al*, 2007).

A reunião de duas ou mais gotas produz uma gota maior cuja área superficial é menor que a soma das áreas superficiais das gotículas anteriores, com a conseqüente redução da energia livre de superfície. Daí a tendência, das gotículas reunirem-se em gotículas cada vez maiores, após cessado o fornecimento de energia que mantém a fase dispersa na forma de gotículas, até que aconteça a separação total das fases,(ANSEL *et al*, 2007).

A adição de um agente emulsionante capaz de reduzir a tensão interfacial das gotículas, pode reduzir a coalescência das gotículas a níveis insignificantes, reduzindo a instabilidade termodinâmica das emulsões que podem permanecer estáveis por longos períodos, (GENNARO *et al*, 2004).

1.2.4 – Teorias do Emulsionamento

Embora várias sejam as teorias propostas para explicar o mecanismo pelo qual os emulsionantes são capazes de estabilizar uma emulsão, três são as principais teorias aceitas: Teoria da Tensão Superficial, Teoria da Cunha Orientada e Teoria do Filme Interfacial. Apesar disso, é pouco provável que

uma única delas, por si só, seja capaz de explicar a maneira como os diversos tipos de emulsionantes promovem a estabilização das emulsões, (ANSEL *et al*, 2007).

1.2.4.1 – Teoria da Tensão Superficial

A Teoria da Tensão Superficial propõe que os emulsionantes provocam a diminuição da tensão interfacial entre as fases aquosa e oleosa, reduzindo assim as forças de repulsão entre as moléculas das fases aquosa e oleosa, e também as forças de atração das próprias moléculas em cada fase, facilitando a formação das gotículas, (ANSEL *et al*, 2007).

1.2.4.2 – Teoria da Cunha Orientada

A Teoria da Cunha Orientada propõe que os emulsionantes orientam-se na superfície e no interior de cada fase conforme as propriedades químicas da molécula emulsionante.

Como o emulsionante é uma substância que possui na mesma molécula uma porção hidrofílica e outra porção lipofílica, será sempre preferencialmente solúvel em uma das fases, penetrando com maior profundidade na fase pela qual tem maior afinidade do que na outra fase.

Dependendo da forma, do tamanho da molécula e de suas características de solubilidade, o emulsionante formará uma estrutura com arranjo em cunha,

que circunda as gotículas da fase dispersa estabilizando a emulsão, (ANSEL *et al*, 2007).

O tipo de emulsão formada dependerá da configuração geométrica e das características químicas do emulsionante. Emulsionantes cuja porção hidrofílica seja maior que a porção lipofílica, penetrarão mais profundamente na fase aquosa que se curvará envolvendo a fase oleosa, formando uma emulsão O/A. Emulsionantes cuja porção lipofílica é maior que a porção hidrofílica, penetrarão mais profundamente na fase oleosa que se curvará envolvendo a fase aquosa, formando uma emulsão A/O, (PRISTA *et al*, 1990).

1.2.4.3 – Teoria do Filme Interfacial

A Teoria do Filme Interfacial propõe que o emulsionante posiciona-se na interface entre o óleo e a água, formando um filme adsorvido na superfície das gotículas, evitando assim o contato entre elas, (ANSEL *et al*, 2007).

As moléculas do emulsionante formam uma camada monomolecular ao redor da gotícula, resultando em uma estrutura de empacotamento apertado que confere rigidez ao filme interfacial. Quando o emulsionante utilizado apresenta característica iônica, o filme interfacial dá origem a gotículas carregadas que se repelem mutuamente, (LACHMAN *et al*, 2001, GENNARO *et al*, 2004).

1.2.5 – Agentes Emulsionantes

A qualidade e a estabilidade de uma emulsão dependem em grande parte da escolha do agente emulsionante, (PRISTA *et al*, 1990).

Agentes emulsionantes devem ser obrigatoriamente substâncias de caráter anfifílico, apresentando na mesma molécula um porção hidrofílica polar e outra porção lipofílica apolar, de tal modo que haja um certo equilíbrio entre as suas porções hidrofílica e lipofílica tornando a molécula capaz de ligar-se tanto à fase aquosa quanto à fase oleosa para formar e estabilizar a emulsão.

Numerosas substâncias tanto de origem natural quanto de origem sintética apresentam tais características.

Dentre as de origem natural podemos citar as gomas, proteínas, alginatos, pectinas, gelose, saponinas, esteróis e lecitinas.

Dentre as de origem sintética, que são as atualmente mais utilizadas, há uma grande variedade de substâncias classificadas em três grandes grupos: aniônicas, catiônicas e não-iônicas, (BARATA, 1995).

1.2.5.1 – Agentes Emulsionantes Aniônicos

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, (PRISTA *et al*, 1990).

1.2.5.2 – Agentes Emulsionantes Catiônicos

Grupo formado 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, (PRISTA *et al*, 1990).

1.2.5.3 – Agentes Emulsionantes Não-Iônicos

Grupo formado 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: 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.

Os copolímeros de polioxietileno/ polioxipropileno 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).

1.2.6 – Equilíbrio Hidrofílico-Lipofílico

A adsorção da molécula do emulsionante à superfície das fases aquosa e oleosa formando o filme interfacial é dependente da presença simultânea de grupos hidrofílicos e lipofílicos na molécula.

O equilíbrio entre a hidrofília e lipofília na molécula, por sua vez, deve ser suficientemente adequado para evitar que o emulsionante se solubilize completamente em apenas uma das fases do sistema inviabilizando assim a formação do filme interfacial e conseqüentemente a estabilização da emulsão.

Como na prática, dificilmente uma molécula apresenta características hidrofílicas e lipofílicas perfeitamente equilibradas, uma vez que diferentes substâncias sempre apresentarão maior afinidade por uma ou outra fase, se a diferença de afinidade não for muito acentuada, não haverá problemas quanto à formação do filme interfacial.

O conceito de equilíbrio hidrofílico-lipofílico (EHL) foi introduzido por Griffin em 1948, quando ele classificou as propriedades hidrofílicas-lipofílicas dos emulsionantes segundo uma escala numérica de 1 a 50, onde o valor de EHL aumenta conforme a hidrofília da substância.

Substâncias de EHL muito baixo, ou menor que 3, são acentuadamente lipofílicas, apresentando apenas propriedades antiespumantes. Substâncias de EHL entre 3 e 9 já apresentam propriedades emulsificantes dando origem a emulsões do tipo A/O. Substâncias de EHL entre 8 e 16 já começam a apresentar características hidrofílicas dando origem a emulsões do tipo O/A. Substâncias de EHL acima de 16 já apresentam características acentuadamente hidrofílicas passando a atuar como solubilizantes, (PRISTA *et al*, 1990).

Do mesmo modo que as substâncias emulsionantes, também são atribuídos valores de EHL aos óleos e substâncias oleosas. Por conseqüência, para cada emulsão pode-se atribuir um valor particular de EHL, que é dependente da sua composição e do tipo de emulsão formada: O/A ou A/O, e serve para orientar a escolha do emulsionante a ser utilizado.

O emulsionante escolhido deve possuir EHL igual ou o mais próximo possível da fase oleosa, podendo-se fazer a combinação de dois ou mais emulsionantes diferentes de modo a obter-se um EHL resultante semelhante ao da fase oleosa, (ANSEL *et al*, 2007).

Assim, a escolha do emulsionante ou mistura de emulsionantes mais apropriada bem como a concentração a ser utilizada que até então precisava ser feita pelo método tentativa-erro até que fosse obtido o resultado desejado, passou a ser feito de forma mais racional, a partir da classificação de Griffin, (PRISTA *et al*, 1990).

1.2.7 – Método de Preparo de Emulsões

A preparação de uma emulsão exige o fornecimento de uma certa quantidade de energia que deve ser suficiente para vencer a resistência das fases ao fluxo e a seguir promover a conturbação na interface das fases como descrito em 1.2.3, levando a formação das gotículas dispersas, (GENNARO *et al*, 2004).

Os métodos manuais são o modo mais simples para o preparo de uma emulsão, podendo consistir desde a simples agitação das fases aquosa e oleosa adicionadas do emulsionante, acondicionados em um frasco, conhecido

por Método do Frasco ou Método de Forbes, até o preparo da emulsão utilizando gral e pistilo, conforme métodos conhecidos como Método Continental ou da Goma Seca e Método Inglês ou da Goma Úmida, (PRISTA *et al*, 1990, ANSEL *et al*, 2007).

Apesar dos métodos manuais serem simples e baratos, em geral só tem aplicação no preparo de emulsões em pequena escala, e ainda normalmente produzem tamanho final de gotículas consideravelmente maior que o obtido com a utilização de métodos mecanizados, (GENNARO *et al*, 2004).

Os métodos mecanizados podem ser realizados utilizando diferentes tipos de equipamentos: misturador mecânico, misturador mecânico de alta velocidade, homogenizador mecânico, moinho coloidal, ultrassom, dentre outros, (ANSEL *et al*, 2007).

A escolha do equipamento mais adequado depende da intensidade do cisalhamento necessário para produzir o tamanho de gotícula apropriado, além do volume e da viscosidade da emulsão preparada, (AULTON, 2005).

Formulações contendo emulsionantes podem ser preparados por aquecimento das fases aquosa e oleosa separadamente a 70 ou 75°C, especialmente quando componentes sólidos à temperatura ambiente estão presentes na fase oleosa, (GENNARO *et al*, 2004). A fase aquosa, por sua vez, deverá estar à mesma temperatura da fase oleosa a fim de evitar a solidificação prematura de algum componente da fase oleosa no momento da reunião das fases. O aquecimento das fases tem a vantagem de reduzir a viscosidade do sistema facilitando a transmissão da força de cisalhamento ao produto.

A fase dispersa normalmente é adicionada à fase contínua no estágio inicial da mistura. Algumas emulsões podem contudo, ser preparadas pela técnica da

inversão de fases, onde a fase que constituirá a fase dispersante é lentamente adicionada sobre a fase que será a fase dispersa, formando inicialmente uma dispersão do tipo fase dispersante/ fase dispersa. A medida em que a fase que constituirá a fase dispersante continua sendo adicionada ocorre então a inversão da emulsão, produzindo uma emulsão com tamanho médio de gotículas muito pequeno, (AULTON, 2005).

Embora a agitação mecânica tenha o inconveniente de promover a incorporação de ar na emulsão, a elevada energia cinética das moléculas do emulsionante na interface óleo/água faz com que seja necessária a manutenção de agitação contínua até o resfriamento a fim de evitar a desmulsificação, (PRISTA, *et al*, 1990, AULTON, 2005).

1.3 - Silicones

1.3.1 – Conceito

Silicones são polímeros sintéticos de fórmula genérica R_2SiO , onde átomos de silício encontram-se ligados a átomos de oxigênio formando cadeias de siloxano.

Nas cadeias de siloxano, os átomos de silício, estão normalmente ligados a dois outros grupos, onde a ocorrência mais comum é a ligação a grupos metila, formando, neste caso os polidimetilsiloxanos (PDMS). (Figura 5). Vários tipos de substituintes podem ainda estar ligados aos átomos de silício, como grupos fenila, vinila, trifluorpropila, dentre outros, formando assim as diferentes classes de silicones, (COLAS, 1990, DIAS *et al*, 2004).

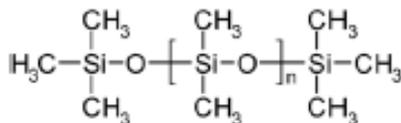


Figura 5 – Estrutura do polidimetilsiloxano, onde n representa o número de unidades monoméricas (SOMASUNDARAN *et al*, 2006)

1.3.2 – Histórico

A descoberta do átomo de silício por Berzelius em 1824, seguido da síntese dos primeiros compostos orgânicos de Silício por Friedel e Craft em 1863, precederam o achado de Landerburg, que em 1871 observou que na presença de ácido diluído, dietildietoxi-silano levava à formação de um óleo que decompõe-se apenas em temperaturas muito elevadas, (COLAS, 1990, DIAS *et al*, 2004).

Em 1901, Kipping descreveu novos compostos de fórmula genérica R_2SiO , que por analogia a cetonas denominou Silicones, identificando a seguir estruturas poliméricas correspondentes aos PDMS.

A indústria adotou então o nome silicone, e tais substâncias tornaram-se produtos comerciais a partir da década de 1940, quando Hyde, da Dow Corning demonstrou a grande estabilidade térmica e resistência elétrica destas substâncias, (COLAS, 1990, DIAS *et al*, 2004).

Em 1946, Eugene Rochow, da General Electric descobriu um processo direto de preparo de silicone a partir de silício elementar e cloreto de metila, que corresponde ao processo industrial ainda hoje utilizado, chamado Processo Rochow, (O'LENICK, 2003).

1.3.3 – Obtenção de Silicones

Os silicones são obtidos a partir de um processo sintético direto, ou Processo Rochow, dividido em três etapas: síntese dos cloro-silanos, hidrólise dos cloro-silanos e polimerização/ policondensação.

1.3.3.1 - Síntese dos Cloro-Silanos

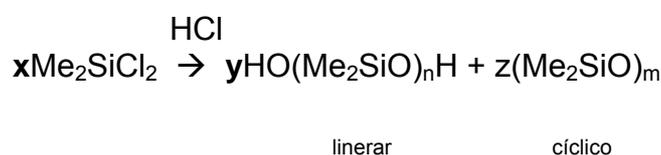
Os cloro-silanos são compostos obtidos a partir da reação de silício elementar com cloreto de metila, a temperaturas entre 250 e 350°C e pressões de 1 a 5 bar, da qual obtem-se uma mistura de diferentes silanos, sendo o dimetildicloro-silano o composto mais abundante. Os silanos obtidos são separados por destilação, sendo o dimetildicloro-silano o composto utilizado como monômero para o preparo dos PDMS, (COLAS, 1990, DIAS *et al*, 2004).

Tabela 1 – Cloro-silanos obtidos da reação de silício e cloreto de metila (DIAS, 2004)

Reação	Cloro-Silanos	Rendimento	Ponto de Ebulição
$x\text{Si} + y\text{CH}_3\text{Cl} \rightarrow$	Me_2SiCl_2	> 50%	70,0° C
	MeSiCl_3	10-30%	66,4° C
	Me_3SiCl	< 10%	57,9° C
	MeHSiCl_2	< 5%	41,0° C
	Outros Cloro-Silanos	5%	-

1.3.3.2 - Hidrólise dos Cloro-Silanos

A hidrólise ácida do dimetildicloro-silano na presença de excesso de água, (Figura 6), numa reação heterogênea e exotérmica, gera um di-silanol, o $\text{Me}_2\text{Si}(\text{OH})_2$, que se condensa com o HCl, que atua como catalisador, produzindo uma mistura de silicones lineares e cíclicos, cuja composição e proporção varia conforme as condições de reação, (COLAS, 1990, O'LENICK, 2003, DIAS *et al*, 2004).



onde $n= 20-50$ e $m= 3,4,5$ (principalmente 4)

Figura 6 – Hidrólise de cloro-silanos

1.3.3.3 - Polimerização e Policondensação

Os oligômeros obtidos a partir da hidrólise do dimetildiclorosilano apresentam em geral, cadeias muito curtas para a maioria das aplicações, precisando ser condensadas com vistas à obtenção de macromoléculas de comprimento adequado, (COLAS, 1990).

Os compostos cíclicos obtidos sofrem então reações catalisadas de abertura, seguido de polimerização, para formar cadeias lineares.

Os compostos lineares, por sua vez, sofrem reações de condensação intermolecular dos terminais Si-OH para produzir cadeias mais longas, (COLAS, 1990, DIAS *et al*, 2004).

1.3.3.4 – Ligações Cruzadas

De um modo geral, a viscosidade dos silicones está diretamente relacionada com o seu grau de polimerização, isto é, com o tamanho da cadeia polimérica., (O'LENICK, 2003).

Uma outra forma de modificar a viscosidade dos silicones sem aumentar o grau de polimerização, é transformar os polímeros de silicone em uma rede tridimensional, por meio da introdução de ligações cruzadas entre as cadeias adjacentes, originando assim elastômeros e resinas de silicone. (COLAS, 1990, DIAS *et al*, 2004)

As ligações cruzadas podem ser introduzidas de várias maneiras diferentes, como por formação a partir de radicais ou por condensação, mas a densidade de ligações cruzadas é que irá determinar as propriedades do produto final, (O'LENICK, 2003).

1.3.4 – Classes de Silicones

Os silicones mais simples são aqueles obtidos a partir da hidrólise de cloro-silanos, produzindo compostos lineares que formam as classes dos dimeticones e dimeticonóis, compostos cíclicos formam a classe dos ciclometicones.

1.3.4.1 – Dimeticones

Genericamente denominados como “óleo de silicone”, “fluido de silicone” ou “polidimetilsiloxano”, os dimeticones são polímeros de cadeia linear, onde o substituinte ligado ao átomo de silício é a metila, com o número de unidades monoméricas (n), podendo variar até milhares de unidades, (Tabela 2). A viscosidade dos PDMS varia em função da variação no número de unidades monoméricas,(O’LENICK, 2003).

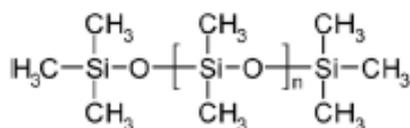


Figura 7 – Estrutura do polidimetilsiloxano, onde n representa o número de unidades monoméricas (SOMASUNDARAN *et al*, 2006)

Tabela 2 – Valores de viscosidade dos PDMS baseados no valor aproximado de \bar{n} (O’LENICK, 2003)

Valor Aproximado de \bar{n}	Peso Molar Aproximado	Viscosidade a 25°C (cSt)
9	800	5
53	3.780	50
85	6.000	100
127	9.430	200
185	13.650	350
230	17.350	500
375	28.000	1.000
910	67.700	10.000
1570	116.500	60.000
1875	139.050	100.000

1.3.4.2 – Ciclometicones

Os ciclometicones são assim denominados por serem polímeros de cadeia cíclica, onde o substituinte ligado ao átomo de silício é a metila, com o número de unidades monoméricas (n), variando bem menos do que nos cimeticones.

Os ciclometicones são genericamente chamados de “Silicones Voláteis”, dada a volatilidade dos ciclometicones com número de unidades monoméricas (n), entre 3 e 6, ainda que nem todos os ciclometicones apresentem esta propriedade, (O’LENICK, 2003).

Os ciclometicones mais comuns são o octametilciclotetrasiloxano, (Figura 8), mais comumente chamado de “Tetrâmero” ou “D4” e o decameticiclopentasiloxano, (Figura 9), mais comumente chamado de “Pentâmero” ou “D5”, (DOW CORNING_a, O’LENICK, 2003).

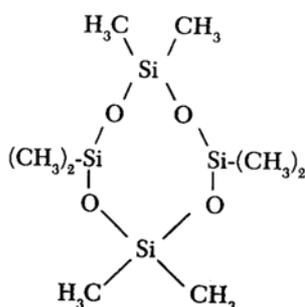


Figura 8 – octametilciclotetrasiloxano ou “Tetrâmero” ou “D4”

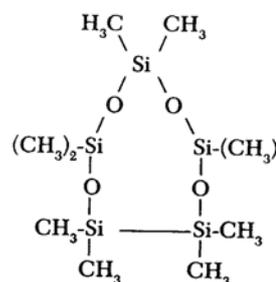


Figura 9 – decameticiclopentasiloxano, ou “Pentâmero” ou “D5”

1.3.4.3 – Dimeticonóis

São dimeticones contendo grupos silanois – Si-OH -, que podem sofrer reações orgânicas dando origem a diversas outras classes de silicones, (O'LENICK, 2003).

1.3.4.4 – Dimeticone Copolióis

Também conhecidos por “silicone glicol”, “silicone poliéter” e “silicone surfactante”, são silicones polioxilalquilênicos contendo grupos polioxietilênicos e polioxipropilênicos, que tornam esses compostos de silicone solúveis em água e substâncias hidrofóbicas, respectivamente, (O'LENICK, 2003).

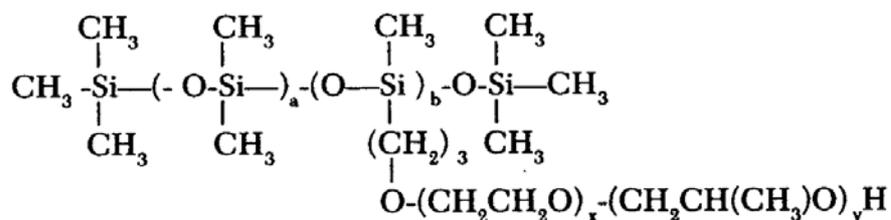


Figura 10 – Estrutura geral de um dimeticone copoliol

A modificação nos grupos substituintes ligados aos átomos de silício, assim como a adição de novos grupos aos substituintes, vão formar várias outras classes de silicones como: dimeticones copoliol, silicones aminofuncionais, feniltrimeticones, organosilicones, dentre outros.

Ainda, a formação de ligações cruzadas entre as cadeias adjacentes da molécula de silicone, vai originar outra classe conhecida como resinas e elastômeros de silicone, (Figura 11).

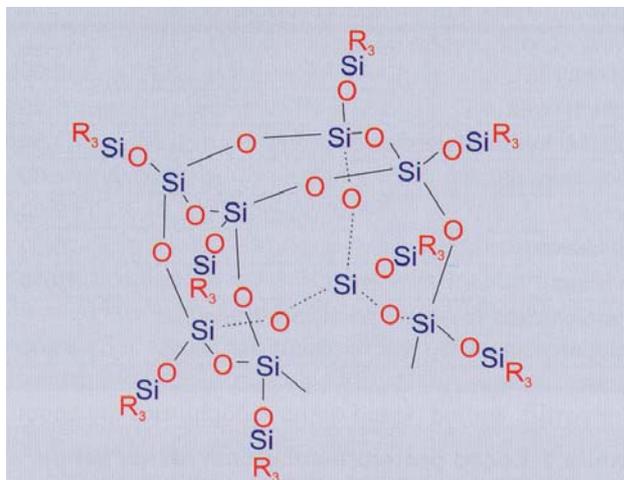


Figura 11 – Representação esquemática de uma resina de silicone (SCHLOSSER e FRY, 2004)

1.3.5 – Propriedades Físico-Químicas dos Silicones

Silicones são compostos únicos tanto em termos de suas propriedades físico-químicas quanto de sua larga faixa de aplicações, (O'LENICK, 2003).

Poucas são as semelhanças encontradas entre as ligações Si-X nos silicones e as ligações C-X nos compostos orgânicos.

As ligações entre o silício e qualquer outro elemento são sempre mais longas que as ligações entre carbono e o mesmo elemento.

A menor eletronegatividade do silício (1,8), quando comparada à eletronegatividade do carbono (2,5), traduz-se por uma ligação Si-O muito polarizada e com grande energia de ligação: 452 kJ/mol, quando comparada

com a energia de ligação de Si-C, que é de 318 kJ/mol, o que fornece uma explicação parcial para a estabilidade dos silicones.

O caráter fortemente polar das ligações Si-O deveria conduzir a fortes interações intermoleculares, não fosse o fato dos grupos metila ligados ao átomo de silício protegerem a cadeia principal. A cadeia de siloxano adota normalmente uma configuração que expõe ao máximo os grupos metila para o exterior, formando barreiras hidrofóbicas protetoras.

Além disso, átomos de silício não formam ligações duplas ou triplas estáveis do tipo sp^2 ou sp , com outros elementos, permitindo que haja rotação da ligação entre o átomo de Silício e o outro átomo ao qual está ligado.

Assim, enquanto a energia de rotação de uma ligação CH_2-CH_2 no polietileno chega a 13,8 kJ/mol, é de apenas 3,3 kJ/mol quando envolve uma ligação MeSi-O, conferindo maior flexibilidade à molécula, que pode adotar muitas configurações, (DIAS *et al*, 2004, SOMASUNDARAN *et al*, 2006).

A despolimerização da cadeia do siloxano só acontece por ataque de ácidos e bases fortes, o que resulta em grande estabilidade à oxidação ou degradação térmica, (COLAS, 1997).

Todos os silicones, exceto as ceras de silicone, são líquidas à temperatura ambiente, e sua viscosidade é mais dependente do seu grau de polimerização do que da faixa de temperatura, (COLAS, 1990, SENÉ *et al*, 2002).

Polidimetilsiloxanos possuem baixa tensão superficial, sendo capazes de molhar a maioria das superfícies, e por terem os grupos metila orientados para o exterior, a cadeia principal polar liga-se a superfícies polares formando um filme que funciona como película hidro-repelente, além de apresentar uma

excelente performance como agentes redutores da tensão superficial, (DIAS *et al*, 2004, SOMASUNDARAN *et al*, 2006).

Embora sejam capazes de formar um filme protetor e hidro-repelente, os PDMS não são oclusivos, sendo permeáveis a gases como o oxigênio e o nitrogênio, e ainda ao vapor d'água. (VAN REETH *et al*, 1998)

A permeabilidade dos PDMS a gases e ao vapor d'água está relacionada com a geometria da molécula, que além de apresentar comprimento de ligação Si-O maior que C-O, conforme já anteriormente referido, apresenta ainda ângulo de ligação Si-O (130°), maior que C-O (111°), tornando a molécula mais plana, o que facilita a permeação por gases e vapor d'água, (ARRUDA, 2004).

Tal característica proporciona o desenvolvimento de produtos onde os silicões formam filmes protetores não-oclusivos, uma propriedade bastante desejável no caso de cremes do tipo barreira como os utilizados para as mãos.

Em outros casos, onde além da propriedade de barreira, a oclusividade também é desejável, podem ser utilizados silicões organo-modificados do tipo alquilmetilsiloxanos (AMS), onde a introdução de cadeias graxas pode produzir silicões com propriedades otimizadas para o tipo de proteção requerida, com aumento da oclusividade, ajudando na hidratação da pele, e também aumento do grau de resíduo que deixa sobre a pele, (VAN REETH *et al*, 1998, SOMASUNDARAN *et al*, 2006).

Alguns AMS são consideravelmente mais oclusivos que o óleo mineral, ainda que sejam menos oclusivos que a vaselina sólida, (DiSAPIO, 1993).

1.3.6 – Silicones em Aplicações Cosméticas

O uso de silicones em aplicações cosméticas foi introduzido nos anos de 1950, e desde então tem encontrado larga aplicação por suas características estéticas e benefícios seguros. na produção de emulsões, loções cremosas, géis, *sprays* e *sticks* , (LeGROW *et al*, 1992, SENÉ *et al*, 2002).

O primeiro produto cosmético contendo silicone foi lançado em 1952: um creme para as mãos contendo silicone fluido 200 cSt para formar uma barreira protetora. A seguir vieram alisantes capilares (1953), protetores solares e *spray* modelador de cabelos (1954), *spray* antiperspirante (1970), *stick* antiperspirante (1975), shampoo condicionador 2 em 1 (1979) entre outros, (DONOLATO, 2000).

Atualmente, no competitivo mercado de produtos para cuidados pessoais, é preciso esforçar-se para que as características dos produtos desenvolvidos vão de encontro às necessidades dos consumidores por produtos que combinam performance com estética. Consumidores hoje, selecionam produtos para cuidado com a pele, baseando-se em uma experiência mais completa que envolve não apenas o sensorial, como textura, aparência e sensação na pele, mas também características particulares como cultura, idade, tipo de pele, gênero e clima, tudo isso devendo resultar em uma sensação de bem-estar.

Silicones vêm sendo usados para criar diferentes efeitos de textura e aparência nos produtos cosméticos, resultando em múltiplos tipos de perfil de sensações na pele, (XI *et al*, 2003).

Assim, emulsões de silicone têm sido cada vez mais usadas em produtos para cuidados pessoais na forma de antiperspirantes, cremes e loções para

pele e proteção solar, com excelente espalhabilidade, formação de filme, brilho, toque seco e ausência de pegajosidade.

Os silicones cíclicos voláteis facilitam a aplicação e reduzem a pegajosidade do produto, evaporando sem provocar ardência, enquanto silicones não voláteis têm sido usualmente adicionados às formulações para promover um efeito residual seco, formando um filme não pegajoso, (SOMASUNDARAN *et al*, 2006).

1.3.7 – Emulsões de Silicone

Emulsões de silicone contendo tipicamente água, fluidos de silicone e emulsionantes vem sendo cada vez mais utilizadas na preparação de produtos para cuidados pessoais.

Considerando a incompatibilidade dos silicones com a água, a escolha do emulsionante utilizado para reduzir a tensão interfacial e estabilizar a emulsão é de grande importância.

A escolha do emulsionante é normalmente baseada na presença de grupos hidrofílicos e lipofílicos na sua molécula, o que é convenientemente representado pela escala proposta por Griffin que correlaciona o balanço hidrofílico-lipofílico.

A utilização do conceito de EHL para escolha do emulsionante é apropriada para compostos orgânicos convencionais, mas resulta em valores imprecisos para silicones ou misturas de silicones e emulsionantes orgânicos.

Por suas características híbridas orgânica/ inorgânica, os silicones nunca se ajustam perfeitamente às categorias convencionais de hidroflicidade e

lipofilicidade. Além disso, muitos compostos novos de silicone apresentam diferentes graus de solubilidade em água, óleo e silicone para a mesma molécula, resultando em dificuldades de adaptação ao conceito convencional de EHL, e portanto de previsão do seu comportamento nas emulsões.

Tais dificuldades levaram ao desenvolvimento por O'Lenick, do conceito de EHL Tridimensional ou EHL-3D como uma extensão ao conceito original de EHL proposto por Griffin, (O'LENICK, 2003, SOMASUNDARAN *et al*, 2006).

O conceito de EHL-3D relaciona a contribuição dos três componentes inseridos na molécula, tornando-a solúvel tanto em silicone quanto em óleo e água.

O conceito de EHL-3D representa a escala de EHL por coordenadas de três componentes, ao invés de apenas dois componentes como na escala de EHL convencional que relaciona apenas 2 componentes, permitindo o cálculo dos componentes do sistema da seguinte forma:

$$X = 20 \cdot M_H / M \quad Y = 20 \cdot M_L / M \quad Z = 20 - X - Y$$

onde:

X – Porção hidrofílica

Y – Porção lipofílica

Z – Porção silofílica

M_H – Peso molar da porção hidrofílica

M_L – Peso molar da porção lipofílica

M – Peso molar total

O sucesso das emulsões de silicone está relacionado às características especiais dos silicones emulsionantes, especialmente à alta flexibilidade da

cadeia principal dos silicones, que são muito longas e planas, tornando possível a obtenção de uma orientação ótima na interface dos componentes da emulsão., (O'LENICK e PARKINSON, 1996, 1997, O'LENICK, 2003, SOMASUNDARAN *et al*, 2006).

A eficiência dos silicones emulsionantes também está relacionada à ausência de impedimento estérico na estrutura do siloxano, onde grupos metila e poliéter têm rotação livre permitindo a aplicação de suas propriedades funcionais de modo bastante efetivo, (KASPRZAK, 2001).

Silicones emulsionantes podem apresentar um ou mais grupos funcionais hidrofílicos e hidrofóbicos, e por sua natureza polimérica podem interagir com vários segmentos da interface ao mesmo tempo, resultando em uma forte adsorção, permitindo que concentrações baixas resultem em emulsões muito estáveis, (SOMASUNDARAN *et al*, 2006).

1.3.8 – Aspectos Toxicológicos e Meio-Ambiente

A aplicação repetida, prolongada e direta de ciclometicones e dimeticones na pele de animais e humanos não produz irritação, sensibilização alérgica ou outras reações adversas, indicando que tais compostos são seguros para uso em aplicações cosméticas, (LeGROW *et al*, 1992).

Os silicones mais largamente utilizados são os PDMS com viscosidade entre 10 e 100.000 cPs, não apresentando indícios de toxicidade durante a administração pelas vias de exposição típicas.

Devido ao seu alto peso molar, os silicones não são absorvidos pela pele, e quando administrados pelo trato gastro-intestinal, são eliminados de modo inalterado.

Estudos *in vitro*, assim como a aplicação de repetidas doses cutâneas e orais não indicaram efeitos mutagênicos ou de qualquer outro tipo, embora a inalação de aerossóis de silicone até as regiões alveolares possa resultar em distúrbios no pulmão.

Silicones cíclicos de baixo peso molecular, são freqüentemente usados por sua volatilidade e sensação de toque seco que produz na pele, especialmente os compostos por 4 e 5 unidades monoméricas. Embora os compostos de 4 unidades monoméricas tenham apresentado alguma toxicidade, os demais compostos a partir de 5 unidades monoméricas, não tem apresentado qualquer efeito tóxico.

A inocuidade dos silicones explica suas numerosas aplicações envolvendo contato prolongado com o corpo humano, como cosméticos, tecidos, produtos em contato com alimentos e produtos de aplicação médica.

Elastômeros de silicone são largamente utilizados em dispositivos médicos de classe II e III, regulados pela *European Medical Devices Directive*, como tubulação para circulação extra-corpórea em cirurgias cardíacas, (COLAS, 1997).

Ainda que fora do escopo deste trabalho, que foca o uso de silicones em aplicações tópicas, implantes de mama de silicone têm sido relatados como causadores de reação inflamatória local e reações fibróticas, além de uma variedade de doenças autoimunes, o que pode estar associado à contaminação por platina, polímeros de baixo peso molecular e outros produtos, (BUSCH, 1994).

PDMS podem ser destruídos por incineração resultando em sílica, CO₂ e água.

No solo, PDMS sofrem hidrólise produzindo dimetilsilanodiol que são cataliticamente convertidos em sílica, CO₂ e água, (DOW CORNING, 1998, a, b).

Estudos mostram que PDMS degradam em vários tipos de solo, em argilas minerais comuns, o que indica que a reação pode ser esperada em qualquer lugar da natureza, (LEHMANN, 2000).

O DMSD também pode sofrer degradação microbiana no solo produzindo CO₂ e silicatos inorgânicos que se misturam aos silicatos presentes no solo.

Cerca de 1 a 7% do DMSD pode se volatilizar do solo atingindo a atmosfera onde é foto-oxidado resultando em um tempo de meia-vida de 1 a 2 meses, (DOW CORNING, 1998, a, b).

1.4 – Estabilidade de Emulsões

Seja qual for a finalidade a que se destina uma emulsão, ela deve manter-se estável por um período de tempo relativamente longo, (PRISTA *et al*, 1991).

Segundo Lachman e colaboradores (2001), Garret definiu de modo teórico, como estável, aquela emulsão que mantém o mesmo tamanho de gotículas da fase dispersa por unidade de volume de peso da fase contínua, mantendo invariável a energia interfacial total, ao longo do tempo. Na prática, sabemos contudo que emulsões são sistemas termodinamicamente instáveis, cujas gotículas da fase dispersa tendem a reunir-se formando gotículas maiores, a fim de reduzir a área interfacial, e por conseqüência, obter a redução da energia livre do sistema, tornando-o termodinamicamente menos desfavorável.

A utilização de agentes emulsionantes, tende a conferir alguma estabilidade cinética à emulsão, cujas propriedades físico-químicas passam então a não sofrer alterações significativas por um longo período, resultando em uma estabilidade relativa do produto, (LACHMAN *et al*, 2001).

Os três principais fenômenos associados à instabilidade das emulsões são a floculação, a cremeação e a coalescência, (GENNARO *et al*, 2004).

1.4.1 – Floculação

A floculação pode ser definida como uma agregação reversível de gotículas formando agregados tridimensionais, onde o filme interfacial permanece intacto e as gotículas mantêm-se individualizadas, (LACHMAN *et al*, 2001).

O fenômeno da agregação está relacionado ao potencial elétrico das gotículas, que embora se agreguem formando flocos, não chegam a fundir-se formando gotículas maiores, (GENNARO *et al*, 2004) e sua reversão depende da força de interação entre as gotículas, que é determinada por fatores como a natureza química do emulsionante, da razão entre os volumes de fases, e da concentração de substâncias dissolvidas, especialmente eletrólitos e emulsionantes iônicos, (LACHMAN *et al*, 2001).

A floculação em geral precede a cremeação, devido à formação de agregados de grandes dimensões, (LACHMAN *et al*, 2001).

1.4.2 – Cremeação

A cremeação pode ser definida como a formação reversível de grandes agregados de gotículas que dependendo da diferença de densidade entre as fases dispersa e contínua, tendem a flutuar ou sedimentar, (LACHMAN *et al*, 2001).

Ainda que a porção cremosa formada possa ser redistribuída por meio de agitação, a sua ocorrência, além de ser sinal de instabilidade da emulsão, é esteticamente inaceitável, podendo inclusive afetar a dose de substância ativa administrada caso a redistribuição não ocorra de modo homogêneo, (ANSEL *et al*, 2007).

A velocidade com que as gotículas da fase dispersa flutuam ou sedimentam é regida pela Lei de Stokes, expressa através da Equação de Stokes, (Equação 1), segundo a qual os fatores influentes na velocidade são: o diâmetro das gotículas, a viscosidade do meio dispersante, a diferença de densidade entre as fases e a força da gravidade, (GENNARO *et al*, 2004).

$$V = \frac{2r^2(d_1-d_2)g}{9\eta}$$

Figura 12 – Representação da Equação de Stokes, onde V=Velocidade de sedimentação das gotículas / r=raio das gotículas / d1 e d2=Densidade das fases contínua e dispersa / g=Força da gravidade e η=Viscosidade da fase contínua

Em uma emulsão, por mais homogêneo que seja o sistema, o diâmetro das gotículas nunca é exatamente igual, apresentando algum grau de dispersão. Além disso, o movimento de uma gotícula via de regra interfere no

movimento das outras, podendo inclusive causar a deformação de outras gotículas, que freqüentemente assumem formas diferentes da esférica.

Embora a Equação de Stokes tenha sido desenvolvida para partículas esféricas, do mesmo tamanho e que se encontram separadas por uma distância que torna o movimento das partículas independente umas das outras, o que não corresponde exatamente a realidade no caso de uma emulsão, a Equação de Stokes pode ser aplicada a emulsões de modo qualitativo, (LACHMAN *et al*, 2001).

Considerando que de acordo com a Equação de Stokes, a velocidade de separação das gotículas é proporcional ao quadrado do raio da gotícula, o tamanho da gotícula formada contribui de forma decisiva para minimizar a ocorrência de cremação, (GENNARO *et al*, 2004), devendo ser reduzido ao mínimo possível, (ANSEL *et al*, 2007).

Sempre que o diâmetro das gotículas for inferior a 5 μm , o movimento browniano contribui para evitar a formação de aglomerados, reduzindo assim a velocidade de separação. Apesar disso, apenas um diminuto tamanho de gotícula nem sempre resulta em estabilidade, sendo importante considerar também a homogeneidade na sua distribuição, que juntamente com o tamanho das gotículas, constituem fatores críticos no preparo de emulsões, (PRISTA *et al*, 1991).

Ainda segundo a Equação de Stokes, sempre que a densidade das fases contínua e dispersa for igual, a velocidade de separação das gotículas será nula. Como na prática, raramente as fases contínua e dispersa apresentam a mesma densidade, um recurso utilizado para reduzir a velocidade de separação das gotículas, é a modificação na densidade das fases pela

dissolução de outros compostos, o que naturalmente só pode ser feito de maneira bastante limitada, (PRISTA *et al*, 1991).

Por fim, uma última alternativa a ser considerada é o aumento da viscosidade da fase externa, o que embora possa ser feito pela adição de agentes espessantes, esbarra no limite de espalhabilidade do produto final, (GENNARO *et al*, 2004).

1.4.3 – Coalescência

Coalescência é um fenômeno irreversível de fusão de gotículas menores formando gotículas maiores e assim sucessivamente, levando a diminuição do número de gotículas e aumento do tamanho das novas gotículas formadas até o limite da separação total de fases, (GENNARO *et al*, 2004).

Na coalescência, deixa de existir a camada protetora formada pelo filme emulsionante, e assim, qualquer tentativa de reestabelecimento da emulsão por agitação não consegue obter êxito, com a separação total das fases recebendo o nome de “quebra” da emulsão, (ANSEL *et al*, 2007).

1.5 – Testes de Estabilidade em Emulsões

A aceitação final de uma emulsão depende, além de outras características, da sua estabilidade, (LACHMAN *et al*, 2001).

Estabilidade pode ser definida, como a capacidade que um produto possui de manter inalteradas por um longo período, as mesmas propriedades que

apresentava no momento em que foi finalizada a sua fabricação, (ZANIN *et al*, 2001).

A estabilidade de uma emulsão pode ser abordada segundo quatro diferentes aspectos: químico, físico-químico, microbiológico e de funcionalidade, (D'LEÓN, 2001).

Considerando que a estabilidade de um produto é relativa, dadas as variações que podem ocorrer ao longo do tempo, de acordo com a influência de fatores que retardam ou aceleram alterações nos seus parâmetros, estudos de estabilidade devem ser realizados com objetivo de orientar no desenvolvimento das formulações, fornecer subsídios ao aperfeiçoamento das formulações e ainda, estimar o prazo de validade, bem como fornecer dados para a sua confirmação., (BRASIL, 2004).

De acordo com monografia da *International Federation of Societies of Cosmetic Chemists* (IFCC), os testes de estabilidade são procedimentos preditivos tomando por base dados obtidos de produtos armazenados em condições que visam acelerar a ocorrência de possíveis alterações, cujos resultados embora não sejam absolutos, traduzem uma boa aproximação da realidade., (BRASIL, 2004).

Os testes de estabilidade em emulsões envolvem períodos de tempo que podem ser mais ou menos prolongados, até que surjam os primeiros sinais de instabilidade, depois das amostras terem sido deixadas em prateleira sob condições normais de armazenamento.

O processo pode ser contudo abreviado, submetendo-se as amostras a condições de estresse, que acelerem o aparecimento de parâmetros que permitam a identificação de sinais de instabilidade, (LACHMAN *et al*, 2001).

Os testes de estabilidade fornecem indicadores sobre o comportamento do produto em determinado intervalo de tempo, frente a condições ambientais que possa vir a ser submetido desde a fabricação até o término do prazo de validade, devendo ter início na fase de desenvolvimento, estendendo-se até o encerramento do prazo de validade do produto, (BRASIL, 2004).

1.5.1 – Fatores Influentes na Estabilidade de Emulsões

São considerados fatores intrínsecos na estabilidade das emulsões, cada um dos componentes da formulação, o processo de fabricação, e o material de acondicionamento.

São considerados fatores extrínsecos na estabilidade das emulsões, o tempo de armazenagem, a temperatura de armazenagem, a exposição à luz e ao oxigênio, dentre outros, (BRASIL, 2004).

1.5.2 – Princípios dos Testes de Estabilidade

As amostras a serem avaliadas devem ser armazenadas, além das condições normais, também sob condições capazes de acelerar mudanças possíveis de ocorrer durante o prazo de validade do produto.

Apesar disso, as condições de armazenamento objetivando a aceleração de mudanças possíveis não devem ser extremas a ponto de provocarem alterações que não ocorreriam em condições normais de armazenamento, (BRASIL, 2004).

1.5.3 – Condições de Armazenamento

O armazenamento para avaliação da ocorrência de alterações deve ser realizado em condições normais, conhecido como Teste de Prateleira ou *Shelf Life*, e também em condições de estresse, conhecido como Teste de Estabilidade Acelerada, (BRASIL, 2004, BRASIL, 2005).

1.5.4 – Parâmetros na Avaliação da Estabilidade

Os parâmetros utilizados na avaliação da estabilidade de emulsões podem ser classificados como físicos, físico-químicos e químicos, (BRASIL, 2004).

Os parâmetros físicos são aqueles envolvendo características organolépticas: aspecto, cor e odor, sendo determinantes na aceitação do produto pelo consumidor.

Os parâmetros físico-químicos são parâmetros importantes na evidenciação da ocorrência de alterações nem sempre visualmente perceptíveis na estrutura da formulação: pH, viscosidade e centrifugação.

E os parâmetros químicos são parâmetros importantes na determinação de alterações químicas na formulação, principalmente quando substâncias ativas estão presentes, quando então é necessária a determinação do teor do ativo. (BRASIL, 2004)

1.6 – A Contribuição ao Estudo de Emulsões de Silicone

Embora a adição de silicones em diferentes tipos de produtos dermo-cosméticos com o objetivo de modificar tanto as características de proteção quanto sensoriais, como espalhabilidade, lubrificidade, sedosidade, redução da oleosidade e toque seco em produtos seja bastante comum, o emprego de emulsões de silicone, isentas de componentes oleosos tradicionais ainda é relativamente pequeno, com maior presença entre os *sticks* antiperspirantes.

Características intrínsecas dos silicones como atoxicidade, não-irritabilidade e ausência de efeitos indesejados relacionados à sua aplicação sobre a pele, tornam a utilização de emulsões de silicone bastante promissora como substituinte para as emulsões com componentes oleosos tradicionais.

Os potenciais benefícios da utilização de emulsões de silicone em aplicações dermo-cosméticas, somado ao reduzido número de trabalhos científicos publicados nos últimos anos sobre o tema, que constituem em sua maioria, trabalhos produzidos pelos próprios fabricantes de silicone, motivaram esta pesquisa de desenvolvimento e avaliação da estabilidade de bases emulsionadas do tipo silicone e água, como contribuição ao estudo para utilização deste novo tipo de emulsões.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivo Geral

O presente trabalho teve por objetivo, o desenvolvimento de bases emulsionadas do tipo silicone e água, e avaliação da estabilidade comparativamente com bases emulsionadas do tipo óleo e água.

2.2 – Objetivos Específicos

- Desenvolvimento de bases emulsionadas do tipo silicone e água.

- Desenvolvimento de bases emulsionadas do tipo óleo e água, e comparação com bases emulsionadas do tipo silicone e água.

- Incorporação de hidroquinona às bases para avaliação da estabilidade das mesmas com e sem hidroquinona.

- Avaliação da estabilidade das bases desenvolvidas em condições de envelhecimento normal e acelerado.

- Desenvolvimento de pesquisa de opinião sobre as características sensoriais das bases desenvolvidas

3 - MATERIAL E MÉTODOS

3.1 – Material

3.1.1 – Matérias-Primas

- Butilhidroxitolueno – Sarfam – Lote 9B
- Cloreto de Sódio – Farnos – Lote B01
- Ciclopentasiloxano (DC[®] 245) – Dow Corning – Lote 0002536443
- Ciclopentasiloxano (e) PEG/PPG-18/18 Dimeticone (DC[®] 5225C) – Dow Corning – Lote 0002464545
- Ciclopentasiloxano (e) PEG-12 Dimeticone Polímero cruzado (DC[®] 9011) – Dow Corning - 0002521470
- EDTA – Farnos – Lote 20040118
- Estearato de Octila – Spectrum – HN5L210801
- Glicerina – Sarfam – Lote 03/2005
- Hidroquinona – Via Farma – Lote 95969
- Imidazolidiniluréia – Via Farma – Lote A15M498
- Lanette[®] WB – Via Farma – Lote HN5K04836
- Metabissulfito de Sódio – Farnos – Lote 20040807
- Metilparabeno – Henrifarma – Lote EE0611
- Polawax[®] NF– Pharma Nostra – Lote 000176592
- Propilparabeno – Henrifarma – Lote 04050203
- Poliacrilato de Sódio (e) Dimeticone (e) Ciclopentasiloxano (e) Trideeth-6 (e) PEG/PPG-18/18 Dimeticone (DC[®] RM 2051) – Dow Corning – Lote A17/1204

3.1.2 – Solventes

- Metanol P.A. – Vetec – Lote 0606981

3.1.3 – Padrão de Análise

Na indisponibilidade de Hidroquinona padrão farmacopeico, foi utilizado como padrão analítico, Hidroquinona - Via Farma, com identidade e teor de pureza conhecidos, (100,47%), por meio de identificação e doseamento realizados conforme metodologia preconizada pela USP 23.

3.1.4 – Equipamentos

- Agitador mecânico com controle digital de velocidade Fisatom 713D equipado com pá do tipo hélice
- Balança eletrônica analítica Bioprecisa FA2104N
- Balança eletrônica de precisão Gehaka BG2000
- Banho de ultra-som Thornton T14
- Batedeira doméstica tipo planetária Arno, com controle de velocidade por potenciômetro, equipada com pá tipo gancho
- Centrífuga Beckman Coulter Avanti™ J25
- Cronômetro digital Technos
- Cubeta de vidro de quartzo, com caminho ótico de 1,0 centímetro
- Espectrofotômetro UV –Visível Shimadzu UV-1601

- Espectrofotômetro UV-Visível Biospectro SP 220, equipado com software Win-Spec versão 2.3.1
- Estufa com controle digital de temperatura Fabbe
- Estufa de secagem e esterilização Lufar
- Lâminas de vidro lapidado para microscopia
- Lamínulas de vidro lapidado para microscopia
- Microscópio ótico Olympus, modelo BH-100, com objetiva de 40X, equipado com câmera digital Olympus DP-10 e software de captura de imagem FlashPath
- Microscópio ótico Zeiss, modelo Axioplan2, com objetiva de 40X, equipado com câmera digital ColorView XS e software de captura de imagem AnalySIS
- Pesos de Latão de 2 gramas Elzividros, TAG-434 e TAG-435, relatórios de calibração nº 497/2006 e 498/2006, emitido por Balanças Brasil Ltda.
- Peso de Latão de 5 gramas Elzividros, TAG-433, relatório de calibração nº 499/2006, emitido por Balanças Brasil Ltda.
- pHmetro digital de bancada VWR Scientific modelo 2000, equipado com eletrodo modelo SC06 – código S11G0G
- Placas de aquecimento Corning PC 351
- Refratômetro Carl Zeiss 120540
- Refrigerador Cònsul 330 litros
- Viscosímetro analógico Brookfield modelo LVT utilizando *spindles* da série LV
- Viscosímetro digital Brookfield DV-II equipado com dispositivo *helipath stand* Brookfield, utilizando *spindles* da série *T-Bar*

3.2 – Métodos

3.2.1 – Caracterização das Matérias-Primas

3.2.1.1 – Matérias-Primas Doadas pela Farmácia Universitária da UFRJ

Todas as matérias-primas utilizadas no desenvolvimento deste trabalho, exceto os silicones, foram doadas pela Farmácia Universitária da UFRJ, que só as disponibilizou após aprovadas para uso por análises realizadas no laboratório de controle de qualidade da Farmácia Universitária ou no Laboratório de Controle de Qualidade (LabCQ) da Faculdade de Farmácia da UFRJ.

A tabela 3 relaciona as análises realizadas para caracterização das matérias-primas fornecidas pela Farmácia Universitária da UFRJ, e utilizadas neste estudo.

Tabela 3 – Matérias-primas utilizadas, análises realizadas e referências

Matéria-Prima	Análises Realizadas	Referências
Butilhidroxitolueno	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aspecto ✓ Solubilidade ✓ Ponto de fusão 	USP 23, p.2223
Cloreto de Sódio	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aspecto ✓ Solubilidade ✓ Identificação ✓ Perda por dessecação ✓ Doseamento ✓ Teor de cálcio e magnésio 	FB 3 ^a ed., p.238 USP 23, p. 1418

EDTA Dissódico	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aspecto ✓ pH ✓ Identificação ✓ Doseamento 	USP 21, p. 368
Estearato de Octila	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aspecto ✓ Densidade ✓ Solubilidade 	Laudo de Análise do Fornecedor
Glicerina	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aspecto ✓ Solubilidade ✓ Identificação ✓ Acidez ✓ Densidade 	USP 21, p.464
Hidroquinona	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aspecto ✓ Solubilidade ✓ Perda por Secagem ✓ Ponto de Fusão ✓ Identificação ✓ Doseamento 	USP 23, p. 769
Imidazolidiniluréia	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aspecto ✓ pH ✓ Cinzas Sulfatadas 	Laudo de Análise do Fornecedor
Lanette® WB	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aspecto ✓ Solubilidade ✓ Ponto de Fusão ✓ Acidez 	USP 23, p.2233 Laudo de análise do fornecedor
Metabissulfito de Sódio	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aspecto ✓ Solubilidade ✓ pH 	EP 3ª ed., p.1501 FB 3ª ed., p.1108 USP 23, p. 2303 BP 1993, p.611

Metilparabeno	✓ Aspecto	USP 21, p.1578
	✓ Solubilidade	FB 3 ^a ed., p.605
	✓ Ponto de fusão	
Polawax [®] NF	✓ Aspecto	USP 23, p.2233
	✓ Solubilidade	Laudo de análise do
	✓ Ponto de fusão	fornecedor
	✓ Acidez	
Propilparabeno	✓ Aspecto	FB 3 ^a ed., p.681
	✓ Solubilidade	Far. Mex. 5 ^a ed., 1998,
	✓ Ponto de Fusão	p.845
	✓ Identificação	EP 1997, p.1397
	✓ Doseamento	

3.2.1.2 – Silicones

➤ Todos os silicones utilizados no desenvolvimento deste trabalho, foram gentilmente doados pela Dow Corning do Brasil e analisados conforme especificações publicadas pela Dow Corning Corporation.

➤ A tabela 4 relaciona as análises realizadas para caracterização dos silicones utilizados no desenvolvimento deste trabalho.

Tabela 4 – Silicones e análises realizadas

Silicones	Análises Realizadas
Ciclopentasiloxano (DC [®] 245)	✓ Aparência
	✓ Gravidade específica
	✓ Índice de refração

Ciclopentasiloxano	(e)	✓ Aparência
PEG/PPG-18/18		✓ Conteúdo não-volátil
Dimeticona (DC® 5225C)		
Ciclopentasiloxano	(e)	✓ Aparência
PEG-12	Dimeticona	✓ Gravidade específica
Polímero cruzado	(DC®	✓ Conteúdo não volátil
9011)		
Poliacrilato de Sódio	(e)	✓ Aparência
Dimeticona	(e)	✓ Odor
Ciclopentasiloxano	(e)	✓ Viscosidade
PEG-6 tridecil éter	(e)	
PEG/PPG-18/18		
dimeticona (DC® RM 2051)		

3.2.1.2.1 – Aspecto Macroscópico

Objetivando verificar o aspecto macroscópico e a homogeneidade das amostras, cerca de 50 ml de matéria-prima foram transferidos para becher de vidro transparente, que foi apoiado sobre anteparo de cor branca, realizando-se então a verificação por inspeção direta, em ambiente fechado, iluminado por luz artificial (lâmpadas fluorescentes).

Cada amostra foi cuidadosamente examinada a fim de verificar possíveis indícios de modificações no seu aspecto macroscópico, (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2005).

3.2.1.2.2 - Determinação da Gravidade Específica

A gravidade específica foi determinada utilizando-se um picnômetro limpo, seco e previamente pesado. O peso do volume de água destilada recentemente fervida e com a temperatura ajustada para 25°C, utilizada no preenchimento total do picnômetro também foi determinado. A seguir, o picnômetro foi preenchido com a substância a ser determinada, cuja temperatura foi ajustada para 25°C, tendo o excesso de substância sido eliminado. O picnômetro foi então pesado, e o peso do volume de substância foi obtido subtraindo-se do peso total, o valor da tara do picnômetro. A gravidade específica da substância a ser determinada foi então obtida pelo cálculo do quociente entre o peso do volume de substância utilizada para preencher o picnômetro e o peso do volume de água utilizado para preencher o mesmo picnômetro, ambas a 25°C, (USP 27).

3.2.1.2.3 - Determinação da Viscosidade

A viscosidade relativa das amostras foi determinada em triplicata utilizando-se um viscosímetro analógico de Brookfield modelo LVT. Cerca de 100 ml de amostra foram transferidos para becher de vidro, onde foi analisada com a amostra a $24,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$, utilizando-se *spindles* da série LV. As medidas foram obtidas após 1 minuto de rotação em cada velocidade, – 0,3 / 0,6 / 1,5 / 3 / 6 / 12, 30 e 60 rpm –, em sentido crescente, e com 30 segundos de intervalo entre cada medida, (BROOKFIELD, 2006).

3.2.1.2.4 - Determinação do Índice de Refração

A determinação do índice de refração foi realizada em triplicata por análise direta da matéria-prima em refratômetro, por meio da disposição de gotas do material analisado sobre o prisma opaco do equipamento, seguido de leitura do índice de refração diretamente na escala do aparelho, (USP 27).

3.2.1.2.5 - Determinação do Conteúdo Não-Volátil

A determinação do conteúdo não volátil nas amostras foi realizada em triplicata, utilizando-se um pesa-filtro limpo e seco, previamente dessecado em estufa a 105°C por 30 minutos, resfriado em dessecador e tarado em balança analítica. Exatamente cerca de 2 gramas de amostra foram transferidos para o pesa-filtro, pesados e armazenados em estufa a 105°C por 1 hora. Após este período, o pesa-filtro contendo a amostra foi resfriado até a temperatura ambiente em dessecador e novamente pesado. O mesmo procedimento foi repetido até ser atingido peso constante. O conteúdo não volátil da amostra foi então determinado multiplicando-se a diferença entre os pesos inicial e final da amostra por 100 e dividindo-se o resultado pelo peso inicial da amostra, obtendo-se o valor do conteúdo não volátil da amostra em percentual, (CTFA, 1990).

3.2.2 – Preparo das Formulações

3.2.2.1 – Definição dos Componentes Utilizados

3.2.2.1.1 – Bases do Tipo Óleo e Água

3.2.2.1.1.1 – Componente Principal

Para o preparo das bases do tipo óleo e água foram selecionados dois tipos de cera autoemulsionante comumente disponíveis no mercado:

➤ Lanette® WB – Cera autoemulsionante composta por uma mistura de álcool cetoesterarílico + lauril sulfato de sódio, que produz emulsões aniônicas do tipo óleo em água, e devem ser preparadas com aquecimento e agitação mecânica.

➤ Polawax® NF – Cera autoemulsionante composta por uma mistura de álcool cetoesterarílico + monoestearato de sorbitano polioxietilênico 20 OE, que produz emulsões não-iônicas do tipo óleo em água, e devem ser preparadas com aquecimento e agitação mecânica.

3.2.2.1.1.2 – Componentes Secundários

Para o preparo das bases do tipo óleo e água foram padronizados os componentes a serem adicionados à base principal, a fim de reduzir o número de variáveis possíveis: estearato de octila, adicionado à fase oleosa e glicerina, adicionada à fase aquosa.

3.2.2.1.2 – Bases do Tipo Silicone e Água

3.2.2.1.2.1 – Componente Principal

Para o preparo das bases do tipo óleo e água foram selecionados três tipos de silicones de uso cosmético disponíveis no mercado:

➤ Ciclopentasiloxano (e) PEG/PPG-18/18 dimeticone (DC[®] 5225C), silicone autoemulsionante que produz emulsões do tipo água em silicone, e podem ser preparadas a frio e com agitação mecânica.

➤ Ciclopentasiloxano (e) PEG-12 dimeticone polímero cruzado, (DC[®] 9011), elastômero de silicone autoemulsionante que produz emulsões tipo água em silicone, e podem ser preparadas a frio e com agitação mecânica.

➤ Poliacrilato de sódio (e) dimeticone (e) ciclopentasiloxano (e) PEG-6 tridecil éter (e) PEG/PPG-18/18, (DC[®] RM 2051), polímero espessante e

emulsificante em silicone que produz emulsões do tipo silicone em água, e podem ser preparadas a frio com agitação manual.

3.2.2.1.2.2 – Componentes Secundários

Para o preparo das bases do tipo silicone e água foram padronizados os componentes a serem adicionados à base principal, a fim de reduzir o número de variáveis possíveis: ciclopentasiloxano (DC[®] 245), adicionado à fase silicone e glicerina, adicionada à fase aquosa.

3.2.2.1.3 – Sistema Conservante das Formulações

Ainda objetivando a redução no número de variáveis possíveis, foi padronizado um sistema conservante único para todas as bases desenvolvidas. A composição do sistema conservante utilizado está descrita na tabela 5.

Tabela 5 – Sistema Conservante das Formulações

CONSERVANTE	% (p/p)
Butilhidroxitolueno	0,05
EDTA	0,2
Imidazolidiniluréia	0,2
Metilparabeno	0,1
Propilparabeno	0,05

3.2.2.1.4 – Hidroquinona

A estabilidade das bases desenvolvidas foi avaliada nas bases inertes e também na presença de uma substância ativa, cuja escolha recaiu sobre a hidroquinona, tendo 2% sido a concentração de escolha para o teste.

Em razão de sua instabilidade à luz, associou-se ainda às formulações adicionadas de hidroquinona, 0,2% do antioxidante metabissulfito de sódio.

3.2.2.2 – Composição das Formulações Avaliadas

A composição das formulações avaliadas está descrita nas tabelas 6 a 14 inseridas no itens 3.2.2.2.1 a 3.2.2.2.4. Cada formulação avaliada foi preparada 24 horas antes do tempo 0 de cada teste.

3.2.2.2.1 – Bases do Tipo Óleo e Água

Tabela 6 – Composição das bases da série XB-L

Fase Oleosa		Fase Aquosa	
Componente	Concentração	Componente	Concentração
Lanette® WB	10,0%	Glicerina	5,0%
Estearato de octila	5,0%	EDTA	0,2%
Butilhidroxitolueno	0,05%	Imidazolidiniluréia	0,2%
Propilparabeno	0,05%	Metilparabeno	0,1%
		Água destilada	79,4%

Tabela 7 – Composição das bases da série XB-P

Fase Oleosa		Fase Aquosa	
Componente	Concentração	Componente	Concentração
Polawax [®] NF	10,0%	Glicerina	5,0%
Estearato de octila	5,0%	EDTA	0,2%
Butilhidroxitolueno	0,05%	Imidazolidiniluréia	0,2%
Propilparabeno	0,05%	Metilparabeno	0,1%
		Água destilada	79,4%

3.2.2.2.2 – Bases do Tipo Silicone e Água

Tabela 8 – Composição das bases da série XB-S1

Fase Silicone		Fase Aquosa	
Componente	Concentração	Componente	Concentração
DC [®] 5225C	10,0%	Cloreto de sódio	2,0%
DC [®] 245	7,0%	Glicerina	5,0%
Butilhidroxitolueno	0,05%	EDTA	0,2%
Propilparabeno	0,05%	Imidazolidiniluréia	0,2%
		Metilparabeno	0,1%
		Água destilada	75,4%

Tabela 9 – Composição das bases da série XB-S2

Fase Silicone		Fase Aquosa	
Componente	Concentração	Componente	Concentração
DC [®] 9011	10,0%	Cloreto de sódio	2,0%
DC [®] 245	7,0%	Glicerina	5,0%
Butilhidroxitolueno	0,05%	EDTA	0,2%
Propilparabeno	0,05%	Imidazolidiniluréia	0,2%
		Metilparabeno	0,1%
		Água destilada	75,4%

Tabela 10 – Composição das bases da série XB-S3

Fase Silicone		Fase Aquosa	
Componente	Concentração	Componente	Concentração
DC [®] RM 2051	5,0%	Glicerina	5,0%
DC [®] 245	5,0%	EDTA	0,2%
Butilhidroxitolueno	0,05%	Imidazolidiniluréia	0,2%
Propilparabeno	0,05%	Metilparabeno	0,1%
		Água destilada	84,4%

3.2.2.2.3 – Creme de Hidroquinona do Tipo Óleo e Água

Tabela 11 – Composição das bases da série XH-L

Fase Oleosa		Fase Aquosa	
Componente	Concentração	Componente	Concentração
Lanette® WB	10,0%	Glicerina	5,0%
Estearato de octila	5,0%	EDTA	0,2%
Butilhidroxitolueno	0,05%	Imidazolidiniluréia	0,2%
Propilparabeno	0,05%	Metilparabeno	0,1%
		Água destilada	77,2%
		Hidroquinona	2,0%
		Metabissulfito sódico	0,2%

3.2.2.2.4 – Cremes de Hidroquinona do Tipo Silicone e Água

Tabela 12 – Composição das bases da série XH-S1

Fase Silicone		Fase Aquosa	
Componente	Concentração	Componente	Concentração
DC® 5225C	10,0%	Cloreto de sódio	2,0%
DC® 245	7,0%	Glicerina	5,0%
Butilhidroxitolueno	0,05%	EDTA	0,2%
Propilparabeno	0,05%	Imidazolidiniluréia	0,2%
		Metilparabeno	0,1%
		Água destilada	73,2%
		Hidroquinona	2,0%
		Metabissulfito sódico	0,2%

Tabela 13 – Composição das bases da série XH-S2

Fase Silicone		Fase Aquosa	
Componente	Concentração	Componente	Concentração
DC [®] 9011	10,0%	Cloreto de sódio	2,0%
DC [®] 245	7,0%	Glicerina	5,0%
Butilhidroxitolueno	0,05%	EDTA	0,2%
Propilparabeno	0,05%	Imidazolidiniluréia	0,2%
		Metilparabeno	0,1%
		Água destilada	73,2%
		Hidroquinona	2,0%
		Metabissulfito sódico	0,2%

Tabela 14 – Composição das bases da série XH-S3

Fase Silicone		Fase Aquosa	
Componente	Concentração	Componente	Concentração
DC [®] RM 2051	5,0%	Glicerina	5,0%
DC [®] 245	5,0%	EDTA	0,2%
Butilhidroxitolueno	0,05%	Imidazolidiniluréia	0,2%
Propilparabeno	0,05%	Metilparabeno	0,1%
		Água destilada	82,2%
		Hidroquinona	2,0%
		Metabissulfito sódico	0,2%

3.2.2.3 – Preparo de Bases do Tipo Óleo e Água

Os componentes da fase oleosa foram pesados e transferidos para caneco de aço inox, onde foram aquecidos em placa aquecedora até 75° a 80°C. Os componentes da fase aquosa foram pesados e transferidos para outro caneco de aço inox, onde foram aquecidos em placa aquecedora até 75° a 80°C. Quando ambas as fases estavam a 75° a 80°C, a fase oleosa foi adicionada sobre a fase aquosa, sob agitação constante promovida por agitador mecânico equipado com pá em hélice a 900 rpm, assim permanecendo até resfriamento à temperatura ambiente.

3.2.2.4 – Preparo de Bases do Tipo Silicone e Água

3.2.2.4.1 – Bases Preparadas com Agitação Mecânica

Os componentes da fase silicone foram pesados. BHT e propilparabeno foram triturados em gral de porcelana, com auxílio de pistilo, e a seguir solubilizados no silicone emulsionante (DC[®] 5225C ou DC[®] 9011) componente da formulação. A fase silicone foi então completada pela adição do ciclopentasiloxano (DC[®] 245), seguido de homogenização.

Os componentes da fase aquosa foram pesados. Metilparabeno, imidazolidiniluréia, EDTA e cloreto de sódio foram triturados em gral de porcelana com auxílio de um pistilo e a seguir transferidos para caneco de inox, onde foram solubilizados na água destilada componente da formulação. A fase

aquosa foi então completada pela adição da glicerina, seguido de homogenização.

A fase aquosa foi então lentamente adicionada sobre a fase silicone, sob agitação constante promovida por agitador mecânico equipado com pá em hélice a 1.500 rpm, assim permanecendo por mais 30 minutos após o fim da adição de toda a fase aquosa sobre a fase silicone.

3.2.3.4.2 – Base Preparada com Agitação Manual

Os componentes da fase silicone foram pesados. BHT e propilparabeno foram triturados em gral de porcelana, com auxílio de pistilo, e a seguir solubilizados no silicone emulsionante (DC[®] RM 2051) componente da formulação. A fase silicone foi então completada pela adição do ciclopentasiloxano (DC[®] 245), seguido de homogenização.

Os componentes da fase aquosa foram pesados. Metilparabeno, imidazolidiniluréia e EDTA foram triturados em gral de porcelana com auxílio de um pistilo e a seguir transferidos para caneco de inox, onde foram solubilizados na água destilada componente da formulação. A fase aquosa foi então completada pela adição da Glicerina, seguido de homogenização.

A fase aquosa foi então lentamente adicionada sobre a fase silicone, sob agitação manual utilizando uma espátula de borracha do tipo pão-duro, assim permanecendo por mais 5 minutos após o fim da adição de toda a fase aquosa sobre a fase silicone.

3.2.2.5 – Preparo de Creme do Tipo Óleo e Água

Adicionado de Hidroquinona

O creme do tipo óleo e água foi preparado conforme descrito em 3.2.2.4.1, seguido da adição da hidroquinona.

Hidroquinona e metabissulfito de sódio foram triturados em gral de porcelana com auxílio de pistilo, adicionando a seguir pequena quantidade de creme e homogenização. A mistura obtida foi então incorporada ao restante do creme pronto à temperatura ambiente e homogenizada com auxílio de batedeira doméstica do tipo planetária, equipada com pá tipo gancho, por 30 minutos.

3.2.2.6 – Preparo de Cremes do Tipo Silicone e Água

Adicionados de Hidroquinona

3.2.2.6.1 – Cremes Preparados com Agitação Mecânica

Os componentes da fase silicone foram pesados. BHT e propilparabeno foram triturados em gral de porcelana, com auxílio de pistilo, e a seguir solubilizados no silicone emulsionante (DC[®] 5225C ou DC[®] 9011) componente da formulação. A fase silicone foi então completada pela adição do ciclopentasiloxano (DC[®] 245), seguido de homogenização.

Os componentes da fase aquosa foram pesados. Metilparabeno, imidazolidiniluréia, EDTA e cloreto de sódio foram triturados em gral de porcelana com auxílio de um pistilo e a seguir transferidos para caneco de inox,

onde foram solubilizados em metade da água destilada componente da formulação. A fase aquosa foi então adicionada da glicerina, seguido de homogenização.

Hidroquinona e metabissulfito de sódio foram triturados em gral de porcelana com auxílio de pistilo, e a seguir transferidos quantitativamente para balão onde foram solubilizados em metade da água destilada componente da formulação. A solubilização da hidroquinona e metabissulfito de sódio na água destilada foi então finalizada por imersão do balão contendo a solução em banho de ultra-som por 30 minutos.

A fase aquosa foi então lentamente adicionada sobre a fase silicone, seguido pela adição da solução de hidroquinona e metabissulfito de sódio, sob agitação constante promovida por agitador mecânico equipado com pá em hélice a 1.500 rpm, assim permanecendo por mais 30 minutos após o fim da adição de toda a solução de hidroquinona e metabissulfito de sódio.

3.2.2.6.2 – Creme Preparado com Agitação Manual

Os componentes da fase silicone foram pesados. BHT e propilparabeno foram triturados em gral de porcelana, com auxílio de pistilo, e a seguir solubilizados no silicone emulsionante (DC[®] RM 2051) componente da formulação. A fase silicone foi então completada pela adição do ciclopentasiloxano (DC[®] 245), seguido de homogenização.

Os componentes da fase aquosa foram pesados. Metilparabeno, imidazolidiniluréia e EDTA foram triturados em gral de porcelana com auxílio de um pistilo e a seguir transferidos para caneco de inox, onde foram solubilizados

em metade da água destilada componente da formulação. A fase aquosa foi então completada pela adição da glicerina, seguido de homogenização.

Hidroquinona e metabissulfito de sódio foram triturados em gral de porcelana com auxílio de pistilo, e a seguir transferidos quantitativamente para balão onde foram solubilizados em metade da água destilada componente da formulação. A solubilização da hidroquinona e metabissulfito de sódio na água destilada foi então finalizada por imersão do balão contendo a solução em banho de ultra-som por 30 minutos.

A fase aquosa foi então lentamente adicionada sobre a fase silicone, seguido pela adição da solução de hidroquinona e metabissulfito de sódio, sob agitação manual, assim permanecendo por mais 5 minutos após o fim da adição de toda a solução de hidroquinona e metabissulfito de sódio.

3.2.3 – Embalagem e Codificação das Amostras

3.2.3.1 – Embalagem

Todas as amostras foram embaladas em potes de polipropileno com corpo e tampa rosqueada na cor preta, com capacidade para armazenamento de até 100 gramas.

3.2.3.2 – Codificação das Amostras

Todas as amostras receberam um código de letras e números capaz de identificar seu tipo e destinação final:

“X Y –Z D”

Onde,

X identifica a condição de armazenamento:

X = A – Temperatura ambiente

X = E – Estufa a 40°C

X = G – Geladeira a 8°C

X = X – Indicativo de amostras de uma série: A, E e G

Y identifica o tipo de formulação:

Y = B – Base sem adição de hidroquinona

Y = H – Creme contendo hidroquinona

Z identifica o componente emulsionante utilizado na formulação:

Z = L – Lanette® WB

Z = P – Polawax® NF

Z = S1 – Silicone DC® 5225C

Z = S2 – Silicone DC® 9011

Z = S3 = Silicone DC® RM 2051

D identifica o tempo em dias, a que a amostra será submetida àquela condição de armazenamento:

3.2.4 – Microscopia Ótica

Foram preparadas lâminas de vidro com aplicação de pequena quantidade de amostra, seguido de distensão da amostras com outra lâmina de vidro e aposição de lamínula sobre lâmina para observação.

Foram utilizados microscópios óticos, de campo claro, equipados com objetivas de 40x e 100x associadas à ocular de 10x. A imagem ampliada foi captada por câmera digital e registrada por meio de software acoplado ao equipamento, (KASPRZAK, 2001).

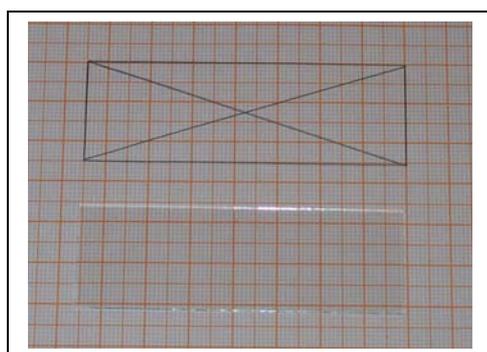
3.2.5 – Espalhabilidade

Em uma folha de papel milimetrado foram traçados os lados de uma lâmina de vidro para microscopia. A seguir foram traçadas as diagonais do retângulo formado a fim de indicar o ponto central. Amostras de aproximadamente 25 mg de base cremosa foram colocadas no centro de uma lâmina de vidro, que foi a seguir posicionada sobre o desenho feito na folha de papel milimetrado. Uma outra lâmina de vidro, de peso determinado (5,1 g) foi então suavemente posicionada sobre a primeira lâmina contendo a amostra de base cremosa, e após 1 minuto, anotou-se o raio médio do círculo formado pelo espalhamento da base cremosa. O mesmo procedimento foi seguido,

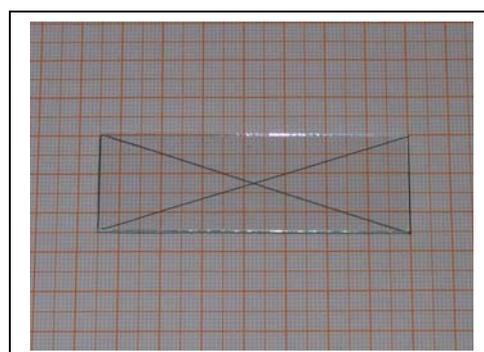
sempre a intervalos de 1 minuto, adicionando-se pesos aferidos de 2g conforme a tabela 15 e as figuras 13 e 14, (FERNANDEZ-MONTES, 2005).

Tabela 15 – Determinações de espalhabilidade e pesos utilizados

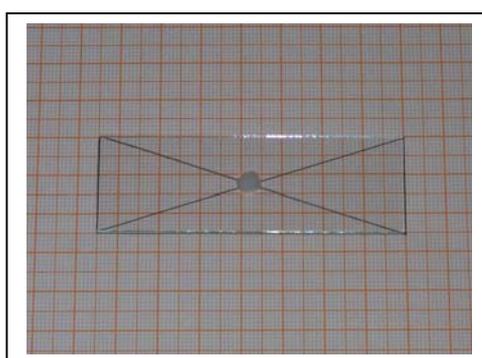
Determinação	Pesos Utilizados
1 ^a	Lâmina de Vidro
2 ^a	Lâmina de Vidro + Peso 2g
3 ^a	Lâmina de Vidro + Peso 2g + Peso 2g
4 ^a	Lâmina de Vidro + Peso 2g + Peso 2g + Peso 5g



(a)



(b)



(c)

Figura 13 – Imagens do teste de espalhabilidade – 1^a seqüência – preparo (a) Lâmina ao lado do desenho das laterais e diagonais no papel milimetrado (b) Lâmina sobre o desenho (c) Amostra de aproximadamente 25 mg aplicada no centro da lâmina

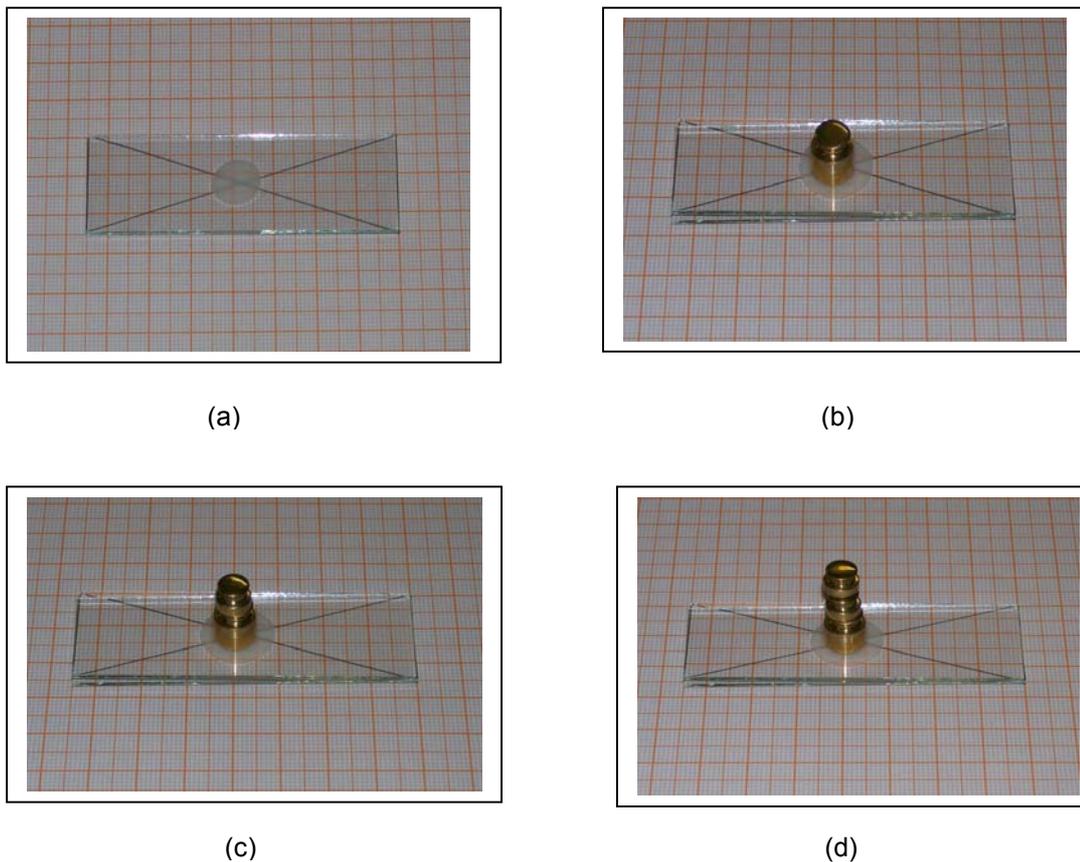


Figura 14 – Imagens do teste de espalhabilidade – 2ª seqüência – adição de pesos (a) Lâmina de peso conhecido suavemente colocada sobre a outra provocando o espalhamento da amostra (b) Peso de 2g adicionado sobre a 2ª lâmina (c) Peso de 2g adicionado sobre o 1º peso de 2g (d) Peso de 5g adicionado sobre os dois peso de 2 gramas

O experimento foi realizado à temperatura ambiente e em triplicata para cada tipo de amostra.

A partir dos raios obtidos foram calculadas as áreas das superfícies correspondentes, utilizando a fórmula de cálculo de área do círculo, - área = πR^2 , onde $\pi = 3,14$ e $R =$ raio do círculo -, assim como suas médias, e construído um gráfico de espalhabilidade, (FERNÁNDEZ-MONTES, 2005).

3.2.6 – Estudo de Estabilidade

3.2.6.1 – Teste de Prateleira

No Teste de Prateleira ou *Shelf Life*, as amostras são armazenadas à temperatura ambiente, simulando as condições normais de envelhecimento, com realização de ensaios periódicos para avaliação dos parâmetros de estabilidade e utilização de uma amostra para cada dia de análise. Seu objetivo é avaliar os limites de estabilidade do produto, bem como comprovar a estimativa de estabilidade obtida no Teste de Estabilidade Acelerada (BRASIL, 2004)

Após embaladas e codificadas conforme descrito em 3.2.3.1 e 3.2.3.2, respectivamente, as amostras foram armazenadas à temperatura ambiente – $25,0 \pm 3,0^{\circ}\text{C}$ – e analisadas nos tempos 0, 14, 28, 60, 90, 120, 150 e 180 dias, (BRASIL, 2004). Em todos os casos o tempo 0 foi considerado como referência para as análises.

3.2.6.2 – Teste de Estabilidade Acelerada

No Teste de Estabilidade Acelerada, as amostras são armazenadas sob condições de temperatura diferentes das condições normais de envelhecimento, normalmente frio ($8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$) e calor ($40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$), com realização de ensaios periódicos para avaliação dos parâmetros de

estabilidade. Seu objetivo é acelerar o surgimento de sinais de instabilidade no produto, bem como produzir uma estimativa de estabilidade, (BRASIL, 2004).

Após embaladas e codificadas conforme descrito em 3.2.3.1 e 3.2.3.2, respectivamente, as amostras foram armazenadas em geladeira a $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ e estufa a $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ e analisadas nos tempos 0, 7, 14 e 28 dias, (BRASIL, 2004). Em todos os casos o tempo 0 foi considerado como referência para as análises.

3.2.6.3 – Parâmetros Testados

Durante os estudos de estabilidade, tanto no teste de prateleira quanto no envelhecimento acelerado, foram avaliados os seguintes parâmetros: aspecto macroscópico, viscosidade, pH, aparência após centrifugação, doseamento do teor da hidroquinona.

3.2.7 – Aspecto Macroscópico

Durante o estudo de estabilidade, todas as amostras passaram por inspeção visual antes de sofrerem qualquer outro tipo de análise. A inspeção visual foi realizada com a amostra na própria embalagem de teste, buscando-se a identificação de alterações como mudança na coloração e/ou evidências de separação de fases da emulsão, (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 2005).

3.2.8 – Viscosidade

A viscosidade relativa das amostras foi determinada utilizando-se um viscosímetro digital de Brookfield com *helipath stand*. As amostras foram analisadas na própria embalagem onde estiveram armazenadas para serem submetidas às condições do teste de prateleira e envelhecimento acelerado. As análises foram realizadas com as amostras a $24,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$, utilizando-se *spindles* da série *T-Bar* padronizadas para cada tipo de base ou creme. As medidas foram obtidas após 1 minuto de rotação em cada velocidade, 0,3 / 0,6 / 1,5 / 3 / 6 / 12 e 30 rpm, em sentido crescente, e com 30 segundos de intervalo entre cada medida, (BROOKFIELD, 2006).

3.2.9 – pH

O pH das amostras foi determinado utilizando-se um pHmetro digital de bancada VWR Scientific modelo 2000, equipado com eletrodo modelo SC06 – código S11G0G, que permite leitura direta em emulsões, previamente calibrado com soluções tampão de pH 4,0 e 7,0. As amostras foram analisadas na própria embalagem onde estiveram armazenadas para serem submetidas às condições do teste de prateleira e envelhecimento acelerado, logo após a realização da análise de viscosidade, à temperatura de $24,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$, com imersão direta do eletrodo na amostra, (BRASIL, 2004).

3.2.10 – Centrifugação

Todas amostras foram centrifugadas utilizando-se uma centrífuga Beckman Coulter Avanti™ J25. Para realização do ensaio, 20 gramas de cada amostra foram acondicionados em tubo com tampa rosqueada próprio para centrifugação, tendo sido padronizada a aplicação de 6000 rpm durante 15 minutos, com temperatura interna da centrífuga ajustada para 25°C, (BRASIL, 2004)

3.2.11 – Doseamento da Hidroquinona

3.2.11.1 – Análise Quantitativa por Ultravioleta

A análise da concentração de hidroquinona presente nos cremes foi realizada conforme metodologia adaptada a partir da monografia de análise preconizada pela USP 27 para doseamento de hidroquinona em creme, e devidamente validada.

3.2.11.1.1 – Preparo da Solução Padrão de Hidroquinona

Foram pesados exatamente cerca de 25 mg de hidroquinona com teor de pureza conhecido, que foram a seguir quantitativamente transferidos para balão volumétrico de 100 ml, e solubilizado com metanol P.A., completando-se o volume a 100 ml. A solubilização da hidroquinona foi

finalizada por imersão do balão contendo a solução em banho de ultra-som por 30 minutos.

Da solução padrão obtida, utilizando-se pipeta volumétrica de 1,0 ml, foram quantitativamente transferidas, alíquotas de 1,0 ml, para balões volumétricos de 25 ml, 50 ml e 100 ml, completando-se por fim o volume dos respectivos balões com metanol P.A., obtendo-se assim soluções de hidroquinona com concentrações teóricas finais de 2,5 µg/ml, 5 µg/ml e 10 µg/ml, respectivamente, destinadas a construção da curva padrão de hidroquinona.

3.2.11.1.2 – Preparo de Amostra de Creme para Análise

Foram pesados exatamente cerca de 1,0 grama de creme de hidroquinona, em becher de vidro, que foi a seguir solubilizado em 50 ml de metanol P.A., finalizando-se a solubilização por imersão do becher contendo a solução em banho de ultra-som por 30 minutos.

Após a completa solubilização do creme em metanol P.A., a solução obtida foi quantitativamente filtrada por papel de filtro - previamente lavado com metanol P.A., para balão volumétrico de 100 ml. Após a filtração de toda a solução, o papel de filtro foi lavado com 5 alíquotas sucessivas de 10 ml de metanol P.A., e por fim, a solução teve seu volume completado para 100 ml.

Da solução resultante, utilizando-se pipeta volumétrica de 5 ml, foi quantitativamente transferida, alíquota de 5 ml, para balão volumétrico de 100 ml, completando-se por fim o volume do balão com metanol P.A., obtendo-se assim uma solução com concentração teórica final de hidroquinona de 10

$\mu\text{g/ml}$, destinada a análise por ultravioleta. Todo o procedimento foi realizado em triplicata para cada amostra.

3.2.11.1.3 – Condições de Análise

As análises foram realizadas à temperatura ambiente, em espectrofotômetro uv-visível Biospectro SP 220, equipado com software Win-Spec versão 2.3.1, ligado com 15 minutos de antecedência para estabilização e utilizando-se cubeta de quartzo.

As leituras foram realizadas em triplicata, no comprimento de onda de 293 nm, obtendo-se os resultados em absorbância.

3.2.11.2 – Revalidação da Metodologia para Análise Quantitativa de Hidroquinona em Creme

A revalidação da metodologia para análise quantitativa de hidroquinona em creme preconizada pela USP 27 foi realizada em conformidade com o que determina a RE nº 899 de 29/05/2003 da ANVISA.

Para revalidação foram avaliados os parâmetros de especificidade, linearidade, precisão e exatidão (ANVISA, 2003).

3.2.11.2.1 – Especificidade/ Seletividade

Objetivando a verificação da especificidade/ seletividade do método, amostras das bases isentas de hidroquinona, (placebo), foram analisadas por espectrofotometria ultravioleta de varredura, nas mesmas condições análise utilizadas para as amostras, de modo confirmar a excluir a interferência dos excipientes no método.

3.2.11.2.1.1 – Preparo de Amostra de Placebo para Análise

Foram acuradamente pesados 1 grama de placebo, em becher de vidro, que foi a seguir solubilizado em 50 ml de metanol P.A., finalizando-se a solubilização por imersão do becher contendo a solução em banho de ultrassom por 30 minutos.

Após a completa solubilização do creme em metanol P.A., a solução obtida foi quantitativamente filtrada por papel de filtro - previamente lavado com metanol P.A. -, para balão volumétrico de 100 ml. Após a filtração de toda a solução, o papel de filtro foi lavado com 5 alíquotas sucessivas de 10 ml de metanol P.A., e por fim, a solução teve seu volume completado para 100 ml.

Da solução resultante, utilizando-se pipeta volumétrica de 3,0 ml, foi quantitativamente transferida, alíquota de 3 ml, para balão volumétrico de 100,0 ml, completando-se por fim o volume do balão com metanol P.A., obtendo-se assim uma solução de placebo destinada a análise por ultravioleta, no comprimento de onda de 293 nm.

3.2.11.2.2 – Linearidade

A fim de se demonstrar a proporcionalidade entre os resultados obtidos e a concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado de concentrações, foram construídas três curvas de calibração utilizando-se soluções com cinco diferentes concentrações de hidroquinona, - 5, 10, 15, 20 e 30 $\mu\text{g/mL}$ -, tendo as análises sido realizadas em dois dias consecutivos.

As curvas de calibração foram então construídas relacionando-se as concentrações das soluções analisadas e os valores de absorbância obtidos. A seguir, o coeficiente de correlação de Pearson das curvas (r) foi obtido pelo método dos mínimos quadrados, e a linearidade do método foi então determinada.

3.2.11.2.2.1 – Preparo das Soluções Padrão de Hidroquinona

Foram acuradamente pesados 25 mg de hidroquinona com teor de pureza conhecido, que foram a seguir quantitativamente transferidos para balão volumétrico de 50 ml, e solubilizados com metanol P.A., completando-se o volume a 50 ml. A solubilização da hidroquinona foi finalizada por imersão do balão contendo a solução em banho de ultra-som por 30 minutos.

Da solução padrão obtida, utilizando-se pipetas volumétricas de 1 e 3 ml, foram quantitativamente transferidas, alíquotas de 1 ml, para balões volumétricos de 25 ml, 50 ml e 100 ml, e alíquotas de 3 ml para balões volumétricos de 50 e 100 ml, completando-se por fim o volume dos respectivos

balões com metanol P.A., obtendo-se assim soluções de hidroquinona com concentrações teóricas finais de 5, 10, 15, 20 e 30 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, destinadas a construção da curva de calibração de hidroquinona.

3.2.11.2.2 – Condições de Análise

As análises foram realizadas à temperatura ambiente, em Espectrofotômetro UV –Visível Shimadzu UV-1601, ligado com 15 minutos de antecedência para estabilização e utilizando-se cubeta de quartzo.

As leituras foram realizadas em triplicata, no comprimento de onda de 293 nm, obtendo-se os resultados em absorbância.

3.2.11.2.3 – Precisão

A precisão do método foi determinada por meio da análise de amostras de creme de hidroquinona com 100% da concentração do teste, realizado em triplicata e em dias diferentes, seguido pela expressão dos resultados na forma de DPR, que conforme preconizado pela ANVISA, não deve ser superior a 5%, (BRASIL, 2003).

3.2.11.2.3.1 – Preparo de Amostras de Creme de Hidroquinona com 100% da Concentração de Teste para Determinação de Precisão

Foram acuradamente pesados 1 grama de creme de hidroquinona, em becher de vidro, que foi a seguir solubilizado em 50 ml de metanol P.A., finalizando-se a solubilização por imersão do becher contendo a solução em banho de ultra-som por 30 minutos.

Após a completa solubilização do creme em metanol P.A., a solução obtida foi quantitativamente filtrada por papel de filtro - previamente lavado com metanol P.A. -, para balão volumétrico de 100 ml. Após a filtração de toda a solução, o papel de filtro foi lavado com 5 alíquotas sucessivas de 10 ml de metanol P.A., e por fim, a solução teve seu volume completado para 100 ml.

Da solução resultante, utilizando-se pipeta volumétrica de 5 ml, foi quantitativamente transferida, alíquota de 5 ml, para balão volumétrico de 100 ml, completando-se por fim o volume do balão com metanol P.A., obtendo-se assim uma solução com concentração teórica final de hidroquinona de 10 mcg/ml, destinada a análise por ultravioleta. Todo o procedimento foi realizado em triplicata e em dias consecutivos para cada amostra.

3.2.11.2.4 – Exatidão

A exatidão do método foi determinada por meio da análise de amostras de placebo contaminado, realizado em triplicata para cada amostra, nas quais foi calculada a recuperação comparando-se o valor teórico de

hidroquinona adicionado ao placebo, com o valor experimentalmente determinado.

Quantidades conhecidas de hidroquinona foram incorporadas a amostras de cada um dos placebos de modo a obter-se placebo contaminado por hidroquinona em três concentrações diferentes: 50% (creme a 1%), 100% (creme a 2%) e 150% (creme a 3%) das concentrações de teste.

O preparo das amostras de placebo contaminado para análise, solução padrão de hidroquinona e condições de análise, foram realizados conforme descrito nos itens: 3.2.11.2.3.1, 3.2.11.2.3.2 e 3.2.11.2.3.3, respectivamente.

3.2.12 – Pesquisa de Opinião sobre Características Sensoriais das Bases Desenvolvidas

A presente pesquisa de opinião teve por objetivo investigar a opinião de profissionais farmacêuticos sobre características técnico-sensoriais como: aspecto, espalhabilidade, cerosidade e oleosidade, de bases cremosas, isentas de substâncias farmacologicamente ativas desenvolvidas durante este trabalho.

3.2.12.1 – Critérios de Inclusão e Exclusão para Seleção do Público-Alvo

Tendo em vista que o objetivo da pesquisa de opinião foi exclusivamente a avaliação técnico-sensorial das formulações, totalmente isentas de substâncias capazes de provocar efeito farmacológico sobre a pele,

foram selecionados como público alvo, 20 farmacêuticos sadios, de ambos os sexos, sendo 10 do sexo masculino e 10 do sexo feminino, sem restrições de qualquer tipo, e que após receberem esclarecimentos sobre os objetivos e procedimentos a serem realizados concordaram em fornecer por escrito seu consentimento para divulgação dos resultados da sua avaliação, por meio de preenchimento e assinatura de Termo de Consentimento.

3.2.12.2 – Padronização da Aplicação da Pesquisa

Cada farmacêutico recebeu cinco amostras de bases cremosas, identificadas unicamente por uma numeração de 1 a 5. Cada amostra foi aplicada, uma única vez, em ordem crescente de numeração, com auxílio de uma espátula, na porção anterior da mão para avaliação das características sensoriais pesquisadas. Após cada avaliação, o(a) farmacêutico(a) fez a retirada do produto por meio de lavagem das mãos com água e sabonete líquido neutro e inodoro, seguido de secagem com papel toalha, fornecidos pelo pesquisador responsável, antes de realizar a aplicação da próxima amostra. A opinião do farmacêutico(a) sobre cada amostra foi registrada pelo(a) mesmo(a) em formulário próprio (anexo 1) logo após a experimentação de cada amostra. As avaliações foram realizadas em dias diferentes, ao longo de um período de 15 dias, sempre em ambiente fechado, com temperatura monitorada, na presença do pesquisador responsável, sem que os opinantes tivessem contato entre si antes da realização do teste.

4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 – Caracterização das Matérias-Primas

Todas as matérias-primas utilizadas durante este trabalho foram previamente analisadas, somente tendo sido utilizadas matérias-primas em conformidade com os valores de referência estabelecidos.

4.1.1 – Matérias-Primas Doadas pela Farmácia Universitária

As tabelas 16 a 27, inseridas nos itens 4.1.1.1 a 4.1.1.12 apresentam os resultados das análises realizadas, obtidos pelo laboratório de controle de qualidade da Farmácia Universitária e pelo laboratório de controle de fármacos e medicamentos da Faculdade de Farmácia da UFRJ na análise das matérias-primas fornecidas pela Farmácia Universitária da UFRJ para utilização no desenvolvimento deste trabalho.

Todas as matérias-primas analisadas estavam em conformidade com o valor de referência estabelecido.

4.1.1.1 – Butilhidroxitolueno

Tabela 16 – Resultados obtidos na análise de Butilhidroxitolueno

Butilhidroxitolueno		
Análise	Valor de Referência	Valor Determinado
Aspecto	Cristais incolores ou pó cristalino branco	Cristais incolores
Solubilidade	Insolúvel em água Livmente solúvel em Etanol e Éter	Insolúvel em água. Livmente solúvel em Etanol e Éter
Ponto de fusão	70°C	70°C

Referência: USP 23, p.2223

4.1.1.2 – Cloreto de Sódio

Tabela 17 – Resultados obtidos na análise de cloreto de sódio

Cloreto de Sódio		
Análise	Valor de Referência	Valor Determinado
Aspecto	Cristais cúbicos incolores ou pó branco cristalino	Pó branco cristalino
Solubilidade	Solução 1:3 em água fica transparente	Conforme
Identificação	Produz chama amarela intensa quando acidificado com HCl 25%	Conforme
Perda por Dessecação	Máximo 0,5% em estufa a 105°C por 2 horas	0,2%
Doseamento	99 a 101%	99,89%
Teor de Cálcio e Magnésio	Máximo 0,005%	0,004%

Referência: FB 3ª ed., p.238, Usp 23, p. 1218

4.1.1.3 – EDTA Dissódico

Tabela 18 – Resultados obtidos na análise de EDTA dissódico

EDTA Dissódico		
Análise	Valor de Referência	Valor Determinado
Aspecto	Pó branco cristalino	Pó branco cristalino
pH	Solução 1% em água a 25°C pH 4,0 a 5,0	4,55
Doseamento	99 a 101%	101,0 %

Referência: USP 21, p.368

4.1.1.4 – Estearato de Octila

Tabela 19 – Resultados obtidos na análise de estearato de octila

Estearato de Octila		
Análise	Valor de Referência	Valor Determinado
Aspecto	Líquido Amarelado	Líquido límpido, incolor, amarelado, isento de partículas estranhas
Densidade	0,855 a 0,865 g/ mL a 20°C	0,862 g/mL a 20°C
Solubilidade	Insolúvel em água	Conforme

Referência: Laudo de análise do fornecedor

4.1.1.5 – Glicerina

Tabela 20 – Resultados obtidos na análise de glicerina

Glicerina		
Análise	Valor de Referência	Valor Determinado
Aspecto	Líquido xaroposo incolor e transparente	Conforme
Solubilidade	Solúvel em água Solúvel em etanol Insolúvel em clorofórmio	Conforme Conforme Conforme
Identificação	Desenvolve anel azul na interface dos líquidos	Conforme
Acidez	Consome não mais que 0,2 ml de NaOH 0,1 N para produzir coloração rósea permanente	0,1 ml
Densidade	Mínimo 1,259 g/mL	1,262 g/mL

Referência: USP 21, p.464

4.1.1.6 – Hidroquinona

Tabela 21 – Resultados obtidos na análise de hidroquinona

Hidroquinona		
Análise	Valor de Referência	Valor Determinado
Aspecto	Cristais finos brancos	Conforme
Solubilidade	Facilmente solúvel em água, álcool 96° e éter	Conforme
Perda por Dessecação	Máximo 1%	0,46%
Ponto de Fusão	172 a 174°C	173,4°C
Doseamento	99,0 a 100,5%	100,47%

Referência: USP 23, p.769

4.1.1.7 – Imidazolidiniluréia

Tabela 22 – Resultados obtidos na análise de imidazolidiniluréia

Imidazolidiniluréia		
Análise	Valor de Referência	Valor Determinado
Aspecto	Pó branco	Pó branco
pH	Solução 1% em água pH 6,0 a 7,5	6,93
Cinzas Sulfatadas	Máximo 3%	1,96%

Referência: Laudo de análise do fornecedor

4.1.1.8 – Lanette® WB

Tabela 23 – Resultados obtidos na análise de lanette® WB

Lanette® WB		
Análise	Valor de Referência	Valor Determinado
Aspecto	Grãos ou escamas brancas, untosas, com fraco odor característico	Escamas brancas, untosas, com fraco odor característico
Solubilidade	Insolúvel em água Solúvel em etanol Solúvel em éter	Conforme Conforme Conforme
Ponto de Fusão	48-55°C	51,2°C

Referência: USP 23, p.2233, Laudo de Análise do Fornecedor

4.1.1.9 – Metabissulfito de Sódio

Tabela 24 – Resultados obtidos na análise de metabissulfito de sódio

Metabissulfito de Sódio		
Análise	Valor de Referência	Valor Determinado
Aspecto	Pó ou cristais prismáticos brancos ou incolores	Cristais prismáticos incolores
Solubilidade	Solúvel em água Fracamente solúvel em etanol	Conforme Conforme
pH	Solução 50g/L pH 4,0-4,8	4,46

Referência: EP 3ª ed., p1501, EB 3ª ed., p.1108, USP 23, p.2303, BP 1993, p.611

4.1.1.10 – Metilparabeno

Tabela 25 – Resultados obtidos na análise de metilparabeno

Metilparabeno		
Análise	Valor de Referência	Valor Determinado
Aspecto	Pó cristalino branco fino	Pó cristalino branco fino
Solubilidade	Solúvel em etanol	Conforme
	Solúvel em acetona	Conforme
	Solúvel em éter	Conforme
	Insolúvel em água fria	Conforme
Ponto de Fusão	125 a 128°C	127°C

Referência: USP 21, p.1578, FB 3ª ed., p.605

4.1.1.11 – Polawax® NF

Tabela 26 – Resultados obtidos na análise de polawax® NF

Polawax® NF		
Análise	Valor de Referência	Valor Determinado
Aspecto	Pastilhas de branco a creme	Pastilhas brancas
Solubilidade	Insolúvel em água	Conforme
	Solúvel em etanol	Conforme
	Solúvel em éter	Conforme
Ponto de Fusão	50-54°C	52°C

Referência: USP 23, p.2233, Laudo de Análise do Fornecedor

4.1.1.12 – Propilparabeno

Tabela 27 – Resultados obtidos na análise de propilparabeno

Propilparabeno		
Análise	Valor de Referência	Valor Determinado
Aspecto	Pó branco	Pó branco
Solubilidade	Muito pouco solúvel em água. Facilmente solúvel em etanol e metanol	Conforme Conforme Conforme
Ponto de Fusão	95-98°C	96,63°C
Identificação	Desenvolve coloração castanho avermelhada	Conforme
Doseamento	99 a 100,5%	99,96%

Referências: FB 3ª ed, p.681, Far. Mex., 5ª ed. 1998,p.845, EP 1997, p.1397

4.1.2 – Silicones

As tabelas 28 a 31, apresentam os resultados obtidos na análise dos silicones utilizados no desenvolvimento deste trabalho.

Tabela 28 – Resultados obtidos na análise de ciclopentasiloxano (DC® 245)

Ciclopentasiloxano (DC® 245)		
Análise	Valor de Referência	Valor Determinado
Aparência	Líquido Incolor	Líquido Incolor
Gravidade Específica	0,95 (a 25°C)	0,95 (a 25°C)
Índice de Refração	1,397 (a 25°C)	1,397 (a 25°C)

Tabela 29 – Resultados obtidos na análise de ciclopentasiloxano (e) PEG/PPG-18/18 dimeticone (DC[®] 5225C)

Ciclopentasiloxano (e) PEG/PPG-18/18 Dimeticone (DC[®] 5225C)		
Análise	Valor de Referência	Valor Determinado
Aparência	Líquido levemente acinzentado. Possibilidade de leve sedimento	Líquido levemente acinzentado. Sem sedimento
Odor	Característico	Característico
Gravidade Específica	0,956 (a 25°C)	0,956 (a 25°C)
Conteúdo Não-Volátil	10,5%	10,5%

Tabela 30 – Resultados obtidos na análise de ciclopentasiloxano (e) PEG-12 dimeticone polímero cruzado (DC[®] 9011)

Ciclopentasiloxano (and) PEG-12 Dimeticone Polímero Cruzado (DC[®] 9011)		
Análise	Valor de Referência	Valor Determinado
Aparência	Líquido de baixa viscosidade, levemente amarelado	Líquido de baixa viscosidade, levemente amarelado
Gravidade Específica	0,96 (a 25°C)	0,96 (a 25°C)
Conteúdo Não-Volátil	12,6%	12,6%

Tabela 31 – Resultados obtidos na análise de poliacrilato de sódio (e) dimeticone

(e) ciclopentasiloxano (e) PEG-6 tridecil éter (e) PEG/PPG-18/18 dimeticone (DC[®] RM 2051)

Poliacrilato de Sódio (and) Dimeticone (and) Ciclopentasiloxano (and)

PEG-6 tridecil éter (and) PEG/PPG-18/18 Dimeticone (DC[®] RM 2051)

Análise	Valor de Referência	Valor Determinado
Aparência	Líquido opaco viscoso, com leve cor amarela	Líquido opaco viscoso, com leve cor amarela
Odor	Característico	Característico
Viscosidade (25°C) Brookfield LVT, 30 rpm	< 4000 cPs	1840 cPs

4.2 – Revalidação da Metodologia Analítica

A análise do teor de hidroquinona nas formulações testadas ao longo deste trabalho, seguiu metodologia oficializada pela USP 27 para determinação quantitativa de hidroquinona em creme, na qual foi introduzida uma pequena modificação com vistas à redução da quantidade de solvente utilizado na análise de cada amostra.

Tal modificação foi motivada pela elevada toxicidade do metanol e ainda a redução nos custos de análise, dado o grande número de amostras analisadas ao longo deste trabalho.

A metodologia original, preconizando a utilização de 575 ml de metanol por amostra analisada, foi modificada conforme descrito em 3.2.11, passando a utilizar 200 ml do solvente para cada amostra analisada, mantendo-se inalteradas as demais condições de análise.

Uma vez modificada a metodologia farmacopeica, foi necessário proceder a revalidação do método, conforme determina a RE nº 899 de 29/05/2003, toda vez que houver mudanças no procedimento analítico, (BRASIL, 2003).

4.2.1 – Especificidade/ Seletividade

Definida como a capacidade que um método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes tais como impurezas, produtos de degradação e componente da matriz, (BRASIL, 2003), a especificidade/seletividade do método foi determinada a partir da análise de amostras de placebo de cada uma das formulações testadas, preparadas conforme descrito em 3.2.11.2.1.1.

Os resultados das análises estão apresentados nas figuras 15 a 19 e tabelas 32 a 36

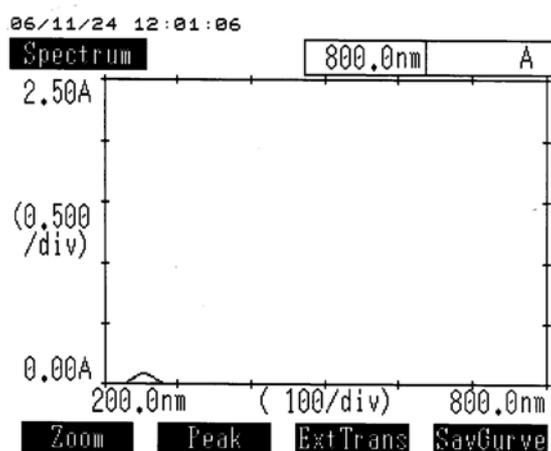


Figura 15 – Placebo XB-L – Espectro de varredura por ultravioleta de 0 a 800 nm

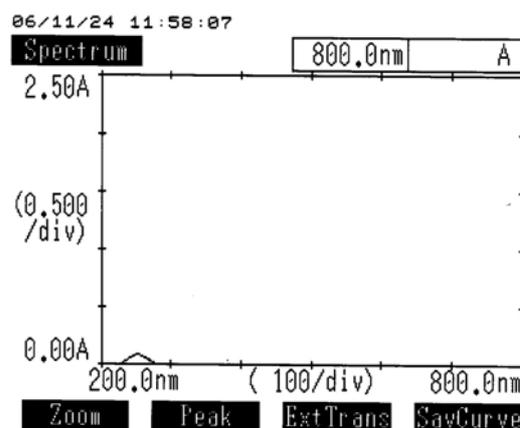


Figura 16– Placebo XB-P – Espectro de varredura por ultravioleta de 0 a 800 nm

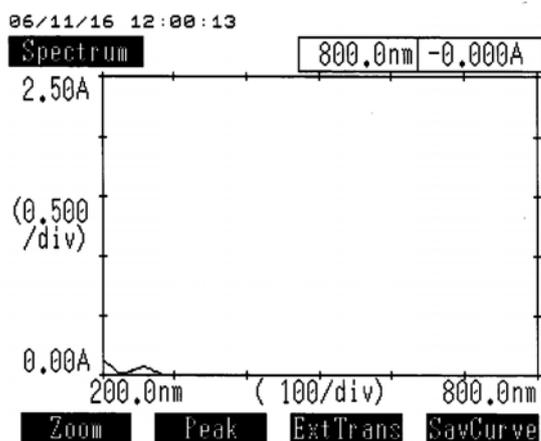


Figura 17 – Placebo XB-S1 – Espectro de varredura por ultravioleta de 0 a 800 nm

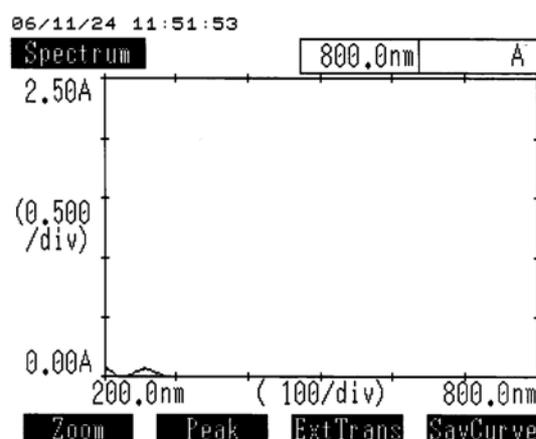


Figura 18 – Placebo XB-S2 – Espectro de varredura por ultravioleta de 0 a 800 nm

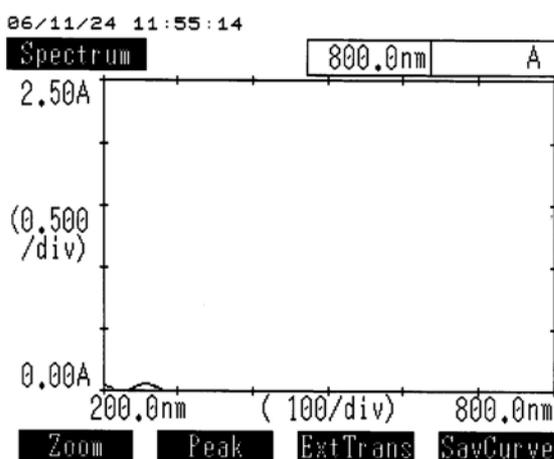


Figura 19– Placebo XB-S3 – Espectro de varredura por ultravioleta de 0 a 800 nm

Como podemos observar através dos espectros de varredura no ultravioleta apresentados, em nenhum dos casos houve absorção de qualquer constituinte do placebo no comprimento de onda 293 nm, que corresponde ao comprimento de onda de absorção máxima para a hidroquinona, conforme a USP 27, o que significa que o método apresenta especificidade/ seletividade.

4.2.2 - Linearidade

É definida como a capacidade que uma metodologia analítica possui de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito, dentro de um intervalo especificado, (BRASIL, 2003).

A linearidade do método foi demonstrada a partir da construção de curvas-padrão, formadas por cinco pontos correspondentes a cinco concentrações diferentes, preparadas em dias diferentes, conforme descrito em 3.2.11.2.2. Os dados referentes à linearidade estão apresentados nas figuras 20 a 22.

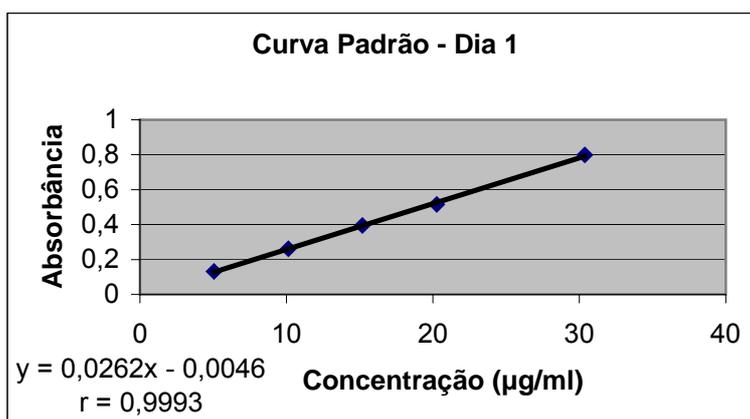


Figura 20 – Curva padrão de hidroquinona – 5 concentrações – 1º dia, onde y = equação da reta e r – Coeficiente de Correlação de Pearson

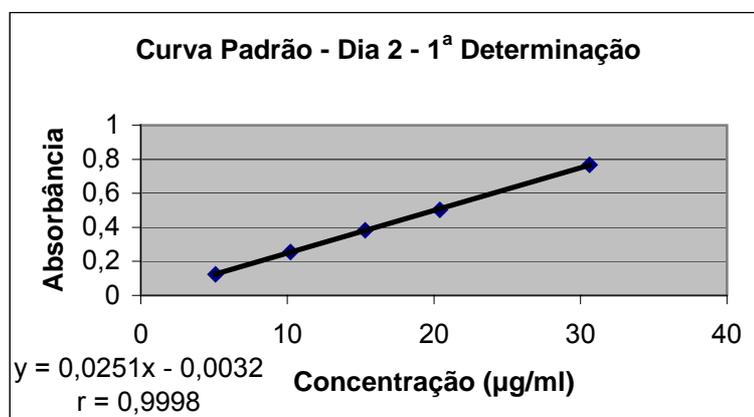


Figura 21 – Curva padrão de hidroquinona – 5 concentrações – 2º dia – 1ª determinação, onde y = equação da reta e r – Coeficiente de Correlação de Pearson

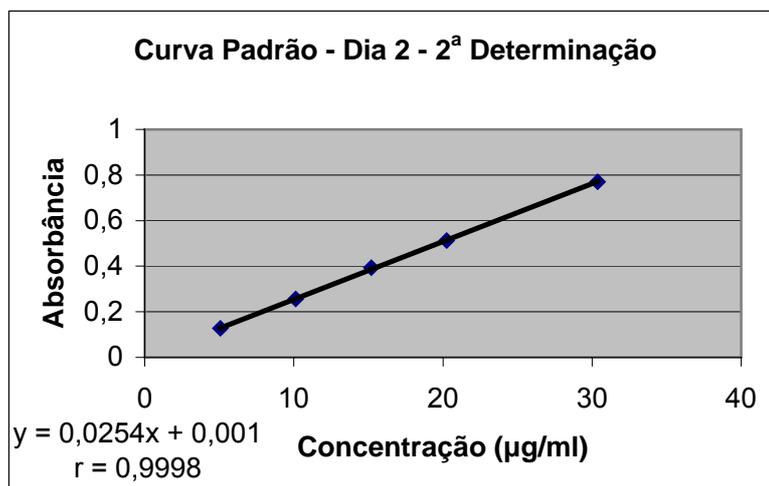


Figura 22 – Curva padrão de hidroquinona – 5 concentrações – 2º dia – 2ª determinação, onde y = equação da reta e r – Coeficiente de Correlação de Pearson

A partir dos resultados obtidos, foi possível calcular uma média de coeficientes de correlação (r) entre as curvas, de 0,9996, com desvio padrão (DP) de 0,0002, em conformidade portanto com o critério mínimo estabelecido pela RE nº 899 de 29/05/2003, comprovando a linearidade do método.

4.2.3 – Precisão

Definida como a avaliação da proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra intra-corrida e inter-corridas (BRASIL, 2003), a precisão foi demonstrada a partir do doseamento em triplicata de amostras com 100% da concentração do teste, realizadas em dias diferentes, conforme descrito em 3.2.11.2.3 e apresentado na tabela 32.

A formulação XH-P não foi testada por ser incompatível com a hidroquinona, conforme discutido em 4.6.1.2

Tabela 32 – Doseamento de creme de hidroquinona com 100% (creme a 2%) da concentração de teste e DPR intra-dia e inter-dia

Formulações	Intra-Dia		Inter-Dia	
	Teor(%)	DPR (%)	Teor(%)	DPR (%)
XH-L	99,02	0,5313	99,38	0,6055
	100,07		99,27	
	99,66		99,75	
XH-S1	99,91	0,6782	100,26	0,7388
	100,69		100,08	
	101,27		100,35	
XH-S2	100,05	0,5448	99,55	0,5167
	98,97		99,00	
	99,43		99,76	
XH-S3	99,28	0,6144	99,51	0,4004
	99,71		99,74	
	100,49		100,24	

De acordo com os resultados obtidos, foi possível demonstrar a precisão do método, uma vez que em todos os casos, o desvio padrão relativo (DPR), foi inferior a 5%, conforme determina a RE nº 899 de 29/05/2003.

4.2.4 – Exatidão

Definida como a proximidade dos resultados obtidos pelo método em estudo, em relação ao valor verdadeiro (BRASIL, 2003), a exatidão foi determinada pelo método do placebo contaminado, conforme descrito em 3.2.11.2.4. O ensaio foi realizado em triplicata para cada amostra, e em dias diferentes para concentrações de hidroquinona em três níveis: 50% (creme a 1%), 100% (creme a 2%) e 150% (creme a 3%).

A formulação XH-P não foi testada por ser incompatível com a hidroquinona, conforme discutido em 4.6.1.2

Os resultados obtidos estão apresentados nas tabelas 33 a 35.

Tabela 33 – Doseamento de placebo contaminado a 50% da concentração total de teste (creme a 1%), recuperação, DP e DPR

Placebo Contaminado a 50% (Creme a 1%)		Dia 1		Dia 2		
Formulações	Quantidade Recuperada (%)	DP	DPR (%)	Quantidade Recuperada (%)	DP	DPR (%)
XH-L	99,78	0,6171	0,6185	99,41	0,9885	0,9943
XH-S1	100,01	0,5157	0,5156	99,98	0,6151	0,6152
XH-S2	99,83	0,8167	0,8180	99,63	1,3487	1,3536
XH-S3	100,35	0,5911	0,5890	99,64	0,4717	0,4734

Tabela 34 – Doseamento de placebo contaminado a 100% da concentração total de teste (creme a 2%), recuperação, DP e DPR

Placebo Contaminado a 100% (Creme a 2%)		Dia 1		Dia 2		
Formulações	Quantidade Recuperada (%)	DP	DPR (%)	Quantidade Recuperada (%)	DP	DPR (%)
XH-L	99,8	0,5299	0,5321	99,36	0,7669	0,7719
XH-S1	100,62	0,6821	0,6778	99,84	0,6671	0,6682
XH-S2	99,48	0,5425	0,5453	99,40	0,6036	0,6072
XH-S3	99,83	0,6163	0,6174	99,84	0,1298	0,1300

Tabela 35 – Doseamento de placebo contaminado a 150% da concentração total de teste (creme a 3%), recuperação, DP e DPR

Placebo Contaminado a 150% (Creme a 3%)		Dia 1		Dia 2		
Formulações	Quantidade Recuperada (%)	DP	DPR (%)	Quantidade Recuperada (%)	DP	DPR (%)
XH-L	99,97	0,4887	0,4902	100,25	1,4128	1,4092
XH-S1	99,64	0,9842	0,9877	100,94	0,2435	0,2412
XH-S2	101,42	0,2920	0,2879	101,03	0,9423	0,9326
XH-S3	99,63	0,3870	0,3884	100,27	0,3944	0,3933

De acordo com os resultados obtidos, foi possível verificar que a metodologia apresenta exatidão, uma vez que em todos os casos a recuperação encontra-se dentro de faixa preconizada de 98% a 102% (BRITO *et al*, 2003)

4.3 – Desenvolvimento e Preparo das Formulações

O desenvolvimento e preparo das formulações foi precedido pela escolha dos componentes a serem utilizados. Esta, por sua vez, teve como foco o objetivo de avaliar comparativamente a estabilidade de bases emulsionadas de silicone e água e bases emulsionadas de óleo e água.

Desta forma, foram escolhidos para compor a fase oleosa das bases emulsionadas do tipo óleo e água, dois tipos de bases autoemulsionantes: a base autoemulsionante aniônica Lanette[®] WB (álcool cetosteárilico e lauril sulfato de sódio), fabricada pela Cognis[®], e a base autoemulsionante não-iônica Polawax[®] NF (álcool cetosteárilico e monoestearato de sorbitano polioxietilênico 20 OE), fabricada pela Croda[®], pois conforme Zanin e colaboradores (2001), são bases muito comuns e bastante utilizadas em razão de sua boa estabilidade. Selecionou-se ainda o Estearato de Octila como componente da fase oleosa das bases emulsionadas do tipo óleo e água, por suas propriedades emolientes e de redução da cerosidade do produto final.

Para compor a fase silicone das bases emulsionadas do tipo silicone e água, foi escolhido um silicone volátil do tipo ciclometicone, o DC[®] 245 (ciclopentasiloxano) e três tipos silicones do tipo dimeticone copoliol, de propriedades emulsioantes: o DC[®] 5225C (dimeticone PEG/PPG 18/18 e

ciclopentasiloxano), o DC[®] 9011 (dimeticone PEG-12 polímero cruzado e ciclopentasiloxano) e o DC[®] RM 2051 (dimeticone PEG/PPG 18/18 e dimeticone e ciclopentasiloxano e PEG-6 tridecil éter e poliacrilato de sódio), todos fabricados pela Dow Corning.

Os demais componentes escolhidos para compor as formulações, tanto as bases emulsionadas do tipo óleo e água quanto as do tipo silicone e água foram idênticos, a fim de reduzir o número de variáveis possíveis nas formulações.

Em todas as formulações, foram adicionados à fase oleosa ou fase silicone, butilhidroxitolueno como antioxidante e propilparabeno como conservante, (LACHMAN *et al*, 2001, ANSEL *et al*, 2007).

Também em todas as formulações, foram adicionados ainda à fase aquosa, glicerina como umectante, EDTA Dissódico como agente quelante, metilparabeno e imidazolidiniluréia como conservantes, (LACHMAN *et al*, 2001, ANSEL *et al*, 2007).

As bases emulsionadas do tipo silicone e água compostas por DC 5225C e DC 9011 tiveram ainda adicionadas à fase aquosa, 2% de Cloreto de Sódio, o que não ocorreu na base composta por DC[®] RM 2051, nem nas bases emulsionadas do tipo óleo e água.

A adição de eletrólitos a bases formuladas com DC[®] 5225C e DC[®] 9011 é crucial na estabilização da emulsão. Concentrações de eletrólito entre 0,5% a 3% ajudam a reduzir o tamanho das gotículas aumentando a estabilidade das emulsões de silicone, podendo ser utilizados como eletrólitos: citrato de sódio, sulfato de magnésio, tetraborato de sódio ou cloreto de sódio, (KASPRZAK, 2001).

As bases emulsionadas do tipo óleo e água foram preparadas a quente devido à presença de componentes que são sólidos à temperatura ambiente, na fase oleosa, e sob agitação mecânica, formando emulsões do tipo óleo em água (O/A).

As bases emulsionadas do tipo silicone e água formuladas com os silicones emulsionantes DC 5225C e DC 9011 foram preparadas a frio, tendo em vista ambas as fases serem líquidas à temperatura ambiente, e sob agitação mecânica, formando emulsões do tipo água em silicone (A/S).

A base emulsionada do tipo silicone e água formulada com o silicone emulsionante DC RM 2051, além dispensar aquecimento, foi preparada com agitação manual, formando uma emulsão do tipo silicone em água (S/A).

O silicone DC RM 2051 consiste em uma emulsão invertida do tipo água em óleo (A/O), de poliacrilato de sódio em dimeticone, contendo ainda dimeticone PEG/PPG 18/18 como agente emulsionante e tridecete-6 como agente inversor da emulsão. Ao entrar em contato com a fase aquosa, o poliacrilato de sódio expande-se instantaneamente conferindo espessamento e estabilidade à preparação. A medida que a formulação aumenta o espessamento, os demais componentes da fase silicone vão sendo emulsionados e estabilizados. Quando a fase aquosa é adicionada à fase silicone, acontece a inversão da emulsão, o que vai resultar em gotículas de tamanho reduzido, contribuindo para a estabilidade da emulsão final, (DOW CORNING, 2006).

Ao final da etapa de desenvolvimento e preparo das bases emulsionadas, foram obtidas então, duas diferentes bases emulsionadas do tipo óleo e água: a XB-L, uma base O/A de característica aniônica e a XB-P, uma base O/A de característica não-iônica. Obteve-se ainda três diferentes bases emulsionadas do tipo silicone e água: a XB-S1 e a XB-S2, bases A/S de característica não-

iônica e a base XB-S3, uma base S/A de característica aniônica devido à presença do poliacrilato de sódio como espessante.

Objetivando ainda a avaliação do comportamento das bases desenvolvidas na presença de alguma substância ativa, foi escolhida a hidroquinona, um agente despigmentante tópico, para incorporação em todas as bases, permitindo assim tal avaliação.

A escolha da hidroquinona foi motivada por ser uma substância de uso dermo-cosmético, muito suscetível à oxidação e que pode ser facilmente dosada por espectrofotometria ultravioleta.

Montagner e Frasson (2007) em trabalho desenvolvido na UNIJUÍ – Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, confirmam que 2% é a concentração mais usual para hidroquinona e ainda, que sistemas antioxidantes contendo metabissulfito de sódio apresentaram excelentes resultados como antioxidante para hidroquinona.

4.4 – Microscopia Ótica

A tendência das gotículas à aglutinação será tanto menor quanto menor for o tamanho das gotículas, sendo que essa tendência será ainda menor quanto maior for a uniformidade na distribuição do tamanho das gotículas, (BARATA, 1995).

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

Na utilização de microscopia ótica, talvez o melhor e mais reprodutível método para exame do tamanho e da distribuição das gotículas seja a utilização de objetivas que proporcionem ampliação da imagem em 750x ou 1000x com objetiva de imersão, (KASPRZAK, 2001).

Uma abordagem inicial foi feita utilizando-se objetiva capaz de proporcionar ampliação em 400x, procedendo-se a seguir ampliações de 1000x com o uso de objetiva de imersão.

Embora a análise do tamanho das gotículas, bem como a sua distribuição com vistas à avaliação da estabilidade das emulsões não esteja entre os objetivos deste trabalho, exames de microscopia ótica de todas as bases isentas de hidroquinona utilizadas nos testes, foram realizados a fim de verificar se as amostras produzidas apresentavam dispersão adequada.

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

As imagens apresentadas nas figuras 23 a 32 foram então obtidas com utilização de microscópio ótico, com observação em campo claro, e ampliação da imagem em 400x e 1000x.

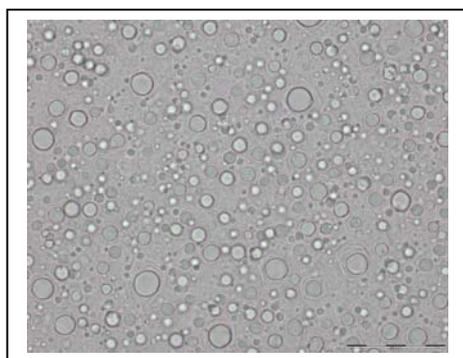


Figura 23 – Formulação XB-L em ampliação de 400x

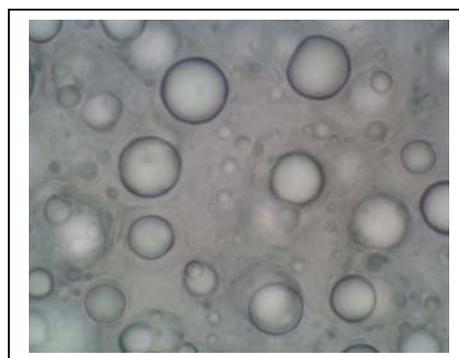


Figura 24 – Formulação XB-L em ampliação de 1000x

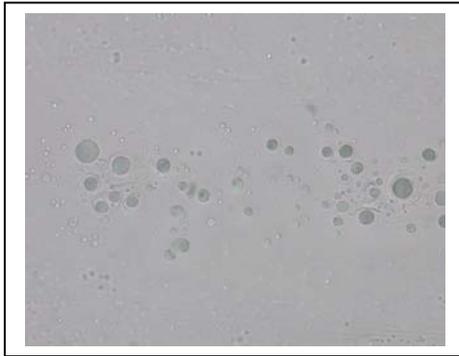


Figura 25 – Formulação XB-P em ampliação de 400x

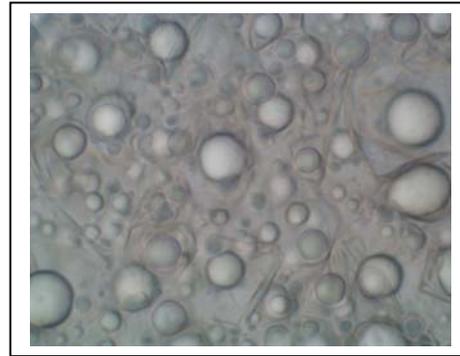


Figura 26 – Formulação XB-P em ampliação de 1000x

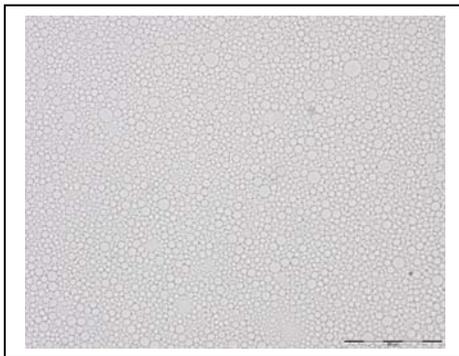


Figura 27 – Formulação XB-S1 em ampliação de 400x

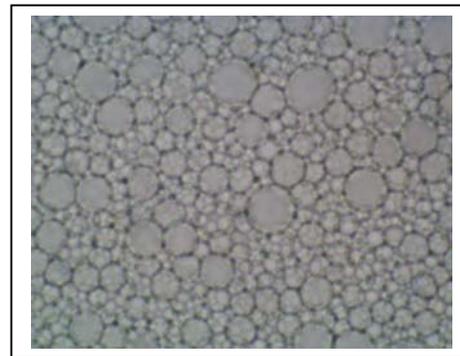


Figura 28 – Formulação XB-S1 em ampliação de 1000x

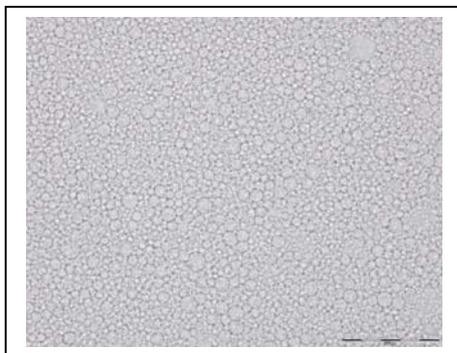


Figura 29 – Formulação XB-S2 em ampliação de 400x

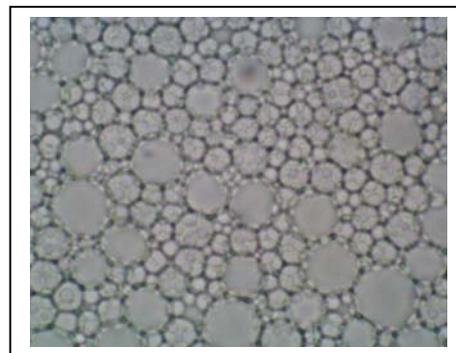


Figura 30 – Formulação XB-S2 em ampliação de 1000x

As bases emulsionadas XB-S1 (Figuras 27 e 28) e XB-S2 (Figuras 29 e 30) apresentaram uma dispersão de aspecto mais homogêneo que as bases emulsionadas XB-L (figuras 23 e 24) e XB-P (Figuras 25 e 26), o que pode ser sugestivo de maior estabilidade das bases emulsionadas de silicone e água em relação às bases emulsionadas de óleo e água.

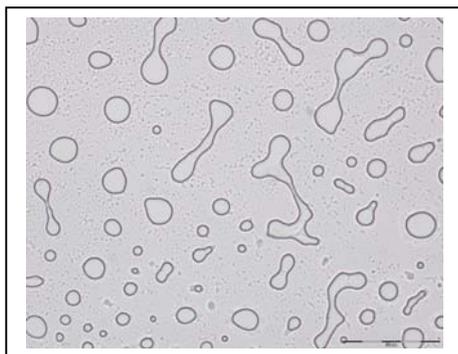


Figura 31 – Formulação XB-S3 em ampliação de 400x

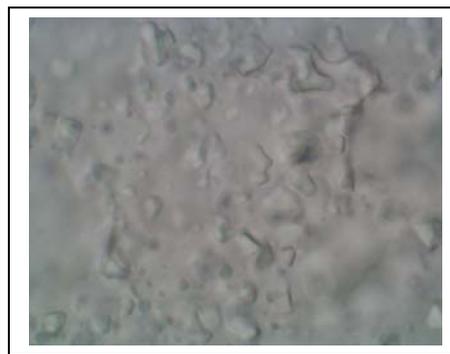


Figura 32 – Formulação XB-S3 em ampliação de 1000x

No caso da base emulsionada XB-S3, as vesículas observadas na figura 31 constituem na verdade, bolhas de ar aprisionadas entre o material e a lamínula, o que apesar das diversas tentativas realizadas no preparo do material, não foi possível eliminar.

Ainda no caso da base emulsionada XB-S3, através da imagem observada na figura 32 não foi possível evidenciar o formato tradicional de gotículas de uma emulsão, conforme observado nas bases emulsionadas anteriores.

Tal ocorrência deve-se provavelmente ao fato da base emulsionada XB-S3 consistir em uma emulsão do tipo óleo em água, onde o polímero poliacrilato de sódio está presente como componente do silicone emulsionate, produzindo a imagem observada.

4.5 – Espalhabilidade

Todas as formulações isentas de hidroquinona (bases), foram ensaiadas em triplicata conforme descrito em 3.2.5. Os resultados obtidos estão indicados nas tabelas 36 a 40 e graficamente representados na figura 33

Para cada seqüência de medidas obtidas, foram calculados a área média e o desvio padrão (DP).

Tabela 36 – Resultados obtidos no teste de espalhabilidade da base XB-L

Formulação: AB-L					
Peso (grama)	Amostra 1 Raio (mm)	Amostra 2 Raio (mm)	Amostra 3 Raio (mm)	Raio Médio (mm)	Área Média (mm²) ± DP
5,1	24	24	20	22,67	406,10 ± 79,76
7,1	26	25	24	25,00	491,14 ± 39,25
9,1	26	26	25	25,67	517,31 ± 23,11
14,1	32	28	28	29,33	678,24 ± 108,77

Tabela 37 – Resultados obtidos no teste de espalhabilidade da base XB-P

Formulação: AB-P					
Peso (grama)	Amostra 1 Raio (mm)	Amostra 2 Raio (mm)	Amostra 3 Raio (mm)	Raio Médio (mm)	Área Média (mm²) ± DP
5,1	11	11	13	11,67	107,57 ± 21,76
7,1	13	13	14	13,33	139,73 ± 12,23
9,1	13	13	14	13,33	139,73 ± 12,23
14,1	15	15	16	15,33	184,73 ± 14,04

Tabela 38 – Resultados obtidos no teste de espalhabilidade da base XB-S1

Formulação: AB-S1					
Peso (grama)	Amostra 1 Raio (mm)	Amostra 2 Raio (mm)	Amostra 3 Raio (mm)	Raio Médio (mm)	Área Média (mm²) ± DP
5,1	11	12	11	11,33	101,00 ± 10,42
7,1	12	13	12	12,33	119,58 ± 11,33
9,1	12	12	13	12,33	119,58 ± 11,33
14,1	14	14	15	14,33	161,44 ± 13,14

Tabela 39 – Resultados obtidos no teste de espalhabilidade da base XB-S2

Formulação: AB-S2					
Peso (grama)	Amostra 1 Raio (mm)	Amostra 2 Raio (mm)	Amostra 3 Raio (mm)	Raio Médio (mm)	Área Média (mm²) ± DP
5,1	11	11	11	11,00	94,98 ± 0,00
7,1	13	13	12	12,67	126,12 ± 11,33
9,1	13	13	13	13,00	132,66 ± 0,00
14,1	15	15	14	14,67	169,03 ± 13,14

Tabela 40 – Resultados obtidos no teste de espalhabilidade da base XB-S3

Formulação: AB-S3					
Peso (grama)	Amostra 1 Raio (mm)	Amostra 2 Raio (mm)	Amostra 3 Raio (mm)	Raio Médio (mm)	Área Média (mm²) ± DP
5,1	15	15	15	15,00	176,62 ± 0,00
7,1	16	17	17	16,67	218,23 ± 14,95
9,1	16	17	17	16,67	218,23 ± 14,95
14,1	17	19	19	18,33	264,54 ± 32,63

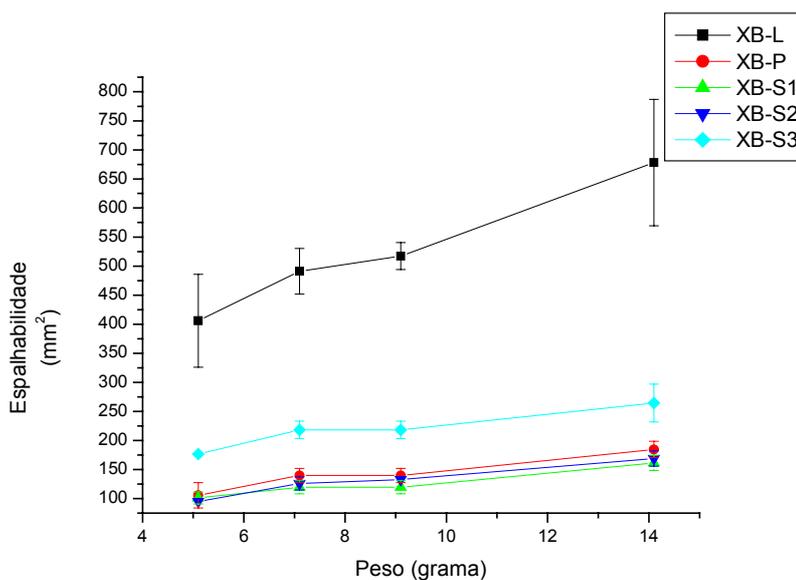


Figura 33 – Representação gráfica dos resultados obtidos no teste de espalhabilidade das bases XB-P, XB-L, XB-S1, XB-S2 e XB-S3

A análise dos resultados demonstra que a formulação XB-L apresentou perfil de espalhabilidade muito superior às demais formulações, seguido pela formulação XB-S3, que demonstrou o segundo maior perfil de espalhabilidade em relação às formulações avaliadas. As demais formulações: XB-P, XB-S1 e XB-S2 apresentaram perfil de espalhabilidade muito semelhante entre si, mas inferior às formulações XB-L e XB-S3.

4.6 – Estudos de Estabilidade

4.6.1 – Teste de Prateleira

4.6.1.1 – Formulações sem Hidroquinona

4.6.1.1.1 – Aspecto, Centrifugação e pH

A avaliação do aspecto macroscópico das emulsões pode revelar evidências de instabilidade nas emulsões como: cremeação ou floculação, coalescência e separação de fases, (LACHMAN *et al*, 2001).

O teste de centrifugação produz estresse na amostra, simulando um aumento na força da gravidade, aumentando por conseqüência a mobilidade das gotículas, podendo assim antecipar evidências de instabilidade nas emulsões, (BRASIL, 2004).

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

A medida do pH é um teste bastante simples, que produz resultados numéricos de fácil interpretação, uma vez que alterações no pH das emulsões pode indicar alterações químicas na emulsão, (LACHMAN *et al*, 2001, BRASIL, 2004).

Os resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações AB-L, AB-P, AB-S1, AB-S2 e AB-S3, armazenadas à temperatura ambiente por até 180 dias estão apresentados nas tabelas 41 e 42.

Tabela 41 – Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações AB-L e AB-P, armazenadas à temperatura ambiente por até 180 dias

Formulações						
Tempo (dias)	AB-L			AB-P		
	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH
0	S/A	1	5,64	S/A	1	4,86
14	S/A	1	5,71	S/A	1	4,93
28	S/A	1	5,60	S/A	1	4,85
60	S/A	1	5,70	S/A	1	4,82
90	S/A	1	5,60	S/A	1	4,77
120	S/A	1	5,57	S/A	1	4,70
150	S/A	1	5,39	S/A	1	4,50
180	S/A	1	5,70	S/A	1	4,83

(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

Tabela 42 – Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações AB-S1, AB-S2 e AB-S3, armazenadas à temperatura ambiente por até 180 dias

Formulações									
Tempo (dias)	AB-S1			AB-S2			AB-S3		
	Aspecto ¹	Centrif ¹	pH	Aspecto ¹	Centrif ²	pH	Aspecto ¹	Centrif ²	PH
0	S/A	1	5,11	S/A	1	4,32	S/A	1	5,56
14	S/A	1	4,18	S/A	1	3,68	S/A	1	5,44
28	S/A	1	4,88	S/A	1	4,61	S/A	1	5,33
60	S/A	1	4,21	S/A	1	4,20	S/A	1	5,56
90	S/A	1	4,02	S/A	1	3,59	S/A	1	5,43
120	S/A	1	3,98	S/A	1	3,57	S/A	1	5,11
150	S/A	1	4,30	S/A	1	3,87	S/A	1	5,12
180	S/A	1	5,72	S/A	1	4,88	S/A	1	5,50

(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

Em nenhuma das formulações testadas ao longo de 180 dias, foi constatada qualquer alteração no aspecto macroscópico.

A centrifugação de amostras das formulações também não foi capaz de revelar qualquer indício de instabilidade ao longo dos 180 dias de teste.

O pH das formulações apresentou variações ao longo dos 180 dias do teste, e apesar de não terem sido inicialmente corrigidas, e de também não haver sistema tamponante na formulação, mantiveram-se dentro da faixa ácida, o que é desejável no caso de formulações para uso demo-cosmético.

Tais variações de pH também 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.

4.6.1.1.2 – Viscosidade

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 de viscosidade, mas a alterações na viscosidade durante o tempo de armazenamento.

Como em geral, emulsões apresentam comportamento não-newtoniano, viscosímetros capilares ou baseados na queda de uma esfera não são os mais adequados para esta determinação.

Assim, uma boa estratégia para determinação da viscosidade em emulsões e detecção de sinais de cremação ou sedimentação antes que tais alterações se tornem macroscopicamente visíveis, é a utilização do viscosímetro de Brookfield equipado com dispositivo *helipath stand*, (LACHAMAN *et al*, 2001).

O viscosímetro de Brookfield pode determinar a viscosidade encontrada por uma agulha ou *spindle* do tipo *T-bar* imersa e em rotação na emulsão. O dispositivo *helipath stand* abaixa e levanta lentamente a agulha em rotação na amostra, de modo que a resistência medida seja sempre a da substância não perturbada anteriormente.

Como resultado, a agulha pode encontrar resistências distintas a níveis diferentes, registrando assim alterações na viscosidade da amostra. As medidas devem ser feitas em recipiente estático, de modo a evitar outras tensões.

A viscosidade em emulsões deve ser determinada com diferentes agulhas e a diferentes velocidades a fim obter-se uma imagem clara do comportamento reológico da emulsão, (LACHMAN *et al*, 2001).

Quando uma amostra já foi anteriormente testada utilizando uma combinação de agulha e velocidade em particular, a mesma combinação deve ser utilizada no teste de amostras subseqüentes do produto.

Quando no entanto, a amostra está sendo testada pela primeira vez, a escolha da agulha e a velocidade de rotação devem ser feitas com base na metodologia de tentativa e erro, a fim de selecionar uma combinação de agulha e velocidade que produzam leitura entre 10% e 100% da faixa de torque do equipamento, (BROOKFIELD, 2006).

Medidas envolvendo gradientes de velocidade costumam refletir aspectos de floculação, enquanto velocidades crescentes em geral compensam as forças de atração entre as gotículas, resultando em queda na viscosidade, (LACHMAN *et al*, 2001).

Os resultados da avaliação da viscosidade relativa das formulações AB-L, AB-P, AB-S1, AB-S2 e AB-S3, armazenadas à temperatura ambiente por

até 180 dias, estão descritos nas tabelas 43 e 44 e graficamente representados nas figuras 34 e 35.

As formulações AB-L, AB-P, AB-S1 e AB-S2 tiveram sua viscosidade determinada utilizando *spindle* F, enquanto a formulação AB-S3 teve sua viscosidade determinada utilizando *spindle* E, motivo pelo qual seus resultados foram apresentados em tabelas e figuras separadas, não podendo ter as suas viscosidades comparadas entre si.

Para cada seqüência de medidas obtidas, foram calculados a média simples e o desvio padrão relativo (DPR). 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 relativo (DPR) entre si.

Tabela 43 – Resultados da avaliação da viscosidade das formulações AB-L, AB-P e AB-S1 e AB-S2, armazenadas à temperatura ambiente por até 180 dias

Formulações				
Tempo (dias)	AB-L	AB-P	AB-S1	AB-S2
	Viscosidade ¹ (cPs*1000) ± DPR (%)			
0	344,67 ± 4,59	562,67 ± 2,05	305,00 ± 3,69	471,00 ± 1,89
14	282,67 ± 3,90	507,67 ± 3,73	311,33 ± 1,45	328,67 ± 4,22
28	224,33 ± 0,26	480,33 ± 2,47	292,33 ± 1,62	319,67 ± 1,26
60	199,67 ± 1,26	491,67 ± 1,53	255,67 ± 1,37	331,00 ± 1,09
90	185,33 ± 0,82	462,00 ± 1,56	248,00 ± 1,07	310,00 ± 3,17
120	214,67 ± 1,17	440,67 ± 2,27	270,33 ± 1,30	325,33 ± 3,38
150	209,00 ± 0,00	457,00 ± 3,15	278,33 ± 4,39	264,33 ± 3,49
180	203,00 ± 4,70	384,67 ± 3,94	291,67 ± 0,86	255,67 ± 0,60

1 – *Spindle* F – Velocidade: 1,5 rpm / Média de três determinações

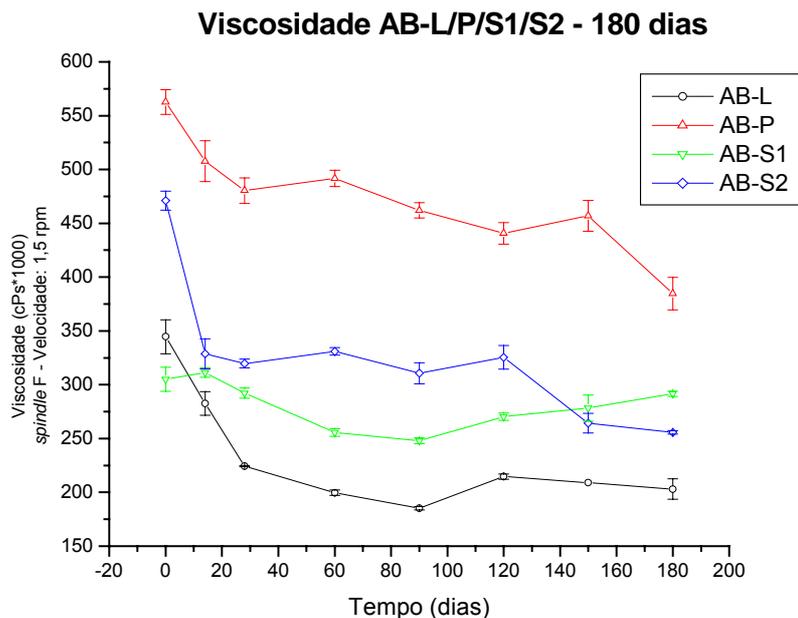


Figura 34 – Representação gráfica dos resultados da avaliação da viscosidade das formulações AB-L, AB-P e AB-S1 e AB-S2, armazenadas à temperatura ambiente por até 180 dias

Conforme podemos observar através da tabela 48 e da figura 34, as formulações AB-L, AB-P, AB-S1 e AB-S2 submetidas ao Teste de Prateleira por 180 dias apresentaram redução na viscosidade em relação a seus valores de viscosidade inicial, o que já era esperado, uma vez que segundo Lachman (2001), quase todas as emulsões apresentam alterações na viscosidade com o passar do tempo. Em nenhum dos casos foi contudo detectado qualquer indício que pudesse caracterizar instabilidade nas formulações.

Tabela 44 – Resultados da avaliação da viscosidade da formulação AB-S3, armazenadas à temperatura ambiente por até 180 dias.

Formulação	
AB-S3	
Tempo (dias)	Viscosidade ¹ (cPs*1000) ± DPR (%)
0	114,00 ± 0,00
14	114,00 ± 0,00
28	113,33 ± 1,02
60	114,33 ± 0,50
90	113,33 ± 0,51
120	109,33 ± 1,06
150	112,00 ± 1,78
180	104,67 ± 1,10

1 – Spindle E – Velocidade: 1,5 rpm / Média de três determinações

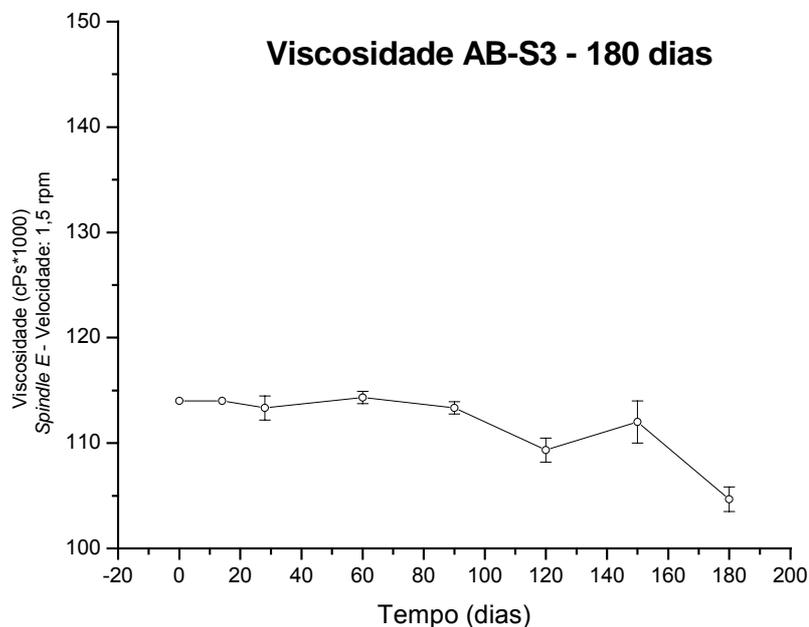


Figura 35 – Representação gráfica dos resultados da avaliação da viscosidade da formulação AB-S3, armazenada à temperatura ambiente por até 180 dias.

Conforme podemos observar através da tabela 49 e da figura 35, a formulação AB-S3, submetida ao Teste de Prateleira por 180 dias, assim como as demais formulações também apresentou redução na viscosidade em relação a seu valor de viscosidade inicial, não tendo sido contudo detectado qualquer indício de instabilidade.

4.6.1.2 – Formulações com Hidroquinona

A base formulada com Polawax[®] NF demonstrou incompatibilidade com a hidroquinona, evidenciado pela “quebra” da emulsão imediatamente após a incorporação do ativo, motivo pelo qual formulações contendo a base autoemulsionante Polawax[®] NF não puderam ser avaliadas junto com hidroquinona.

Ainda que segundo Souza (2003), a hidroquinona seja incompatível com bases emulsionadas não-iônicas, como no caso da base autoemulsionante Polawax[®] NF, as bases formuladas com os silicones DC[®] 5225C e DC[®] 9011 também apresentam perfil não-iônico e não demonstraram sinais de incompatibilidade com a hidroquinona.

4.6.1.2.1 – Aspecto, Centrifugação e pH

Os resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações AH-L, AH-S1, AH-S2 e AH-S3, armazenadas à temperatura ambiente por 90 dias, estão apresentados nas tabelas 45 e 46.

Tabela 45 – Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações AH-L e AH-S1, armazenadas à temperatura ambiente por até 90 dias

Formulações						
Tempo (dias)	AH-L			AH-S1		
	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH
0	S/A	1	4,55	S/A	1	3,03
14	S/A	1	4,69	S/A	1	3,62
28	S/A	1	3,70	S/A	1	4,05
60	S/A	1	3,67	S/A	1	3,58
90	S/A	1	3,82	S/A	1	3,74

(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

Tabela 46 – Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações AH-S2 e AH-S3, armazenadas à temperatura ambiente por até 90 dias

Formulações						
Tempo (dias)	AH-S2			AH-S3		
	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH
0	S/A	1	3,87	S/A	1	4,43
14	S/A	1	3,40	S/A	1	4,73
28	S/A	1	3,39	S/A	2	5,10
60	S/A	1	3,62	EA	2	4,65
90	S/A	1	3,59	EA	3	4,53

(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

Nas formulações AH-L, AH-S1 e AH-S2, testadas ao longo de 90 dias, não foi constatada qualquer alteração macroscópica ou após serem submetidas a centrifugação.

O pH das referidas formulações, assim como ocorreu no caso das formulações isentas de hidroquinona, também apresentou variação ao longo dos 90 dias do teste.

Apesar do pH das formulações contendo hidroquinona não ter sido inicialmente corrigido, e de também não haver sistema tamponante, as formulações, mantiveram-se dentro da faixa ácida, o que é desejável no caso de formulações para uso demo-cosmético.

No caso da formulação AH-S3, ainda que nenhuma alteração fosse macroscopicamente visível, a centrifugação revelou indícios de instabilidade caracterizada pela leve falta de homogeneidades a partir do 28º dia. Evidências macroscópicas de instabilidade só apareceram a partir do 60º dia, mantendo-se apenas sinais de leve falta de homogeneidade após a centrifugação. A partir do 90º dia já foi então possível observar um início de separação de fases.

O fato de tal instabilidade só ter sido observada na formulação AH-S3, está possivelmente relacionado à recomendação de Martini (2005) para evitar a associação de hidroquinona com carbômero, que está presente no silicone DC RM 2051, e ainda a variação no pH da formulação ao longo do teste, cuja redução afeta a viscosidade dos carbômeros.

As variações de pH não parecem contribuir para instabilidade das formulações AH-L, AH-S1 e AH-S2, uma vez que evidências de instabilidade não foram detectadas através do exame do aspecto macroscópico nem do teste de centrifugação.

A comparação dos valores iniciais de pH das formulações com e sem hidroquinona pode ser vista na tabela 47

Tabela 47 – Comparação de valores iniciais de pH de formulações sem e com hidroquinona

Valores Iniciais de pH		
Formulações	Sem HDQ	Com HDQ
AX-L	5,64	4,55
AX-S1-	5,11	3,03
AX-S2	4,32	3,87
AX-S3	5,56	4,43

Todas as formulações contendo hidroquinona apresentaram uma redução no pH em relação à mesma formulação isenta de hidroquinona, o que já era esperado tendo em vista o caráter ácido da substância.

4.6.1.2.2 – Viscosidade

Os resultados da avaliação da viscosidade relativa das formulações AH-L, AH-S1, AH-S2 e AH-S3, armazenadas à temperatura ambiente por 90 dias, estão descritos nas tabelas 48 e 49 e graficamente representados nas figuras 36 e 37

As formulações AH-L, AH-S1 e AH-S2 tiveram sua viscosidade determinada utilizando *spindle* F, enquanto a formulação AB-S3 teve sua viscosidade determinada utilizando *spindle* E, motivo pelo qual tiveram seus

resultados apresentados em tabelas e figuras separadas, não podendo ter as suas viscosidades comparadas entre si.

Tabela 48 – Resultados da avaliação da viscosidade das formulações AH-L, AH-S1 e AH-S2, armazenadas à temperatura ambiente por até 90 dias,

Formulações			
Tempo (dias)	AH-L	AH-S1	AH-S2
	Viscosidade (cPs*1000) ± DPR (%)	Viscosidade (cPs*1000) ± DPR (%)	Viscosidade (cPs*1000) ± DPR (%)
0	57,03 ± 1,43	102,30 ± 3,04	117,00 ± 1,71
14	52,23 ± 0,22	96,40 ± 2,88	112,00 ± 5,43
28	50,97 ± 1,58	90,87 ± 0,17	97,90 ± 2,88
60	41,23 ± 1,40	81,57 ± 3,43	82,60 ± 3,41
90	39,03 ± 1,54	82,03 ± 1,97	81,10 ± 1,25

1 – Spindle F – Velocidade: 6 rpm / Média de três determinações

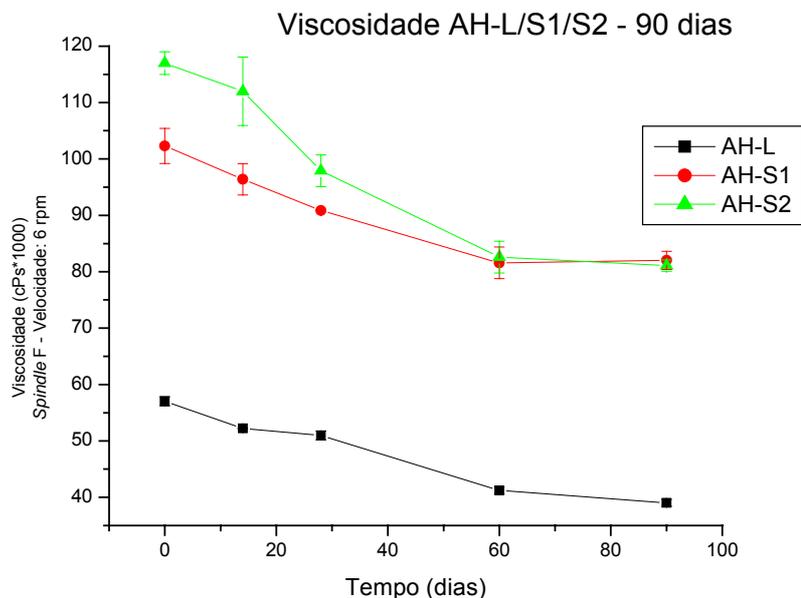


Figura 36 – Representação gráfica dos resultados da avaliação da viscosidade das formulações AH-L, AH-S1 e AH-S2, armazenadas à temperatura ambiente por até 90 dias

Conforme podemos observar através da tabela 48 e figura 36, as formulações AH-L, AH-S1 e AH-S2 apresentaram redução na viscosidade em relação a seus valores de viscosidade iniciais, mas em nenhum dos casos foi detectado qualquer indício que pudesse caracterizar instabilidade nas formulações.

Tabela 49 – Resultados da avaliação da viscosidade da formulação AH-S3, armazenada à temperatura ambiente por até 90 dias

Formulação	
AH-S3	
Tempo (dias)	Viscosidade (cPs*1000) ± DPR (%)
0	59,53 ± 3,30
14	20,30 ± 4,21
28	15,73 ± 4,77
60	18,67 ± 3,09
90	9,72 ± 2,08

1 – Spindle E – Velocidade: 6 rpm / Média de três determinações

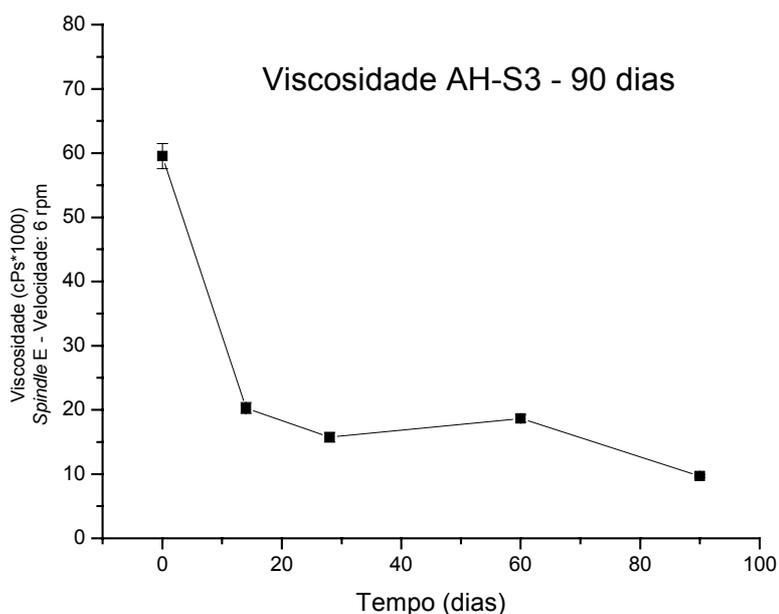


Figura 37 – Representação gráfica dos resultados da avaliação da viscosidade da formulação AH-S3, armazenada à temperatura ambiente por até 90 dias

A formulação AH-S3 apresentou drástica queda na viscosidade após 14 dias, prosseguindo em queda mais suave até o 90º dia, quando já apresentava início de separação de fases. Tal fato está possivelmente relacionado ao pH ácido, que afeta a viscosidade dos carbômeros, conforme já discutido em 4.6.1.2.1.

A comparação dos valores iniciais de viscosidade das formulações sem e com hidroquinona pode ser vista na tabela 50

Tabela 50 – Comparação de valores iniciais de viscosidade de formulações sem e com hidroquinona

Valores Iniciais de Viscosidade (cPs*1000)		
Formulações	Sem HDQ	Com HDQ
AX-L	344,67	57,03
AX-S1-	305,00	102,30
AX-S2	471,00	117,00
AX-S3	114,00	59,53

Em todos os casos podemos observar uma expressiva redução na viscosidade das formulações após a adição de hidroquinona, o que sugere a interferência da hidroquinona na estrutura da emulsão, levando a uma queda na viscosidade.

4.6.1.2.3 – Teor de Hidroquinona

A tabela 51 e a figura 38 demonstram os resultados obtidos na análise do teor de hidroquinona nas formulações AH-L, AH-S1, AH-S2 e AH-S3 armazenadas à temperatura ambiente durante até 90 dias.

Tabela 51 – Resultados da análise do teor de hidroquinona nas formulações AH-L, AH-S1, AH-S2 e AH-S3 armazenadas à temperatura ambiente durante 90 dias.

Formulações				
Tempo (dias)	AH-L*	AH-S1*	AH-S2*	AH-S3*
	Teor Médio (%)	Teor Médio (%)	Teor Médio (%)	Teor Médio (%)
	± DPR (%)	± DPR (%)	± DPR (%)	± DPR (%)
0	103,29 ± 1,13	105,63 ± 0,25	104,11 ± 1,28	100,56 ± 1,53
14	96,78 ± 1,42	94,99 ± 1,32	96,91 ± 1,73	96,72 ± 1,23
28	91,63 ± 0,40	92,13 ± 0,78	96,70 ± 1,70	96,15 ± 1,24
60	84,08 ± 0,46	91,99 ± 1,88	96,25 ± 1,30	94,99 ± 1,31
90	80,72 ± 0,59	86,72 ± 0,31	92,68 ± 0,29	90,75 ± 0,70

* Média de 3 determinações

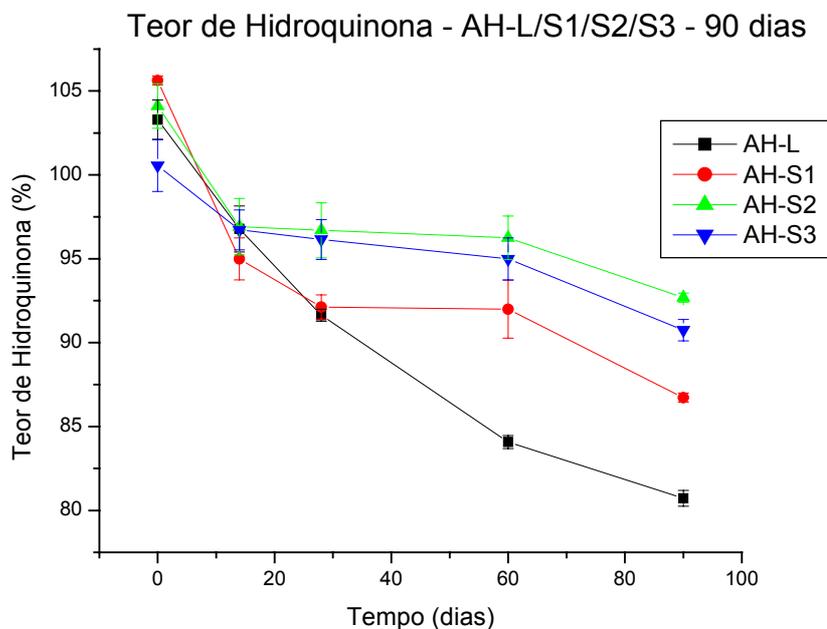


Figura 38 – Representação gráfica dos resultados da análise do teor de hidroquinona nas formulações AH-L, AH-S1, AH-S2 e AH-S3 armazenadas à temperatura ambiente durante 90 dias.

A tabela 51 e a figura 38 nos permitem observar que o teor de hidroquinona em todas as formulações submetidas ao Teste de Prateleira apresentaram uma redução em relação a seus teores iniciais.

A análise da figura 38 demonstra que o decaimento do teor de hidroquinona na formulação AH-L é bem mais acentuado do que nas demais formulações.

Uma das possíveis razões para tal, possa ser talvez o fato das formulações AH-S1 e AH-S2 constituírem emulsões do tipo água em silicone, oferecendo portanto maior proteção à hidroquinona que se encontra solubilizada da fase aquosa.

No caso da formulação AH-S3, que constitui uma emulsão do tipo água em silicone, o menor decaimento do teor de Hidroquinona pode ser devido à presença de poliacrilato de sódio, que acaba funcionando como colóide protetor.

O teor mínimo de hidroquinona aceitável para um creme de hidroquinona a 2%, conforme recomendado pela USP 27 é de 94% do valor rotulado. Em todos os casos este limite foi mantido até o 14º dia, sendo que as formulações AH-S2 e AH-S3 mantiveram-se com teores adequados até o 60º dia.

A formulação AH-S3, apesar de manter-se dentro do limite mínimo de concentração de hidroquinona até o 60º dia, começou a apresentar sinais de instabilidade física a partir do 28º dia, conforme apresentado na tabela 46.

4.6.2 – Estabilidade Acelerada

4.6.2.1 – Formulações sem Hidroquinona

4.6.2.1.1 – Aspecto, Centrifugação e pH

Os resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EB-L, EB-P, EB-S1, EB-S2 e EB-S3, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias e GB-L, GB-P, GB-S1, GB-S2 e GB-S3, armazenadas à temperatura $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias, estão apresentados nas tabelas 52 a 56.

Tabela 52 – Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EB-L e GB-L, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ e $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$, respectivamente por até 28 dias

Formulações						
Tempo (dias)	EB-L			GB-L		
	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH
0	S/A	1	5,58	S/A	1	5,65
7	S/A	1	5,65	S/A	1	5,66
14	S/A	1	5,67	S/A	1	5,63
21	S/A	1	5,58	S/A	1	5,57
28	S/A	1	5,63	S/A	1	5,61

(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

Tabela 53– Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EB-P e GB-P, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ e $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$, respectivamente por até 28 dias

Formulações						
Tempo (dias)	EB-P			GB-P		
	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH
0	S/A	1	4,87	S/A	1	4,94
7	S/A	1	4,90	S/A	1	4,95
14	S/A	1	4,88	S/A	1	5,02
21	S/A	1	4,70	S/A	1	4,97
28	S/A	1	4,90	S/A	1	4,97

(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

Tabela 54 – Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EB-S1 e GB-S1, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ e $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$, respectivamente por até 28 dias

Formulações						
Tempo (dias)	EB-S1			GB-S1		
	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH
0	S/A	1	4,85	S/A	1	5,52
7	S/A	1	4,28	S/A	1	5,12
14	S/A	1	4,95	S/A	1	4,79
21	S/A	1	5,44	S/A	1	4,86
28	S/A	1	5,17	S/A	1	4,54

(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

Tabela 55 – Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EB-S2 e GB-S2, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ e $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$, respectivamente por até 28 dias

Formulações						
Tempo (dias)	EB-S2			GB-S2		
	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH
0	S/A	1	3,32	S/A	1	4,95
7	S/A	1	4,06	S/A	1	4,29
14	S/A	1	4,83	S/A	1	4,93
21	S/A	1	3,79	S/A	1	3,72
28	S/A	1	5,12	S/A	1	3,20

(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

Tabela 56 – Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EB-S3 e GB-S3, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ e $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$, respectivamente por até 28 dias

Formulações						
Tempo (dias)	EB-S3			GB-S3		
	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH
0	S/A	1	5,53	S/A	1	5,38
7	S/A	1	5,47	S/A	1	5,48
14	S/A	1	5,52	S/A	1	5,33
21	S/A	1	5,29	S/A	1	4,82
28	S/A	1	5,39	S/A	1	5,50

(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

As tabelas 52 a 56 nos mostram que todas as formulações isentas de hidroquinona submetidas ao Envelhecimento Acelerado, tanto no caso das amostras armazenadas à temperatura de 40°C, quanto no caso das amostras armazenadas à temperatura de 8°C, ambos por período de até 28 dias, não apresentaram qualquer alteração no aspecto macroscópico.

A centrifugação das amostras também não foi capaz de revelar qualquer indício de instabilidade ao longo dos 28 dias.

Apenas o pH das formulações EB-S2 e GB-S2 apresentou variação expressiva entre os valores inicial e final de pH, embora tais variações não pareçam 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.

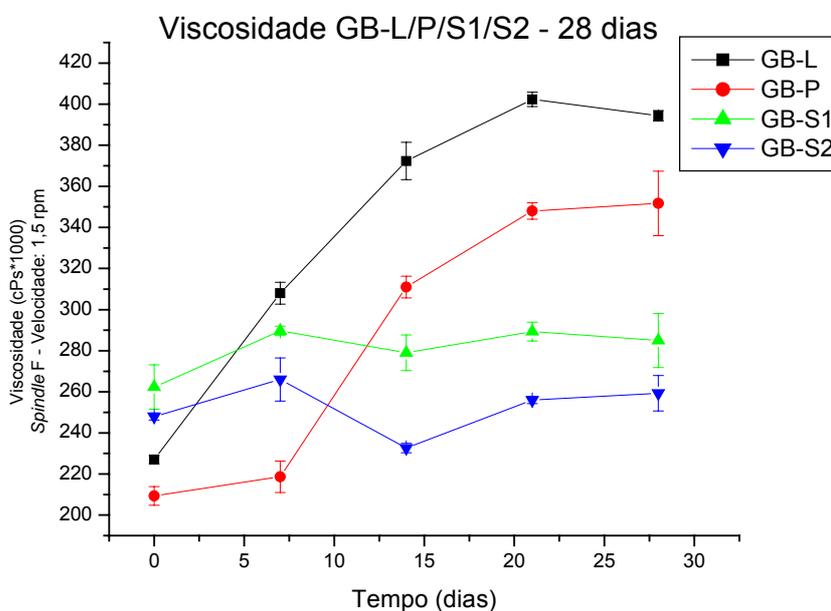
4.6.2.1.2 – Viscosidade

Os resultados da avaliação da viscosidade relativa das formulações GB-L, GB-P, GB-S1, GB-S2 e GB-S3, armazenadas à temperatura $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias e EB-L, EB-P, EB-S1, EB-S2 e EB-S3, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias, estão apresentados nas tabelas 57 a 60 e nas figuras 39 a 42.

Tabela 57 – Resultados da avaliação da viscosidade das formulações GB-L e GB-P e GB-S1 e GB-S2, armazenadas à temperatura de $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias

Formulações				
Tempo (dias)	GB-L	GB-P	GB-S1	GB-S2
	Viscosidade (cPs*1000) \pm DPR (%)			
0	227,00 \pm 0,88	209,33 \pm 2,15	262,33 \pm 4,11	248,00 \pm 0,70
7	308,00 \pm 1,72	218,67 \pm 3,49	289,67 \pm 0,80	266,00 \pm 3,96
14	372,33 \pm 2,44	311,00 \pm 1,70	279,00 \pm 3,10	232,67 \pm 0,99
21	402,23 \pm 0,87	348,00 \pm 1,15	289,33 \pm 1,60	256,00 \pm 0,68
28	394,33 \pm 0,64	351,67 \pm 4,46	285,00 \pm 4,60	259,33 \pm 3,32

1 – Spindle F – Velocidade: 6 rpm / Média de três determinações

Figura 39 – Representação gráfica dos resultados da avaliação da viscosidade das formulações AB-L e AB-P e AB-S1 e AB-S2, armazenadas em geladeira à temperatura de $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por 28 dias

De acordo com os dados descritos na tabela 60 e graficamente representados na figura 39, podemos observar que as emulsões do tipo óleo e água apresentaram comportamento reológico diferente das emulsões do tipo silicone e água quando armazenadas à temperatura de 8°C.

As formulações do tipo óleo e água: GB-L e GB-P tiveram um aumento na sua viscosidade, o que talvez possa ser explicado por um maior empacotamento das fases destas emulsões provocado pela redução na temperatura, uma vez que ambas apresentam componentes que são sólidos à temperatura ambiente.

As formulações do tipo silicone e água: GB-S1 e GB-S2, por sua vez, apresentaram pouca variação na viscosidade ao longo do tempo, principalmente quando comparadas às formulações do tipo óleo e água, demonstrando assim maior estabilidade reológica a variações de temperatura.

Tabela 58 – Resultados da avaliação da viscosidade da formulação GB-S3, armazenadas em geladeira à temperatura de $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias

Formulação	
GB-S3	
Tempo (dias)	Viscosidade (cPs*1000) ± DPR (%)
0	118,33 ± 4,88
7	123,33 ± 0,94
14	125,00 ± 0,8
21	123,33 ± 0,94
28	118,00 ± 2,42

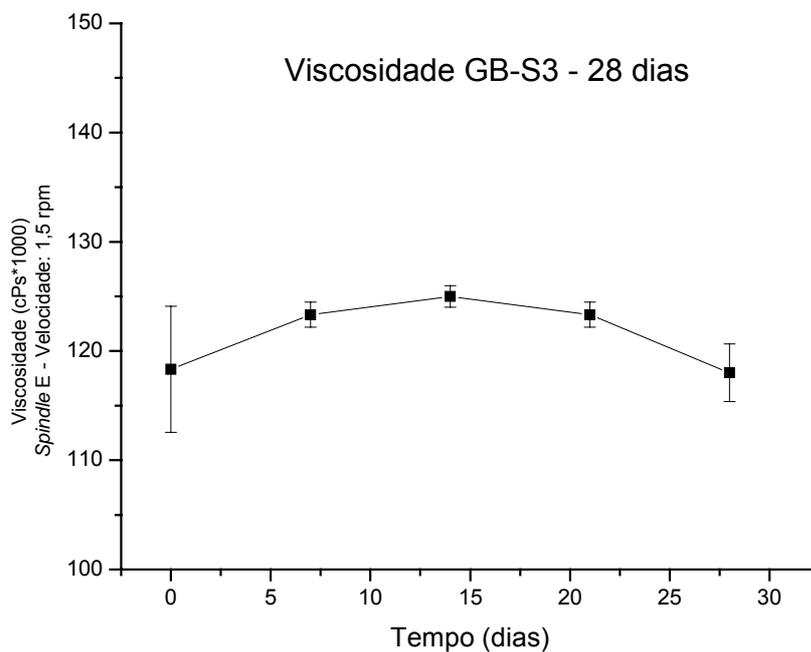


Figura 40 – Representação gráfica dos resultados da avaliação da viscosidade da formulação GB-S3, armazenadas em geladeira à temperatura de $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por até 28 dias

Conforme os dados apresentados na tabela 58 e na figura 40, de modo semelhante às formulações GB-S1 e GB-S2, a formulação GB-S3 também quase não apresentou variação na sua viscosidade ao longo do tempo.

Tabela 59 – Resultados da avaliação da viscosidade das formulações EB-L e EB-P e EB-S1 e EB-S2, armazenadas em estufa à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias

Formulações				
Tempo (dias)	EB-L	EB-P	EB-S1	EB-S2
	Viscosidade (cPs*1000) \pm DPR (%)			
0	296,33 \pm 0,19	575,33 \pm 2,79	275,33 \pm 3,78	251,33 \pm 0,92
7	229,00 \pm 4,43	479,00 \pm 3,76	263,67 \pm 2,16	223,33 \pm 1,81
14	234,00 \pm 4,85	404,33 \pm 3,09	226,00 \pm 3,19	223,33 \pm 0,52
21	212,00 \pm 2,05	410,33 \pm 3,07	243,33 \pm 3,14	217,67 \pm 3,57
28	151,67 \pm 1,90	372,67 \pm 0,31	217,33 \pm 2,62	193,67 \pm 1,81

1 – Spindle F – Velocidade: 6 rpm / Média de três determinações

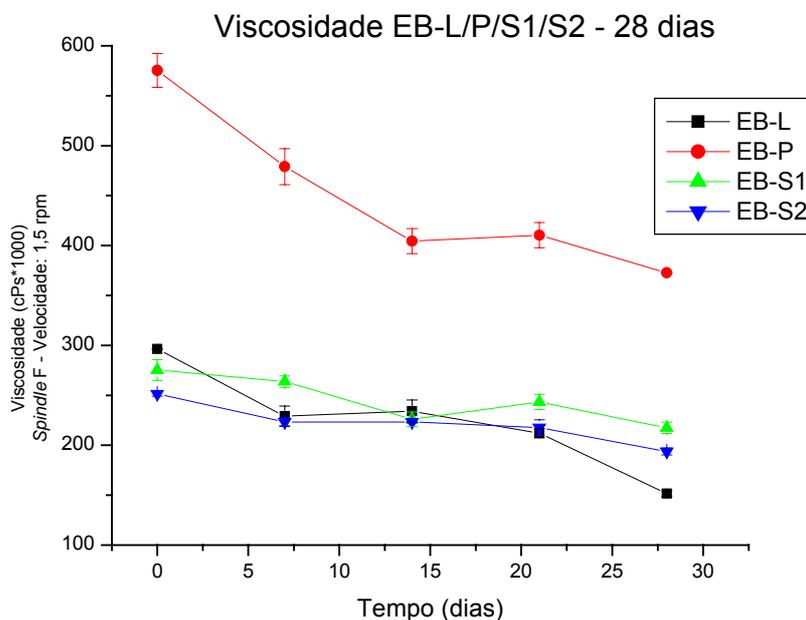


Figura 41 – Representação gráfica dos resultados da avaliação da viscosidade das formulações AB-L e AB-P e AB-S1 e AB-S2, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias

A tabela 59 e a figura 41 demonstram que ao armazenarmos as amostras por até 28 dias à temperatura de 40°C, a formulação EB-P apresentou acentuada queda na viscosidade. As formulações EB-L, EB-S1 e EB-S2 embora também tenham apresentado redução nos seus valores de viscosidade, demonstraram um perfil semelhante de redução, com uma redução um pouco mais acentuada para a formulação EB-L.

Tabela 60 – Resultados da avaliação da viscosidade da formulação EB-S3, armazenadas em estufa à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por 28 dias

Formulação	
EB-S3	
Tempo (dias)	Viscosidade (cPs*1000) \pm DPR (%)
0	110,67 \pm 1,04
7	110,33 \pm 0,52
14	106,67 \pm 0,54
21	112,00 \pm 0,00
28	108,00 \pm 0,00

1 – Spindle E – Velocidade: 6 rpm / Média de três determinações

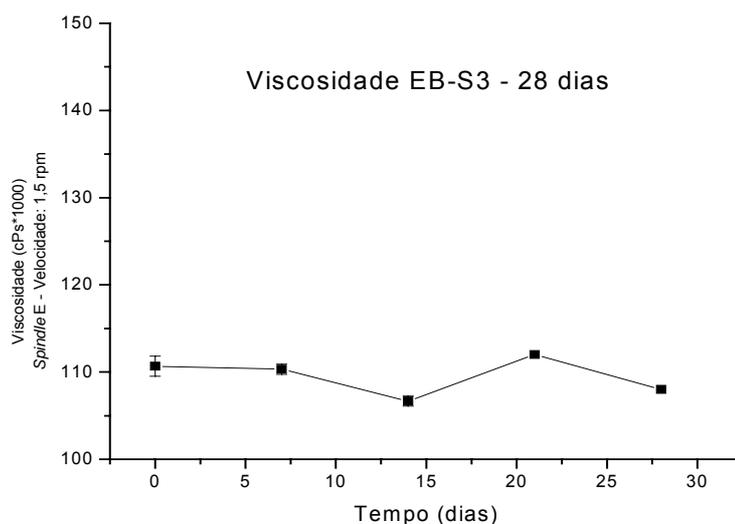


Figura 42 – Representação gráfica dos resultados da avaliação da viscosidade da formulação EB-S3, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por 28 dias

De acordo com os dados da tabela 60 e da figura 42, podemos verificar que a formulação EB-S3 apresentou pouca variação em sua viscosidade.

A análise dos dados revela uma maior sensibilidade das emulsões oleosas à temperatura, do que as emulsões de silicone, o que representa um diferencial positivo para as emulsões de silicone, uma vez que dermocosméticos preparados com emulsões de silicone tenderão a apresentar maior estabilidade às variações de temperatura decorrentes de diferentes climas, condições de transporte e/ou armazenamento.

4.6.2.2 – Formulações com Hidroquinona

4.6.2.2.1 – Aspecto, Centrifugação e pH

Os resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EH-L, EH-S1, EH-S2 e EH-S3, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por até 28 dias e GH-L, GH-S1, GH-S2 e GH-S3, armazenadas à temperatura $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ por até 28 dias, estão apresentados nas tabelas 61 a 64

Tabela 61– Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EH-L e GH-L, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ e $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$, respectivamente por até 28 dias

Formulações						
Tempo (dias)	EH-L			GH-L		
	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH
0	S/A	1	4,55	S/A	1	4,55
7	S/A	1	3,48	S/A	1	4,68
14	S/A	1	3,99	S/A	1	5,77
21	S/A	1	3,82	S/A	1	4,67
28	S/A	1	3,35	S/A	1	5,03

(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

Tabela 62– Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EH-S1 e GH-S1, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ e $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$, respectivamente por até 28 dias

Formulações						
Tempo (dias)	EH-S1			GH-S1		
	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH
0	S/A	1	3,03	S/A	1	3,03
7	S/A	1	3,67	S/A	1	3,30
14	S/A	1	3,35	S/A	1	3,07
21	S/A	1	3,84	S/A	1	3,74
28	S/A	1	4,06	S/A	1	4,26

(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

Tabela 63– Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EH-S2 e GH-S2, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ e $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$, respectivamente por até 28 dias

Formulações						
Tempo (dias)	EH-S2			GH-S2		
	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH
0	S/A	1	4,43	S/A	1	4,43
7	S/A	1	4,52	S/A	1	4,87
14	S/A	1	4,56	S/A	1	4,98
21	S/A	1	4,64	S/A	1	5,29
28	S/A	1	5,10	S/A	1	4,97

(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

Tabela 64– Resultados da avaliação do aspecto macroscópico, centrifugação e pH das formulações EH-S3 e GH-S3, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$ e $8,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$, respectivamente por até 28 dias

Formulações						
Tempo (dias)	EH-S3			GH-S3		
	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH	Aspecto ¹	Centrifugação ²	pH
0	S/A	1	4,43	S/A	1	4,43
7	S/A	1	4,51	S/A	1	4,63
14	E/A	2	4,56	E/A	2	4,98
21	E/A	2	4,89	E/A	2	5,29
28	E/A	3	5,10	E/A	2	4,97

(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

As tabelas 64 a 67 nos permitem perceber que dentre as formulações contendo hidroquinona, submetidas ao envelhecimento acelerado,

tanto as armazenadas à temperatura de 40°C, quanto as armazenadas a 8°C por até 28 dias, apenas as formulações EH-S3 e GH-S3 apresentaram alteração no aspecto macroscópico.

A centrifugação também só revelou indícios de instabilidade nas formulações EH-S3 e GH-S3.

O pH das amostras, também apresentou variações, mas que apenas no caso das formulações EH-S3 e GH-S3 parecem estar relacionadas a estabilidade das formulações conforme já discutido em 4.6.1.2.1.

No caso das demais formulações, as variações de pH não parecem contribuir para instabilidade, uma vez que evidências de instabilidade não foram detectadas através do exame do aspecto macroscópico nem do teste de centrifugação.

A formulação EH-S3, armazenada a 40°C revelou alterações tanto no aspecto macroscópico, quanto na centrifugação, com leve evidência de falta de homogeneidade no 14º e 21º dias e início de separação de fases no 28º dia.

A formulação GH-S3, armazenada a 8°C também revelou alterações tanto no aspecto macroscópico, quanto na centrifugação, com leve evidência de falta de homogeneidade no 14º, 21º e 28º dias, embora não tenha apresentado início de separação de fases.

4.6.2.2.2 – Viscosidade

Os resultados da avaliação da viscosidade relativa das formulações EH-L, EH-S1, EH-S2 e EH-S3, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias, e GH-L, GH-S1, GH-S2 e GH-S3, armazenadas a $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias, estão descritos nas tabelas 65 a 68 e graficamente representados nas figuras 43 e 46.

As formulações EH-L, EH-S1, EH-S2, GH-L, GH-S1 e GH-S2 tiveram sua viscosidade determinada utilizando *spindle* F, enquanto as formulações EH-S3 e GH-S3 tiveram sua viscosidade determinada utilizando *spindle* E, motivo pelo qual seus resultados foram apresentados em tabelas e figuras separadas, não podendo ter as suas viscosidades comparadas entre si.

Tabela 65 – Resultados da avaliação da viscosidade das formulações EH-L, EH-S1 e EH-S2, armazenadas em estufa à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias

Formulações			
Tempo (dias)	EH-L	EH-S1	EH-S2
	Viscosidade (cPs*1000) ± DPR (%)	Viscosidade (cPs*1000) ± DPR (%)	Viscosidade (cPs*1000) ± DPR (%)
0	57,03 ± 1,43	102,3 ± 3,04	117,00 ± 1,71
7	59,97 ± 1,43	91,57 ± 4,77	87,70 ± 1,70
14	43,43 ± 2,21	85,63 ± 3,41	100,07 ± 1,90
21	41,57 ± 3,86	81,87 ± 3,15	98,37 ± 2,47
28	36,67 ± 1,10	65,23 ± 3,25	106,67 ± 1,95

1 – *Spindle* F – Velocidade: 6 rpm / Média de três determinações

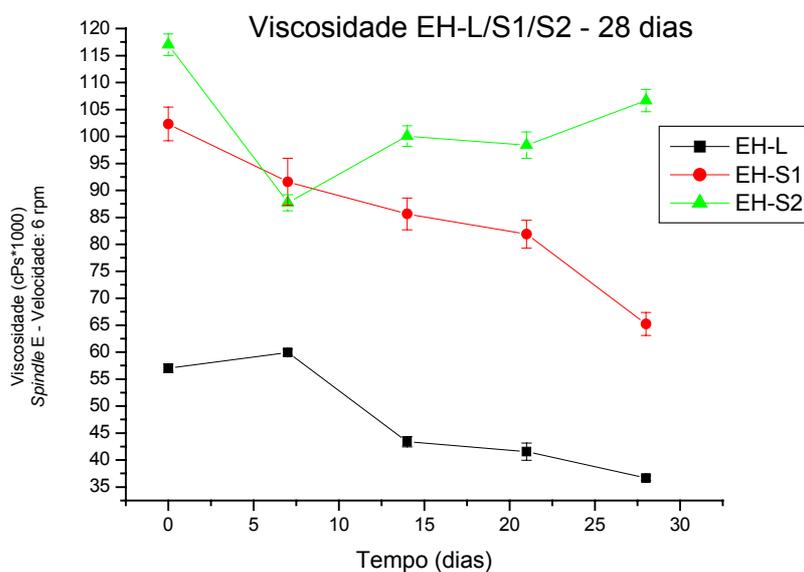


Figura 43 - Resultados da avaliação da viscosidade das formulações EH-L, EH-S1 e EH-S2, armazenadas em estufa à temperatura de 40,0 \pm 2,0°C por até 28 dias

A tabela 65 e a figura 43 mostram que as formulações EH-L, EH-S1 e EH-S2 ao serem armazenadas à 40°C por até 28 dias apresentaram queda nos seus valores de viscosidade, sendo que a formulação EH-S2 foi a que apresentou menor queda na viscosidade.

Tabela 66 – Resultados da avaliação da viscosidade da formulação EH-S3, armazenada em estufa à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias

Formulação	
EH-S3	
Tempo (dias)	Viscosidade (cPs*1000) \pm DPR (%)
0	59,53 \pm 3,30
7	37,70 \pm 2,17
14	18,90 \pm 3,66
21	17,27 \pm 2,41
28	10,16 \pm 3,75

1 – Spindle E – Velocidade: 6 rpm / Média de três determinações

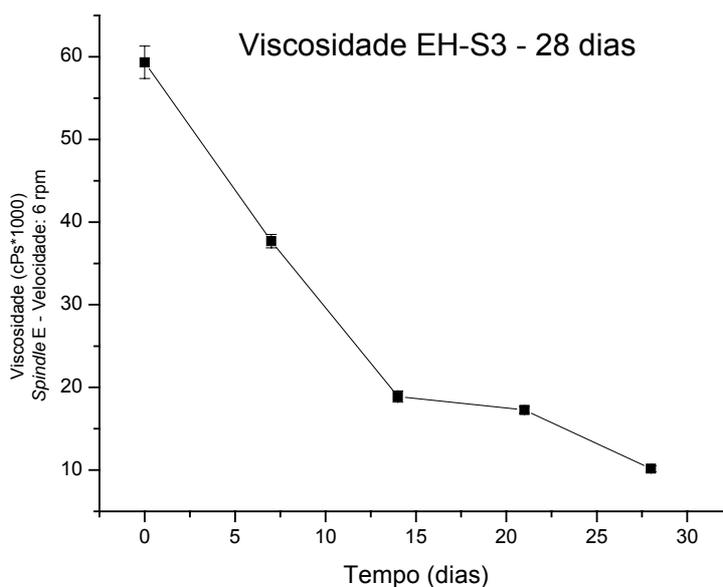


Figura 44 - Resultados da avaliação da viscosidade da formulação EH-S3, à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias

A tabela 66 e a figura 44 mostram que a formulação EH-S3 ao ser armazenada à 40°C por até 28 dias apresentou queda drástica na sua viscosidade em relação ao valor inicial, comportamento este, em concordância com os resultados observados no aspecto macroscópico e centrifugação, apresentados na tabela 64.

Tabela 67 – Resultados da avaliação da viscosidade das formulações GH-L, GH-S1 e GH-S2, armazenadas em geladeira à temperatura de $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias

Formulações			
Tempo (dias)	GH-L	GH-S1	GH-S2
	Viscosidade (cPs*1000) \pm DPR (%)	Viscosidade (cPs*1000) \pm DPR (%)	Viscosidade (cPs*1000) \pm DPR (%)
0	57,03 \pm 1,43	102,30 \pm 3,04	117,00 \pm 1,71
7	69,87 \pm 2,12	82,40 \pm 4,77	85,97 \pm 5,49
14	61,43 \pm 1,64	97,20 \pm 0,94	89,33 \pm 2,08
21	58,67 \pm 1,08	70,17 \pm 3,42	107,00 \pm 1,87
28	31,67 \pm 0,18	86,37 \pm 3,52	102,00 \pm 0,00

1 – Spindle F – Velocidade: 6 rpm / Média de três determinações

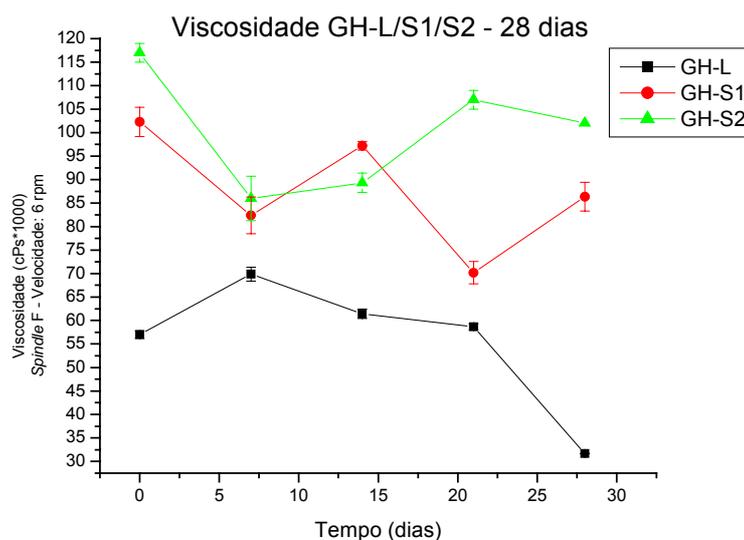


Figura 45 – Representação gráfica dos resultados da avaliação da viscosidade das formulações GH-L, GH-S1 e GH-S2, armazenadas à temperatura de $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias

A tabela 67 e a figura 45 demonstram que as formulações GH-L, GH-S1 e GH-S2 ao serem armazenadas à 8°C por até 28 dias apresentaram queda nos seus valores de viscosidade, diferentemente do que ocorreu quando bases idênticas, porém isentas de hidroquinona foram armazenadas nas mesmas

condições, conforme dados da tabela 57 e da figura 39,. a redução mais acentuada da viscosidade foi observada na formulação GH-L.

Tabela 68 – Resultados da avaliação da viscosidade da formulação EH-S3, armazenada em geladeira à temperatura de $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias

Formulação	
Tempo (dias)	GH-S3
	Viscosidade (cPs*1000) \pm DPR (%)
0	59,53 \pm 3,30
7	27,13 \pm 3,54
14	26,23 \pm 0,58
21	26,93 \pm 5,92
28	27,66 \pm 2,46

1 – Spindle E – Velocidade: 6 rpm / Média de três determinações

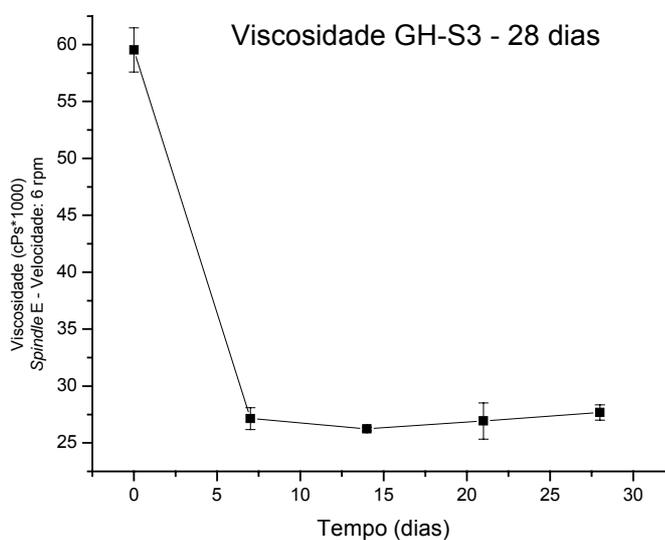


Figura 46 - Resultados da avaliação da viscosidade da formulação EH-S3, armazenada em geladeira à temperatura de $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias

Quando armazenada por até 28 dias a 8°C , a formulação GH-S3 apresentou drástica redução na viscosidade, por razões que já foram discutidas

no ítem 4.6.1.2, e em concordância com os dados de aspecto macroscópico e centrifugação apresentados na tabela 68.

4.6.2.2.3 – Teor de Hidroquinona

Os resultados obtidos na análise do teor de hidroquinona nas formulações EH-L, EH-S1, EH-S2 e EH-S3, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias e GH-L, GH-S1, GH-S2 e GH-S3, armazenadas à temperatura $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias, estão apresentados nas tabelas 69 e 70 e nas figuras 47 e 48

Tabela 69 – Resultados da análise do teor de hidroquinona nas formulações EH-L e EH-S1, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias e GH-L e GH-S1, armazenadas à temperatura $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias.

Formulações				
Tempo (dias)	XH-L*		XH-S1*	
	Teor Médio (%) \pm DPR (%)		Teor Médio (%) \pm DPR (%)	
	Estufa	Geladeira	Estufa	Geladeira
	EH-L	GH-L	EH-S1	GH-S1
0	103,29 \pm 1,13	103,29 \pm 1,13	105,63 \pm 0,25	105,63 \pm 0,25
7	97,97 \pm 1,24	95,36 \pm 1,13	98,86 \pm 0,35	101,70 \pm 1,38
14	96,52 \pm 0,49	94,98 \pm 1,01	96,45 \pm 1,43	93,20 \pm 0,26
21	95,00 \pm 0,80	88,49 \pm 2,07	96,02 \pm 0,65	92,23 \pm 0,37
28	94,43 \pm 1,06	87,76 \pm 0,21	92,80 \pm 1,04	92,02 \pm 0,56

* Média de três determinações

Tabela 70– Resultados da análise do teor de hidroquinona nas formulações EH-S2 e EH-S3, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias e GH-S2 e GH-S3, armazenadas à temperatura $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias.

Formulações				
Tempo (dias)	XH-S2*		XH-S3*	
	Teor Médio (%) \pm DPR (%)		Teor Médio (%) \pm DPR (%)	
	Estufa	Geladeira	Estufa	Geladeira
	EH-S2	GH-S2	EH-S3	GH-S3
0	104,11 \pm 1,28	104,11 \pm 1,28	100,56 \pm 1,53	100,56 \pm 1,53
7	96,84 \pm 0,95	97,93 \pm 0,67	99,10 \pm 1,04	96,00 \pm 0,64
14	96,23 \pm 0,88	94,96 \pm 0,34	97,21 \pm 0,79	94,98 \pm 1,01
21	95,69 \pm 0,65	94,83 \pm 1,68	96,69 \pm 1,62	94,03 \pm 0,70
28	95,59 \pm 0,80	94,03 \pm 0,70	96,08 \pm 0,32	90,26 \pm 0,98

* Média de três determinações

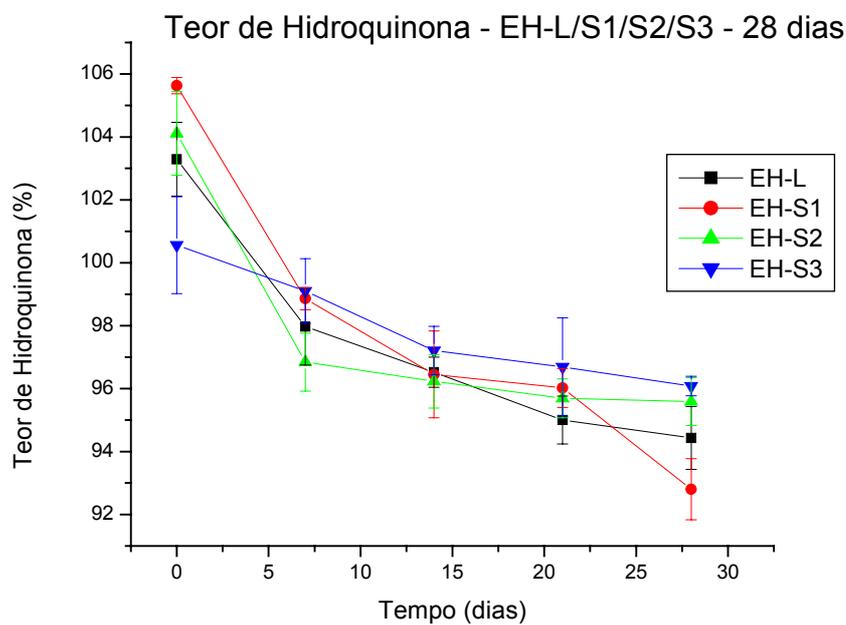


Figura 47 – Representação gráfica dos resultados da análise do teor de hidroquinona nas formulações EH-L, EH-S1, EH-S2 e EH-S3, armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias

Os resultados apresentados nas tabelas 69 e 70 e na figura 47 demonstram uma redução no teor de hidroquinona em relação aos teores iniciais das formulações EH-L, EH-S1, EH-S2 e EH-S3 quando armazenadas a 40°C por até 28 dias.

A observação do gráfico demonstra que o decaimento do teor de hidroquinona foi semelhante para todas as formulações, sendo que o teor mínimo de hidroquinona aceitável para um creme de hidroquinona a 2%, conforme recomendado pela USP 27 – 94% do rotulado – manteve-se dentro do limite na maioria dos casos, por até 28 dias, com exceção da formulação EH-S1, que atingiu o limite mínimo entre o 21º e o 28º dia.

No caso da formulação AH-S3, apesar de manter-se dentro de limite mínimo até o 28º dia, mostrou sinais de instabilidade física a partir do 14º dia.

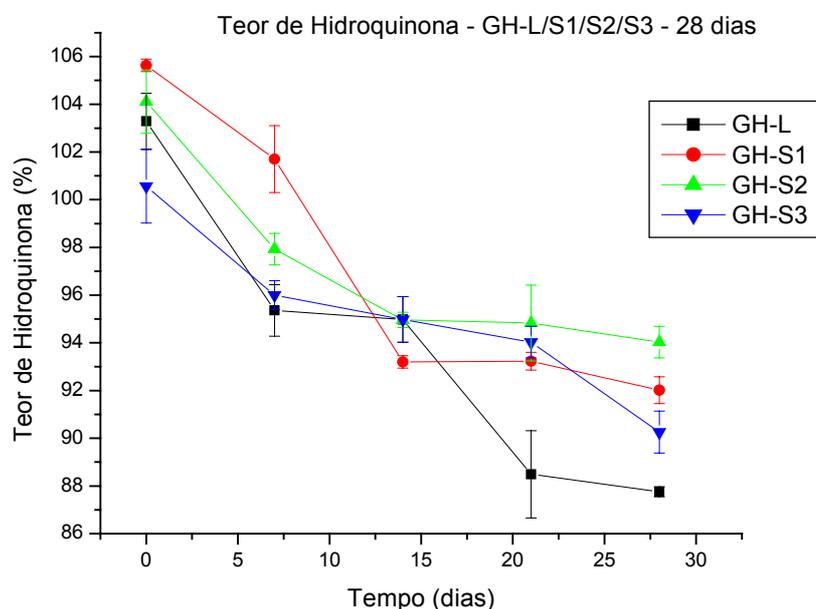


Figura 48 – Representação gráfica dos resultados da análise do teor de hidroquinona nas formulações GH-L, GH-S1, GH-S2 e GH-S3, armazenadas à temperatura de $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$ por até 28 dias

Os resultados apresentados nas tabelas 72 e 73 e na figura 48 demonstram uma redução no teor de hidroquinona em relação aos teores iniciais das formulações GH-L, GH-S1, GH-S2 e GH-S3 quando armazenadas a 8°C por até 28 dias.

A observação do gráfico demonstra que o decaimento do teor de hidroquinona foi semelhante para todas as formulações, sendo que o teor mínimo de hidroquinona aceitável para um creme de hidroquinona a 2%, conforme recomendado pela USP 27 – 94% do rotulado – manteve-se dentro do limite aceitável até o 28º dia apenas para a formulação GH-S2, com as demais formulações atingindo seus limites mínimos a partir do 7º (GH-S1), 14º dia (GH-L) e 21º dia (GH-S3).

A formulação GH-S3, apesar de manter-se dentro de teor mínimo até o 21º dia, mostrou sinais de instabilidade física a partir do 14º dia.

A tabela 71 compara o decaimento dos teores de hidroquinona em relação ao teor inicial, nas amostras armazenadas à temperatura ambiente, à temperatura de 40°C e à temperatura de 8°C, após 28 dias.

Tabela 71 – Decaimento do teor de hidroquinona após 28 dias

Decaimento do Teor de Hidroquinona Após 28 dias			
(%)			
Formulação	Temperatura Ambiente	Estufa a 40°C	Geladeira a 8°C
XH-L	11,28	8,57	15,03
XH-S1	12,78	12,14	12,88
XH-S2	7,11	8,18	9,68
XH-S3	4,38	4,45	10,24

Conforme observado, o decaimento do teor de hidroquinona só foi semelhante em todas as condições de armazenamento para a formulação XH-

S1. Para as demais formulações, o decaimento foi mais acentuado quando as amostras estiveram armazenadas na estufa a 40°C, o que já era esperado em função da condição de estresse térmico.

No caso das formulações armazenadas na geladeira a 8°C, houve maior decaimento no teor de hidroquinona em relação às formulações armazenadas à temperatura ambiente o que pode estar relacionado a redução da solubilidade da hidroquinona, do metabissulfito de sódio ou de ambos em baixas temperaturas, provocando assim a cristalização parcial de tais substâncias deixando a hidroquinona mais exposta à inativação.

Tal achado pode ser sugestivo de formulações emulsionadas contendo hidroquinona não devem ser conservadas sob refrigeração.

4.7 – Pesquisa de Opinião

O perfil sensorial de um cosmético pode significar o sucesso ou fracasso do um produto, (TACHINARDI *et al*, 2005).

A motivação para comprar um produto cosmético é muito influenciada por suas propriedades sensoriais, uma vez que estes são os primeiros sinais que os consumidores percebem em relação ao desempenho do produto e freqüentemente torna-se a razão mais importante para a compra, (ZAGUE *et al*, 2006).

A qualidade de um cosmético para o formulador está relacionada à estabilidade do produto durante todo o tempo de armazenagem e diferentes condições ambientais, priorizando as propriedades originais, tanto da forma de apresentação quanto dos ativos

Já para o consumidor, a qualidade de um produto está diretamente relacionada com sua percepção fisiológica e a sensação de bem estar produzida durante e após a aplicação, (TACHINARDI *et al*, 2005).

A aplicação de um produto sobre a pele gera um estímulo que é transportado ao cérebro através da inervação sensorial, para regiões onde as sensações são organizadas e integradas em percepções resultando em um componente sensorial que está relacionado à intensidade e qualidade das sensações obtidas durante a aplicação e um componente subjetivo que relacionado à psicologia e à experiência adquirida durante a vida, (ZAGUE *et al*, 2006).

Assim, 20 profissionais farmacêuticos, sendo 10 do sexo masculino e 10 do sexo feminino, foram convidados a opinar sobre características técnico-

sensoriais como aspecto, espalhabilidade, cerosidade e oleosidade, das bases testadas, conforme descrito em 3.2.12.

Os resultados obtidos através da pesquisa de opinião realizada com os farmacêuticos estão apresentados nas tabelas 72 a 75 e as figuras 49 a 52.

Tabela 72 – Resultados da pesquisa de opinião com farmacêuticos sobre a característica “Aspecto” das base pesquisadas

Aspecto			
Formulação	Desagradável	Intermediário	Agradável
	Opinantes/ %	Opinantes/ %	Opinantes/ %
XB-L	10 / (50%)	03 / (15%)	07 / (35%)
XB-P	02 / (10%)	07 / (35%)	11 / (55%)
XB-S1	0 / (0%)	04 / (20%)	16 / (80%)
XB-S2	0 / (0%)	02 / (10%)	18 / (90%)
XB-S3	01 / (5%)	06 / (30%)	13 / (65%)

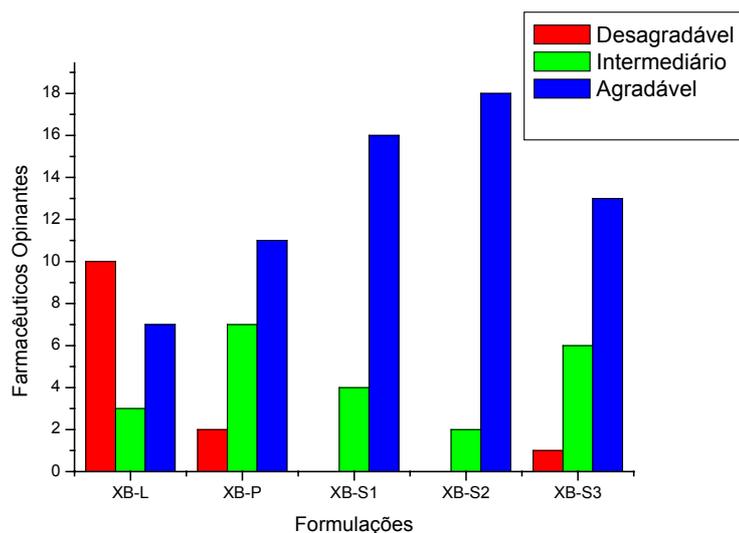


Figura 49 – Representação gráfica da opinião de farmacêuticos sobre a característica “aspecto” das bases pesquisadas

Entre 65% e 90% dos opinantes consideraram agradável o aspecto das bases de silicone, e em todos os casos o percentual de opinantes que consideraram as bases de silicone agradáveis foi maior que os que opinantes que consideraram as bases oleosas agradáveis.

Tabela 73 – Resultados da pesquisa de opinião com farmacêuticos sobre a característica “Espalhabilidade” das bases pesquisadas

Espalhabilidade			
Formulação	Difícil	Intermediário	Fácil
	Opinantes/ %	Opinantes/ %	Opinantes/ %
XB-L	13 / (65%)	05 / (25%)	02 / (10%)
XB-P	05 / (25%)	07 / (35%)	08 / (40%)
XB-S1	0 / (0%)	0 / (0%)	20 / (100%)
XB-S2	0 / (0%)	01 / (5%)	19 / (95%)
XB-S3	0 / (0%)	02 / (10%)	18 / (90%)

XY-Z_d - X=A – Temperatura ambiente (22°C) / X=E – Estufa (40°C) / X=G – Geladeira (8°C) / X=X Indicativo genérico de um série: A, E ou G / Y=B – Base sem HDQ / Y=H – Creme com HDQ / Z=L – Lanette[®] WB / Z=P – Polawax[®] NF / Z=S1 – DC[®] 5225C / Z=S2 – DC[®] 9011 / Z=S3= DC[®] RM 2051 / d – Número de dias

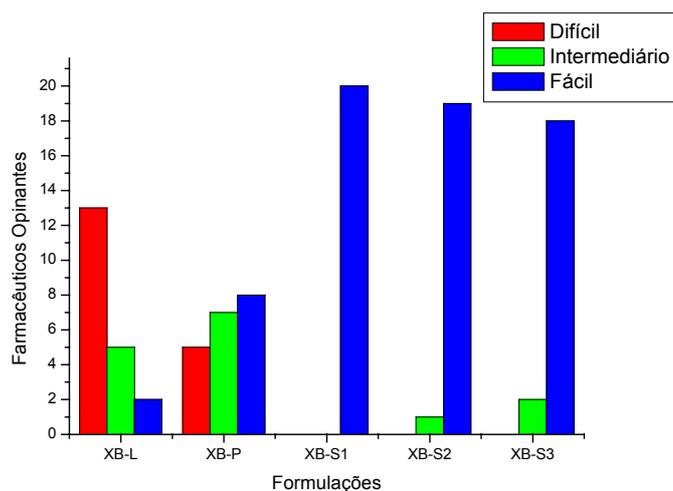


Figura 50 – Representação gráfica da opinião de farmacêuticos sobre a característica “espalhabilidade” das bases pesquisadas

Entre 90% e 100% dos opinantes consideraram fácil a espalhabilidade das bases de silicone. A espalhabilidade das bases de silicone também foi considerada fácil por maior número de opinantes do que os que consideraram a base oleosa XB-P de fácil espalhabilidade. Por fim, contrariando o resultado do teste de espalhabilidade, apresentado no item 4.5, apenas 10% dos opinantes classificou a formulação XB-L como de fácil espalhabilidade, enquanto 65% dos opinantes classificaram-na como de difícil espalhabilidade.

Segundo Zague e colaboradores (2006), RIGANO e colaboradores (1998) e DIJKSTERHUIS (1995) afirmam que as pessoas usam os sentidos para julgar a qualidade de um produto e esse julgamento pode estar relacionado a um atributo específico ou psicológico individual.

Assim, a opinião dos participantes da pesquisa de opinião em oposição ao resultado do teste de espalhabilidade por estar relacionada às propriedades intrínsecas dos silicones, que por sua grande lubrificidade, pode ter gerado uma percepção bastante subjetiva de boa espalhabilidade em relação às demais formulações oleosas.

Tabela 74 – Resultados da pesquisa de opinião com farmacêuticos sobre a característica “Cerosidade” das bases pesquisadas

Cerosidade			
Formulação	Pouco Ceroso	Intermediário	Muito Ceroso
	Opinantes/ %	Opinantes/ %	Opinantes/ %
XB-L	01 / (5%)	07 / (35%)	12 / (60%)
XB-P	05 / (25%)	06 / (30%)	09 / (45%)
XB-S1	12 / (60%)	07 / (35%)	01 / (5%)
XB-S2	15 / (75%)	04 / (20%)	01 / (5%)
XB-S3	14 / (70%)	03 / (15%)	03 / (15%)

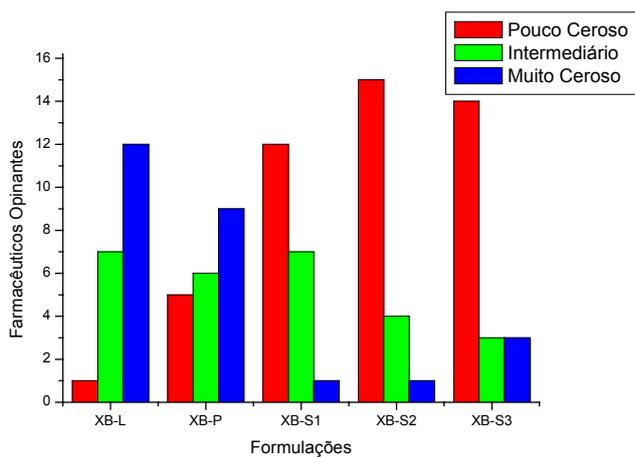


Figura 51 – Representação gráfica da opinião de farmacêuticos sobre a característica “cerosidade” das bases pesquisadas

Entre 60% e 75% do opinantes julgaram que as bases de silicone são pouco cerosas, enquanto 45% e 60% julgaram que as bases oleosas XB-P e XB-L respectivamente são muito cerosas.

Tabela 75 – Resultados da pesquisa de opinião com farmacêuticos sobre a característica “Oleosidade” das base pesquisadas

Formulação	Oleosidade		
	Sem Oleosidade Opinantes/ %	Intermediário Opinantes/ %	Muito Oleoso Opinantes/ %
XB-L	02 / (10%)	09 / (45%)	09 / (45%)
XB-P	02 / (10%)	14 / (70%)	04 / (20%)
XB-S1	04 / (20%)	09 / (45%)	07 / (35%)
XB-S2	08 / (40%)	04 / (20%)	08 / (40%)
XB-S3	08 / (40%)	06 / (30%)	06 / (30%)

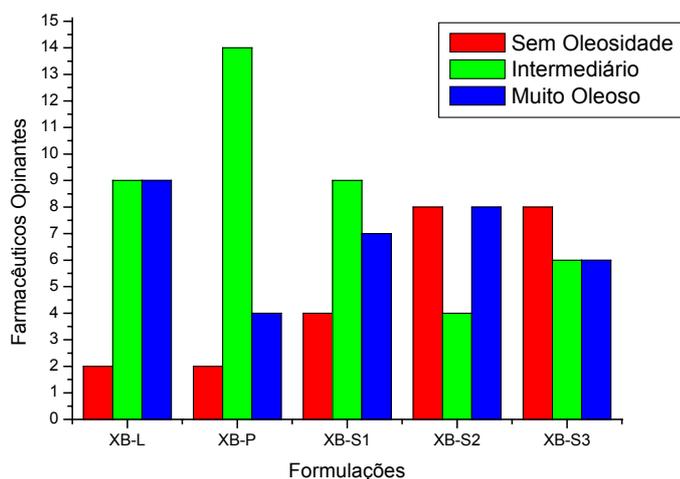


Figura 52– Representação gráfica da opinião de farmacêuticos sobre a característica “oleosidade” das bases pesquisadas

O atributo oleosidade não apresentou uma definição muito precisa sobre as bases de silicone que foram ora avaliadas como muito oleosas e ora como de oleosidade intermediária, ora como sem oleosidade. Apenas a base XB-P apresentou 70% de opinião como sendo de oleosidade intermediária.

Uma possível explicação para a indefinição sobre o atributo oleosidade das bases de silicone, pode estar relacionada ao silicone volátil utilizado como componente da fase silicone.

Os silicones voláteis apresentam um sensorial oleoso, mas por serem voláteis, evaporam rapidamente da superfície da pele fazendo desaparecer a sensação de oleosidade e deixando uma agradável sensação de toque seco.

4.8 – Perspectivas no Uso de Emulsões de Silicone

Em 1993, DiSapio argumentava que a diferença de custo entre silicones e compostos orgânicos tem diminuído com o aumento do volume de silicones utilizados. Também a demanda por compostos orgânicos com maior grau de pureza tem agregado custo ao seu preço. Porém, quando o valor adicionado pelo sensorial e os benefícios funcionais dos silicones é considerado, o balanço total de valores é freqüentemente favorável aos silicones.

Em levantamento de preços realizado no mês de julho de 2007, junto a fornecedores de matérias-primas cosméticas do Rio de Janeiro, e o setor de compras da Farmácia Universitária da UFRJ. Os preços apurados dos componentes das formulações utilizadas durante este estudo, estão apresentados nas tabelas 76 a 79.

Tabela 76 – Preços de componentes emulsionantes

Componentes Emulsionantes		
Matéria-Prima	Preço em US\$ / kg	Preço em R\$/ kg
Lanette® WB	9,39	17,75
Polawax® NF	13,22	25,00
DC® 5225C	27,58	52,12
DC® 9011	100,80	190,51
DC® RM 2051	81,00	153,09

* US\$ 1,00 = R\$ 1,89

Tabela 77 – Preços de componentes da fase oleosa/ silicone

Componentes da Fase Oleosa/ Silicone		
Matéria-Prima	Preço em US\$ / kg	Preço em R\$/ kg
Estearato de octila	12,56	23,75
DC® 245	6,98	13,19

* US\$ 1,00 = R\$ 1,89

Tabela 78 – Preços de componentes da fase aquosa

Componentes da Fase Aquosa		
Matéria-Prima	Preço em US\$ / kg	Preço em R\$/ kg
Cloreto de sódio	1,58	3,00
Glicerina	1,93	3,66

* US\$ 1,00 = R\$ 1,89

Tabela 79 – Preços de componentes do sistema conservante

Componentes do Sistema Conservante		
Matéria-Prima	Preço em US\$ / kg	Preço em R\$/ kg
BHT	14,72	27,83
EDTA Dissódico	10,53	19,91
Imidazolidiniluréia	42,30	79,96
Metilparabeno	10,58	20,00
Propilparabeno	15,04	28,43

* US\$ 1,00 = R\$ 1,89

A partir dos preços apurados, foi calculado o custo de cada base, utilizada ao longo deste trabalho, cujos resultados estão apresentados na tabela 89.

Tabela 80 – Custo das bases utilizadas no estudo

Custo das Bases Utilizadas no Estudo	
Base	Custo (R\$)/ kg
XB-L	3,39
XB-P	4,11
XB-S1	6,62
XB-S2	20,46
XB-S3	9,66

A comparação do custo entre as bases oleosas XB-L e XB-P, e as bases de silicone XB-S1, XB-S2 e XB-S3 revela que ainda há uma diferença de custo da ordem de 121,23%, quando comparamos as bases, oleosa e de silicone de menor custo, XB-L e XB-S1, respectivamente, podendo tal diferença chegar a 603,53% se a comparação for feita entre a base oleosa de menor custo, XB-L e a base de silicone de maior custo, XB-S2.

Somasundaran e colaboradores (1996) dizem que embora mais caros que os componentes orgânicos similares, os silicões vem sendo largamente comercializados em razão de suas propriedades.

Se considerarmos contudo, os benefícios da utilização de silicões, a substituição das tradicionais bases oleosas pelas bases de silicone, pode apresentar uma perspectiva promissora.

5 – CONCLUSÕES

➤ Todas as formulações base, isto é, isentas de hidroquinona, demonstraram serem estáveis, tanto no Teste de Prateleira, onde foram armazenadas a temperatura ambiente por até 180 dias, quanto no Estabilidade Acelerada, onde foram armazenadas às temperaturas de 8°C e 40°C por até 28 dias.

➤ A formulação XH-P, contendo Polawax NF, uma base autoemulsionante não-iônica mostrou-se incompatível com a hidroquinona, o que já era esperado, tendo em vista a incompatibilidade referida na literatura, da hidroquinona com bases não-iônicas.

➤ As formulações XH-S1 e XH-S2, contendo respectivamente os silicones DC 5225C e DC 9011, demonstraram-se compatíveis e estáveis com a hidroquinona, mesmo tais formulações constituindo bases não-iônicas.

➤ Apenas as bases adicionadas de hidroquinona XH-L, XH-S1 e XH-S2, formuladas respectivamente com Lanette WB, DC 5225C e DC 9011 foram estáveis no Teste de Prateleira e no Teste de Estabilidade Acelerada.

➤ A base adicionada de hidroquinona XH-S3, formulada com o silicone DC RM 2051 embora não tenha demonstrado incompatibilidade imediata com a hidroquinona, demonstrou ser fisicamente instável na presença de hidroquinona durante o Teste de Prateleira e o Estabilidade Acelerada.

➤ Quando armazenadas à temperatura ambiente, os teores de hidroquinona nas bases formuladas mantiveram-se dentro dos limites de variação aceitáveis ao longo de 14 dias, com a formulação AH-S2 mantendo-se inalterada até o 60º dia.

➤ Quando armazenadas à temperatura de $40,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$, os teores de hidroquinona nas bases formuladas mantiveram-se dentro dos limites de variação aceitáveis ao longo de 28 dias, exceto para a formulação EH-S1, que atingiu o limite mínimo entre o 21º e o 28º dia.

➤ Quando armazenadas à temperatura de $8,0 \pm 2,0^\circ\text{C}$, os teores de hidroquinona nas bases formuladas apresentaram diferentes comportamentos, atingindo os limites de variação aceitáveis a partir do 7º dia (GH-S1), 14º dia dia (GH-L), 21º dia (GH-S3) e 28º dia (GH-S2).

➤ Em todas as condições de análise, a base adicionada de hidroquinona XH-S2, formulada com DC 9011 demonstrou ser a de maior estabilidade.

➤ A redução na viscosidade inicial em todas as formulações comparativamente com as mesmas formulações isentas de hidroquinona sugere que a hidroquinona altera a estrutura das emulsões, podendo levar a uma redução na estabilidade física de todas as bases nas condições avaliadas.

➤ O armazenamento das formulações contendo hidroquinona à temperatura de 8°C, reduziu a estabilidade da hidroquinona em relação às formulações contendo hidroquinona armazenadas à temperatura ambiente.

➤ No teste de espalhabilidade realizado com todas as bases isentas de hidroquinona, a base formulada com Lanette® WB demonstrou espalhabilidade bastante superior as demais bases, seguida pela base formulada com silicone DC® RM 2051 e as bases formuladas com Polawax NF, DC® 5225C e DC® 9011 que apresentaram espalhabilidade semelhante.

➤ Na pesquisa de opinião realizada com profissionais farmacêuticos, a base formulada com Lanette® WB, não demonstrou contudo, boa aceitação no parâmetro espalhabilidade, com apenas 10% dos opinantes classificando-a como de fácil espalhabilidade, e 65% e 25% dos opinantes classificando-a respectivamente como de difícil espalhabilidade ou de espalhabilidade intermediária, enquanto as bases formuladas com silicones DC® 5225C, DC® 9011 e DC® RM 2051 obtiveram respectivamente 100%, 95% e 90% de classificação como de fácil espalhabilidade, sendo que nenhuma das

bases formuladas com silicone foi classificada por qualquer opinante como de difícil espalhabilidade.

➤ A pesquisa de opinião demonstrou ainda maior aceitação pelas bases de silicone do que pelas bases oleosas, com relação ao parâmetro aspecto. As bases de silicone também foram classificadas como pouco cerosas, em relação às bases oleosas, embora não tenha havido uma definição clara dos opinantes quanto ao parâmetro oleosidade.

➤ A comparação do custo das bases utilizadas sugere que se levados em consideração os benefícios proporcionados pelos silicones, as bases de silicone podem ser uma alternativa para substituição das bases oleosas.

6 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, H. C.; ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 8. ed. São Paulo: Artmed, 2007. 775p.

ARRUDA, R. Permeabilidade de silicones e seus derivados. São Paulo: Dow Corning, 2004. 14p.

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

BARATA, E. A. F. A Cosmetologia: princípios básicos. São Paulo: Tecnopress, 1995. 176p.

BARBOSA, S. F.; MINETOMA, T. T. I. Emulsões. Revista Racine, n. 65, p. 38-42, 2001.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 899, 2003. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 02 jun. 2003. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 28 ago. 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 1, 2005. Guia para realização de estudos de estabilidade. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 01 ago. 2005. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 02 ago. 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos. Brasília, DF, 2004. (Séries Temáticas Qualidade, v. 1). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/guia_series.htm>. Acesso em: 16 set. 2004.

BRITO, N. M. et al. Validação de métodos analíticos: estratégia e discussão. Revista Ecotoxicologia e Meio Ambiente, v. 13, p. 129-146, 2003.

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 jul. 2006.

BROOKFIELD Engineering laboratories, Inc. The Brookfield digital viscosimeter model DV-II: operating instructions. 2006. Disponível em: <<http://www.brookfieldengineering.com>>. Acesso em: 19 jul. 2006.

BUSCH, H. Silicone toxicology. Seminars in Arthritis and Rheumatism, v. 24, n. 1, suppl. 1, p. 11-17, 1994.

COLAS, A. Silicone chemistry overview. Chimie Nouvelle, v. 8, n. 30, p. 847, 1990.

_____. Silicones in pharmaceutical applications. Chimie Nouvelle, v. 15, n. 58, p. 1779, 1997.

CTFA. Loss and drying or residue on drying. CTFA Method E34-1. 1990.

D'LEÓN, L. F. P. Estudos de estabilidade em produtos cosméticos. Cosmetics & Toiletries, v. 13, p. 54-64, 2001. Ed. Português.

DIAS, T. C. S. et al. A química do silicone. Cosméticos & Toiletries, v. 16, n. 2, p. 52-56, 2004. Ed. Português.

DISAPIO, A. J. Silicones as alternatives to hidrocarbons in personal care formulations. Dow Corning, 1993. (Material n. 25-528-93).

DONOLATO, A. J. Uso de silicones em cuidados pessoais. Revista Racine, maio/jun. 2000.

DOW Corning 244, 245, 344, 345: fluidos de silicone voláteis: informações sobre novos produtos. [S.I.]: Dow Corning, [20--]. Material impresso.

DOW Corning RM 2051 agente espessante: informações sobre produtos. [S.I.]: Dow Corning, 2006. (Material n. 27-1182A-14). Disponível em: <<http://www.dowcorning.com>>. Acesso em: 07 jun. 2007.

DOW Corning 245 fluid: product information. [S.I.]: Dow Corning, [20--]. Disponível em: <<http://www.dowcorning.com>>. Acesso em: 11 abr. 2006.

DOW Corning 5225C formulation aid: product information. [S.I.]: Dow Corning, [20--]. (Material n. 22-1700B-01). Disponível em: <<http://www.dowcorning.com>>. Acesso em: 11 abr. 2006.

DOW Corning 9011 silicone elastomer blend: product information. [S.I.]: Dow Corning, [20--]. (Material n. 27-1038-01). Disponível em: <<http://www.dowcorning.com>>. Acesso em: 11 abr. 2006.

DOW Corning degradation of silicone polymers in nature. [S.I.]: Dow Corning, 1998. (Material n. 01-1113-01). Disponível em: <<http://www.dowcorning.com>>. Acesso em: 07 jun. 2007. a

DOW Corning an overview of polydimethylsiloxane (PDMS) fluids in the environment. [S.I.]: Dow Corning, 1998. Disponível em: <<http://www.dowcorning.com>>. Acesso em: 07 jun. 2007. b

DETERMINAÇÃO da perda por dessecação. Farmacopéia brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. pt. 1, v.2.9.

FERNÁNDEZ-MONTES, Enrique Alía. Técnicas y procedimientos en formulación magistral dermatológica. Madrid: E. Alía, 2005. 341p.

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, p. 349.

INSTITUTO Adolfo Lutz: métodos físico-químicos para análise de alimentos. 4. ed. Brasília: Anvisa, 2005. 1018p.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Histologia básica. 3. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 1985. 512p.

KASPRZAK, K. A guide to formulating water-in-silicone emulsions with Dow Corning® 3225C formulation aid. [S.I.]: Dow Corning corporation, 2001. Disponível em: <<http://dowcorning.com>>. Acesso em: 11 abr. 2006.

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.

LeGROW, G. E.; WILSON, A. A.; HARASHIMA, A. Alkylmethylsiloxanes: a novel family of silicone organic hybrid polymers for the cosmetic industry. In: IFSCC INTERNATIONAL CONGRESS YOKOHAMA, 17., 1992. Yokohama. Resumos... Yokohama: IFSCC, 1992. p.13-16.

MARTINI, M. C. Introducción a la dermofarmacia y a la cosmetologia. Zaragoza: Zaragoza, 2005. 357p.

MONTAGNER, D.; FRASSON, A. P. Z. Avaliação da estabilidade de cremes contendo hidroquinona a 2% após longo período de armazenamento por meio do teor e características físicas. Revista Rx, n. 1, p. 35-38, 2007.

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.

O'LENICK, A. J.; PARKINSON, J. K. Three-dimensional HLB. Cosmetics & Toiletries, v. 111, p. 37-44, 1996.

_____; _____. Applying the three-dimensional HLB system. Cosmetics & Toiletries, v. 112, p. 59-113, 1997.

_____. Silicones for personal care. Illinois, USA: Allured, 2003. 160p.

PICIRILI, C. A. D. Novas emulsões com fase interna alta viscosidade (HIP) de Dow Corning. [S.l.]: Dow Corning, 2005. Palestra apresentada ao 19º Congresso de Cosmetologia, 2005.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. R. Técnica farmacêutica e farmácia galênica. 3. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1990. v. 2, 518p.

_____, _____, _____. Técnica farmacêutica e farmácia galênica. 4. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1991. v. 1, 1115p.

SCHOLOSSER, A.; FRY, B. Resinas: o outro tipo de silicones. Cosmetics & Toiletries, v. 16, p. 65, mar./abr. 2004. Ed. Português.

SENÉ, C. et al. Silicones as excipients for topical pharmaceutical applications: the silky touch product family from Dow Corning. [S.l.]: Dow Corning, 2002. (Material n. 52-1034-01). Disponível em: <<http://www.dowcorning.com>>. Acesso em: 17 set. 2004.

SOMASUNDARAN. P.; MEHTA, S.; PUROHIT, P. Silicone emulsions. In: Advances in colloid and interface science. [S.l.: s.n.], 2006. p. 103-109, 128-130.

SOUZA, V. M. Ativos dermatológicos. São Paulo: Tecnopress, 2003. 214p.

TACHINARDI, F. et al. Avaliação sensorial de produtos cosméticos em pele. Cusco, Peru: [S.n.], 2005. Palestra apresentada ao 17º Colamiqc, 2005.

HYDROQUINONE cream. In: United States Pharmacopeia. 27. ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, p. 937. Official monographs.

VAN REETH, I. Et al. Silicones: enhanced protection across personal care applications. [S.l.]: Dow Corning, 1998. (Material n. 22-1712-01). Disponível em: <<http://www.dowcorning.com>>. Acesso em: 17 set. 2004.

XI, S. et al. Beyond skin feel: innovative methods for development complex sensory profiles with silicones. [S.l.]: Dow Corning, 2003. (Material n. 27-1072-01). Disponível em: <<http://www.dowcorning.com>>. Acesso em: 17 set. 2004.

ZAGUE, V.; WEIS, M. E.; SILVA, Q. A. Análise sensorial de produtos cosméticos. Revista Anfarmag, n. 61, set. 2006. Encarte técnico.

ZANIN, S. et al. Parâmetros físicos no estudo da estabilidade das emulsões. Revista Visão Acadêmica, v. 2, n. 2, p. 47-52, 2001.

ANEXO I**PESQUISA DE OPINIÃO SOBRE CARACTERÍSTICAS SENSORIAIS DE BASES CREMOSAS**

ASPECTO	DESAGRADÁVEL	INTERMEDIÁRIO	AGRADÁVEL
Base 1			
Base 2			
Base 3			
Base 4			
Base 5			
ESPALHABILIDADE	DIFÍCIL DE ESPALHAR	INTERMEDIÁRIO	FÁCIL DE ESPALHAR
Base 1			
Base 2			
Base 3			
Base 4			
Base 5			
CEROSIDADE	POUCO CEROSO	INTERMEDIÁRIO	MUITO CEROSO
Base 1			
Base 2			
Base 3			
Base 4			
Base 5			
OLEOSIDADE	SEM OLEOSIDADE	INTERMEDIÁRIO	MUITO OLEOSO
Base 1			
Base 2			
Base 3			
Base 4			
Base 5			

FARMACÊUTICO: _____ CRF-__ Nº _____

DATA DA PESQUISA: ____ / ____ / ____