Cilene Aparecida de Souza Melo
Robson José de Souza Domingues
Anderson Bentes de Lima

Coleção Saúde e Vida

# Elaboração de Géis e Estabilidade de Medicamentos

UEPA 1993

UEPA

Mestrado Profissional CIPE Cirurgia e Pesquisa Experimental

CAPES

# Elaboração de Géis e Análise de Estabilidade de Medicamentos

Cilene Aparecida de Souza Melo
Robson José de Souza Domingues
Anderson Bentes de Lima

Marabá - PA
2018

**Universidade do Estado do Pará**

| | |
|---|---|
| **Reitor** | Rubens Cardoso da Silva |
| **Vice-Reitor** | Clay Anderson Nunes Chagas |
| **Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação** | Renato da Costa Teixeira |
| **Pró-Reitora de Graduação** | Ana da Conceição Oliveira |
| **Pró-Reitora de Extensão** | Alba Lúcia Ribeiro Raithy Pereira |
| **Pró-Reitor de Gestão e Planejamento** | Carlos José Capela Bispo |

**Editora da Universidade do Estado do Pará**

| | |
|---|---|
| **Coordenador e Editor-Chefe** | Nilson Bezerra Neto |
| **Conselho Editorial** | Francisca Regina Oliveira Carneiro |
| | Hebe Morganne Campos Ribeiro |
| | Joelma Cristina Parente Monteiro Alencar |
| | Josebel Akel Fares |
| | José Alberto Silva de Sá |
| | Juarez Antônio Simões Quaresma |
| | Lia Braga Vieira |
| | Maria das Graças da Silva |
| | Maria do Perpétuo Socorro Cardoso da Silva |
| | Marília Brasil Xavier |
| | Núbia Suely Silva Santos |
| | Renato da Costa Teixeira (Presidente) |
| | Robson José de Souza Domingues |
| | Pedro Franco de Sá |
| | Tânia Regina Lobato dos Santos |
| | Valéria Marques Ferreira Normando |

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**
**Sistema de Bibliotecas da UEPA / SIBIUEPA**

Elaboração de géis e análise de estabilidade de medicamentos / Organização de Cilene Aparecida de Souza Melo, Robson José de Souza Domingues, Anderson Bentes de Lima. – Belém : EDUEPA, 2018. .

51p. : il.

Inclui bibliografias

ISBN 978-85-8458-033-0

1. Matéria médica vegetal. 2. Cicatrização de feridas. 3. Medicamentos-Administração. I Melo, Cilene Aparecida de, Org. II. Domingues, Robson José de Souza, Org. III. Lima, Anderson Bentes de, Org.

CDD 22.ed. 615.535

Ficha Catalográfica: Rita Almeida CRB-2/1086

**“Este Livro é produto de tese desenvolvida no Programa de Mestrado Profissional em Cirurgia e Pesquisa Experimental, Programa credenciado pela CAPES”**

REPRODUÇÃO PROIBIDA
Nenhuma parte desta obra, ou sua totalidade poderá ser reproduzida sem a permissão por escrito dos autores, quer por meio de fotocópias, fotografias, “scanner”, meios mecânicos e/ou eletrônicos ou quaisquer outros meios de reprodução ou gravação. Os infratores estarão sujeitos a punição pela lei 5.988, de dezembro de 1973, artigos 122-130 e pela lei do Direito Autoral, nº 9.610/98.

Direitos de cópias / Copyright 2016©
por / by / Mestrado CIPE / CCBS / UEPA
Belém, Pará, Brasil

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação**
**Diretoria de Biblioteca Central da UEPA**

Elaboração de géis e análise de estabilidade de medicamentos / Organização de Cilene Aparecida de Souza Melo, Robson José de Souza Domingues, Anderson Bentes de Lima. – Belém : EDUEPA, 2018.

53 p.

Vários colaboradores
Inclui bibliografia
ISBN: 978-85-8458-033-0

1. Matéria médica vegetal. 2. Cicatrização de feridas. 3. Medicamentos-Administração. I. Melo, Cilene Aparecida de, Org. II. Domingues, Robson José de Souza, Org. III. Lima, Anderson Bentes de, Org..

**CDD 22.ed. 615.535**

**Ficha Catalográfica**: Rita Almeida CRB-2/1086

978-85-8458-033-0

# AUTORES

**Cilene Aparecida de Souza Melo**

Graduada em Enfermagem pelo Centro Universitário de Lavras – (UNILAVRAS), Especialista em Enfermagem Dermatológica e Enfermagem do Trabalho, Pós- graduanda do Programa de Mestrado Profissional em Cirurgia e Pesquisa Experimental (CIPE) da Universidade do Estado do Pará (UEPA), Professora de Morfofuncional da Universidade do Estado do Pará (UEPA)

LATTES: http://lattes.cnpq.br/8857450116489415

**Robson José de Souza Domingues**

Biólogo, Doutor em Ciências Biológicas Anatomia Botucatu-UNESP, Professor de Morfofuncional da Universidade do Estado do Pará (UEPA), Professor Titular do curso de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA), Professor-Orientador do Mestrado Ensino em saúde - da Universidade do Estado do Pará (UEPA)

LATTES: http://lattes.cnpq.br/9892890507517226

**Anderson Bentes de Lima**

Farmacêutico, Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal do Pará (UFPA), Professor assistente II da Universidade do Estado do Pará (UEPA), Professor do Programa de Mestrado em Cirurgia e Pesquisa experimental (CIPE) da Universidade do Estado do Pará (UEPA)

LATTES: http://lattes.cnpq.br/3455183793812931

# COLABORADORES

**Jaiane Rosame Oliveira de Sousa Franco**

Farmacêutica generalista, especialista em farmácia hospitalar. Pós graduanda do mestrado CIPE e do programa de especialização em saúde indígena pela UNIFESP. Atua como Coordenadora farmacêutica no Hospital Climec Marabá e como Farmacêutica do componente especializado da assistência farmacêutica na 11° CRS Sespa Marabá LATTES: http://lattes.cnpq.br/4152912283399071

**Margareth Tavares Silva**

Farmacêutica, Mestrado em Doenças Tropicais pela UFPA, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Inovação Farmacêutica UFPA, Experiência em: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência - HPLC aplicada na análise de alimentos, monitoramento de medicamentos (HPLC), análises físico-química de alimentos (HPLC), controle de qualidade em laboratório (ISO 17025), na área de Farmacologia e Toxicologia. Docente da Faculdade Integrada Brasil Amazônia (FIBRA) e Escola Superior da Amazônia (ESAMAZ).

**Mírian Letícia Carmo Bastos**

Graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Pará, habilitação em Bioquímica pela Universidade Federal do Pará e mestrado em Ciências Farmacêutica na mesma instituição, onde desenvolveu pesquisa com produtos naturais na busca de novos fármacos para o tratamento do câncer. Atualmente trabalha como docente de ensino superior da Faculdade de Teologia, Filosofia e Ciências Humanas Gamaliel- FATEFIG.

**Priscila Xavier de Araújo**

Farmacêutica, Especialista em Farmácia Magistral, Mestre em Ciências Biológicas – Farmacologia, Doutoranda em Ciências Médicas, Professora de Morfofuncional da Universidade do Estado do Pará – UEPA

**Percilia Augusta Santana da Silva**

Enfermeira, Mestranda pelo Mestrado CIPE- Universidade do Estado do Pará, Docente da Faculdade - Faculdades Integradas Carajás, Professora substituta da disciplina interação comunitária da Universidade Estadual do Pará.

**Myrth Soares do Nascimento**

Farmacêutica e habilitada em Bioquímica pela Universidade Federal do Pará (UFPA), Mestre em Ciências Farmacêuticas, Doutoranda em Inovação Farmacêutica pela UFPA, Experiência na área de Farmácia, com ênfase em análise de extratos farmacopéicos de plantas medicinais.

**Marcus Vinicius Henriques Brito**

Médico, Doutor em Técnicas Operatórias e Cirurgia Experimental pela Universidade Federal de São Paulo, Professor titular da Universidade do Estado do Pará (UEPA), Coordenador do Programa de Mestrado Profissional em Cirurgia e Pesquisa experimental (CIPE) da Universidade do Estado do Pará (UEPA)

LATTES: http://lattes.cnpq.br/1180984403274256

## GRADUANDOS

**Ellen do Socorro Cruz de Maria**

Acadêmica do Curso de Fisioterapia – UEPA, Estagiária do Laboratório de Morfisiologia Aplicada à Saúde.

**Esther Samara da Costa Santos**

Graduanda do curso de Terapia Ocupacional da Universidade do Estado do Pará, estagiária do Laboratório de Morfofisiologia Aplicada a Saúde (UEPA).

# SUMÁRIO


**CAPÍTULO 1**

TIPOS DE BASE PARA GEL ..... 12
1.2 Géis Hidrofóbicos ..... 13
1.3 Géis Hidrofílicos ..... 13
1.4 Componentes usuais na formulação de géis ..... 13
1.4.1 Gelificantes ..... 13
1.4.2 Umectantes ..... 13
1.4.3 Demais Adjuvantes ..... 14
1.5 Produção de Géis ..... 14
1.6 Tipos de géis e formulação ..... 14
1.6.1 Gel creme ..... 14
1.6.2 Gel de carbômer ..... 15
1.6.3 Gel de hidroxietilcelulose de alta viscosidade e gel fluido de hidroxietilcelulose ..... 15
1.6.4 Gel Hidroalcoólico ..... 15

**CAPÍTULO 2**

PREPARAÇÃO DO GEL BASE ..... 17
2.1 Introdução ..... 17
2.2 Manipulação do gel base ..... 17
2.2.1 Base gel de carbopol ..... 17
2.2.2 Gel Base Natrosol ..... 20
2.2.3 Comportamento em Relação à Viscosidade ..... 22
2.2.4 Comportamento na presença de ÁLCOOL ..... 23
2.2.5 Comportamento na presença de PROPILENOGLICOL ..... 23

**CAPÍTULO 3**

TESTES DE ESTABILIDADE PRELIMINAR ..... 25
3.1 Introdução ..... 25

3.2 Teste de centrifugação 25
3.2.1 Procedimento 26
3.3 Estabilidade preliminar 26
3.1 Recomendações sobre acondicionamento das amostras 27
3.3.2 Procedimento 27
3.3.2.1 Avaliação macroscópica 28
3.3.2.2 Determinação do valor de PH 28
3.3.2.3 Densidade 28
3.3.2.3.1 Para líquidos 28
3.3.2.3.2 Para pós 28

**CAPÍTULO 4**

TESTES DE ESTABILIDADE AVANÇADA 31
4.1 Introdução 31
4.2 Tipos de estabilidade 31
4.2.1 Estabilidade física 31
4.2.2 Estabilidade química 31
4.2.3 Estabilidade microbiológica 32
4.2.4 Estabilidade Terapêutica 32
4.2.5 Estabilidade Toxicológica 32
4.3 Fatores influenciadores 32
4.4 Estabilidade acelerada 32
4.5 Estudo de estabilidade de acompanhamento 33
4.6 Estudo de estabilidade de longa duração 33
4.7 Diretrizes para Testes de estabilidade 34
4.8 Estabelecimento do prazo de validade 36
4.9 Testes de estabilidade 38
4.9.1 Estabilidade acelerada 39
4.9.2 Estabilidade de longa duração 40
4.10 Teste de transporte e distribuição 40
4.10.1 Ensaio real 40
4.10.2 Ensaio simulado 40

4. 11 Características organolépticas.....41
4.11.1 Aspecto.....41
4.11.2. Cor.....41
4.11.2.1 Método Visual.....41
4.11.2.2 Método Espectrofotométrico.....41
4.11.2.3. Odor.....41
4.11.2.4. Sabor.....42
4.12 Métodos físico-químicos.....42
4.12.1. Potencial Hidrogeniônico – pH.....42
4.12.2. Viscosidade.....42
4.12.3. Centrifugação.....42
4.13 Ensaios Microbiológicos aplicados aos Estudos de Estabilidade.....42
4.13.1 Teste de desafio do sistema conservante (*challenge test*).....42

**CAPÍTULO 5**

INCORPORAÇÃO DE FÁRMACOS OLEOSOS.....45
5.1 Introdução.....45
5.2 Introdução de radicais hidrofílicos.....45
5.3 Ajuste de pH.....46
5.4 Aumento da temperatura no meio.....46
5.5 Formação de complexos hidrossolúveis.....46
5.6 Utilização de agentes tensoativos.....47
5.7 Emprego de misturas aquosas de solventes.....49

## A QUEM SE DEDICA

Os uso do gel como veículo de medicamentos vem sendo utilizado em grande escala atualmente, e como enfermeira, que realiza procedimentos como curativos em vários tipos de feridas poder falar dessa produção é muito prazeroso e me deixa muito feliz.

Enfermeiros, assim como os demais profissionais, tem sempre grande contato com feridas e necessitam conviver com tratamentos por vezes prolongados. Ter coberturas que possam trazer um tratamento mais eficaz e efetivo é essencial pois além de poder melhorar de maneira consistente a assistência prestada ao paciente melhorando seu quadro geral, também é possível melhorar as condições de trabalho da equipe de saúde.

Para que possamos chegar ao ponto de ter melhores coberturas precisamos investir em pesquisa experimental, e é por isso que me orgulho tanto desse projeto. Testar medicamentos em fase experimental que levarão a possibilidade, depois de mais estudos, que seu uso seja feito em larga escala.

Com isto foi criado o manual, que visa orientar sobre a produção de géis e a incorporação de extratos vegetais, para que seja usado em âmbito experimental.

CAPÍTULO 1

# TIPOS DE BASE PARA GEL

*Cilene Aparecida de Souza Melo*
*Jaiane Rosame Oliveira de Sousa Franco*
*Marcus Vinicius Henriques Brito*
*Percília Augusta Santana*
*Robson José de Souza Domingues*

## 1.1 Introdução

De acordo com a Farmacopéia Brasileira, gel é uma forma farmacêutica semissolida de um ou mais princípios ativos, composta por agentes gelificantes apropriados, com objetivo de conferir firmeza a uma solução ou disperção. Geralmente, as substâncias que formam géis são polímeros que, quando dispensos em meio aquoso assumem conformação doadora de viscosidade à preparação. Os géis são bases bastante utilizadas em produtos farmacêuticos dermatológicos e cosméticos devido apresentarem características que permitem veicular princípios ativos hidrossolúveis, lipossolúveis[1'2'3].

Polímeros são substâncias de alto peso molecular, formadas por macromoleculas, ligadas de forma covalentes e são classificados de acordo com sua natureza: naturais e/ou sintéticos. Vários polímeros são utilizados para preparação de formulações géis bases de aplicações cosméticas e farmacêuticas. Segundo a caracteristica do polímero, os géis podem apresentar natureza iônica e não iônica e essa caracteristica interfere no comportamento reológico deste e portanto, influenciar na estabilidade do produto que se deseja formular, bem como no seu comportamento sobre absorção[2].

Existem uma grande variedade de materiais primas disponíveis para preparação de géis e a seleção adequada para o princípio ativo que se deseja impregnar, essa seleção basea-se nos critérios necessários para estabilidade da formulação, liberação, absorção e eficácia do ativo incorporado a preparação.[4] O que vai definir os critérios para melhor seleção do gél é o estudo da reológia.

A reológia é a ciência que estuda a deformação e o escoamento de corpos sólidos ou fluídos. A viscosidade é a propriedade reológica mais conhecida e a mais importante do ponto de vista farmacêutico pois está ligada ao controle de qualidade do produto e na determinação do prazo de validade de produtos farmacêuticos. As características reológicas são importantes propriedades e devem ser consideradas na fabricação, estocagem e aplicação de produtos de uso tópico. Sendo portanto, que cada categoria de produto deve apresentar comportamento reológico adequado ao seu uso. [5]

A necessidade de criar produtos farmacêuticos tópicos com propriedades muito especificas, tais como hidratantes, fotoprotetoras, anti-acne, destinadas a pele oleosa e que melhor atenda a necessidades de conforto do paciente ao usa-la, são perfeitamente atendidas pelas formulações farmacêuticas em géis. Pois trata-se de um produto isento de óleos, de boa aplicabilidade e espalhamento e excelente absorção, alem de outras já mencionadas nesse trabalho.[3] Portanto, neste capitulo trataremos dos tipos de bases para preparação de géis para formulações farmacêuticas.

Dependendo do agente gelificante, os géis podem ser liófilos, compostos de poliméros hidrofílicos ou podem ser liófobos, compostos por argina ou biótina. Do ponto de vista físico-químico, os géis podem ser considerados como dispensões coloidais, no geral liofílas, transparentes e tixotrópicas.

## 1.2 Géis Hidrofóbicos

A Farmacopéia Brasileira[1], classifica-os como aquele que consiste, usalmente, de parafina liquída com polietileno ou óleos gordurosos com sílica coloidal ou sabões de alumínio ou zinco.

## 1.3 Géis Hidrofílicos

Ainda segundo a Farmacopéia Brasileira[1], são preparações obtida pela incorporação de agentes gelificantes, tais como, tragacanta, amido, derivados de celulose, polímeros carboxivinílicos, e salicilatos duplos de magnésio e aluminío à água, glicerol ou propilenoglicol.

## 1.4 Componentes usuais na formulação de géis

Os principais adjuvantes técnicos utilizados para composição das formulações géis são: gelificantes, umectantes e outros adjuvantes.

### 1.4.1 Gelificantes

O termo gelificantes, refere-se aos expessantes utilizados na formulação de géis, são os agentes hidrofílos. Geralmente, trata-se de polímeros que possuem propriedades que quando em soluções aquosa, aumentam a visconsidade quer diretamente ou mesmo após neutralização da formulação. Em relação a sua estrutura em gel, os gelificantes podem formar géis de esqueleto coloidal linear, laminar ou esfero coloidal dependendo de sua natureza.

Entre os principais gelificantes podemos destacar:

Carbômeros: São polímeros sintéticos de ácido poliacrilico solúvel em água, eles adquirem maior consistência com a neutralização das cargas superficiais, tendo sua faixa de pH em torno de 6-8 para obteção de viscosidade ideal. A concetração usual desse agente encontra-se em torno de 0,5 á 1,5%. Exemplo de agente: Carbopol, Synthalen.

Hidroxietilcelulose (HEC): É um polímero originado da celulose, de características não iônica, disponível em diversos graus de peso molecular, é compatível com eletrólitos e possui sensibilidade reduzida ao pH do meio. Destaca-se pela facilidade de dispensação, facilmente obtida pela agitação em água fria, porém a formação da estrutura coerente do gel ocorre mais rapidamente por aquecimento. Apresenta a desvantegem maior risco de contaminação microbiana e sua concentração usual se dar em torno de 1,0 á 3,0%. Exemplo de agente: Natrosol e Cellosize.

### 1.4.2 Umectantes

São agentes utilizados para evitar perda de água das formulações, serve para conferir

ao gel maior elasticidade e melhor espalhamento. Dentre os mais utilizados, podemos destacar a vaselina, o propilenoglicol e o sorbitol. A concetração preconizada gira em torno dos 5% do agente na formulação.

### 1.4.3 Demais Adjuvantes

Conservantes: São substências naturais ou artificais utilizadas para a conservação de alimentos, produtos farmacêuticos, cosméticos dentre outros. Nas formulações do tipo géis, os conservantes são indispensáveis a preparação, principalmente se o gel for obtive por meio de gelificantes naturais, já que estes apresentam grande possibilidade de desenvolvimento microbiano. Os agentes comumente utilizados são parabenos, imidazolidinilúreia e 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano.

Quelantes: Esses agentes tem como finalidade a formação de quelatos, estes formam complexos hidrossolúveis, onde o íon metálico é envolvido por ligações covalentes. Os agentes quelantes são especialmente importantes para formulações géis pois eles inativam por complexação metais pesados e alcalinos terrosos, bem como potencializam ação de alguns antimicrobianos.

## 1.5 Produção de Géis

Os géis são formulações consideradas oficinais, pois sua preparação segue os critérios da Farmacopéia Brasileira ou algum formulário oficinal. A fase mais criteriosa para preparação de géis refere-se a hidratação do polímero, deve-se nesses momento colocar proporções gadruais das partes. A adição de água em excesso pode propiciar o surgimento de grumos na prepação que dificultam a disperção e pode assim, compromenter homogeneidade do produto.

## 1.6 Tipos de géis e formulação

### 1.6.1 Gel creme

Propriedade cremosa não iônica, indicado para todos os tipos de pele. Não altera a viscosidade em presença de álcool etílico e glicóis.

Fórmula:

**Quadro 1.1**

| Componentes | Quantidades |
|---|---|
| poliacrilamida, isoalcanos C13-14 e álcool laurílico etoxilado 7 OE | *4g* |
| Solução conservante de parabenos | *3,3g* |
| solução conservante de imidazolidinilureia a 50% | *0,6g* |
| água purificada qsp | 100g |

Fonte: Farmacopéia Brasileira

Deve ser preparado segundo preconiza a Farmacopéia Brasileira[1], deve ser acondicionado em recipiente adequado, protegido da luz e umidade.

### 1.6.2 Gel de carbômer

Aquoso não iônico, incolor e estável em pH entre 5,5 e 7,3.

Fórmula:

**Quadro 1.2**

| Componentes | Quantidades |
|---|---|
| **Fase A** | |
| Carbômer 980 | *1g* |
| Água purificada qsp | *100g* |
| **Fase B** | |
| Edetato dissódico | *0,05g* |
| Propilenoglicol | *5%* |
| Solução conservante de imidazolidinilúreia a 50% | *0,5g* |
| **Fase C** | |
| Solução de trietanolamina a 50% qs | *pH 6,5 – 7,0* |

Fonte: Farmacopéia Brasileira

### 1.6.3 Gel de hidroxietilcelulose de alta viscosidade e gel fluido de hidroxietilcelulose

Aquoso não iônico, transparente e incolor ou levemente amarelado, produto estável entre pH de 2,0 a 12,0. Composto por duas fases A e B, onde b refere-se aos conservantes. Está preparação é veiculo para substâncias muito reativas ou facilmente oxidáveis, ainda disso pode ser utilizada para produtos que tenha na base 30% a 50% do princípio ativo em forma de gel. Pode ainda ser incorporado a bases associadas a ácidos com hidroquinona em altas concetrações. Deve-se preparado de acordo com critérios da Farmacopéia Brasileira e quando preparado deve ser acondicionado em recipiente apropriado e ao abrigo de luz e temperatura ambiente.[1]

### 1.6.4 Gel Hidroalcoólico

Gel alcoólico, indicado como base para preparação de géis fluidos transparentes ou translúcidos, veículo ideal para incorporação de princípios ativos lipossolúveis ou com desordem de solubilidade. Principalmente aplicado em produtos cosméticos, tais como, géis pós barba, depilação e géis antissépticos. Essa formulação é composta por três fase distintas que dever ser preparadas e homogeneizadas de acordo com preconização da Farmacopéia Brasileira. Após preparado deve ser armazenado em recipiente adequado, de boca estreita e frasco tipo pet, deixa-lo ao abrigo de luz e umidade e à temperatura ambiente.[1]

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

(1) Brasil. Formulário nacional da farmacopeia brasileira. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012.

(2) Maia Campos, PMBG. Bontempo, EMBG. Leonardi, GR. Formulário Dermocosmético. São Paulo: Tecnopress Editora e Publicidade, 1999; 2: p.37-38.

(3) Corrêa NF, Camargo FBJ, Ignácio RF, Leonardi GL. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 2005; 41(1): 73-78.

(4) Almeida IF, Bahia MF. Reologia: interesse e aplicações na área cosmético-farmacêutica. Cosmet. Toiletries**.** 2003;15(3): 96-100.

(5) Leonardi GR, MAIA CPMBG. Estabilidade de formulações cosméticas. Int. J. Pharm. Compounding. 2001 (3): 154-156.

CAPÍTULO 2

# PREPARAÇÃO DO GEL BASE

*Cilene Aparecida de Souza Melo*
*Priscila Xavier de Araújo*
*Esther Samara da Costa Santos*
*Anderson Bentes de Lima*

## 2.1 Introdução

O gel segundo a Farmacopéia brasileira[1] é a forma farmacêutica semissólida de um ou mais principios ativos que contém um agente gelificante para fornecer firmeza a solução ou dispersão coloidal e pode conter partículas suspensas. No caso do gel hidrofóbico, ele contém usualmente, parafina líquida com polietileno ou óleos gordurosos com sílica coloidal ou sabões de alumínio ou zinco. O gel lipofílico é o resultante da preparação obtida pela incorporação de agentes gelificantes — tragacanta, amido, derivados de celulose, polímeros carboxiviníllicos e silicatos duplos de magnésio e alumínio à água, glicerol ou propilenoglicol.[1]

Estas formas podem ser obtidas a partir da hidratação de alguns compostos orgânicos macromoleculares (geleificantes) sendo, em geral, transparentes. São considerados dispersões coloidais. Além disso, São preparações livres de gorduras (oil-free), cujo teor de água é bastante elevado. Como consequência, são laváveis e mais susceptíveis à contaminação microbiana.

Esta informação se torna esencial, assim como o capítulo anterior, pois para o bom desenvolvimento do gel durante sua preparação a escolha correta da base vai interferir em todo processo.

## 2.2 Manipulação do gel base

### 2.2.1 Base gel de carbopol

A formulação da base Gel de Carbopol 940® foi determinada com base na formulação descrita na farmacopéia brasileira, ANVISA[1] e manuais do Ministério da Saúde. As concentrações dos componentes da fórmula base inicial foram ajustadas com o propósito para obtenção de uma formulação adequada com características desejadas para o gel. A Tabela 1 descreve a composição da formulação composta por agua destilada, um polímero (carbomero 940), AMP 95, um conservante.

As concentrações dos componentes da fórmula base inicial foram ajustadas para obtenção de um gel homogéneo, transparente e de boa consistência. Após a produção do gel base o mesmo deve ser mantido em repouso e em temperatura abaixo de 30.[2]

Os componentes para preparo do gel base foram:

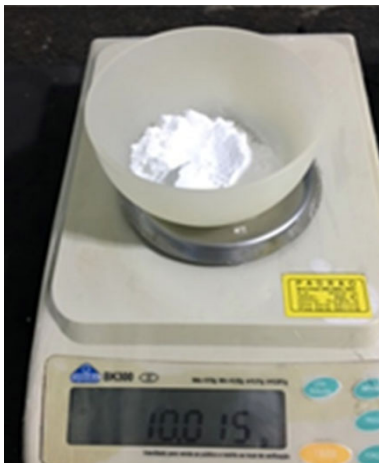
| COMPOSIÇÃO | GEL-VEÍCULO GG (100G) |
|---|---|
| Carbopol ® 940 | 10 g |
| Água destilada ml | 1 l |
| AMP 95 | 1g |
| Conservante | 0,5g |

A partir destes constituintes prepare o gel base.

Primariamente deve ser colocada a água destilada em recipiente de plástico. Em seguida deve ser feita a pesagem do carbopol em balança analítica (Fig. 1), e peneirado o mesmo no recipiente contendo água destilada (Fig. 2). Deixe em repouso até que o pó precipite na agua e com a precipitação do pó faça a homogeneização manual dos componentes (Fig. 3).

Com essa mistura realizada, pese (Fig. 4) e adicione o AMP 95 e faça a homogeneização manual novamente (fig. 5). Nesse momento a consistência da mistura muda dando a mesma o aspecto firme de gel que ira receber o conservante (fig. 6) para finalização. O volume final do gel deve ser pesado em balança analítica e separado em potes (Fig. 7).

**Figura n° 2.1**



Fonte: Própria

**Figura n° 2.2**

Fonte: Própria

**Figura n° 2.3**

Fonte: Própria

**Figura n° 2.4**

Fonte: Própria

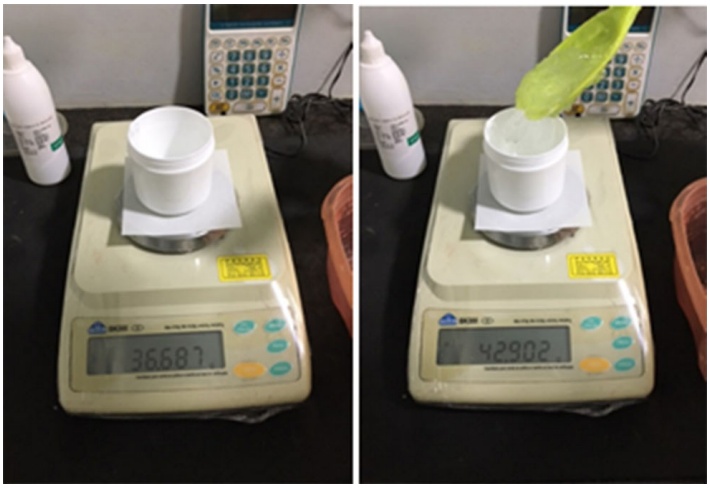
**Figura n° 2.5**

Fonte: Própria

**Figura n° 2.6**

Fonte: Própria

**Figura n° 2.7**




Fonte: Própria

Após o preparo o gel deve permanecer em repouso, para que sua mistura fique bem homogênea e firme. A partir daí é possível envolver o princípio ativo.

### 2.2.2 Gel Base Natrosol

A hidroxietilcelulose é um polímero derivado da celulose, sendo do tipo não iônico, conhecido comercialmente como NATROSOL® ou, ainda, CELLOSIZE®. As vantagens deste polímero sobre o carbopol são a menor sensibilidade ao PH do meio e sua compatibilidade com eletrólitos. [3]

O Natrosol é um pó capaz de formar gel quando em contato com água e não é considerado perigoso. Esse pó mostra-se turvo e com coloração fraca, é um derivado de celulose e deve ser preparado de acordo com a técnica descrita pela Comissão Farmacopéia ANVISA.[1] Além disso, pode ter ou não a adição de conservantes e ficar em temperatura ambiente.

- **Componentes:**
  - Geleificante 1-2%
  - Umectante 5%
  - Conservantes qs

Água deionizada qsp 100%

Devem ser avaliadas as características organolépticas e determinado o PH das formulações desenvolvidas e das amostras controle. [4]

Os géis elaborados apresentam características físico-químicas (exceto PH) bastante diferentes de géis comerciais e como não há padrões de identidade nem referências na literatura para comparação com esses parâmetros, a elaboração de formulações desses produtos para padronização e aceitação devem ser cuidadosas.

A hidroxietilcelulose (gel natrosol) é uma preparação semi-sólida composta de partículas coloidais, com característica não iônica, ou seja, capaz de incorporar substâncias hidrossolúveis, mesmo que as mesmas sejam ácidas (PH abaixo de 7), como o ácido glicólico. Vale ressaltar que o ácido glicólico por ter característica bastante ácida não é compatível com o gel carbopol.

O gel natrosol é o veículo mais utilizado na manipulação de produtos dermatológicos e cosméticos de uso facial, e até mesmo corporal, por apresentar o toque seco e bom espalhamento, sendo estas características essenciais para manipular ativos para tratamento de acnes ou melasma.

Os géis de natrosol podem apresentar característica fluida, ou mais concentrada, isso vai depender do objetivo da formulação. Além disso, podem ser utilizados para produção de gel creme, ou com antioxidante como o metabissulfito.

O gel mais consistente de natrosol é um veículo para incorporar princípios ativos estáveis na faixa de PH entre 2 e 12 e substâncias muito tensoativas ou facilmente oxidáveis. Sua preparação segue de acordo com a tabela abaixo:

| COMPONENTES | NOME COMERCIAL | QUANTIDADE | FUNÇÃO |
|---|---|---|---|
| Metilparabeno | Nipagin | 0,2 g | preservante |
| Água destilada | | qsp 100 g | veículo |
| Hidroxietilcelulose | Natrosol 250 HHR | 2,2 g | espessante |
| Imidazolidinil Uréia | Germall 115 | 0,1 g | preservante |

Obs.: qsp: quantidade suficiente para.

**Preparação**: Dissolver o Nipagin em água aquecida à 70°C. Adicionar o Natrosol aos poucos, com agitação lenta e constante, até completa dissolução. Resfriar a 40°C, intercalando a agitação com períodos de repouso, e adicionar o Germall previamente solubilizado em pequena quantidade de água. Este gel irá apresentar característica transparente, incolor ou levemente amarelado, com PH entre 5 e 6.

A manipulação do gel fluído de natrosol é indicada para incorporar princípios ativos estáveis em PH entre 2 e 12 usados para pele oleosa. A preparação do mesmo está descrita na tabela abaixo:

| COMPONENTES | NOME COMERCIAL | QUANTIDADE | FUNÇÃO |
|---|---|---|---|
| Diesterato de metilglicose PEG 20 | Glucam E 20 | 2 g | emoliente |
| Metilparabeno | Nipagin | 0,2 g | preservante |
| Propilparabeno | Nipasol | 0,05 g | preservante |
| Propilenoglicol | | 3 g | umectante |
| Água Destilada | | qsp 100 g | veículo |
| Hidroxietilcelulose | Natrosol 250 HHR | 1 g | espessante |
| Imidazolidinil Uréia | Germall 115 | 0,1 g | preservante |

**Preparação**: Dissolver os componentes da formulação na sequência até o propilenoglicol, a 70°C. Adicionar o Natrosol aos poucos, com agitação lenta e constante, até completa dissolução. Resfriar a 40°C, intercalando a agitação com períodos de repouso, e adicionar o Germall previamente solubilizado em pequena quantidade de água. Este gel irá apresentar característica transparente, incolor ou levemente amarelado, com PH entre 5 e 6.

Quando na formulação houver a presença de hidroquinona ou ácido kójico, o gel deverá ter um componente a mais, com ação antioxidante, para que o mesmo não seja oxidado pela presença dos ativos. O metabissulfito de sódio é um pó cristalino levemente amarelado utilizado como esterelizante, conservante e antioxidante. A preparação do gel de natrosol com metabissulfito segue de acordo com a tabela abaixo:

| COMPONENTES | NOME COMERCIAL | QUANTIDADE | FUNÇÃO |
|---|---|---|---|
| Metabissulfito de sódio | | 0,6 g | antioxidante |
| Água deionizada | | 3 g | solubilizante |
| Gel de Natrosol 2,2% | | qsp 100 g | veículo |

**Preparação:** Solubilizar o metabissulfito em água e adicionar o Natrosol aos poucos, com agitação constante, até completa homogeinização. Este gel irá apresentar característica transparente, incolor ou levemente amarelado, com PH entre 5 e 6.

Se 30% a 50% da formulação for composta por ativos, para manter a estabilidade é necessário que o gel natrosol a ser utilizado como veículo tenha alta viscosidade. Se a formulação for com hidroquinona em alta percentagem, utiliza-se o gel com alta viscosidade, porém adicionando metabissulfito de sódio, conforme a tabela anterior. A preparação do gel de alta viscosidade segue conforme a tabela abaixo:

| COMPONENTES | NOME COMERCIAL | QUANTIDADE | FUNÇÃO |
|---|---|---|---|
| Propilenoglicol | | 3 g | umectante |
| Metilparabeno | Nipagin | 0,15 g | preservante |
| Propilparabeno | Nipasol | 0,05 g | preservante |
| EDTA dissódico | | 0,05 g | quelante |
| Água Destilada | | qsp 100 g | veículo |
| Hidroxietilcelulose | Natrosol 250 HHR | 1,5 g | espessante |
| Goma Sclerotium | Amigel | 0,25 g | espessante |
| Imidazolidinil Uréia | Germall 115 | 0,1 g | preservante |

**Preparação:** Dissolver os componentes da formulação na sequência até o EDTA, a 70°C. Adicionar o Natrosol e o Amigel® aos poucos, em agitação lenta e contínua. Agite até dispersão e formação do gel. Resfriar à temperatura de 40°C, intercalando a agitação com períodos de repouso. Adicione o Germall previamente solubilizado em pequena quantidade de água. Este gel irá apresentar característica turva, altamente viscoso, incolor ou levemente amarelado com PH entre 5 e 6.

A ficha técnica do Amigel® (Pharma Special) ressalta algumas características peculiares para preparação de formulações com este componente. De acordo com a ficha, o AMIGEL® possui a capacidade de formar géis aquosos estáveis em condições extremas: estável em uma faixa de PH bastante ampla, na presença de sais e eletrólitos, álcool e solventes orgânicos. Os géis de AMIGEL® também tem a capacidade de suspender ativos insolúveis e de estabilizar quantidades consideráveis de óleos sem a presença de emulsionantes.

### 2.2.3 Comportamento em Relação à Viscosidade

Usando AMIGEL® em concentrações entre 0,25 a 2% é possível se obter géis com viscosidade entre 60 a 12.000cps. Isso permite o preparo de formulações com diferentes características, de géis sólidos até os bem fluidos, dependendo da necessidade do formulador. Os géis preparados com água em temperatura < 20°C não atingem viscosidades muito elevadas, por isso se recomenda utilizar água aquecida, preferencialmente em temperatura próxima a 60 - 70°C.

### 2.2.4 Comportamento na presença de ÁLCOOL

Um gel preparado com 1% AMIGEL® suporta a adição de até 15% de álcool etílico sem prejuízo da textura e da capacidade filmógena do produto; a 20% de álcool ocorre uma forte diminuição da viscosidade.

### 2.2.5 Comportamento na presença de PROPILENOGLICOL

Um gel preparado com 1% AMIGEL® permanece perfeitamente estável com a adição de quantidades entre 1 a 25% de propilenoglicol. Aparentemente, quantidades maiores também podem ser utilizadas sem que ocorra qualquer tipo de problema. Comportamento na presença de SAIS: Um gel preparado com 1% AMIGEL® permaneceu perfeitamente estável com a adição de quantidades entre 1 a 12% de NaCl, apresentando inclusive um aumento da viscosidade inicial na presença de concentrações ao redor de 4% NaCl. Comportamento em relação a variação de PH: Um gel preparado com 1% AMIGEL® foi avaliado em condições de PH 2 a 11 e mostrou-se excepcionalmente estável, sofrendo uma variação muito pequena da viscosidade (que se mostrou superior nos PH´s mais baixos).

## REFERÊNCIAS

(1) Ministério da Saúde (BR) Formulário nacional da Farmacopéia brasileira. Brasília: ANVISA; 2012.

(2) Ferraz HG. Formas farmacêuticas plásticas. São Paulo :FCF/USP; 2010.

(3) Martins RM, Cortez LER, Felipe DF. Desenvolvimento de Formulações de Uso Tópico Empregando o Óleo Essencial extraído do Cravo-da-Índia. Rev Saúde e Pesq. 2008; 1(3): 259-63.

(4) Casale FM, Valentini SA. Controle de Qualidade de Formas Farmacêuticas Tópicas Utilizando Diferentes Extratos Vegetais. Rev. Iniciare. 2017; 2(1): 36-48.

CAPÍTULO 3

# TESTES DE ESTABILIDADE PRELIMINAR

*Cilene Aparecida de Souza Melo*
*Margareth Tavares Silva*
*Ellen do Socorro Cruz de Maria*
*Robson José de Souza Domingues*

## 3.1 Introdução

A comprovação da eficiência de uma formulação deve ser criteriosa e analisada com métodos adequados. Um dos parâmetros requeridos é a avaliação da estabilidade que é essencial para assegurar a qualidade do produto final. Os testes são feitos visando estabelecer o prazo de validade da fórmula, além de indicarem as condições mais adequadas para o armazenamento.[1] O estudo da estabilidade fornece indicações sobre o comportamento do produto, em determinado intervalo de tempo, frente a condições ambientais a que possa ser submetido, desde a fabricação até o término da validade. Pelo perfil de estabilidade de um produto é possível avaliar seu desempenho, segurança e eficácia, além de sua aceitação pelo consumidor.[2]

Os principais parâmetros de avaliação que são requeridos para os estudos de estabilidades são: Parâmetros Organolépticos (aspecto, cor, odor e sabor, quando aplicável), Físico-Químicos (valor de PH, viscosidade, densidade, e em alguns casos, o monitoramento de ingredientes da formulação) e Microbiológicos (contagem microbiana e teste de desafio do sistema conservante - *Challenge Test*).[3]

Segundo o Guia de Estabilidade de Produtos cosméticos da ANVISA, tem-se uma sequência sugerida nos estudos de estabilidades: preliminares, acelerados e de prateleira, a finalidade é avaliar a formulação em etapas, buscando indícios que levem a conclusões sobre sua constância.[3]

Apesar de serem citadas três etapas para um estudo completo da estabilidade, o presente capítulo se propõe a descrever apenas o teste preliminar que também pode ser chamado de teste de triagem, estabilidade acelerada ou de curto prazo.

## 3.2 Teste de centrifugação

O teste de centrifugação deve ser realizado antes da avaliação da estabilidade preliminar, pois este procedimento provoca estresse na amostra, promovendo aumento na força da gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis sinais de instabilidade, como: precipitação, separação de fases, formação de sedimento compacto, coalescência, entre outras. O produto deve permanecer estável e qualquer sinal de instabilidade indica a necessidade de reformulação. Se aprovado nesse teste, o produto pode ser submetido aos testes de estabilidade [4,3]

### 3.2.1 Procedimento

Em tubo de ensaio para centrífuga, cônico, graduado, de 10 g de capacidade, pesar, em balança, cerca de 5 g da amostra a ser analisada (em triplicata), os quais serão submetidos a três ciclos a rotação de 3000 rpm cada, em centrífuga, durante trinta minutos. A não separação de fases não garante a estabilidade, somente indica que o produto pode ser submetido, sem necessidade de reformulação, aos testes de estabilidade (Figura 1).[5] **(AQUI ENTRA FIGURA 3.1)**

## 3.3 Estabilidade preliminar

O estudo de estabilidade preliminar consiste na realização do teste na fase inicial do desenvolvimento do produto, utilizando-se diferentes formulações de laboratório e com duração reduzida (15 dias). Emprega condições extremas de temperatura (ver Tabela 1 com sugestões) com o objetivo de acelerar possíveis reações entre seus componentes e o surgimento de sinais que devem ser observados e analisados conforme as características específicas de cada tipo de produto. Devido às condições em que é conduzido, este estudo não tem a finalidade de estimar a vida útil do produto, mas sim de auxiliar na triagem das formulações.[3]

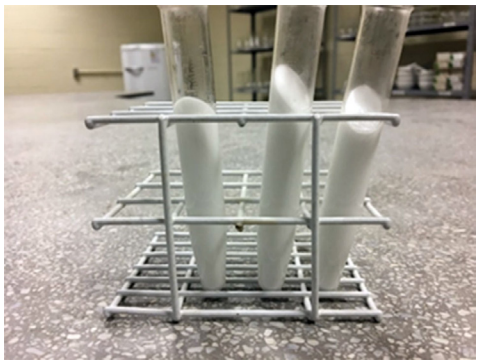
**Tabela 3.1:** Sugestões de valores de temperaturas elevadas e baixas e ciclos de aquecimento e resfriamento que as amostras são submetidas.

| **Valores de temperaturas elevadas** |
|---|
| **Estufa:** 37 ± 2ºC |
| **Estufa:** 40 ± 2ºC |
| **Estufa:** 45 ± 2ºC |
| **Estufa:** 50 ± 2ºC |
| **Valores de temperaturas baixas** |
| **Geladeira:** 5 ± 2ºC |
| **Freezer:** - 5 ± 2ºC ou -10 ± 2ºC |
| **Valores dos ciclos de aquecimento e resfriamento** |
| Ciclos de 24 horas a 40 ± 2ºC, e de 24 horas a 4 ± 2ºC durante 4 semanas |
| Ciclos de 24 horas a 45 ± 2ºC, e de 24 horas a - 5 ± 2ºC durante 12 dias* |
| Ciclos de 24 horas a 50 ± 2ºC, e de 24 horas a - 5 ± 2ºC durante 12 dias* |

* 6 ciclos

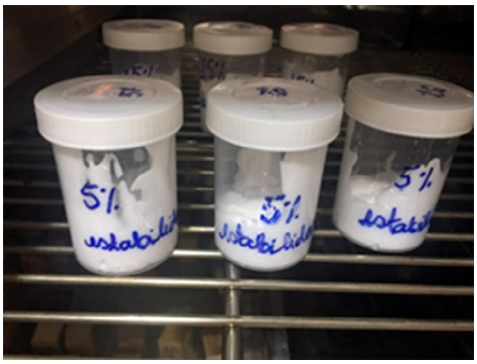
Fonte: Brasil, 2004.6

**FIGURA 3.1**



Fonte: Própria

**FIGURA 3.2**



Fonte: Própria

**FIGURA 3.3**

Fonte: Própria

## 3.1 Recomendações sobre acondicionamento das amostras

As sugestões é que sejam frascos de vidro neutro, transparente, com tampa para evitar perda de gases ou vapor para o meio. Preparar quantidade de produto suficiente para as avaliações. Se houver incompatibilidade conhecida entre componentes da formulação e o vidro, o formulador deve selecionar outro material de acondicionamento. O emprego de outros materiais fica a critério do formulador, dependendo de seus conhecimentos sobre a formulação e os materiais de acondicionamento.[6]

### 3.3.2 Procedimento

A formulação será submetida a 6***** condições de temperatura, sendo as condições: temperatura ambiente luz indireta – **APAD** -** (25 ± 2ºC), geladeira (5 ± 2ºC), freezer (- 5 ± 2ºC), estufa (45 ± 2ºC) e ciclo de congelamento e descongelamento durante 15 dias consecutivos.

***Observação 1:** Esta quantidade é uma sugestão que foi baseada nos mais diversos trabalhos que realizaram teste de estabilidade preliminar.

****Observação 2:** Inicialmente, no tempo zero e durante todos os dias em que estiverem submetidas às condições do estudo. Deve-se tomar uma amostra de referência, também denominada padrão (APAD), que em geral pode ser mantida em geladeira ou a temperatura ambiente, ao abrigo da luz. Em caráter complementar, podem ser também utilizadas amostras de mercado, cuja aceitabilidade seja conhecida, ou outros produtos semelhantes, considerados satisfatórios no que se refere aos parâmetros avaliados.

#### 3.3.2.1 Avaliação macroscópica

Fornece parâmetros para avaliar o estado em que se encontra a amostra. Para a avaliação macroscópica devem ser observados os parâmetros organolépticos: cor, odor e aspecto. Assim como, alterações: separação de fases, precipitação e turvação .[6]

#### 3.3.2.2 Determinação do valor de PH

O PH deverá ser determinado através de uma dispersão aquosa a 10% (1:10) da amostra em água destilada, a temperatura ambiente, utilizando-se peagâmetro e os valores mantidos entre 5,5 e 6,5, compatíveis com o PH cutâneo, serão usados como critério de estabilidade.[6]

#### 3.3.2.3 Densidade

A densidade é utilizada para avaliar a pureza de certas substâncias e a identidade da amostra. No caso de líquidos ou semi-sólidos este parâmetro pode indicar a incorporação de ar ou a perda de ingredientes voláteis.

##### 3.3.2.3.1 Para líquidos

Utilizar um picnômetro limpo e seco, com capacidade de 5 mL, previamente calibrado, a uma temperatura de 20 ºC. A calibração consistiu na determinação da massa do picnômetro vazio e da massa de seu conteúdo com água. Calcula-se a densidade relativa determinando a razão entre a massa da amostra líquida e a massa da água. Utilizar a densidade relativa para calcular a densidade de massa (ϱ) da formulação, expressa em g/mL [6'7]

##### 3.3.2.3.2 Para pós

Para a determinação da densidade (aparente) de pós utilizam-se proveta e balança. A densidade aparente está relacionada à capacidade do recipiente.

## ANEXO

Sugestão de tabela para o acompanhamento dos testes de estabilidade preliminar

| **Condições** | **( )AMBIENTE ( ) ESTUFA ( ) REFRIGERADOR ( )FREEZER** | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TEMPO (dias) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | **5** | **6** | **7** | **8** | **9** | **10** | **11** | **12** | **13** | **14** | **15** |
| Aspecto | | N | | | | | | | | | | | | | | |
| Cor | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Odor | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PH | | | | | | | | | | | | | | | | |
| % variação | - | | | | | | | | | | | | | | | |
| Densidade | | | | | | | | | | | | | | | | |
| % variação | - | | | | | | | | | | | | | | | |

Sugestão de legenda para avaliação dos aspectos macrocópicos:
**N** – normal, sem alteração; **LM** – levemente modificada; **M** – intensamente modificada

## REFERÊNCIAS

(1) Montagner D, Corrêa GM. Avaliação da estabilidade de cremes com uréia em diferentes pHs. Rev. Bras. Farm.. 2004; 85(3): 69-72.

(2) D'leon LFP. Estudo de estabilidade de produtos cosméticos. Cosm Toi. 2001; 13(4): 54-62.

(3) Brasil. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 17, de 16 de abril de 2010. Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 2010 abr. 19; Seção 1. p 97

(4) ANVISA (BR). Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos. Brasília: ANVISA, 2007.

(5) Isaac VLB, Cefali LC, Chiari BG, Oliveira CCLG, Salgado HRN, Corrêa MA. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. Rev Ciê Farm Bas Apl. 2008; 19(1): 81-96.

(6) Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos. Brasília: ANVISA, 2004.

(7) Ministério da Saúde (BR) Formulário nacional da Farmacopéia brasileira. Brasília: ANVISA; 2012.

CAPÍTULO 4

# TESTES DE ESTABILIDADE AVANÇADA

*Cilene Aparecida de Souza Melo*
*Mirian Letícia Carmo Bastos*
*Priscila Xavier de Araújo*
*Esther Samara da Costa Santos*

## 4.1 Introdução

Estabilidade é a qualidade de estável (que mantém o equilíbrio, não varia e permanece no mesmo lugar durante muito tempo). Esse é o objetivo quando se produz uma formulação, que ele se mantenha estável, não variando cor, odor, sabor ou textura desde quando foi produzido até o momento em que se determina o final de seu prazo de validade. Para que um produto se mantenha em seu estado sem alterações, apesar de sofrer algum tipo de estresse, ele precisa passar por testes chamados avaliações, e estas são chamados de testes de estabilidade[1].

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o estudo de estabilidade de produtos cosméticos contribui para orientar o desenvolvimento da formulação e do material de acondicionamento adequado; fornecer subsídios para o aperfeiçoamento das formulações; estimar o prazo de validade e fornecer informações para a sua confirmação; auxiliar no monitoramento da estabilidade organoléptica, físico-química e microbiológica, produzindo informações sobre a confiabilidade e segurança dos produtos.

## 4.2 Tipos de estabilidade

Estabilidade é o período no qual um produto retém, dentro de limites especificados, e por todo o seu período de armazenamento e uso, as propriedades e características que o produto possuía na hora de sua produção, difere-se em: estabilidade física, química, microbiológica, terapêutica e toxicológica. As definições[2] foram descritas a seguir:

### 4.2.1 Estabilidade física

A estabilidade física é determinada pela manutenção total da substância ativa e dos seus produtos de degradação. Os fatores avaliados são: vibrações e impactos, flutuações de temperatura e umidade.

### 4.2.2 Estabilidade química

A estabilidade química se trata da capacidade de manutenção do fármaco, em relação a identidade molecular e conformação espacial, é a mais importante e de mais fácil avaliação. Os parâmetros avaliados são: temperatura, umidade, luz e pH.

### 4.2.3 Estabilidade microbiológica

A estabilidade microbiológica é usada somente em preparações aquosas e a estabilidade toxicológica se traduz por uma decomposição, de substância ativa ou excipiente, capaz de gerar maior toxicidade.

### 4.2.4 Estabilidade Terapêutica

A capacidade de impedir que as alterações provocadas por modificações físicas, químicas, microbiológicas ou tecnológicas incidam sobre a ação farmacológica do produto é a estabilidade terapêutica.

### 4.2.5 Estabilidade Toxicológica

A estabilidade toxicológica traduz-se por uma decomposição capaz de originar produtos possuindo maior toxicidade.

### 4.3 Fatores influenciadores

São fatores que podem vir do ambiente externo (como a luz, microorganismos, a umidade ou o calor) ou do ambiente interno (como variação de pH, oxi-redução ou hidrólise) podem interferir, ou influenciar a estabilidade do produto.[3]

A ANVISA preconiza que os testes de estabilidade devem ser realizados durante o desenvolvimento de novas formulações e de lotes-piloto de laboratório e de fábrica; ou quando ocorrerem mudanças significativas no processo de fabricação; para validar novos equipamentos ou processo produtivo; quando houver mudanças significativas nas matérias-primas do produto; ou quando ocorrer mudança significativa no material de acondicionamento que entra em contato com o produto.

É importante ressaltar que antes de iniciar os Estudos de Estabilidade, o produto deve passar pelo teste de centrifugação. Após centrifugar uma amostra a 3.000 rpm durante 30 minutos o produto terá que permanecer estável. Qualquer sinal de instabilidade indica a necessidade de reformulação. Se aprovado nesse teste, o produto pode ser submetido aos testes de estabilidade. [3]

Os testes de estabilidade podem ser preliminares ou exploratórios. Neste tópico iremos enfatizar os testes exploratórios, também conhecidos como estabilidade acelerada.

## 4.4 Estabilidade acelerada

Estudos de estabilidade acelerada Tem como objetivo estimar o prazo de validade de um determinado produto. Pode ser realizado por seis meses e pode chegar a te uma ano, variando de acordo com o produto. As amostras podem ser submetidas a alta temperatura em estufas, e a baixas temperaturas em refrigeradores, além da exposição à radiação luminosa e ao ambiente.

Os dados obtidos de um estudo de estabilidade acelerado somados aos dados preliminares obtidos do estudo de longa duração podem ser usados para avaliação do impacto que os efeitos físicos e químicos promovem em um produto farmacêutico quanto este é exposto a condições fora das estabelecidas pela rotulagem, ou seja, em condições

forçadas de armazenamento por um curto período de tempo período.

Este tipo de estudo demonstra empiricamente e com grande probabilidade de acerto o que ocorreria no produto farmacêutico quando o mesmo for submetido a condições normais de armazenamento por longo período de tempo. Na grande maioria das vezes, o estudo de longa duração confirma o prognóstico dado pelo estudo acelerado.[3]

## 4.5 Estudo de estabilidade de acompanhamento

Estudo realizado para verificar se o produto farmacêutico mantém suas características físicas, químicas, biológicas, e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração.

## 4.6 Estudo de estabilidade de longa duração

Estudo projetado para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. Os resultados são usados para estabelecer ou confirmar o prazo de validade e recomendar as condições de armazenamento.

O prazo de validade deve ser confirmado mediante a apresentação de um estudo de estabilidade de longa duração de 24 meses de duração, protocolado na forma de complementação de informações ao processo. A presença desta documentação no processo é necessária para a renovação do registro.

O prazo de validade provisório, deve ser concedido devido a apresentação dos resultados do estudo acelerado de 6 meses somado aos dados preliminares dos primeiros 6 meses do estudo de estabilidade de longa duração ou fornecido com base na apresentação dos resultados dos primeiros 12 meses do estudo de longa duração. Ele deve ser confirmado mediante a apresentação dos resultados do estudo de longa duração realizado por 24 meses. Portanto decorridos os 24 meses do estudo de longa duração, este deve ser fornecido à Anvisa na forma de complementação de informações, ainda que não se pretenda aumentar o prazo de validade do produto.[3]

Em caso de interesse de aumentar o prazo de validade do produto para mais do que 24 meses, é necessário solicitar o pós-registro denominado, alteração no prazo de validade apresentando os resultados do estudo de longa duração realizado de acordo com a tabela e com dados coletados até no mínimo a prazo de validade pretendido.

Ademais, é importante ressaltar que os estudos de estabilidade podem ser executados com o produto farmacêutico em sua embalagem primária, e é a partir desta norma que se tornou aceitável que os estudos de estabilidade realizassem os testes na embalagem primária, ainda que em outras normas vigentes esteja expresso que os resultados do estudo na embalagem final de comercialização é possível seguir o "GUIA PARA A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS". Esta norma deixa claro que a embalagem primária é que realmente interfere na estabilidade do produto farmacêutico. O ideal seria alterar todos os itens de outras normas vigentes que exigem o estudo na embalagem final de comercialização, para evitarem-se conflitos entre as normas.

Os produtos importados a granel devem conter nos seus rótulos a data de fabricação, a validade e a condição de armazenamento até a execução da embalagem primária para serem liberados pela autoridade sanitária de portos e aeroportos. O estudo será avaliado durante a inspeção na empresa fabricante.

O quadro abaixo mostra quais testes devem ser realizados de acordo com o objetivo a ser alcançado:

**Quadro n° 4.1**

| Objetivo | Tipo do Estudo | Uso |
|---|---|---|
| Selecione formulação e recipientes adequados (do ponto de vista da estabilidade). | Acelerado | Desenvolvimento do Produto |
| Determinar o prazo de validade e as condições de estocagem. | Acelerado e Longa Duração | Desenvolvimento do Produto e Documentação de Registro |
| Substanciar vida-média da estabilidade declarada | Longa Duração | Documentação de Registro |
| Verificar se não foi introduzida nenhuma mudança na formulação ou no processo de fabricação que possa afetar adversamente a estabilidade do produto | Longa Duração | Garantia da Qualidade em geral, incluindo Controle de Qualidade. |

Fonte: MIRCO, ROCHA (2)

## 4.7 Diretrizes para Testes de estabilidade

Para que um produto farmacêutico seja utilizado, deve apresentar qualidade desde a sua fabricação – passando pela triagem de todos os constituintes da formulação, compatibilidade entre os constituintes da fórmula e compatibilidade entre o material da embalagem e os constituintes da fórmula- até a data proposta para a expiração da sua validade. Nesse âmbito, entende-se que a estabilidade do medicamento está diretamente relacionada com todas essas fases para a garantia de um produto de qualidade.

A capacidade de um produto farmacêutico manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como estabilidade farmacêutica.[4]

A estabilidade de produtos farmacêuticos depende de fatores relacionados ao ambiente, como temperatura, umidade e luz, e de outros fatores relacionados ao próprio produto, como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos,

forma farmacêutica e sua composição, processo de fabricação, tipo e propriedades dos materiais de embalagem.

Leite [5] declara que a estabilidade é um parâmetro essencial para avaliar a qualidade, a eficácia e a segurança de produtos farmacêuticos ao longo do seu prazo de validade. A RDC nº 17 de16 de abril de 2010[6] em suas atribuições sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos, expressa o que é necessário controle de qualidade para avaliar a qualidade e a estabilidade dos produtos terminados e, quando necessário, das matérias-primas, dos produtos intermediários e a granel e devem ser estabelecidas datas e especificações de validade com base nos testes de estabilidade relativos a condições de armazenamento.[5]

No Brasil para determinar o prazo de validade de medicamentos ou acompanhar o prazo de validade desses produtos, a agencia regulamentação de serviços produtos de saúde nacional vigente (ANVISA) publicou um guia para realização dos testes de estabilidade, aprovado pela Resolução nº - 1, de 29 de julho de 2005. [8] O documento busca prever, determinar ou acompanhar o prazo de validade de produtos farmacêuticos através de três estudos de estabilidade: estudo de estabilidade acelerado, estudo de estabilidade de longa duração e estudo de estabilidade de acompanhamento.

No estudo de estabilidade acelerado, o produto farmacêutico é exposto à condições forçadas de armazenamento, a fim de acelerar a degradação química do produto e verificar se o produto avaliado apresentará mudanças físicas. Já o Estudo de longa duração vai estabelecer ou confirmar o prazo de validade recomendado pelo fabricante e também estabelece as recomendações de condições de armazenamento. Trata-se de estudo para verificação das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas de um produto farmacêutico durante e, opcionalmente, depois do prazo de validade esperado. No estudo de estabilidade de acompanhamento se avalia a manutenção das características físicas, químicas, biológicas e microbiológicas conforme os resultados obtidos nos estudos de estabilidade de longa duração.

No que diz respeito à esses estudos, é importante a realização de uma bateria de testes de estabilidade, os quais exigem a conformidade com parâmetros estabelecidos pela legislação vigente para se obter as informações a fim de definir o prazo, período de utilização em embalagem original e condições de armazenamento especificadas para o produto.

Nesse contexto, alguns conceitos foram definidos [8,7]

- Lote: quantidade de um produto obtido em um único processo ou série de processos, cujas características essenciais são a homogeneidade e qualidade dentro dos limites especificados;
- Lote em escala piloto: Um lote de produto farmacêutico produzido por um processo totalmente representativo simulando o lote de produção industrial e estabelecido por uma quantidade mínima equivalente a 10% do lote industrial previsto, ou quantidade equivalente à capacidade mínima do equipamento industrial a ser utilizado;
- Prazo de validade: Data limite para a utilização de um produto farmacêutico definida pelo fabricante, com base nos seus respectivos testes de estabilidade, mantidas as condições de armazenamento e transporte estabelecidos.
- Embalagem primária: É a que está em contato direto com seu conteúdo durante todo o tempo. Considera-se material de embalagem primária: ampola, bisnaga,

envelope, estojo, flaconete, frasco de vidro ou de plástico, frasco-ampola, cartucho, lata, pote, saco de papel e outros. Não deve haver qualquer interação entre o material de embalagem primária e o seu conteúdo capaz de alterar a concentração, a qualidade ou a pureza do material acondicionado.

## 4.8 Estabelecimento do prazo de validade

O prazo de validade de um produto é determinado pelo estudo de estabilidade de longa duração.[8] Quando se trata de apresentações farmacêuticas semi-sólidas tem-se os parâmetros definidos, de acordo com a RE nº. 01, de 29/07/2005: condição de armazenamento, embalagem, temperatura e umidade acelerada e temperatura e umidade de longa duração, conforme descrito abaixo:

**Quadro N° 4.2**: Parâmetros para definição de prazo de validade de formas farmacêuticas semi-sólidas

| Forma farmacêutica | Condição de armazenamento | Embalagem | Temperatura e umidade (Acelerado) | Temperatura e umidade (longa duração) |
|---|---|---|---|---|
| Seni sólido | 15° C - 30°C | Impermeável | 40ºC ± 2ºC | 30ºC ± 2ºC |
| Semi sólido de base aquosa | 15° C - 30°C | Semi-impermeável | 40ºC ± 2ºC / 75% UR ± 5% UR | 30ºC ± 2ºC / 75% UR ± 5% UR |
| Todas as formas farmacêuticas | 2° C - 8°C | Impermeável | 25ºC ± 2ºC | 5ºC ± 3ºC |
| Todas as formas farmacêuticas | 2° C - 8°C | Semi permeável | 25ºC ± 2ºC / 60 % UR ± 5% UR | 5ºC ± 3ºC |
| Todas as formas farmacêuticas | -20° C | Todas | - 20ºC ± 5ºC | - 20ºC ± 5ºC |

Fonte: BRASIL,2005[8]

Como observado no quadro 2, os parâmetros de temperatura e umidade a serem utilizados durante o estudo de estabilidade dependem da forma farmacêutica, da condição de armazenamento e da embalagem do medicamento. Para um semi-sólido de base aquosa que é armazenado entre 15ºC a 30ºC e que tenha uma embalagem semi-permeável os parâmetros de temperatura e umidade utilizadas durante o estudo de estabilidade de Longa Duração é 30ºC ± 2ºC / 75% UR ± 5% UR.

Qualquer recomendação de temperatura de armazenamento dentro das faixas da condição de armazenamento deve constar de bulas e rótulos dos produtos. Para a realização dos testes, a temperatura recomendada não exime que os testes de estabilidade sejam realizados com as temperaturas definidas nas duas últimas colunas da tabela. Os valores de temperatura e umidade são fixos e as variações são inerentes às oscilações esperadas pela câmara climática e por eventuais aberturas para retirada ou colocação de material.As formas

semi-sólidas de base aquosa devem realizar o estudo com umidade a 25% UR ou 75% UR. Caso se opte por 75% UR, o valor da perda de peso deverá ser multiplicado por 3,0. [8]

Para determinado produto, o fornecedor deve dar especificações sobre a embalagem (permeável, semi – permeável ou impermeável) para compor o relatório do estudo de estabilidade, pois as condições do estudo acelerado ou de longa duração estão intimamente relacionadas com o tipo de embalagem primária na qual o produto farmacêutico foi colocado. [8]

Se for aprovado o relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses ou relatório de estudo de estabilidade acelerado de 6 meses, sendo acompanhado dos resultados preliminares do estudo de longa duração de acordo com os parâmetros definidos na legislação será concedido ao fabricante a prazo de validade provisório de 24 meses para registro do medicamento que passou pelos testes, ou seja, o fabricante deverá enviar o relatório de estabilidade acelerado ou de longa duração de 12 meses para obtenção do prazo de validade provisório (24 meses). [8]

O relatório de estudo de estabilidade: documento onde se apresentam os resultados do plano de estudo de estabilidade, incluindo as provas e critérios de aceitação, características do lote que foi submetido ao estudo, quantidade das amostras, condições do estudo, métodos analíticos e material de acondicionamento.[9]

De acordo com o Guia para realização de estudos de estabilidade, todo relatório de estudo de estabilidade para semi-sólidos, deve apresentar as seguintes informações ou justificativa técnica de ausência.:[8]

- Descrição do produto com respectiva especificação da embalagem primária;
- Número do lote para cada lote envolvido no estudo;
- Descrição do fabricante dos princípios ativos utilizados;
- Aparência;
- Plano de estudo: material, métodos (desenho) e cronograma;
- Data de início do estudo;
- Teor do princípio ativo e método analítico correspondente;
- Quantificação de produtos de degradação e método analítico correspondente;
- Limites microbianos;
- pH;
- Sedimentação pós agitação em suspensões;
- Claridade em soluções;
- Separação de fase em emulsões e cremes;
- Perda de peso em produtos de base aquosa;

Para aprovação provisória da validade, será aprovado o relatório de estabilidade acelerado ou de longa duração de 12 meses que apresentar variação menor ou igual a 5,0% do valor da análise da liberação do lote, mantidas as demais especificações. Caso as variações de doseamento estejam entre 5,1% e 10,0% no estudo de estabilidade acelerado, o prazo de

validade provisório será reduzido à metade, ou seja, será de 12 meses. [8]

Para estipular o prazo de validade definitivo, o órgão sanitário regulamentador exige a aprovação de um relatório de estabilidade que apresentar a variação do doseamento dos princípios ativos dentro das especificações farmacopeicas e/ou proveniente de método validado do produto de acordo com o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos, e mantidas as demais características do produto. [8]

O estudo de acompanhamento só será realizado se o produto for aprovado no estudo de estabilidade de Longa Duração. Caso o produto testado apresentar alteração, deverá ser realizado um novo estudo de estabilidade de longa duração, conforme o guia de realização de estudos de estabilidade descrito na RE nº. 01, de 29 de Julho de 2005.

## 4.9 Testes de estabilidade

Os testes de estabilidade expostos nesse documento foram descritos de acordo com o guia de Estabilidade de produtos cosméticos da ANVISA, que tem como finalidade estudos e recomendações para orientação de profissionais do setor regulado, como os avaliadores dos órgãos governamentais.

A sequência sugerida de estudos (preliminares, acelerados e de prateleira) tem por objetivo avaliar a formulação em etapas, buscando indícios que levem a conclusões sobre sua estabilidade. Esses testes devem ser realizados nas seguintes situações: durante o desenvolvimento de novas formulações e de lotes-piloto de laboratório e de fábrica; quando ocorrerem mudanças significativas no processo de fabricação do produto; validação de novos equipamentos ou processo na produção; quando houver mudanças significativas nas matérias-primas do produto; quando ocorrer mudança significativa no material de acondicionamento que entra em contato com o produto. [1]

Os parâmetros a serem avaliados nesses testes levam em conta características do produto e os ingredientes utilizados na formulação:

- Parâmetros organolépticos: aspecto, cor, odor e sabor, quando aplicável;
- Parâmetros físico-químicos: valor de pH, viscosidade, densidade, e em alguns casos, o monitoramento de ingredientes da formulação;
- Parâmetros microbiológicos: contagem microbiana e teste de desafio do sistema conservante (*Challenge Test*).

Para os testes de estabilidade as amostras deverão ser armazenadas em condições que acelerem mudanças que poderão ocorrer dentro do prazo de validade. As condições de armazenamento para os testes devem ser criteriosamente estabelecidas, uma vez que podem ser tão extremas que, em vez de acelerarem o envelhecimento, podem provocar alterações que não ocorreriam no mercado.[1]

De acordo com o guia de estabilidade de cosméticos, antes de iniciar os estudos de estabilidade, recomenda-se submeter o produto ao teste de centrifugação. Nesse teste, sugere-se realizar centrifugação de uma alíquota do produto a 3.000 rotações por minuto (rpm) durante 30 minutos. Caso o produto apresente sinal de instabilidade, deve-se reconsiderar a reformulação, em contrapartida, se o produto permanecer estável, este pode ser submetido aos testes de estabilidade.[1]

### 4.9.1 Estabilidade acelerada

Estabilidade acelerada também é conhecida como estabilidade normal ou exploratória. Tem como objetivo fornecer dados para prever a estabilidade do produto, o tempo de vida útil e a compatibilidade da formulação com o material de acondicionamento. É empregado na fase de desenvolvimento do produto utilizando-se lotes produzidos em escala laboratorial e piloto de fabricação, podendo estender-se às primeiras produções.[1]

Trata-se de estudo preditivo para estimar o prazo de validade do produto, mas também pode ser utilizado como auxiliar para a determinação da estabilidade da formulação. Também pode ser realizado quando houver mudanças significativas em ingredientes do produto e/ou do processo de fabricação, mudanças no material de acondicionamento que entra em contato com o produto, ou para validar novos equipamentos ou fabricação por terceiros.[1]

Os testes de estabilidade acelerada geralmente possuem duração de noventa dias, podendo ser estendida por seis meses ou até 12 meses, dependendo do tipo de produto em teste. As amostras podem ser submetidas a aquecimento em estufas, resfriamento em refrigeradores, exposição à radiação luminosa e ao ambiente, em condições menos extremas que no teste de Estabilidade, de acordo com o quadro abaixo:

**Quadro 4.3:** parâmetros para avaliação de testes de estabilidade acelerada

| Temperaturas elevadas(°C) | Temperaturas baixas (°C) | Exposição à Radiação Luminosa | Parâmetros avaliados |
|---|---|---|---|
| Estufa: T= 37 ± 2<br>Estufa: T= 40 ± 2<br>Estufa: T= 45 ± 2<br>Estufa: T= 50 ± 2 | Geladeira: T= 5 ± 2, ou<br>Freezer: T= –5 ± 2, ou T= –10 ± 2 | Luz solar, captada através de vitrines especiais;<br>Lâmpadas que apresentem espectro de emissão semelhante à do sol (lâmpadas de xenônio)<br>Fontes de luz ultravioleta. | Características Organolépticas: aspecto, cor, odor e sabor, quando aplicável.<br>Características Físico-Químicas: pH, viscosidade e densidade, ou outros;<br>Características microbiológicas: estudo do sistema conservante do produto ( teste de desafio efetuado antes e ou após o período de estudo acelerado). |

Fonte: Brasil, 2004[1]

Os produtos devem ser armazenados em mais de uma condição de temperatura, para que se possa avaliar seu comportamento nos diversos ambientes a que possa ser submetido. A periodicidade da avaliação das amostras pode variar conforme experiência técnica, especificações do produto, características especiais de algum componente da formulação ou sistema conservante utilizado, porém o mais usual neste estudo acelerado é que sejam

avaliadas inicialmente no tempo zero, 24 horas e aos 70, 150, 300, 600 e 900 dias. Se o estudo se prolongar por mais tempo, recomendam-se avaliações mensais até seu término.[1]

Para esses teste é importante ter uma amostra de referência (padrão). Também pode ser feito complementação com amostras de mercado, cuja aceitabilidade seja conhecida, ou outros produtos semelhantes considerados satisfatórios no que se refere aos parâmetros avaliados.[1]

### 4.9.2 Estabilidade de longa duração

O teste de estabilidade de longa duração também é conhecido como teste de prateleira c ou *Shelf life*. Possui como objetivo validar os limites de estabilidade do produto e comprovar o prazo de validade estimado no teste de estabilidade acelerada, dessa maneira, faz-se um estudo durante o período de tempo equivalente ao prazo de validade estimado do produto, submetendo-o a condições normais de armazenamento.[1]

A frequência das análises deve ser determinada conforme o produto, o número de lotes produzidos e o prazo de validade estimado. Recomendam-se avaliações periódicas até o término do prazo de validade e, se a intenção é ampliá-lo, pode-se continuar o acompanhamento do produto. Devem ser feitos os mesmos ensaios sugeridos nos procedimentos citados anteriormente, e outros definidos pelo formulador de acordo com as características da formulação.[1]

## 4.10 Teste de transporte e distribuição

As condições a que os produtos são submetidos durante o transporte podem afetar a estabilidade das formulações podendo diminuir a viscosidade de géis, por isso, os estudos de estabilidade têm a finalidade de predizer o comportamento do produto em todo o sistema logístico, incluindo manuseio e transporte. Os ensaios de transporte são: ensaio real e ensaio simulado.[1]

### 4.10.1 Ensaio real

Nesse ensaio, as amostras são acondicionadas sob determinadas condições reais de meios de transporte (caminhão, avião, trem, navio). Os critérios de avaliação são: embalagem primária, embalagem secundária, acondicionamento final e formulação e as variáveis que influenciam o processo são: temperatura, vibração, umidade, pressão e impacto.

### 4.10.2 Ensaio simulado

Em alguns casos, esse ensaio não retrata a realidade a que o produto estará sujeito, mas é utilizado como uma avaliação prévia para determinar a probabilidade da embalagem comportar-se adequadamente durante o transporte real. As amostras são submetidas a condições e equipamentos que simulem diferentes meios de transporte e suas variáveis. As condições de simulação envolvem: vibração, pressão, teste de queda *"drop test"* e variações ambientais (umidade e temperatura).[1]

O teste avalia tanto a embalagem utilizada, quando a formulação. Com relação à embalagem podem ser avaliadas: capacidade de vedação, riscos, quebras e danos nos componentes da embalagem, e alterações que comprometam sua integridade e aparência. Com relação à formulação podem ser avaliadas: características organolépticas, viscosidade,

valor de pH, ponto de fusão e outros parâmetros dependendo das características do produto.[1]

A seguir, alguns testes de estabilidade são descritos forma sucinta, levando em consideração o ANEXO I – ENSAIOS E METODOLOGIAS do guia de estabilidade de cosméticos [1] Tais métodos de análise estão descritos com detalhes nos compêndios oficiais (Farmacopeias) e podem ser encontrados na Farmacopeia Brasileira.[7]

## 4. 11 Características organolépticas

### 4.11.1 Aspecto

Observam-se visualmente as características da amostra, verificando se ocorreram modificações macroscópicas em relação ao padrão estabelecido. O aspecto pode ser descrito como: granulado, pó seco, pó úmido, cristalino, pasta, gel, fluído, viscoso, volátil, homogêneo, heterogêneo, transparente, opaco, leitoso, etc. A amostra pode ser classificada segundo os seguintes critérios:

normal, sem alteração;

levemente separado, levemente precipitado ou levemente turvo;

separado, precipitado ou turvo.

### 4.11.2. Cor

#### 4.11.2.1 Método Visual

A cor da amostra analisada é comparada com a do padrão estabelecido. As fontes de luz empregadas podem ser luz branca, natural ou, ainda, em câmaras especiais com diversos tipos de fontes de luz. A amostra do produto pode ser classificada segundo os seguintes critérios:

- normal, sem alteração;
- levemente modificada;
- modificada;
- intensamente modificada.

#### 4.11.2.2 Método Espectrofotométrico

Nesse método a amostra é submetida à análise de varredura por espectrofotometria na região do visível e compara-se ao espectro de referência.

#### 4.11.2.3. Odor

Nessa avaliação, o odor da amostra em teste é comparo com o dor do padrão estabelecido, diretamente através do olfato. A amostra pode ser classificada segundo os seguintes critérios:

- normal, sem alteração;
- levemente modificada;
- modificada;
- intensamente modificada.

#### 4.11.2.4. Sabor

Nessa avaliação, o sabor da amostra teste é comparada com a do padrão estabelecido, diretamente através do paladar. A amostra pode ser classificada segundo os seguintes critérios:

- normal, sem alteração;
- levemente modificada;
- modificada;
- intensamente modificada.

## 4.12 Métodos físico-químicos

### 4.12.1. Potencial Hidrogeniônico – pH

A determinação do pH pode ser realizada através de método colorimétrico ou por aparelho potenciômetro. A determinação colorimétrica é feita por meio de indicadores universais, escalas preparadas com soluções tampões e indicadores. Uma característica que deve ser levada em consideração é que esse método apresenta baixa sensibilidade, pois pequenas variações de acidez ou basicidade nas formulações são dificilmente observadas.

A determinação potenciométrica é feita através de um aparelho enominado pHmetro (peagômetro) e a determinação é medida pela diferença de potencial entre dois eletrodos imersos na amostra em estudo. É importante utilizar o eletrodo adequado ao tipo de formulação a ser analisada.

### 4.12.2. Viscosidade

A viscosidade é uma variável que caracteriza reologicamente um sistema. A avaliação desse parâmetro ajuda a determinar se um produto apresenta a consistência ou fluidez apropriada e pode indicar se a estabilidade é adequada, ou seja, fornece indicação do comportamento do produto ao longo do tempo. Os métodos mais frequentes na determinação da viscosidade de um fluido utilizam os viscosímetros capilares, de orifícios e rotacionais.

### 4.12.3. Centrifugação

O teste de centrifugação produz estresse na amostra simulando um aumento na força de gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis instabilidades. Estas poderão ser observadas na forma de precipitação, separação de fases, formação de *caking*, coalescência entre outras. A amostra é centrifugada em temperatura, tempo e velocidade padronizados.

## 4.13 Ensaios Microbiológicos aplicados aos Estudos de Estabilidade

### 4.13.1 Teste de desafio do sistema conservante (*challenge test*)

O Teste de Desafio do Sistema Conservante consiste na contaminação proposital do

produto com microrganismos específicos e avaliação da amostra em intervalos de tempo definidos, com o objetivo de avaliar a eficácia do sistema conservante necessário à proteção do produto. Os conservantes utilizados devem estar em conformidade com o estabelecido na Resolução 162/01 e suas atualizações.

Para maior abrangência, o teste deve ser efetuado no mínimo em 2 fases: a primeira, após a definição da fórmula do produto; e a segunda, após o término do teste de estabilidade e ou compatibilidade da formulação com o material de acondicionamento.

## REFERÊNCIAS

(1) ANVISA (BR). Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos. Brasília: ANVISA, 2007.

(2) Mirco J, Rocha MS. Estudo de estabilidade de medicamentos.

(3) Leite EG. Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos. [Dissertação]. UFRGS, 2006.

(4) WHO. International Stability Testing: guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. Annex 5. WHO Technical Report Series 863, 1996

(5) Leite EG. Estabilidade: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos. [Monografia]. UFRGS, 2005.

(6) Brasil. Ministério da Saúde. Resolução Rdc Nº 17, de 16 de abril de 2010: Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos[internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 2010 abr. 16; Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html

(7) Ministério da Saúde (BR) Formulário nacional da Farmacopéia brasileira. Brasília: ANVISA; 2012.

(8) Brasil. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 31, de 29 de maio de 2014. Dispõe sobre o procedimento simplificado de solicitações de registro, pós-registro e renovação de registro de medicamentos genéricos, similares, específicos, dinamizados, fitoterápicos e biológicos e dá outras providências [internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 2014 mai. 31; Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/338 80/2568070/rdc0031_29_05_2014.pdf/9ab41250-b093-481c-b566-5b74fe79 a1 32

(9) Brasil. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 26, de 13 de maio de 2014: Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos [internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 2014 mai. 13; Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf

CAPÍTULO 5

# INCORPORAÇÃO DE FÁRMACOS OLEOSOS

*Cilene Aparecida de Souza Melo*
*Myrth Soares do Nascimento*
*Esther Samara da Costa Santos*
*Anderson Bentes de Lima*

## 5.1 Introdução

As substâncias utilizadas no tratamento de doenças raramente são administradas em sua forma pura, sendo mais frequente a sua administração em formulações ou medicamentos, que podem variar desde soluções relativamente simples até sistemas complexos de liberação.[1]

O processo de incorporação de fármacos a estas formulações representa uma etapa importante em seu desenvolvimento e requer amplo conhecimento sobre os constituintes que serão empregados, devendo-se considerar: a) o objetivo da formulação, o efeito terapêutico desejado e o local de administração; b) as propriedades físico-químicas do fármaco destinado à incorporação, tais como solubilidade, PH, compatibilidade química com os demais componentes da fórmula e a estabilidade.[2]

Muitas substâncias com propriedades terapêuticas importantes, tais como vitaminas, ácidos graxos essenciais e carotenoides apresentam baixa solubilidade em água (lipofílicas) e sua incorporação a formulações de caráter preponderantemente hidrofílico representa uma grande dificuldade enfrentada pela indústria.[3,4]

O mesmo ocorre com fármacos oleosos, que devido à sua natureza tornam-se um desafio no planejamento de algumas formas farmacêuticas. Para tornar esses constituintes mais hidrossolúveis recorre-se a diversos meios, dentre os quais podem ser citados: a introdução de radicais hidrofílicos na molécula, ajuste de PH, aumento da temperatura, formação de complexos hidrossolúveis, utilização de agentes tensoativos, emprego de misturas aquosas de solventes, ou até a combinação das alternativas citadas anteriormente, podendo o emprego de várias técnicas ser vantajoso para substâncias que não podem ser solubilizadas de forma ideal por uma única técnica.[5]

## 5.2 Introdução de radicais hidrofílicos

Essa estratégia consiste na modificação da estrutura da substância pela introdução de grupos que confiram a ela maior solubilidade em água, ou seja, radicais polares/hidrofílicos. São numerosos os exemplos de fármacos tornados hidrossolúveis por este processo, sem que, apesar disso, suas propriedades terapêuticas sejam alteradas.[5]

## 5.3 Ajuste de pH

Numerosas substâncias de interesse terapêutico, como alcaloides, sulfamidas e barbitúricos, são eletrólitos fracos que só poderão dissolver-se em água se o PH desta for capaz de convertê-los em formas iônicas hidrossolúveis. É o que acontece, por exemplo com ácidos graxos com mais de cinco átomos de carbono, eletrólitos fracos de caráter ácido que exigem um PH alcalino para a sua solubilização na água.[5]

Para solutos orgânicos ionizáveis, a mudança de PH do sistema pode ser o meio mais simples ou eficaz para aumentar a solubilidade aquosa. Em condições apropriadas, a solubilidade de fármacos ionizáveis pode aumentar exponencialmente pelo ajuste do PH da solução. Para que um fármaco seja eficientemente solubilizado por um controle de PH, deve ser um ácido fraco com um baixo pKa, ou uma base fraca com um pKa alto.[6]

## 5.4 Aumento da temperatura no meio

A temperatura interfere na solubilidade das substâncias, já que fornece energia ao processo de dissolução. Quando se trata de um processo endotérmico, a solubilidade aumenta à medida que aumenta a temperatura. Por outro lado, se o processo de dissolução libera energia (exotérmico), a solubilidade diminui com o aumento de temperatura. Geralmente, o acréscimo de temperatura aumenta a dissolução de sólidos e diminui dos gases.[6,7]

## 5.5 Formação de complexos hidrossolúveis

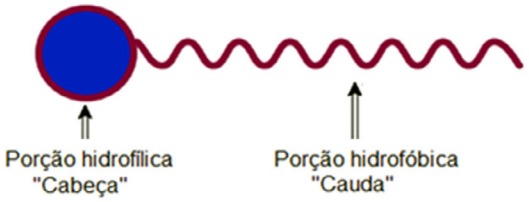
Esse processo consiste em alterar a solubilidade dos fármacos pelo uso de excipientes complexados a eles por meio de ligações intermoleculares (pontes de hidrogênio ou forças de Van der Walls).[5] Os complexos mais empregados na tecnologia farmacêutica atualmente são denominados complexos de inclusão, estruturas formadas pela inserção de uma molécula não polar (hóspede) ou de sua região não polar, na cavidade de outra molécula ou grupo de moléculas (hospedeiro). Essa cavidade deve ser suficientemente grande para acomodar o hóspede, e suficientemente pequena para eliminar a água, para que o contato total entre a água e as regiões não polares do hospedeiro e do hóspede seja reduzido.[6]

Dentre as moléculas empregadas como hospedeiro, as ciclodextrinas são mais frequentemente utilizadas. Tratam-se de oligossacarídeos cíclicos recentemente reconhecidos como excipientes farmacêuticos úteis, compostos por unidades de D-glucopiranose, que unidas originam estruturas cíclicas troncocônicas. Essa estrutura espacial e a orientação de seus grupos hidroxílicos para o exterior conferem a estes açúcares cíclicos propriedades físico-químicas únicas, sendo capazes de solubilizar-se em meio aquoso e ao mesmo tempo encapsular no interior da sua cavidade moléculas hidrofóbicas. Esta característica possibilita a formação de complexos de inclusão, estruturas covalentes que oferecem uma variedade de vantagens físico-químicas sobre os fármacos não manipulados, incluindo a possibilidade de aumento da solubilidade em água e estabilidade da solução.[8,9]

## 5.6 Utilização de agentes tensoativos

Os agentes tensoativos, também conhecidos como surfactantes (figura 1), são substâncias naturais ou sintéticas que possuem em sua estrutura uma porção hidrofílica ("cabeça"), constituída por alguns átomos que podem apresentar concentração de carga formando polo negativo ou positivo, e outra lipofílica ("cauda"), formada por uma cadeia linear, ramificada ou com partes cíclicas de cadeia carbônica.[10'11]

**FIGURA 5.1(**Diagrama esquemático de uma molécula de surfactante.**)**

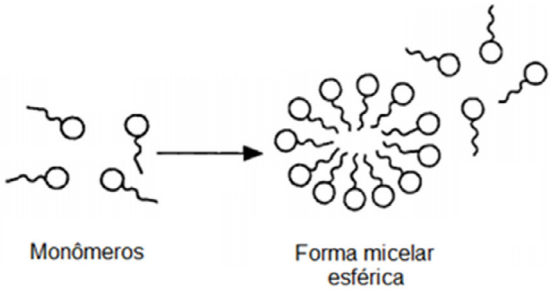



Fonte: Adaptado de Malik et al. 2011. (11)

Conforme a característica de seus grupos hidrofílicos, os surfactantes podem ser classificados em: não iônicos, aniônicos, catiônicos e anfóteros. Os não iônicos são assim considerados por possuírem em suas moléculas grupos hidrofílicos sem cargas. Quando apresentam carga negativa nessa região, os tensoativos são considerados aniônicos, os quais tem sido amplamente utilizados no Brasil em função de seu baixo custo. Os surfactantes catiônicos apresentam em suas moléculas um grupo hidrofílico positivo e os anfóteros possuem, na mesma molécula, grupamentos positivos e negativos.[12]

Em solventes polares, tais como a água, as moléculas do tensoativo se unem formando micelas, estruturas nas quais a porção de hidrocarbonetos se volta para o centro e os grupos polares projetam-se para fora, sendo as caudas hidrofóbicas protegidas da água. Esses agregados moleculares se formam a partir da Concentração Micelar Crítica (CMC), definida como a quantidade mínima de surfactante necessária à formação das micelas na mistura. Abaixo da CMC, o tensoativo está predominantemente na forma de monômeros e quando a concentração está abaixo, porém próxima da CMC, existe um equilíbrio dinâmico entre monômeros e micelas (Figura 2).[13'14'11]

**FIGURA 5.2 (**Formação do agregado micelar.)



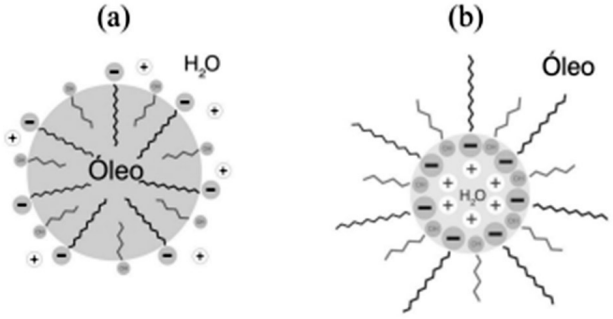

Fonte: Adaptado de Maniasso, 2001 (14)

Quando o tensoativo é adicionado a uma solução contendo água e óleo, esse agente repousa na interface água-óleo diminuindo a tensão interfacial entre os líquidos e atuando como barreira contra a coalescência de gotículas formadas no interior das micelas. Estes

sistemas, dependendo da sua estabilidade, são chamados de emulsões ou microemulsões (termodinamicamente estáveis), que embora apresentem propriedades diferentes, obedecem ao mesmo princípio.[17]

As gotículas formadas nas emulsões recebem o nome de fase dispersa e o líquido que as contêm é chamado de fase contínua. Sistemas formados por gotas de óleo, dispersas em uma fase aquosa, são chamados de emulsões simples óleo/água (O/A). Menos frequentes, sistemas formados por gotas de água dispersas em uma fase oleosa são chamados emulsões simples água/óleo (A/O)[18], conforme representado na figura 3.

**FIGURA 5.3 (**Representação esquemática de duas microestruturas de microemulsões: (a) ME óleo em água (O/A) e (b) ME água em óleo (A/O**)**




Fonte: Adaptado de Da Silva et al. 2015 (19)

Além das emulsões simples O/A e A/O, há ainda as emulsões múltiplas, cujos tipos mais comuns são água/óleo/água (A/O/A) e óleo/água/óleo (O/A/O). Por exemplo, emulsões A/O/A são compostas de gotas de água dispersas em gotas de óleo, sendo que estas últimas são dispersas, ainda, em outra fase aquosa, chamada de fase aquosa externa.[18] Conforme revisado por Pereira e Garcia-Rojas[17], essas formas farmacêuticas têm sido frequentemente empregadas no preparo de micro e nanoencapsulados hidrofílicos e lipofílicos, na forma sólida ou semi-sólida, tais como fármacos, corantes, minerais, probióticos, antioxidantes, vitaminas, entre outros.

Os fármacos com baixa solubilidade em sistema aquosos e, também, pouco solúveis em alguns meios orgânicos como, por exemplo, substâncias oleosas, podem ser "solubilizados" em uma emulsão óleo em água (O/A). Nesse sistema o fármaco é aprisionado na porção hidrofóbica central das micelas, favorecendo a produção de gotículas.[20] De maneira geral, os tensoativos são utilizados na solubilização de numerosas substâncias medicamentosas, como óleos essenciais, produtos resinosos, fenobarbital, vitaminas e hormônios corticoesteroides.[5]

O sucesso desse processo está diretamente relacionado à escolha do surfactante utilizado, devendo-se considerar, dentre outros fatores, o Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo (EHL) do agente (equilíbrio entre as partes polar e apolar da substância), que determina o tipo de emulsão que ele tende a produzir.[19'21'22]

Uma escala adimensional proposta por Griffin, de valores entre 1 e 20, é utilizada para descrever a natureza do agente tensoativo, e nela esse valor cresce conforme o aumento do caráter hidrofílico da molécula. Surfactantes de baixo EHL (mais lipofílicos) tendem a formar emulsões A/O, enquanto os de alto EHL (mais hidrofílicos) formam as O/A.[23'24]

## 5.7 Emprego de misturas aquosas de solventes

O emprego de misturas aquosas de solventes na incorporação de substâncias lipofílicas é uma alternativa frequentemente empregada no intuito de aumentar sua solubilidade em água. Esses solventes, também denominados cossolventes, são empregados tanto na solubilização de substâncias oleosas sintéticas quanto naturais. Dentre eles estão o propilenoglicol, o sorbitol, o glicerol e os polietilenoglicóis.[25'26'27'28'29'30]

Algumas propriedades físico-químicas desses solventes devem ser consideradas na compreensão de sua polaridade e interação com substâncias lipofílicas, tais como: coeficiente de partição octanol-água, as tensões superficial e interfacial, constante dielétrica e densidade das ligações de hidrogênio.[31]

A maioria dos cossolventes possui, de forma semelhante aos agentes tensoativos, grupos hidrofílicos e porções compostas de hidrocarbonetos (hidrofóbicas). Seus grupos hidrofílicos garantem a miscibilidade em água, enquanto suas regiões de hidrocarbonetos hidrofóbicos interferem na rede de ligação de hidrogênio da água, reduzindo sua atração intermolecular geral. Ao interromper a auto-associação da água, por sua capacidade de se intercalarem entre as moléculas, diminuindo a densidade das ligações de hidrogênio, os cossolventes reduzem a capacidade da água de afastar compostos hidrofóbicos, aumentando assim a solubilidade. Uma perspectiva diferente é que simplesmente tornando o ambiente polar da água menos polar como o soluto, os cossolventes facilitam a solubilização. [32'33]

Outra propriedade importante do solvente empregado em misturas com a água é a constante dielétrica, uma medida adimensional diretamente proporcional à polaridade de solventes. Para que a água se torne menos polar, é importante que o cossolvente apresente baixos valores dessa propriedade, o que reduzirá a constante da água (que em condições normais apresenta valor em torno de 80) quando a mistura for realizada, possibilitando sua maior interação com a substância lipofílica. Grande parte dos fármacos apresenta boa solubilidade em solventes com constante entre 25-80.[33'5]

## REFERÊNCIAS

(1) Aulton ME. PHarmaceutics: The Science of dosage form design. 2.ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2002.

(2) Ministério da Saúde (BR) Formulário nacional da Farmacopéia brasileira. Brasília: ANVISA; 2012.

(3) Horn D, Rieger J. Organic nanoparticles in the aqueous phase-theory, experiment, and use. Angew. Chem. Int. Ed. 2001; 40(23): 4330-4361.

(4) Damodaran S, Parkin KL, *Fennema OR. Química de Alimentos* de *Fennema. 4.ed. Porto Alegre: Artmed; 2010*.

(5) Prista, L.V.N., Alves, A.C., Morgado, R.M.R. Tecnologia farmacêutica. 4.ed. São Paulo: Fundaçao Calouste Gulbernkian; 1995.

(6) Almeida HMF. Métodos para o incremento da solubilidade de substâncias activas pouco solúveis (BCS–Classe II) [Dissertação], Universidade de Lisboa; 2009.

(7) Allen Jr LV, Popovich NG, ANSEL HC. Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. 9.ed. Porto Alegre: Editora Artmed; 2013.

(8) Loftsson T, Brewster ME. PHarmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization. J Pharm Sci. 1996; 85 (10): 1017-1025.

(9) Cunha-Filho MSS, Sá-Barreto LC. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. Rev Ciên Farm Bas. 2009; 28(1):1-9.

(10) HUNTER RJ. Introduction to Modern Colloid Science. New York: Oxford University Press ; 1993.

(11) Malik MA, Hashim MA, Nabi F, Al-Thabaiti SA, Khan Z. (2011). Anti-corrosion ability of surfactants: a review. Int. J. Electrochem. Sci. 2011;6(6): 1927-1948.

(12) Daultin D. Tensoativos: Química, Propriedades e Aplicações. São Paulo: Blucher; 2011.

(13) Mittal KL Solution chemistry of surfactants. New York: Plenum Press; 1979.

(14) Maniasso, N. Ambientes micelares em química analítica. Quim. Nova. 2001; 24(1): 87-93.

(15) Mishra M, Muthuprasanna P, Prabha KS, Rani PS, Satish IAI. Sarath Chandiran IS, et al. Basics and potential applications of surfactants-a review. Intl J PharmTech Res. 2009; 1(4): 1354-1365.

(16) Zanon AB. Aspecto Teórico e prático sobre a avaliação da estabilidade de emulsão manipuladas em Farmácia. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.

(17) Pereira LJB, Garcia-Rojas EE. Emulsões múltiplas: formação e aplicação em microencapsulamento de componentes bioativos. Ciên Rur. 2015; 45(1): 155-162.

(18) Bouyer E, Mekhloufi G, Rosilio V, Grossiord JL, Agnely F. Proteins, polysaccharides, and their complexes used as stabilizers for emulsions: alternatives to synthetic surfactants in the pharmaceutical field. Int J Pharm. 2012; 426 (1-2): 359-378.

(19) Da Silva, JDF, Silva YP**,** Piatnicki CMS, Böckel WJ, Mendonça CRB. Microemulsões: componentes, características, potencialidades em química de alimentos e outras aplicações. Quimica Nova. 2015; 1-11.

(20) Durán N, Durán M, Tasic L, Marcato P.D. Tecnologia de nanocristais em fármacos. Quim Nov. 2010; 33 (1): 151-158.

(21) Li X, Kunieda H. Catanionic surfactants: microemulsion formation and solubilization. COCIS. 2003; 8(4): 327-336.

(22) Capek, I. (2004). Preparation of metal nanoparticles in water-in-oil (w/o) microemulsions. Adv Col Interf Sci. 2004; 110 (1) :49-74.

(23) Lachman L, Lieberman A, Kanig JL. Teoria e prática na indústria farmacêutica. 2.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

(24) Macedo JPF, Fernandes LL, Formiga FR, Reis MF, Nagashima T, Soares LAL, et al. Micro-emultocrit technique: A valuable tool for determination of critical HLB value of emulsions. AAPS PHarmSciTech. 2006; 7(1)

(25) Ardisson L, Godoy JS, Ferreira LAM, Stehmann JR, Brandão, MGL. Preparação e caracterização de extratos glicólicos enriquecidos em taninos a partir das cascas de StryPHnodendron adstringesns (Mart.) COVILLE (Barbatimão). Rev Bras Farmacogn. 2002; 12: 27-34.

(26) Rodrigues PO; Gonçalves TC; Silva WB. Influência de diferentes sistemas de solventes no processo de estação de Calendula officinalis L. (Asteraceae). Acta Farm Bonaer. 2004; 23: 27-31.

(27) Aboy AL, Ortega GG, Petrovick PR, Langeloh A, Bassani VL. Desenvolvimento tecnológico de soluções extrativas de Mikania glomerata Sprengel (Asteraceae), guaco. Rev Bras Cienc Farm. 2000; 36: 165-172.

(28) Chaudhari P, Sharma P, Barhate N, Kulkarni P, Mistry C. Solubility enhencemente of hydroPHobic drugs using synergistically interacting cyclodextrins and cosolvente. Curr Sci India. 2007; 92:1586-1591.

(29) Chen J, Spear SK, Huddleston JG, Rogers RD. Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media. Green Chem. 2005; 7: 64-82.

(30) Liu C, Desai KGH, Liu C. Enhancement of Dissolution Rate of Valdecoxib Using Solid Dispersions with Polyethylene Glycol 4000. Drug Dev Ind Pharm. 2005; 31(1): 1-10.

(31) Rubino JT, Yalkowsky SH. Cosolvency and cosolvent polarity. PHarm Res. 1987; *4*(3): 220-230.

(32) Millard J, Alvarez-Núñez F, Yalkowsky S. Solubilization by cosolvents. Establishing useful constants for the log-linear model. Int J Pharm. 2002; 245 (1-2):153-66.

(33) He Y, Li P, Yalkowsky SH. Solubilization of fluasterone in cosolvent/cyclodextrin combinations. Int J Pharm. 2003; 264(1-2):25-34

**Equipe de Realização**

| | |
|---|---|
| Produção Editorial | Nilson Bezerra Neto |
| Arte da Capa | Flavio Araujo |
| Diagramação | Odivaldo Teixeira Lopes |
| Revisão | Marco Antônio Camelo |

UEPA

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ