

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE UMA FORMULAÇÃO ANTI-IDADE CONTENDO ÁCIDO GLICÓLICO, PRODUZIDA EM FARMACIAS DE MANIPULAÇÃO DE SETE LAGOAS- MG

Taciele Morais da Silva*

Luciana Lemos Baeta Tanos Lopes**

RESUMO

A pele é o órgão de mais importância do corpo humano, sendo responsável pela proteção e imunidade. O envelhecimento é causado pela degeneração celular ao longo dos anos. As farmácias de manipulação, a partir de 1986 ganharam destaque pelo fato de conseguirem atender o paciente de forma individualizada, com ênfase em seu setor de semi-sólidos. O presente estudo tem como questão norteadora: Uma formulação anti-idade contendo ácido glicólico apresenta a mesma estabilidade físico química após produção por farmácias de manipulação diferentes? E como objetivo, avaliar e comparar uma fórmula tópica a base de ácido glicólico, produzida por três farmácias de manipulação de Sete Lagoas, MG, Brasil. As amostras adquiridas foram testadas em 24 horas da manipulação e após o armazenamento de 15 dias, foram reanalisadas em relação as suas características organolépticas e físico químicas. Os resultados demonstraram perfis parecidos, a farmácia A não apresentou alteração durante os testes, a farmácia B apresentou coloração diferente na amostra 1 após 15 dias, o que caracteriza oxidação, o valor de pH menor que 5,5 foi observado nas amostras das farmácias B e C. Os valores de condutividade da farmácia C foram altos podendo indicar falha nas boas práticas de manipulação enquanto que nas amostras da farmácia B houve um pequeno aumento desse perfil após o período de 15 dias, resultado do processo de oxidação. As formulações tópicas que contém ácido glicólico podem ser seguras e eficazes, atendendo individualmente as necessidades de cada usuário e os padrões técnicos de eficácia e segurança da formulação.

Palavras-chave: Envelhecimento cutâneo; cosméticos; estabilidade físico química; manipulação.

ABSTRACT

The skin is the most important organ of the human body, providing protection and immunity. Aging is caused by cellular degeneration over the years. Since 1986, the compounding pharmacies have become highlighted by the fact that they were able to attend the patient in an individual way, with emphasis on its semi-solid sector. This study has as its guiding question: Does an anti-age formulation containing glycolic acid present the same chemical physical stability after production by different compounding pharmacies? The objective was to evaluate and compare a topical glycolic acid formulation produced by three different compounding pharmacies in the city of Sete Lagoas, Minas Gerais, Brazil. The samples were tested within 24 hours of manipulation, and after 15 days of storage they were reanalyzed regarding their organoleptic and physical chemical characteristics. The results showed similar profiles, the pharmacy A formulation did not change during the tests, the pharmacy B showed different staining in sample 1 after 15 days, which characterizes oxidation, and a pH value lower than 5.5 was observed in samples from pharmacies B and C. The values of conductivity of pharmacy C were high, indicating a possible failure in handling practices, whereas in the samples of pharmacy B there was a small increase in this profile after the period of 15 days, as a result of the oxidation process. Topical glycolic acid-

*Graduanda em Farmácia, Faculdade Ciências da Vida, Sete Lagoas –MG; e-mail: taciellymorais@yahoo.com.br

**Farmacêutica- Bioquímica, Especialista em Farmácia Magistral Alopática (Instituto Racine/ UFMG), Faculdade Ciências da Vida (FCV). E-mail: lucianatanos@hotmail.com.

containing formulations can be safe and effective, addressing individually the needs of each user and the technical standards of effectiveness and safety of the formulation.

Keywords: Skin aging; Cosmetics; Chemical physical stability; manipulation.

1 INTRODUÇÃO

A pele é o órgão de importância maior do corpo, pois possui inúmeras funções, dentre elas a proteção, imunidade, regulação térmica, comunicação social e sexual. É constituída pela epiderme, parte superior formada por queratinócitos e melanócitos, e a parte mais profunda da pele, a derme (GILMAN, 2003). O envelhecimento é um processo de vários fatores e pode ser determinado geneticamente pela degeneração celular que ocorre desde o nascimento e é resultado de fatores hormonais, ambientais e genéticos, e também através do foto envelhecimento que é causado por indução das alterações pela exposição prolongada à radiação ultravioleta, e também a outros fatores que as pessoas submetem-se ao longo da vida, o que pode levar ao envelhecimento precoce (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Os produtos de beleza nomeados cosméticos são preparações com substâncias que podem ser naturais ou sintéticas, de uso externo como a pele, sistema capilar, lábios unhas e etc. (ANVISA, 2016). As formulações cosméticas podem sofrer oxidação de seus ativos com o tempo e acabar perdendo o seu efeito principal, causando dermatites de contato e irritações. Entre os problemas a segurança dos cosméticos, a contaminação microbiológica pode acarretar em alterações físicas, visuais, além da ineficácia dos princípios ativos e excipientes da formulação (GOMES *et al.*, 2015). As alterações não visíveis e não perceptíveis em uma formulação são avaliadas através de testes físico-químicos, que podem indicar a instabilidade da fórmula, incompatibilidade dos ingredientes ou algum problema no processo de manipulação (BRASIL, 2004).

O valor de pH, centrifugação, densidade, viscosidade, condutividade e espalhabilidade, são análises físico-químicas importantes para verificar se a formulação não irá causar algum dano ao consumidor (BRASIL, 2008). Caso descumprem os requisitos técnicos de qualidade e não apresentem segurança quanto a estabilidade, pode levar a riscos à saúde do consumidor e configura-se como infração sanitária e para garantir resultados validos é necessário que os aparelhos utilizados estejam devidamente calibrados. (BRASIL, 2005).

Considerando o elevado consumo de cosméticos anti-idade, e a busca incansável pela beleza, aliando-se a importância da segurança e eficácia e individualização das formulações

magistrais cosméticas, que podem ser considerados cosméticos e dermocosméticos prescritos por dermatologistas, o presente estudo tem como questão norteadora: Uma formulação anti-idade contendo ácido glicólico apresenta a mesma estabilidade físico-química após produção por farmácias de manipulação diferentes? Levantou-se a seguinte hipótese com a finalidade de responder à questão norteadora: As formulações produzidas por diferentes farmácias devem possuir diferenças mínimas nos testes físico-químicos que não gerem perda de eficácia da formulação, garantindo segurança aos pacientes usuários da prescrição e garantia do uso de boas práticas de manipulação pelo estabelecimento farmacêutico.

Esse estudo tem como objetivo geral avaliar e comparar uma fórmula tópica à base de ácido glicólico, produzida por três farmácias diferentes em Sete Lagoas, através da avaliação de parâmetros físico químicos e alterações dos caracteres organolépticos. Como objetivos específicos ressaltam-se: Contextualização da importância da manipulação no mercado farmacêutico, Caracterização da fórmula farmacêutica analisada; Avaliação da estabilidade da formulação analisada; Indicação e comparação dos principais fatores extrínsecos e intrínsecos capazes de influenciar na estabilidade da fórmula. Após o desenvolvimento, a caracterização e os estudos de estabilidade, obter-se-á a contribuição para verificação da qualidade das formulações anti-idade preparadas de acordo com as boas práticas de manipulação, preconizadas pela legislação vigente.

Para obter os referidos objetivos, por meio de uma pesquisa descritiva e experimental, utilizando do método dedutivo e uma abordagem qualitativa, após a manipulação de uma formulação de uso tópico utilizada na prevenção do envelhecimento precoce da pele, foram analisados os caracteres organolépticos e realizados os testes físico químicos como: determinação do pH, condutividade, viscosidade, espalhabilidade e teste de centrífuga. Os resultados foram avaliados e comparados de acordo com especificações e adequações estabelecidas pelo Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos (2008) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HISTÓRICO

Desde o início da humanidade os cosméticos estiveram presentes e atualmente há uma grande variedade de produtos ao alcance das pessoas. A aparência sempre foi uma preocupação do homem que utilizou os cosméticos para salientar a sua beleza. Houve o surgimento de novas tecnologias e da revolução industrial, foi o que garantiu a evolução dos cosméticos e da farmácia durante o século XIX (GONÇALVES, 2013). A manipulação teve início no Brasil no período da pré colonização, em 1832 surgiram as primeiras escolas de farmácia, onde as produções eram concentradas nas formas artesanais, com a chegada dos laboratórios estrangeiros as drogarias surgiram e houve uma grande queda nas farmácias magistrais, produtos manipulados deixaram de ser receitados (ANFARMAG, 2007). Em 1970 ressurgem a demanda e a procura das farmácias de manipulação pois os médicos sentiram a necessidade de ter alternativas terapêuticas que não estavam disponíveis nas indústrias farmacêuticas. Em 1986 houve a expansão dos números de farmácias magistrais, e com isso elas conseguiram alcançar a classe média e suprir as necessidades do mercado e obteve um papel muito significativo para a saúde pública (THOMAS, 2001).

Atualmente os medicamentos manipulados, têm crescido cada vez mais no Brasil e no mundo, chegam a ser até 20% mais baratos do que os produtos industrializados segundo o conselho federal de farmácia (CFF, 2016). Existem cerca de 5,8 mil farmácias de manipulação e elas vem sofrendo transformações e melhorando o atendimento, fornecendo qualidade as fórmulas produzidas, que seguem as normas previstas na RDC 67/07 da ANVISA (BRASIL, 2007), para as boas práticas de manipulação em farmácias (BPMF). O setor de semi-sólidos dermatológicos vem crescendo muito nos últimos anos, pois a população já está criando uma cultura magistral no mercado dos cosméticos, devido a algumas vantagens desses produtos, por exemplo a flexibilidade de modificações das concentrações dos ativos para alcançar um efeito terapêutico melhor, a individualização da fórmula adaptando de acordo com o organismo e pele de cada um, e um valor mais acessível para o consumidor (ALMEIDA, 2009).

2.2 ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

O envelhecimento ocorre de forma natural e começa com a disfunções fisiológicas que são provocadas por modificações celulares, acelerando a formação dos radicais livres, que são moléculas instáveis e reativas, e a falta de capacidade do organismo se recuperar desse

processo. Ao passar do tempo, a pele sofre visíveis transformações em seu aspecto, por exemplo a flacidez, falta de pigmentação, aspereza e o surgimento de rugas. Os radicais livres são inevitáveis e impossível ser eliminados, sabendo que são originados de processos metabólicos indispensáveis a vida (FRIES; FRASSON, 2010). Ter uma aparência saudável e jovem é um desejo de todos, porém isso fisiologicamente é impossível, pois acontece de forma intrínseca com o passar do tempo ou pelas interferências externas. O cuidado com a pele vai muito além da vaidade, alguns fatores extrínsecos desencadeiam reações em cadeia que danificam as células causando o envelhecimento precoce (LEAL; LOPES, 2014).

2.3 ÁCIDO GLICOLICO, ALANTOÍNA E CONSTITUINTES DA FÓRMULA

O ácido glicólico é um alfa hidroxí-ácido, e cada vez mais cresce a procura por esse tipo de agente com função de rejuvenescimento da pele. Quando aplicado na pele acontece vasodilatação, conseguindo estimular o colágeno de maneira bem eficaz, utilizado em concentrações de 2 a 10 %, para atenuar as linhas de expressão, deve-se tomar um devido cuidado no tempo de aplicação do ácido glicólico principalmente em concentrações altas. A alantoína é obtida através do metabolismo das purinas, encontrada nas raízes do Confrei, estimula e ativa a proliferação celular sendo um ótimo cicatrizante. Na pele é hidrolisada e forma ureia, tem ação hidratante e acalma a pele, amenizando vermelhidões e descamações da pele (BATISTUZZO; ITAIA; ETO, 2005). O creme lanette foi utilizado na fórmula como base aniônica, com a seguinte composição: nipagin 0,2%, nipazol 0,1%, agentes conservantes, que tem o seu poder aumentado quando usados juntos, trietanolamina em quantidade suficiente, é um agente alcalinizante e emulsificante que atua na correção do pH, propilenoglicol 1% é umectante com baixa viscosidade, promove a absorção cutânea, glicerina 5,0% umectante com propriedade hidratante, BHT 0,1% utilizado como antioxidante, EDTA dissódico 0,05% que atua como agente quelante de metais, e como veículo da fórmula para ajudar a absorção dos componentes utiliza-se a água deionizada, os excipientes são carregadores ativos e coadjuvantes técnicos da fórmula (LEONARDI; CHORILLI, 2008).

2.4 CONTROLE DE QUALIDADE DAS FORMAS COSMÉTICAS ANTI-IDADE

Segundo Sarruf (2013), o desenvolvimento de um novo cosmético deve ser estudado e validado os princípios ativos para a garantia das propriedades desejadas, é preciso considerar o processo de produção em sua totalidade. Alguns aditivos químicos utilizados como conservantes podem prejudicar a venda do produto, portanto sua total ausência resulta em uma validade menor, sendo assim cada produto deverá atender aos objetivos principais de um produto, como custo/benefício e aceitação pelo consumidor além da eficácia e qualidade.

2.4.1 Testes físico-químicos

Os testes físico-químicos são técnicas que determinam uma ou mais propriedades de um produto acabado, de acordo com um processo especificado. Os equipamentos devem ser calibrados, aferidos e submetidos a manutenções periódicas, de acordo com o que é estabelecido para cada empresa, de forma a garantir resultados válidos. Os métodos mais utilizados são: determinação do pH; condutividade; viscosidade; densidade; espalhabilidade; teste de centrifuga e características organolépticas. Os resultados serão aceitáveis quando as amostras apresentarem valor dentro da particularização do produto (BRASIL, 2008).

As características organolépticas de um produto são detectáveis pelos sentidos: aspecto, cor, odor, sabor e tato. Existem parâmetros que são utilizados para verificação de qualquer alteração por meio de análises comparativas de uma amostra padrão mantida nas condições ideais e controladas, para que não haja nenhuma alteração em suas características como por exemplo a separação de fases, precipitações e turvação (GUIA DE CONTROLE DE QUALIDADE DE PRODUTOS COSMÉTICOS, 2008).

As análises físico químicas são necessárias para garantir a segurança e qualidade dos cosméticos manipulados. Nas resoluções RDCs 67/07 e 87/08, a ANVISA determina que sejam realizadas as análises de no mínimo uma fórmula a cada três meses nas farmácias de manipulação. A Determinação do pH representa a acidez ou a alcalinidade da solução. O pH vai de 1 (ácido) a 14 (alcalino), sendo que é considerado pH neutro o valor 7. O pH é determinado através de um potenciômetro, determina a diferença de potencial entre dois eletrodos imersos na amostra a ser analisada, que depende da atividade dos íons de hidrogênio na solução (BRASIL, 2007; BRASIL, 2008; GUIA DE CONTROLE DE QUALIDADE DE

PRODUTOS COSMÉTICOS, 2008). O pH do ácido glicólico deve estar entre 4.0 e 6.5 para exercer a função hidratante e de 2.0 a 3.0 para função de peeling, a alantoína é estável em uma fórmula com pH de 4.0 a 8.0 exercendo assim a sua função de anti-inflamatória e mantendo suas características (NICOLETTI; ROSSI; ROSSI, 2012).

A viscosidade caracteriza um sistema reologicamente, esse parâmetro avalia e determina a consistência e a fluidez de um produto, pode indicar o comportamento do produto depois de armazenado por um tempo. A densidade é a relação diretamente proporcional entre a massa de uma substância e o volume que ela ocupa, no caso dos semi-sólidos esse parâmetro pode indicar incorporação de ar ou perda de ingredientes voláteis, e está relacionada a capacidade do recipiente. A condutividade é a avaliação da passagem de corrente elétrica na amostra avaliada, sua determinação pode indicar instabilidade, o valor aumentado pode estar relacionado a aderência, e a diminuição relaciona-se com a agregação. O teste de centrifuga atua na amostra através da força da gravidade, causando um estresse e movimento das partículas, o que pode antecipar possíveis instabilidades da fórmula, precipitações, separações de fases entre outros, a mostra é submetida a centrifugação (ANVISA, 2014). Nas RDCs 67 e 87 verifica-se uma preocupação com relação a todas as atividades de manipulação, o que inclui o controle de qualidade dos produtos acabados, pela farmacopéia os ensaios preconizados não são exigidos de todos os lotes produzidos, pois os produtos magistrais, na teoria, devem ser formulados a partir de prescrições individualizadas (BRASIL, 2005; ALMEIDA; NASCIMENTO, 2011).

2.4.2 Fatores que influenciam a estabilidade

Para uma formulação cosmética semi-sólida ser estável, segura, e eficaz, as matérias-primas devem ser escolhidas cuidadosamente, e verificar se são compatíveis entre si e com as outras substâncias ativas. Todos os componentes de uma formulação semi-sólida sejam ativos ou não, podem interferir na estabilidade de uma formulação, o material da embalagem, a fabricação, o transporte e as condições ambientais. A estabilidade está relacionada com a capacidade de um produto manter suas características físico químicas, microbiológicas e organolépticas por um determinado período (D'LEON, 2001; ANCONI, 2008; MORAES; CANUTO, 2011).

Fatores que afetam a estabilidade de um produto podem-se classificar como extrínsecos e intrínsecos. Os fatores extrínsecos são todos interferentes externos, dentre eles o tempo de armazenamento, a temperatura do ambiente que pode causar alterações nos caracteres organolépticos e na viscosidade, a luz emitida sobre o produto que pode causar um processo oxidativo, alterando cor e características como o pH da fórmula, a umidade que pode levar ao crescimento microbiológico, as vibrações submetidas ao produto e aos microrganismos (MORAES; CANUTO, 2011).

3 METODOLOGIA

A presente pesquisa tem como objetivo avaliar uma formulação manipulada contendo ácido glicólico com ação anti-idade em seus aspectos físico químicos. Para isso foi necessário descrever os métodos de cada teste realizado e as características dos agentes anti-idade veiculados nas formulações, sendo assim a pesquisa se caracteriza como descritiva, que segundo Gil (2002) é estudar, observar, analisar, registrar, classificar e interpretar para criar um levantamento de dados.

Os dados das análises realizadas foram obtidos através de testes realizados em ambiente laboratorial, à partir de uma formulação a base de ácido glicólico. Por esse motivo trata-se de uma pesquisa experimental, que segundo Fonseca (2002) baseia-se na modificação controlada com finalidade de observação e interpretação das reações, assimilando as relações de causa e efeito. O levantamento de dados e os resultados das análises aprofundaram o conhecimento e a compreensão sobre as principais características da fórmula analisada, classificando a pesquisa como qualitativa. A pesquisa qualitativa é a investigação de um determinado assunto para priorizar a interpretação e compreensão do mesmo (GIL, 2002).

3.1 COLETA DE DADOS

3.1.1 Material

A formulação de uso tópico escolhida para experimento foi: ácido glicólico 4% e alantoína 2% em creme lanette qsp 80g, com a observação de correção de pH com NaOH 10%, para 5.5, essa formulação foi adquirida em duplicata em três farmácias de manipulação no município de Sete Lagoas-MG, escolhidas de forma aleatória, as amostras foram manipuladas em dias diferentes, as primeiras amostras no dia 03/05/2017 e as segundas no dia 04/05/2017.

As amostras foram identificadas de acordo com a farmácia e o dia da manipulação, sendo assim ficou: farmácia A, B e C, afim de preservar a identidade das mesmas, e amostra 1 e 2 conforme o dia da manipulação. Foram realizadas as análises após 24 h da manipulação das amostras 1 e 2, após as análises em triplicata, elas foram armazenadas em temperatura controlada por 15 dias e após esse período todos os testes foram reavaliados afim de verificar quaisquer alterações no produto e os resultados obtidos nas análises realizadas no laboratório de controle de qualidade não foram comparados com outros testes distintos e sim comparados entre si. Afim de enriquecer e melhorar o conteúdo da pesquisa buscas eletrônicas em bases de dados como Medline, Lilacs, Scielo, entre outros foram realizadas. As amostras manipuladas com ação anti-idade foram identificadas, separadas, fotografadas e observadas em relação as embalagens, lacres, etiquetas e rótulos.

3.1.2 Métodos

Para as características organolépticas (cor, odor e aspecto), baseando o estudo de forma comparativa conforme o Guia de controle de qualidade (2008), foi transferido uma pequena porção para um Becker de 20ml para observação das características das amostras, por meio visual sob condições de luz natural foi caracterizado a cor do produto, através do olfato o odor apresentado, e seu aspecto foi verificado através da análise sensorial, para verificação de possíveis materiais estranhos ou resíduo de algum agente e a observação da textura pelo toque pode indicar problemas quanto a solubilidade da formulação.

Quanto às análises físico químicas a primeira determinação de estabilidade da fórmula realizada, foi através do teste de centrifuga, que usa a gravidade para atuar sobre o produto. Transferiu uma porção das amostras em tubos de plástico com capacidade de 10ml. Centrifugou as amostras a 3.000 g-rpm por 30 minutos. A centrífuga utilizada foi a de tubos com timer digital da marca QUIMIS com a calibração da Engecal válida até agosto de 2017.

Indica a necessidade de reformulação se houver qualquer sinal de instabilidade. Poderá ser observado precipitações, divisão de fases e sedimentação.

Para a determinar o pH as amostras em triplicata foram diluídas em uma solução de 10%, 5g de amostra para 50ml de água deionizada com condutividade $0.1\mu\text{S}$ (*micro siemens*), em um Becker de 50ml, homogeneizando-as com um bastão de vidro, foi utilizado um potenciômetro da marca *Hanna instruments*, modelo pH20•pH21 com calibração técnica da Engecal válida até agosto de 2017, e diariamente calibrado com uma solução tampão (*buffer*) pH $4,00 \pm 0,02$ e solução tampão (*buffer*) pH $7,00 \pm 0,02$. O valor de pH muito baixo poderá indicar que possivelmente não houve a correção do mesmo e pode causar irritação na pele do usuário, e poderá prejudicar a ação da alantoína.

Também foi determinado a condutividade de cada amostra em triplicata em solução de 10%, utilizando um condutivímetro da marca *SensoDirect Con200* com calibração válida até setembro de 2017. A balança analítica *XS Excellence* utilizada para pesar as amostras é da marca *Mettler Toledo* com precisão de quatro casas, com calibração técnica da Engecal válida até agosto de 2017, e calibração diária com peso já determinado de 200g também calibrado pela Engecal válida até agosto de 2017. Valores alterados na condutividade podem sugerir instabilidade na fórmula, e interferência com a condutividade da água utilizada na manipulação.

Para determinação da densidade, foram utilizadas provetas de 20ml, o método foi realizado em triplicata, em três provetas colocou-se 13ml de água deionizada, tarou-se a balança, em seguida colocou-se uma pequena quantidade de amostra na proveta, observou-se o volume e pesou a massa, para determinar a densidade, utilizou-se o cálculo $d = m / (V_f - V_i)$ sendo que d é a densidade, m é massa, V_f é o volume final e V_i é o volume inicial, e o resultado foi dado em g/ml. Espera-se valores de densidade equivalentes em cada repetição pois as diferenças grandes entre os valores podem indicar uma má homogeneização na hora do preparo da fórmula.

A determinação de viscosidade foi realizada em um viscosímetro digital rotativo, foi selecionado o spindle 2 com a velocidade de rotação de 6 rpm, Em seguida, mergulhou-se o spindle diagonalmente na amostra com temperatura estabilizada, até a marca da haste do spindle. A leitura da viscosidade é dada na unidade de *Pa.S* (Pascal). O viscosímetro utilizado é da marca *QUIMIS Q-360M21* com calibração da Engecal válida até agosto de 2017. Espera-se valores que apontam boa consistência e fluidez o que irá proporcionar uma melhor aplicação do produto sobre a pele. Com o passar do tempo tais valores podem diminuir ou aumentar conforme a estabilidade do produto.

Utilizando seis placas de vidro nas medidas de 15x20x3cm e um peso de 200g calibrado pela Engecal com calibração válida até setembro de 2017, com uma seringa foi colocado 1ml da amostra no centro de três placas de vidro, colocou-se outra placa em cima da amostra, após colocou o peso de 200g sobre a placa e cronometrou-se 5 minutos para cada uma, após foi realizado as medidas do diâmetro médio do halo, em três pontos diferentes, na horizontal, vertical e na diagonal de cada placa, os três valores foram somados determinando a média, após a obtenção das três médias, foi realizado uma soma delas para achar a média das médias, e utilizado a formula $Ei = \frac{\text{Ø}m \cdot \pi}{4}$, e o resultado dado em cm². Tais formulações tendem a propiciar fácil espalhamento sobre a pele, e pode ser observado o aumento ou a diminuição da área de espalhabilidade conforme a viscosidade da fórmula.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A compra de um produto manipulado deve ser segura ao cliente, e as farmácias de manipulação deve garantir a qualidade dos produtos oferecidos, para isso existe uma padronização dos métodos e legislações a serem seguidas, a observação do manual de boas práticas de manipulação é muito importante, e garante a qualidade dos produtos. A forma de atendimento individual das receitas faz com que a manipulação tenha seu diferencial, portanto como são inúmeras fórmulas realizadas para atender individualmente, fica impossível e inviável fazer todos os testes em todas as fórmulas, por isso cada farmácia padroniza como e quando os testes do controle de qualidade serão realizados.

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA FORMULAÇÃO

As análises das características organolépticas e os testes físico químicos foram executados em um laboratório de Controle de Qualidade de uma renomada farmácia de manipulação de Sete Lagoas, foram realizadas as análises após 24h da data de manipulação as amostras foram armazenadas em geladeira em temperatura controlada, e após 15 dias todas os testes foram repetidos afim de observar quaisquer alterações na estabilidade do produto.

As primeiras análises realizadas foram as características organolépticas (cor, odor, aspecto), aparentemente homogêneas, coloração branca, odor característico, nenhuma das amostras foi acrescentado fragrâncias, aspecto brilhoso, uma análise sensorial satisfatória em relação a textura em contato com a pele, não foi observado material estranho e aspereza. Na primeira fase da pesquisa experimental, as características organolépticas proporcionaram uma análise imediata dos estados das amostras, tendo um resultado favorável e servindo de base e referência para a avaliação na segunda fase, após 15 dias em geladeira, pôde-se observar que a amostra 1 da farmácia B apresentou uma diferenciação de cor, de branco translucido para branco amarelado, o que se sugere que tal amostra sofreu um processo de degradação e oxidação. O processo de oxidação mais comum em semi-sólidos é a oxidação lipídica que pode ocorrer de forma inevitável e natural a causa pode ser deficiência no sistema antioxidante, a forma de atrasar esse processo é utilizar um agente antioxidante na fórmula o que irá prevenir a formação dos radicais livres (MORAES; CANUTO, 2011). Após a escolha da quantidade e do melhor sistema é necessário incorporar corretamente na fórmula, homogeneizando bem e o quanto antes ele for incorporado maior será a sua proteção (VIEIRA, 2003).

As embalagens das amostras também foram analisadas e comparadas na primeira fase dos testes, a farmácia A apresentou seu produto em bisnaga de alumínio, que segundo a Anfarmag 2008, proporcionam uma boa proteção contra fatores extrínsecos, calor, umidade, iluminação, e ao mesmo tempo é econômica e conveniente ao consumidor, podendo utilizar o produto até o final sem desperdícios. A farmácia B apresentou seu produto em uma bisnaga de plástico (PVC), que pode acontecer várias alterações nas propriedades do plástico, com o uso de antioxidantes, agentes espessantes, entre outros (ANFARMAG, 2008). Além disso, apresentou muita dificuldade na retirada do produto até o final. A farmácia C apresentou o seu produto em pote de plástico (PVC), o que gera as mesmas condições da farmácia B, porém o pote facilita o uso total do produto, mas aumenta as chances de contaminação devido a maior área de contato.

As caracterizações físico-químicas das amostras realizadas foram: determinação de pH, condutividade, densidade, viscosidade, espalhabilidade e teste de centrífuga, os resultados foram apresentados e discutidos conforme os quadros 1, 2, 3, 4 e 5.

QUADRO 1- Determinação de pH/temp. 23,2 à 25,5 °C

FARMÁCIAS		AMOSTRA 1			AMOSTRA 2		
		A	B	C	A	B	C
	1	5.65	4.83	4.10	5.56	4.23	3.75

24 HORAS	2	5.57	4.86	4.14	5.54	4.21	3.73
	3	5.60	4.83	4.17	5.54	4.23	3.73
MÉDIAS		5.60	4.84	4.14	5.55	4.22	3.74
15 DIAS	1	5.46	4.91	4.13	5.53	4.28	3.81
	2	5.50	4.86	4.11	5.42	4.25	3.79
	3	5.53	4.84	4.11	5.40	4.23	3.74
MÉDIAS		5.50	4.87	4.12	5.45	4.25	3.78

Fonte: Dados da pesquisa (2017).

De acordo com as análises, os resultados obtidos, identifica-se que nas amostras 1 e 2 da farmácia A obteve-se um resultado satisfatório, apresentando um valor médio de 5.6, na primeira fase das análises, e na segunda fase apresentou um valor médio de 5.5 atendendo o que foi solicitado. As amostras analisadas que apresentaram pH inferior a 5.5 e que não atenderam o que foi solicitado na formulação, foram as amostras 1 e 2 das farmácias B e C, a amostra 1 da farmácia C apresentou um pH maior que 4.0 e manteve a alantoína estável, e a amostra 2 da farmácia C apresentou um pH menor que 4.0 o que pode fazer essa formulação agir como agente de peeling e não ter ação anti-inflamatória da alantoína, podendo causar ao cliente reações como: vermelhidão, ressecamento e descamação da pele. Possivelmente não houve correção do pH ou a correção pode ter sido feita através de outro método, como por exemplo através da fita de pH, que é responsável por diferenças nos valores em relação com quando é utilizado um potenciômetro. Nas preparações semi-sólidas para uso tópico, é importante que o pH seja ajustado para facilitar a solubilização e a farmacodinâmica do ativo, além de prevenir a irritabilidade da pele causado por alguns fármacos (SANTOS; BAFFA; PALUDETTI, 2004).

FARMÁCIAS		AMOSTRA 1			AMOSTRA 2		
		A	B	C	A	B	C
24 HORAS	1	2.0	1.96	740	2.03	2.19	511
	2	2.08	2.25	670	2.01	2.22	536
	3	2.07	2.57	818	1.95	2.02	537
MÉDIAS		2.05	2.26	743	2.0	2.14	528
15 DIAS	1	2.03	6.22	709	2.06	2.08	508
	2	2.02	6.0	689	2.19	5.34	519
	3	2.01	7.35	744	2.19	2.08	514
MÉDIAS		2.03	6.52	725	2.15	3.19	520

QUADRO 2- Determinação de condutividade $\mu\text{S}/\text{Temp. } 23,1^\circ\text{C}$ à $25,4^\circ\text{C}$

Fonte: Dados da Pesquisa (2017).

Na condutividade os resultados das farmácias A e B mantiveram parâmetros bem parecidos nas amostras 1 e 2, com valores satisfatórios nos testes realizados 24h após manipulação e depois de 15 dias a amostra 1 da farmácia B apresentou aumento de condutividade, o que chamou atenção para possivelmente uma maior absorção de gás carbônico e formação de radicais livres, isso se deve ao processo de oxidação, provavelmente quanto mais tempo essa amostra ficasse armazenada maiores ficariam os valores da condutividade. Já a farmácia C nas amostras 1 e 2 apresentou valores de condutividade muito elevados, mantendo a elevação dos valores após 15 dias. A água utilizada nas farmácias de manipulação de produtos cosméticos deve ser deionizada, desmineralizada ou obtida através de osmose, é o componente mais importante da fórmula porque todas as características dela interferem diretamente na qualidade do produto final (VIEIRA, 2003; MOUSSAVOU; DUTRA, 2012).

A água que foi utilizada nas análises dessa pesquisa foi a água deionizada com condutividade de $0,1\mu\text{S}$, quando adicionado a amostra os valores da condutividade tendem a aumentar, a água potável usada no laboratório de controle de qualidade foi testada e apresentou uma condutividade de $436\mu\text{S}$, e quando adicionado a amostra esse valor aumentou. Sendo assim observa-se que a farmácia C devido ao valor de condutividade muito alto apresentado nas amostras 1 e 2 nas duas fases dos testes, possivelmente pode não estar utilizando uma água deionizada, desmineralizada ou de osmose, e sim água potável para preparação das fórmulas cosméticas, o que pode facilitar o aumento de crescimento de microrganismos no produto e interferir na estabilidade do pH da fórmula, estando em desacordo com o manual de boas práticas de manipulação (ANVISA, 2008).

QUADRO 3- Determinação de viscosidade Pa.s/Temp. 23,2°C à 26,7°C

FARMÁCIAS		AMOSTRA 1			AMOSTRA 2		
		A	B	C	A	B	C
24 HORAS	1	4.821	4.800	4.797	4.801	4.806	4.813
	2	4.798	4.816	4.798	4.805	4.842	4.772
	3	4.811	4.801	4.799	4.800	4.807	4.807
MÉDIAS		4.810	4.806	4.798	4.802	4.818	4.793
15 DIAS	1	4.808	4.817	4.808	4.762	4.822	4.826
	2	4.806	4.820	4.817	4.792	4.818	4.816
	3	4.804	4.822	4.820	4.782	4.820	4.808
MEDIAS		4.806	4.820	4.815	4.779	4.820	4.816

Fonte: Dados da Pesquisa (2017).

Os resultados da determinação de viscosidade das amostras 1 e 2 das três farmácias de manipulação, não apresentaram nenhuma alteração ou problema, mantiveram-se o mesmo padrão entre elas, e na segunda fase da avaliação em comparação com a primeira, a farmácia A diminuiu a viscosidade enquanto que as farmácias B e C aumentaram um pouco a viscosidade, mesmo assim todas as amostras apresentaram um bom resultado o que garante que as formulações analisadas apresentam uma textura que facilita o uso e espalham com facilidade sobre a pele. A avaliação da viscosidade em semi-sólidos serve como avaliação da estabilidade do produto, e estão relacionados ao enchimento, retirada da embalagem, tempo de armazenagem, espalhabilidade, aderência sobre a pele e aceitação pelo cliente, após períodos de armazenamento pode ocorrer aumento de valores (BORGHETTI; KNORST, 2006).

FARMÁCIAS		AMOSTRA 1			AMOSTRA 2		
		A	B	C	A	B	C
24 HORAS	1	0.808	0.798	0.743	0.625	0.432	0.693
	2	0.656	0.915	0.741	0.610	0.782	0.661
	3	0.531	0.497	0.873	0.598	0.645	0.592
MÉDIAS		0.665	0.736	0.785	0.611	0.620	0.649
15 DIAS	1	0.692	0.916	0.706	0.712	0.866	0.479
	2	0.674	0.800	0.794	0.616	0.868	0.576
	3	0.653	0.864	0.772	0.761	0.999	0.567
MEDIAS		0.673	0.860	0.757	0.696	0.911	0.540

QUADRO 4- Determinação de densidade g/ml.

Fonte: dados da pesquisa (2017).

Na determinação da densidade observou-se que nas amostras 1 e 2 da farmácia B em uma das repetições da triplicata, obteve-se um valor de densidade baixa, mas na obtenção das médias o valor ficou equiparado aos das outras farmácias, sendo assim não houve alterações significativas entre as farmácias no tempo de 24h. Na segunda fase 15 dias depois, houve um aumento da densidade da farmácia B e a farmácia C diminuiu o valor da densidade nas amostras 1 e 2 mais não foi alterações relevantes. O teste de densidade pode indicar alguns problemas quanto a solubilidade de algum componente da fórmula ou a mal homogeneização que pode interferir nas determinações. Segundo Stocco e Faria, 2014 durante o estudo realizado em creme lanette a relação da densidade se manteve, ou seja, não houve alteração significativa em todas as amostras e condições de armazenamento, apresentando um resultado favorável com o esperado.

FARMÁCIAS	AMOSTRA 1 (médias)			AMOSTRA 2 (médias)		
	A	B	C	A	B	C
24 HORAS	4.63	4.16	5.76	4.16	4.16	4.16
15 DIAS	4.40	4.32	4.47	4.10	4.40	4.24

QUADRO 5 – Determinação de espalhabilidade cm^2 .

Fonte: dados da Pesquisa (2017).

Os valores de espalhabilidade obtidos para as amostras 1 e 2 das farmácias A, B e C revelam comportamentos paralelos, não foram observadas alterações entre os perfis dessa formulação contendo ácido glicólico e alantoína, mesmo após o período de armazenamento de 15 dias. A espalhabilidade é a expansão sobre uma superfície lisa após um determinado tempo e sobre pressão de um peso determinado, é realizado principalmente em formulações semi-sólidas de aplicação tópica pois está relacionado com a aplicação no local de ação. (BORGHETTI; KNORST, 2006). O teste de centrifuga realizado em todas as amostras mesmo após o período de 15 dias na geladeira, não apresentou nenhuma alteração de estabilidade.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2005), para ser determinada a estabilidade farmacêutica de um produto, deve-se submeter esse produto a testes de estabilidade acelerada, degradação forçada, teste de prateleira entre outros, para determinar o prazo de validade, tais testes tem durabilidade de 6 a 24 meses. O presente estudo teve o intuito apenas de observação das diferenças encontradas em parâmetros físico-químicos das amostras produzidas por diferentes farmácias de manipulação, e as possíveis alterações em curto prazo, em condições controladas de armazenamento dos produtos.

As amostras analisadas tiveram comportamentos diferentes durante o processo de análise, podendo concluir que a farmácia A apresentou melhor estabilidade físico química e manteve suas características durante a realização dos testes, não interferindo na ação esperada da alantoína, do ácido glicólico, que atua como hidratante antirrugos e dos demais excipientes,

mantendo a ação rejuvenescedora da fórmula. As outras farmácias que foram avaliadas, tiveram alguns problemas técnicos que podem alterar a ação anti-idade e alterar visivelmente a fórmula, comprometendo o prazo de validade informado pela farmácia, por falha no sistema conservante ou no uso de uma água não apropriada favorecendo o crescimento microbiológico além de causar irritações e ou dermatites ao usuário. Os problemas encontrados são reversíveis, e devem ser corrigidos para que haja melhor qualidade do produto oferecido. Seria interessante se todas as amostras pudessem ser submetidas aos testes de estabilidade acelerada, no prazo mínimo de 90 dias e testes de crescimento microbiológico para obtenção de resultados mais precisos. Nota-se que houve comprometimento da fórmula contrapondo a hipótese levantada nesse estudo, há necessidade então de rever o uso das boas práticas de manipulação por parte dos estabelecimentos farmacêuticos magistrais, e assim fornecer produtos seguros, atendendo individualmente as necessidades de cada usuário e os padrões técnicos de segurança e eficácia da formulação.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA M.L.C de, Nascimento Filho AP. Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/MS para a garantia da qualidade. **Rev. Bras. Farm.** 91(3):119-25. 2011.

ANFARMAG. Do laboratório ao balcão. Uma vida dedicada à saúde. **Revista Anfarmag.** São Paulo. Ano XXII, nº64. Dezembro. P. 8-18. 2007.

ANFARMAG. Gerenciamento de resíduos. **Revista Anfarmag.** São Paulo. Ano XIV, nº71. Março/abril. P. 8-18. 2008.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos Uma Abordagem sobre os Ensaio Físicos e Químicos** Brasília, Editora Anvisa,2008.

BATISTUZZO, J. A. O. *et al.* **Formulário médico farmacêutico.** Editora – Job Editorial. 2005, 2º edição. São Paulo.

BORGHETTI, G.S; KNORST, M. T. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.** Vol.42, nº4, out/dez, 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº79, de 28 de agosto de 2000.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2000.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 87, de 21 de novembro de 2008**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2008

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Formulário Nacional**. Brasília: ANVISA, 174 p. 2005.

CFF. Conselho Federal De Farmácia. **Cadastro de estatística de 2007 da comissão de fiscalização**. 2007.

D'LENON, L.F.P. Estudo de Estabilidade de Produtos Cosméticos. **Cosmetic & Toiletries**, São Paulo, v. 13, n. 4, p. 54, 62, jul./ago, 2001.

FONSECA, J. J. S. Metodologia da pesquisa científica. Fortaleza: UEC, Apostila. 2002.

FRIES, A.T.; FRASSON, A. P. Z. Avaliação da Atividade Antioxidante de Cosméticos Anti-idade. **Revista Contexto & Saúde**, Ijuí. v. 10 . n. 19 . Jul./Dez. 2010

GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projetos de pesquisa**. 4 ed. São Paulo: Atlas, 2002.

GILMAN *et al.* **As bases farmacológicas da terapêutica**, 10^o edição, Rio de Janeiro, 2003.

GOMES *et al.* Análises microbiológicas de bases cosméticas faciais. **Revista Faculdade Montes Belos (FMB)**. v.8, nº1, p(1-9). 2015.

GONÇALVES, J. P. R. V. **A Farmácia e a Cosmética no Século XIX em Portugal**. ULHT Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, p. 3-10, 2013.

LEAL, D. Z; LOPES, C. P. B. **A Influência do Tabagismo no Processo de Envelhecimento Precoce**. Arquivos do MUDI, v18, Suplemento, p. 19. 2014.

LEONARDI, G. R.; CHORILLI, M. -Dermofarmácia : Bases dermocosméticas, microemulssões e lipossomas – São Paulo, Rx editora.112p. 2008.

MORAES, I. P; CANUTO, R. F. C. **A importância da estabilidade em produtos cosmético**. **Universidade do estado de Goiás**, trabalho de conclusão de curso. Universidade Estadual de Goiás. Anápolis, 2011.

MOUSSAVOU, U. P. A.; DUTRA, V. C. **Controle de qualidade de produto cosmético**. Rede de tecnologia e inovação do Rio de Janeiro- REDETEC. 2012.

NICOLETTI, M. A.; ROSSI, M. S. P. N.; ROSSI, A. A. Manual de estabilidade pH de ativos de uso tópico. **Rev. ANFARMAG 2^o edição**- Brasil, São Paulo, 234p. 2012.

OLIVEIRA, M, E.et al. **Análise da melhora dos sinais clínicos do envelhecimento cutâneo com o uso da intradermoterapia: análise clínica, fotográfica e ultrassonográfica**. **Surg Cosmet Dermatol**;5(4):315-22. 2013.

SANTOS, W. H; BAFFA, F. C; PALUDETTI, L. A. Ajuste do valor do pH e solução tampão. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**. Edição brasileira. Vol. 6, n°6. Nov/dez. 2004.

SARRUF, D. F. **Influência da manteira de karitê (*Butyrospermum parkii*), do dióxido de titânio e do p-metoxixinamato de octila sobre parâmetros físico e eficácia in vitro de fotoprotetores labiais moldados**. (Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Curso de pós-graduação em fármaco e medicamentos área de produção e controle farmacêuticos. USP, São Paulo, 290 p. 2013.

STOCCO, L. S.; FARIA, L. G. **Estudo da estabilidade físico química de creme aniônico em embalagens primárias diferentes**. Simpósio de Ciências Farmacêuticas do Centro Universitário de São Camilo, 2014.

THOMAZ, S. Manipulação Magistral no Brasil:Cinco séculos de futuro. **International journal of. Pharmaceutical Compounding**, v3.p.10-16, 2001.

VIEIRA, A. **A oxidação lipídica e o uso de antioxidantes sintéticos em produtos cosméticos**. Cosméticos e Perfumes. N°25. Junho/julho 2003.