

UNIVERSIDADE DE UBERABA
CURSO DE FARMÁCIA
GRAZIELA ALVES

AVALIAÇÃO DE ESTABILIDADE ACELERADA DE XAMPU
MANIPULADO PARA USO HUMANO E VETERINÁRIO CONTENDO
CLOREXIDINA

Uberaba –MG

2019

GRAZIELA ALVES

**AVALIAÇÃO DE ESTABILIDADE ACELERADA DE XAMPU MANIPULADO PARA
USO HUMANO E VETERINÁRIO CONTENDO CLOREXIDINA**

Trabalho apresentado a Universidade de Uberaba, como parte dos requisitos para a conclusão do curso de graduação em Farmácia.

Orientadora, profa Dra Tatiana Aparecida Pereira

Uberaba – MG

2019

Graziela Alves

AVALIAÇÃO DE ESTABILIDADE ACELERADA DE XAMPU MANIPULADO PARA USO
HUMANO E VETERINÁRIO CONTENDO CLOREXIDINA

Trabalho apresentado a Universidade de Uberaba, como parte
dos requisitos para a conclusão do curso de graduação em
Farmácia.

Orientadora Profa Dra Tatiana Aparecida Pereira

Uberaba, MG de de 2019

Orientador

Dedico este trabalho primeiramente a Deus por ser minha luz e por ter me dando força todos os dias para realização dos meus sonhos, a meus pais Carlos e Zilda, irmãos Alexandre e Helloani e minha madrinha Nilda, pelo amor, incentivo e apoio incondicional e todos que direto e indiretamente que participaram desta caminhada, minha sincera gratidão

AGRADECIMENTOS

Aos meus professores pelo ensinamento e dedicação, em especial a professora Tatiana que aceitou participar dessa pesquisa comigo me instruindo com muita paciência em toda caminhada.

A meus amigos de classe pelo apoio e companheirismo nos trabalhos desenvolvidos e pela amizade de cada um deles nesta nossa jornada, minha sincera gratidão a todos.

‘Não há saber mais ou saber menos. Há
saberes diferentes’

Paulo Freire

RESUMO

No passado os animais de estimação geralmente eram criados nos quintais das casas sem nenhum cuidado e atualmente este cenário é outro, eles são tratados como membros da família e a eles é dado o mesmo valor e tratamento dos filhos ou até mais. Com isso o mercado pet vem crescendo cada vez mais tratando-se de um público exigente com a qualidade e eficácia dos produtos pet. Hoje praticamente não existe diferença entre as formulações para uso humano e uso pet, pois as matérias-primas utilizadas na fabricação de ambas são praticamente as mesmas, levando em consideração alguns surfactantes e conservantes que podem ser tóxicos aos animais. Neste contexto este trabalho procura avaliar a estabilidade acelerada de xampus manipulados de uso humano e veterinário contendo clorexidina. As amostras foram adquiridas em uma Farmácia de Manipulação na cidade de Uberaba – MG. As amostras foram acondicionadas em frascos de polietilenoglicol com boa vedação e armazenados em diferentes condições de armazenamento, sendo elas: estufa ($45 \pm 2^\circ\text{C}$), freezer ($2 \pm 2^\circ\text{C}$) e temperatura ambiente ($25 \pm 2^\circ\text{C}$). As amostras foram avaliadas em relação as suas características organolépticas (odor, cor e homogeneidade) e físico-químicas (valor de pH, viscosidade, formação e estabilidade de espuma) nos tempos 0, 15, 30, 60 e 90 dias. Pode-se observar que a formulação de uso humano apresentou um aumento pronunciado no valor de pH quando armazenado nas diferentes condições de armazenamento enquanto a formulação de uso veterinário mostrou uma leve redução do valor de pH. Em relação a viscosidade, ambas as formulações mostraram aumento da viscosidade quando armazenadas no freezer e aumento quando armazenadas na estufa e temperatura ambiente. Vale lembrar que a formulação de uso veterinário mostrou separação total das fases no 20 dia de armazenamento na estufa. A estufa reduziu a formação e estabilidade de espuma das formulações. No entanto, essa redução se mostrou mais acentuada na amostra de uso veterinário. É de suma importância realizar estudos de estabilidade acelerada em formulações manipuladas pois permite determinar o período de vida útil do produto. Neste caso foi possível observar maiores alterações no xampu de uso veterinário além de que a temperatura elevada foi fator crucial para a desestabilização desse xampu. Ainda, as alterações provocadas nesse xampu foram classificadas como graves, o que inviabiliza o uso da formulação. O xampu de uso humano mostrou maior estabilidade.

Palavras chave: xampu humano, xampu veterinário, mercado pet, clorexidina.

ABSTRACT

In the past pets were usually raised in the backyards of homes without any care and nowadays this scenario is different, they are treated as family members and given the same value and treatment to their children or even more. As a result, the pet market has been growing increasingly as a demanding audience with the quality and effectiveness of pet products. Today there is virtually no difference between formulations for human and pet use, as the raw materials used in the manufacture of both are virtually the same, taking into account some surfactants and preservatives that may be toxic to animals. In this context, this work aims to evaluate the accelerated stability of human and veterinary shampoos containing chlorhexidine. The samples were acquired at a Manipulation Pharmacy in the city of Uberaba - MG. The samples were placed in polyethylene glycol bottles with good sealing and stored under different storage conditions: greenhouse ($45 \pm 2^\circ\text{C}$), freezer ($2 \pm 2^\circ\text{C}$) and room temperature ($25 \pm 2^\circ\text{C}$). The samples were evaluated for their organoleptic (odor, color and homogeneity) and physicochemical (pH value, viscosity, foam formation and stability) characteristics at times 0, 15, 30, 60 and 90 days. It can be observed that the formulation for human use showed a pronounced increase in the pH value when stored under different storage conditions while the veterinary formulation showed a slight reduction in the pH value. Regarding viscosity, both formulations showed increased viscosity when stored in the freezer and increased when stored in the greenhouse and room temperature. It is worth remembering that the veterinary formulation showed complete phase separation on the 20-day storage in the greenhouse. The greenhouse reduced the foaming and stability of the formulations. However, this reduction was more pronounced in the veterinary sample. It is of utmost importance to perform accelerated stability studies on manipulated formulations as it allows to determine the shelf life of the product. In this case it was possible to observe larger changes in the shampoo for veterinary use and the high temperature was crucial factor for the destabilization of this shampoo. Still, the changes caused in this shampoo were classified as severe, which makes the use of the formulation unfeasible. Human shampoo showed greater stability.

Keywords: human shampoo, veterinary shampoo, pet market, chlorhexidine.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - A) Xampu manipulado de uso veterinário. B) Xampu manipulado de uso humano.....	18
Figura 2 - Viscosímetro utilizado para realização do teste de viscosidade.....	19
Figura 3 - Pehagâmetro utilizado na realização das leituras de pH.....	20
Figura 4 - Avaliação da formação e estabilidade de espuma das formulações de xampu.....	21
Figura 5 - Viscosidade aparente das formulações de xampu manipulada de uso humano e pet armazenado em diferentes condições de armazenamento por 90 dias.....	23
Figura 6 - Xampu manipulado de uso veterinário, após 20 dias de acondicionamento em estufa à temperatura de 40C com o aspecto de separação de fases.....	24
Figura 7 - Preparo das amostras dos xampus manipulados de uso humano e veterinário para avaliação do valor de pH.....	26
Figura 8 - Análise de pH do xampu de uso humano e uso veterinário armazenados em diferentes condições de armazenamento por 90 dias.....	26
Figura 9 - Avaliação da formação da espuma nas amostras do xampus magistrais de uso humano (direita ou esquerda)e de uso veterinário (direita ou esquerda).	28
Figura 10 - Avaliação da formação de espuma nas amostras de xampu magistrais de uso humano e veterinário.....	29
Figura 11 - Amostra dos xampus manipulados após agitação e repouso de cinco minutos com pouca formação de espuma e nenhuma estabilidade de espuma.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição qualitativa e quantitativa do xampu manipulado de uso veterinário.....	17
Tabela 2 – Composição qualitativa e quantitativa do xampu manipulado de uso humano.....	17
Tabela 3 - Estabilidade da espuma formada nas amostras de xampu magistrais de uso veterinário armazenadas em diferentes condições por 90 dias.....	31
Tabela 4 – Estabilidade da espuma formada nas amostras de xampu magistrais de uso humano armazenadas em diferentes condições por 90 dias.....	33

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. Farmácia de manipulação humana com manipulação veterinária.....	11
1.2. Matéria-prima.....	12
1.3. Clorexidina.....	12
1.4 Xampu.....	13
1.5. Principais componentes da formulação	13
1.6. Limpeza da pele.....	14
2. OBJETIVOS	15
3. MATERIAL E MÉTODOS	16
3.1. MATERIAIS.....	16
3.1.1. Equipamentos	16
3.2. MÉTODOS	16
3.2.1. Avaliação de viscosidade.....	18
3.2.2. Avaliação do valor de pH	19
3.2.3 Avaliação do volume de espuma	20
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
4.1. AVALIAÇÃO DA VISCOSIDADE	23
4.2. AVALIAÇÃO DO PH.....	25
4.3. AVALIAÇÃO DA FORMAÇÃO DE ESPUMA.....	27
4.4. AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE ESPUMA.....	30
5. CONCLUSÃO.....	36.
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1. INTRODUÇÃO

Hoje os animais de estimação fazem parte da família, a eles é dado o mesmo valor e o mesmo tratamento que a um filho, ou até mais. Essa valorização dos animais de estimacões se deu em razão de mudanças nos estilos de vida das pessoas (Cosmetcs e Toiletries, 2018).

Os animais de estimacões chamados também de pets passaram a exercer um papel fundamental no desenvolvimento das atividades de tratamentos terapêuticos, no desenvolvimento de políticas de proteção e na inclusão social (Cosmetcs e Toiletries, 2018).

Segundo Cosmetics e Toiletries (2018) de acordo com os dados da Associação Brasileira da Indústria de Produtos para animais de Estimação (Abinpet), em 2017, o setor pet faturou R\$20,3 bilhões no Brasil, crescimento de 7,9% em relação a 2016, quando fechou em R\$18,9 bilhões, esse numero foi o maior registrado pelo segmento nos últimos 5 anos.

Em valor, o Brasil é hoje o terceiro maior mercado mundial de produtos pet, podendo ser divididos em quatro grandes segmentos:

- pet food: ração;
- pet serviço: clínicas veterinárias, banho etc;
- pet care: produtos de higiene e cosméticos;
- pet veterinário: medicamentos veterinários (Cosmetcs e Toiletries, 2018).

Hoje praticamente não existe diferença entre as formulações de cosméticos humano e as de cosméticos para pets, a não ser no pH dos produtos, enquanto nos cosméticos humanos o pH varia de 5,5 a 6,0, nos cosméticos para pets varia entre 7,0 a 7,3 (Cosmetcs e Toiletries, 2018).

As matérias-primas utilizadas para a fabricação de cosméticos e medicamentos pet são os mesmos utilizados na dos para humanos (Cosmetcs e Toiletries, 2018).

Os profissionais de P&D de produtos cosméticos pets devem estar atentos e considerar importantes, na fase do desenvolvimento da formulação de produto, os seguintes fatores: a pele do animal é mais sensível; os animais não tomam banho diariamente, como os seres humanos; os animais são mais sensíveis a cheiros que os seres humanos (Cosmetcs e Toiletries, 2018).

1.1. Farmácia de manipulação humana com manipulação veterinária

A farmácia de manipulação humana pode manipular medicamentos veterinários desde que possua a licença do MAPA. A IN nº de 2014 (GABARDO, 2019). Este permite que haja

armazenagem, estocagem, embalagem, rotulagem, manipulação de preparações magistrais e farmacopeicas (alopática e homeopática) e dispensação em áreas comuns para produtos de uso veterinário e humano (GABARDO, 2019).

1.2. Matéria-prima

As peculiaridades fisiológicas quanto ao metabolismo dos xenobióticos devem ser consideradas na escolha das matérias primas, podendo ser incorporados diversos ativos seja com objetivo cosmético ou terapêutico (FERREIRA, 2002).

Em função dos princípios ativos acrescidos à formulação, os xampus são classificados, segundo sua atividade primária, como desseborreicos, antibacterianos, antimicóticos e antiparasitário (GABARDO, 2019).

O sucesso da terapêutica tópica com xampus medicamentosos vincula-se habitualmente ao pleno conhecimento das características e propriedades do xampu e permanência pelo tempo mínimo necessário para que o princípio ativo aja (GABARDO, 2019).

Segundo Gabardo (2019), a ensaboação deve iniciar pelas áreas mais afetadas, os xampus medicamentosos agem primeiramente na pele e não no pelame. Os tutores devem receber sempre pormenorizada orientação sobre a forma correta de aplicação.

1.3. Clorexidina

A clorexidina é um potente antisséptico e indicado na desinfecção de materiais cirúrgicos de instalações veterinárias. Também indicado para assepsia das mãos, apresentando efeito germicida prolongado sem nenhuma ação tóxica, irritante ou alérgica para a pele (AVILA, 2015). Segundo Avila (2015), os microrganismos combatidos são os seguintes:

A clorexidina é um ativo catiônico, portanto incompatível com veículos aniônicos, pode precipitar ou desestabilizar a base. Além disso veículos aniônicos pode comprometer o efeito terapêutico pois o mecanismo de ação da clorexidina consiste na interação com bactéria em decorrência da adsorção à parede celular que é aniônica, levando a alterações de estruturas, aumento da permeabilidade da membrana e enfim, seu efeito bactericida, neste sentido a base xampu para clorexidina deve ser formulada com tensoativos não iônicos ou anfóteros (GABARDO, 2019).

1.4. Xampu

Os xampus asseguram a limpeza do pelo, deixando-o o pelame mais macio, brilhante e penteável, também podem ter como objetivo tratar a superfície do pelo (GABARDO,2019).

Segundo Gabardo (2019), um bom xampu deve remover todo o supérfluo sem, contudo, levar consigo a oleosidade natural da pele e do pelame.

O Ph da pele canina é muito próximo do neutro (entre 7,0 e 7,4), deferindo da pele humana. Porém, em teoria os xampus com concentração hidrogeniônica inadequada pode afetar a carga eletrostática da bicamada lipídica superficial e alterar a barreira fisiológica (GABARDO, 2019).

Mas, no entanto conforme Gabardo (2019), as constatações do cotidiano parecem firmar a preocupação da teoria, não existindo nenhum padrão que determina o Ph dos xampus veterinários, sejam para simples banho ou terapêuticos. De maneira geral, ajusta o Ph dos xampus veterinários entre 5,5 e 6,5.

1.5. Principais componentes da formulação

Para desenvolver um xampu é preciso combinar em uma mesma fórmula algumas classes de ingredientes cosméticos como: surfactantes, sobreengordurantes, quilates, agentes condicionantes, espessantes, fragrâncias, conservantes, ajustadores de Ph. (GABARDO,2019).

Os surfactantes são moléculas que possuem uma porção hidrofílica e uma porção hidrofóbica. A porção hidrofóbica se liga as gorduras e sujidades insolúveis em água presente no pelo, enquanto que sua porção hidrofóbica se liga à água do enxague, assim, remove dos pelos a sujeira que se ligou previamente, nesta situação permite uma limpeza completa do pelo (GABARDO,2019).

Segundo Gabardo (2019), dependendo da carga que a extremidade polar apresenta os surfactantes podem ser classificados em quatro grupos: aniônicos, catiônicos, anfóteros e não iônicos, os principais utilizados em limpeza são os aniônicos que possuem carga negativa.

Surfactantes catiônicos, anfóteros e não iônicos são adicionados em alguns xampus para reduzir eletricidade eletrostática, reduz o frizz, além disso, eles otimizam a formação de espuma e a viscosidade final do produto (FERREIRA, 2002).

Alguns tensoativos utilizados em xampus são agressivos causando ressecamento da pele e até queda do pelo, pode causar coceiras e descamação da pele, são eles: lauril sulfato de sódio, Laurel éter sulfato de sódio, laurel sulfato de amônio e laurel sulfato de amônio (GABARDO,2019).

Eles ainda estão presentes em muitas formulações de cosméticos para cães e gatos , pois são considerados seguros para uso em produtos com enxague imediato.

A pele dos cães e gatos é mais sensível que a dos humanos, e por isso, o risco de irritabilidade é maior, o lauril sulfato de sódio e o lauril sulfato de amônio são irritantes em patch testing (teste de irritabilidade) em concentrações superiores a 2% ou mais e a irritação aumenta com a concentração do ingrediente, e mesmo os produtos com enxague formulados com lauril sulfato de sódio ou lauril sulfato de amônio podem ser irritantes para os animais e causar reações irritativas acumulativas (GABARDO,2019).

As formas etoxiladas como o lauril éter sulfato de sódio e lauril éter sulfato de amônio são menos agressivos que as formas não etoxiladas, também podem causar irritabilidade cutânea, por interagirem com os lipídeos da pele além de poderem conter 1,4-dioxano uma substância cancerígena (GABARDO,2019).

Recomendamos o uso de tensoativos mais suaves, como os não iônicos e anfóteros (GABARDO, 2019).

Segundo Gabardo (2019), o uso de fragrâncias pode causar irritações e inflamações, mesmo as opções naturais, como óleos essenciais, sendo alguns destes contraindicados para uso animal, sendo assim, recomenda-se extratos aromáticos naturais ou fragrâncias sem alergênicos.

1.6. Limpeza da pele

Manter a pele limpa do animal previne as infecções bacterianas e fúngicas e facilitam o seu controle, caso existam (FERREIRA, 2002).

A superfície da pele dos animais independente da espécie, é revestida por produtos advindos da secreção glandular, ceratinócitos, bactérias da microbiota, pó, pólen e esporos fúngicos, a isso se associam ácidos graxos, soro, hemácias, leucócitos, células inflamatórias degeneradas, compondo um manto que recobre a pele e o pelame do animal (GABARDO,2019).

2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo analisar a estabilidade acelerada de xampus de clorexidina magistrais de uso veterinário e humano.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. MATERIAIS

3.1.1. Equipamentos

- Balança semi Analítica (Gehaka Modelo BG 200);
- Estufa;
- Béquer (50 mL);
- Plástico filme;
- PHmetro Micronal B474;
- Proveta graduada 100 mL;
- Viscosímetro de Brookfield série LV, spindle n°4;

3.2. MÉTODOS

O teste de estabilidade realizado foi o de estabilidade acelerada. Esta metodologia consiste em submeter às amostras a diferentes condições de armazenamento. Este estudo é projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento. Os dados assim obtidos podem ser usados para avaliar efeitos químicos e físicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer durante o transporte.

Os xampus magistrais contendo clorexidina, de uso humano e veterinário, após a aquisição foram acondicionados em frascos bisnagas de polietileno cristal, garantindo boa vedação.

Para a realização do teste, as amostras foram acondicionadas à temperaturas elevadas (40 a 50°C), temperatura ambiente (22 a 25°C) e geladeira (3 a 5°C) (ANVISA, 2004). Para cada condição, as amostras foram armazenadas em duplicata. As análises foram realizadas no tempo 0,15, 30, 60 e 90 dias.

Nas tabelas abaixo pode ser observada a composição qualitativa e quantitativa bem como a função farmacotécnica de cada componente da formulação manipulada de uso veterinário (Tabela 1 e 2), utilizado neste estudo.

Tabela 1 – Composição qualitativa e quantitativa do xampu manipulado de uso veterinário.

DESCRIÇÃO	QUANTIDADE	FUNÇÃO FARMACOTÉCNICA
Clorexidina	2%	Antisséptico
Diestearato PEG 6000	3%	Espessante
Plantaren 2000	30%	Espessante, estabilizador de espuma
Plantaren 1200	10%	Tensoativo e espumógeno
Cocoamidapropilbetaina	15%	Tensoativo anfótero
Oliven 300	2%	Evita a irritabilidade por tensoativos
Optiphen	1%	Conservante
Água destilada	QSP	Veículo

Fonte: Adaptado de BOAROLI, 2019.

Tabela 2 – Composição qualitativa e quantitativa do xampu manipulado de uso humano.

DESCRIÇÃO	QUANTIDADE	FUNÇÃO FARMACOTÉCNICA
Clorexidina	2%	Antisséptico
Lauril sulfato de sódio	5%	Tensoativo
Lauril sulfato de amônia	5%	Tensoativo
Base perolada	10%	Perolizante
Cetiol HE	4%	Emoliente
Plantaren 1200	8%	Espessante e estabilizante de espuma
Dietanolamina	3%	Agente espessante
Nipagin	0,2%	Conservante
Nipazol	0,1%	Conservante
Cloreto de sódio		Espessante
Água destilada	QSP	Veículo

Fonte: Adaptado de BOAROLI, 2019

A Figura 1 mostra as formulações magistrais contendo clorexidina de uso veterinário e humano. Ambas as formulações apresentam prazo de validade de três meses.

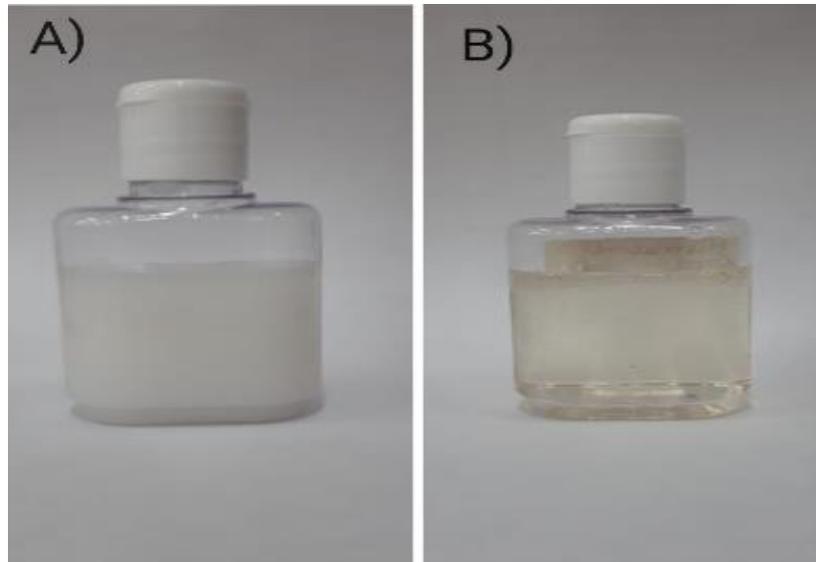


Figura 1: A) Xampu manipulado de uso veterinário. B) Xampu manipulado de uso humano.
Fonte: Próprio autor.

3.2.1. Avaliação de viscosidade

A viscosidade foi determinada utilizando-se o viscosímetro de Brookfield, série LV com o Spindle n° 4 (Figura 2). As amostras foram acondicionadas em frascos de polietileno cristal, para facilitar a leitura, tomando-se cuidado para que não houvesse incorporação de ar na amostra. O spindle foi incorporado à amostra de modo a evitar formação de bolhas de ar em contato com a superfície, assim evitando erros na leitura. As leituras foram realizadas em triplicata em velocidade de 30 RPM (n=3).



Figura 2: viscosímetro utilizado para a realização do teste de viscosidade.
Fonte: Autor: Próprio autor.

3.2.2. Avaliação do valor de pH

A determinação do pH foi baseado no método proposto por Tarun et al., (2014). Sendo assim, as amostras de solução de xampu humano e veterinário a 10% (v/v) foram preparadas em água destilada, homogeneizadas e submetidas à leitura, à temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2$, em peagâmetro (Micronal – modelo B 474) (Figura 3), previamente calibrado com soluções de pH 7,0 e 4,0. Os resultados correspondem a média de três determinações ($n = 3$) com os respectivos desvios padrão.



Figura 3: Peagâmetro utilizado na realização das leituras do valor de pH.
Fonte: Próprio autor.

3.2.3. Avaliação do volume de espuma

Para a determinação do volume de espuma, 10 mL de soluções a 10% das formulações magistrais de xampu de uso humano e veterinário contendo clorexidina foram adicionados em provetas de 100 mL com diâmetro e altura correspondentes (Figura 4). As provetas foram submetidas à agitação durante 5 minutos, a um ritmo sincronizado, vedada com plástico filme. Imediatamente após essa operação, foi determinada a altura da espuma formada. Após 5 minutos foi determinado novamente o volume de espuma das formulações, que corresponde a estabilidade de espuma. Os resultados correspondem à média de três determinações.

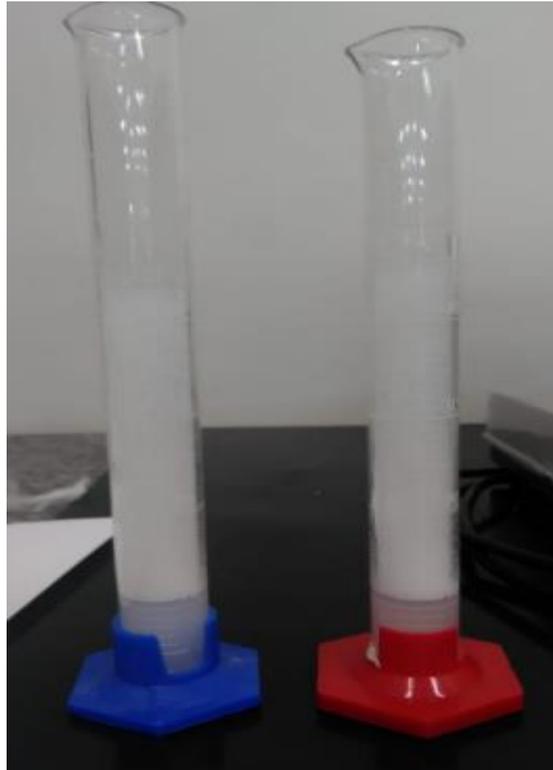


Figura 4: Avaliação da formação e estabilidade de espuma das formulações de xampu.
Fonte: Próprio autor.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

Qualquer produto, seja ele industrial ou manipulado, há uma necessidade de realizar testes preliminares de estabilidade e avaliação da qualidade do produto antes da liberação do controle de qualidade para o consumidor final. Estes testes são realizados para garantir basicamente a sua estabilidade até o fim do seu prazo de validade, ou seja, garantir que o produto realize de forma eficaz a sua ação para com a qual foi criado (Elton, 2013 Apud Anvisa, 2012)

Os testes devem ser conduzidos sob condições que permitam fornecer informações sobre a estabilidade do produto em menos tempo possível. Para isso, amostras devem ser armazenadas em condições que acelerem mudanças passíveis de ocorrer durante o prazo de validade (ANVISA, 2004).

Deve-se estar atento para essas condições não serem tão extremas que, em vez de acelerarem o envelhecimento, provoquem alterações que não ocorreriam no mercado (ANVISA, 2004).

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 (ANVISA, 2004).

Existem variabilidade e discordância quanto às condições e valores de tempo aos quais as amostras devem ser submetidas para o teste de estabilidade (PEREIRA, 2009).

Quanto ao periódico de tempo, o mínimo é de três meses de estudo e prolonga-se durante todo o prazo de validade do produto, com acompanhamento periódico (RIBEIRO, 2001).

A avaliação da estabilidade sob temperatura ambiente tenta simular a condição de mercado que o produto é submetido.

Se após o período do vencimento o produto estiver em condições adequadas ou não de uso, será reavaliado novo prazo com aumento ou diminuição do mesmo, respectivamente (PEREIRA, 2009).

O estresse térmico é um teste realizado em condições extremas de temperatura que fornece indicativos de instabilidade do produto, demonstrando a necessidade ou não de modificações da composição da formulação (ISAAC, et al 2008).

4.1. Avaliação da viscosidade.

A viscosidade é uma variável que caracteriza reologicamente um sistema e auxilia a determinar se um produto apresenta a consistência ou fluidez apropriada, podendo indicar se a estabilidade é adequada, ou seja, fornece indicação do comportamento do produto ao longo do tempo (BROD, 2016).

A viscosidade é um parâmetro importante, que constantemente é relacionado com a qualidade do produto, muito embora tal relação nem sempre seja válida. A Figura 5 mostra os valores de viscosidade para os xampus magistrais de uso humano e veterinário armazenados em diferentes condições de armazenamento por 90 dias.

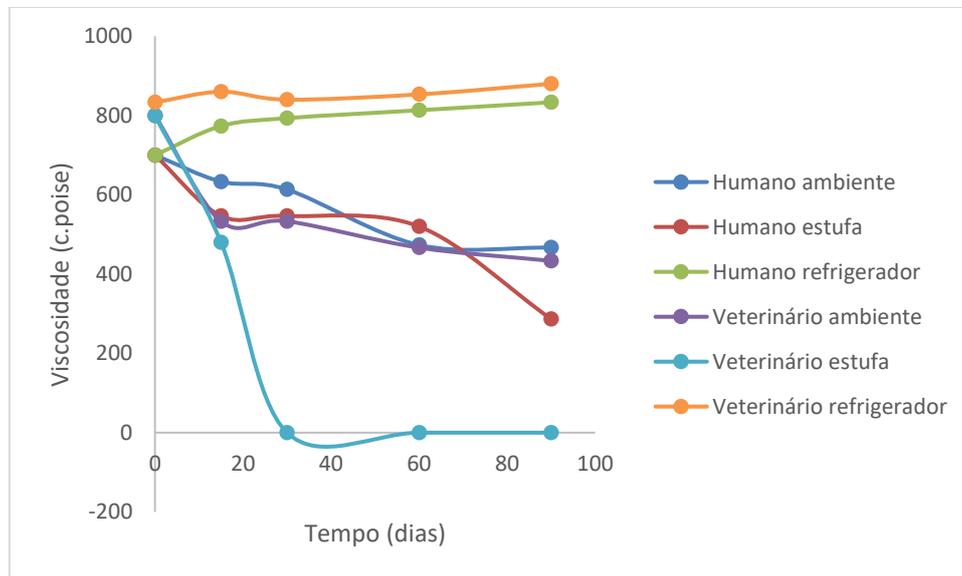


Figura 5: Viscosidade aparente das formulações de xampu manipulada de uso humano e pet armazenado em diferentes condições de armazenamento por 90 dias.

Pode-se observar que o armazenamento no refrigerador aumentou a viscosidade das formulações magistrais enquanto o armazenamento a temperatura ambiente e na estufa resultaram em diminuição da viscosidade aparente dos xampus. As alterações mais significativas foram observadas quando as amostras foram acondicionadas na estufa, e para o xampu de uso veterinário quando avaliados no tempo de 15 dias. Ainda, para essa formulação, foi observado a separação total das fases 20 dias após o acondicionamento na estufa (Figura 6).



Figura 6: Xampu manipulado de uso veterinário, após 20 dias de acondicionamento em estufa à temperatura de 40C com o aspecto de separação de fases.

Fonte: Próprio autor.

O tipo de tensoativo utilizado assim como a adição de aditivos como cloreto de sódio ou polímeros causam alterações na viscosidade de xampus (MISIRLI, 2002). A formulação de uso humano apresenta em sua composição três agentes que, além de apresentarem função de limpeza, tem a capacidade de sinergicamente contribuírem para conferir viscosidade a formulação, são eles: o lauril sulfato de sódio, um tensoativo aniônico, a cocoamidopropil betaína, um tensoativo anfótero utilizado com a finalidade de estabilizar espuma, conferir viscosidade a formulação além de atuar como um excelente agente de limpeza para peles oleosas e a dietanolamina, que contribui para aumento da viscosidade já que atua como agente espessante, espumante e sobregordurante. A combinação desses compostos pode ter resultado em uma base mais estável para o xampu magistral de uso humano, sendo este capaz de manter sua estabilidade física, com menor variação da viscosidade em função das diferentes condições de armazenamento, quando comparado ao xampu magistral de uso veterinário.

A viscosidade é altamente afetada pela temperatura, quanto maior a temperatura, menor será a viscosidade, pois afeta a estabilidade por meio do aumento da velocidade da reação, o que ocasiona alteração da viscosidade (THOMPSON, 2006).

Em contrapartida, baixas temperaturas podem acelerar possíveis alterações físicas como turvação, precipitação e cristalização. A influência da temperatura pode ser reduzida pela correta seleção da forma de armazenamento, seja sob temperatura ambiente, refrigeração ou congelamento (THOMPSON, 2006).

4.2. Avaliação do valor de pH

O pH cutâneo pode favorecer ou inibir o desenvolvimento microbiano na superfície cutânea (Lima, 2016).

Segundo Makino (2014) para que um xampu seja ideal no processo de higiene do animal, mas que também atue como importante coadjuvante no tratamento e prevenção de diversas afecções de pele, o valor de pH tem que estar dentro dos parâmetros aceitáveis da pele dos pets.

O pH estável dentro da faixa considerável adequada para a formulação de xampu de Clorexidina, devem permanecer na faixa de 5 a 7, o que aceitável também e compatível com a pele humana (Elton, 2013). Nos carnívoros domésticos, o pH da pele varia entre 5,5 e 7,5, conforme região anatômica, tipo de manto piloso, raça e *status* sexual (Lima, 2016).

O pH é um fator limitante e um marcador para as reações que possam ocorrer em formulações avaliadas durante o teste de estabilidade (Pereira, 2009).

As alterações nos valores de pH podem ocorrer em razão de impurezas, hidrólise, decomposição, erro no processo e devido ao tempo de estocagem e/ou condições inadequadas de transporte e armazenamento (Cunha 2009, *apud* Boarolli 2019, p. 8). A Figura 9 mostra o preparo das amostras para a realização do teste de determinação do valor de pH e a Figura 10 mostra os resultados do valor de pH das amostras em função das diferentes condições de armazenamento por 90 dias.



Figura 7: Preparo das amostras dos xampus manipulados de uso humano e veterinário para avaliação do valor de pH.

Fonte: Próprio autor.

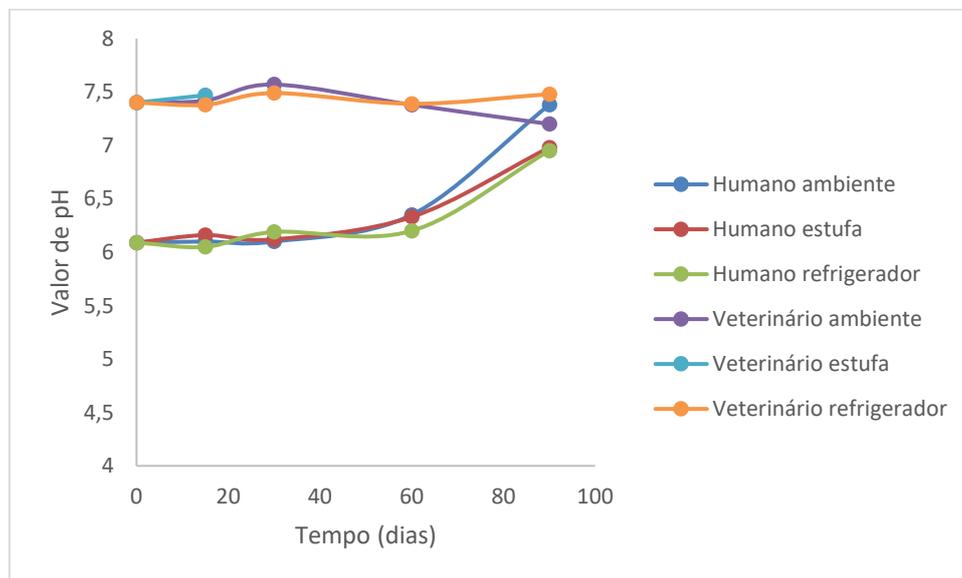


Figura 8: Análise de pH do xampu de uso humano e uso veterinário armazenados em diferentes condições de armazenamento por 90 dias.

Pode-se observar que o xampu magistral de uso humano apresentou valor de pH de 6.09 ± 0.001 , sendo este valor compatível com o valor de pH da pele e de estabilidade da formulação, também sendo ideal para o uso do xampu.

O xampu magistral de uso veterinário apresentou valor de pH de 7.4 ± 0.001 , sendo este valor compatível com o valor de pH da pele dos pets e de estabilidade da formulação, também sendo ideal para o uso do xampu nos animais.

Quando os xampus foram armazenados em diferentes condições, pode-se observar um aumento no valor de pH, a partir dos 60 dias, para o xampu de uso humano, armazenado nas três diferentes condições. Tal fato pode ser devido as alterações nos valores de pH podem ocorrer em razão de impurezas, hidrólise, decomposição, erro no processo e devido ao tempo de estocagem e/ou condições inadequadas de transporte e armazenamento (Boarolli 2019). O xampu magistral de uso veterinário mostrou uma leve redução no valor de pH quando armazenado a temperatura ambiente. A queda do valor de pH pode ser atribuída também pelos mesmo fatores descritos acima, os quais aconteceram com o xampu de uso humano. Aqui, cabe ressaltar que quando o xampu veterinário foi armazenado na estufa, este apresentou separação de fases no 20 dia, não prosseguindo com os testes de estabilidade.

4.3. Avaliação da formação de espuma

Apesar de se ter conhecimento da não influência da espuma na atividade de uma formulação dermocosmética ou medicamentosa, a maioria das pessoas prefere utilizar um produto que faça uma quantidade maior de espuma, razão pela qual, a importância de se avaliar a formação e estabilidade da espuma das formulações magistrais.

A espuma é resultante de uma estrutura regular de moléculas de tensoativos ligados na interface à molécula de água.

As espumas são sistemas termodinamicamente instáveis que apresentam uma estrutura tridimensional constituída de células gasosas envolvidas por um filme líquido contínuo (FIGUEREDO et al, 1998). Essa estrutura origina-se do agrupamento de bolhas geradas ao se dispersar um gás em um líquido que contenha agentes espumantes, como surfactantes solúveis ou impurezas (FIGUEREDO et al, 1998).

Na Figura 11 pode-se observar as amostras de xampus após agitação por 5 minutos para avaliação da formação da espuma.



Figura 9: Avaliação da formação da espuma nas amostras do xampus magistrais de uso humano (direita ou esquerda) e de uso veterinário (direita ou esquerda).

Fonte: Próprio autor.

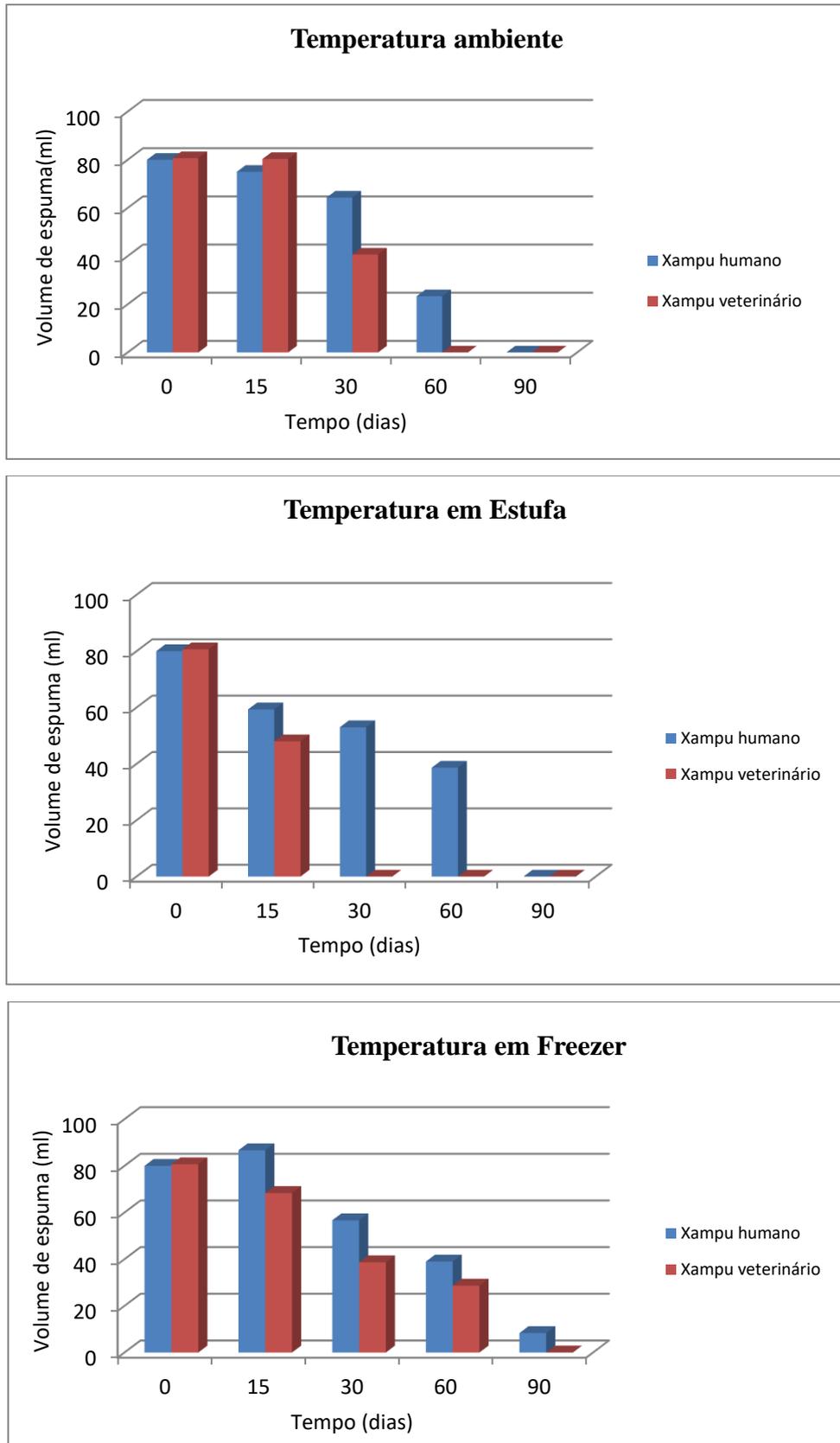


Figura 10: Avaliação da formação de espuma nas amostras de xampu magistrais de uso humano e veterinário.

No tempo 0, os xampus magistrais de uso humano e veterinário apresentaram volume de espuma de aproximadamente 80 mL. As amostras armazenadas a temperatura ambiente se mantiveram estáveis por 15 dias, após podemos observar uma diminuição gradativa da formação de espuma. Para o xampu de uso humano, houve formação de espuma até o tempo 60 dias. Para o xampu de uso veterinário houve formação de espuma até o tempo 30 dias (Figura 12). A redução e não formação de espuma pode estar relacionada a exposição térmica principalmente.

O armazenamento a temperaturas elevadas também resultou em diminuição gradativa na formação de espuma dos xampus magistrais de modo que para o xampu de uso humano observou-se a formação de espuma até o 30 dia enquanto o xampu de uso veterinário manteve a formação da espuma apenas por 15 dias (Figura 12).

Com a elevação da temperatura a espuma sofre alteração o que pode provocar dessorção do agente espumante da interface e diminuição da viscosidade da resistência superficial (FIGUEREDO, 1998).

Quando armazenados no refrigerador, apesar de mostrar diminuição significativa no volume de espuma formado, o xampu de uso humano manteve a capacidade de formar espuma durante os 90 dias de armazenamento enquanto o xampu de uso veterinário formou espuma até o 60 dia de armazenamento a temperaturas baixas (Figura 12).

Segundo Figueredo (1998), sob a redução de temperatura a elasticidade da espuma pode ser reduzida, o que diminui o volume.

4.4. Avaliação da estabilidade de espuma.

As espumas são termodinamicamente instáveis devido à sua grande área interfacial. As espumas que contêm surfactantes, como a espuma formada por detergentes e xampus são mais estáveis que as formadas por álcoois. A instabilidade nas espumas manifesta-se por dois efeitos principais: drenagem (escoamento) do líquido, pelas junções das bolhas, (devida à gravidade e dependente da viscosidade do líquido) e ruptura dos filmes (devida a perturbações aleatórias: mecânicas, térmicas, impurezas, etc.).

O estudo das espumas tem recebido grande interesse nos últimos anos, uma vez que as espumas gás-líquido são usadas extensivamente nas indústrias têxtil, de recuperação de petróleo, farmacológicas, alimentos, de dermatologia e cuidados pessoais (AZEVEDO, 2017, apud, RODRÍGUEZ, 2008). Dessa forma, as investigações sobre a estabilidade das espumas, e o seu controle através das interações que ocorrem nestas dispersões, são de grande importância.

É bom que mantenha a espuma para preferência do consumidor, uma vez que a espuma e sua estabilidade são correlacionadas com a experiência de lavagem e limpeza, estes fatores são parâmetros que fazem com que as pessoas comprem ou não determinado produto.

A estabilidade da espuma formada para as amostras e xampu magistrais de uso humano e veterinário pode ser observada nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 3 – Estabilidade da espuma formada nas amostras de xampu magistrais de uso veterinário armazenadas em diferentes condições por 90 dias.

Temperatura	Ambiente		Estufa		Freezer	
Tempo (dias)	0		0		0	
Xampu Veterinário	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade
Volume (ml)	80,66	70	80,66	70	80,66	70
%	100	86,78	100	86,78	100	86,78
Tempo (dias)	15		15		15	
Xampu Veterinário	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade
Volume (ml)	80,33	73,33	48	41,66	68,33	62,66
%	100	91,28	100	86,79	100	91,70
Tempo (dias)	30		30		30	
Xampu Veterinário	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade
Volume (ml)	44,66	39,33	0	0	38,66	37,33
%	100	88,06	0	0	100	96,55
Tempo (dias)	60		60		60	
Xampu Veterinário	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade
Volume (ml)	0	0	0	0	28,66	27,66
%	0	0	0	0	100	96,51
Tempo (dias)	90		90		90	
Xampu Veterinário	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade

Volume (ml)	0	0	0	0	0	0
%	0	0	0	0	0	0

Analisando a estabilidade de espuma, após repouso de 5 minutos depois de agitação e formação da espuma, obteve no tempo 0 a espuma reduzir em torno de 86,78%, após 15 dias de acondicionamento em temperatura ambiente houve uma redução das espumas em 91, 29%. Em seguida com 30 dias de teste houve uma redução da estabilidade da espuma em 88,06%, nos demais tempos 60 e 90 dias não houve formação de espuma, assim não havendo estabilidade.

O acondicionamento em estufa, a espuma reduziu em torno de 86,79%, os demais tempos não apresentou resultados, pois a formulação com 20 dias de teste foi retirada do estudo, pois houve a separação de fase perdendo sua estabilidade.

O teste realizado em baixa temperatura no tempo 15 reduziu em torno de 91,70%, já no tempo 30 houve uma redução de 96,55% do volume da espuma, em 60 dias houve uma diminuição de 96,51% do volume da espuma. Já nos 90 dias de testes não houve formação de espuma não existindo estabilidade de espuma.

Analisando a formulação veterinária na questão de estabilidade de espuma nas três temperaturas diferentes, a formulação que menos apresentou estabilidade de espuma foi a acondicionada em estufa, logo após veio a formulação acondicionada em temperatura ambiente que apresentou estabilidade de espuma até o trigésimo dia e por último o acondicionamento em freezer que apresentou resultado no tempo 60, havendo uma diminuição na porcentagem de estabilidade da espuma bem pequena de intervalo de tempo.

Tabela 4 Estabilidade da espuma formada nas amostras de xampu magistrais de uso humano armazenadas em diferentes condições por 90 dias.

Temperatura	Ambiente		Estufa		Freezer	
Tempo (dias)	0		0		0	
Xampu Humano	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade
Volume (ml)	80	69,33	80	69,33	80	69,33
%	100	86,66	100	86,66	100	86,66
Tempo (dias)	15		15		15	
Xampu Humano	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade
Volume (ml)	75	70	59,33	54,33	86,66	77
%	100	93,33	100	91,57	100	88,85
Tempo (dias)	30		30		30	
Xampu Humano	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade
Volume (ml)	64,33	59,66	53	51	56,66	54
%	100	92,74	100	96,22	100	95,30
Tempo (dias)	60		60		60	
Xampu Humano	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade
Volume (ml)	23,33	22,66	38,66	37,33	39	38
%	100	97,12	100	96,56	100	97,43
Tempo (dias)	90		90		90	
Xampu Humano	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade	Formação	Estabilidade
Volume (ml)	0	0	0	0	8,33	0
%	0	0	0	0	100	0

Após 5 minutos de repouso depois de agitado e formado espuma, no tempo 0 a espuma reduziu aproximadamente 86,66% acondicionado em temperatura ambiente, dando continuidade ao teste no tempo 15 a espuma diminuiu 93,33%. Em 30 dias de teste a estabilidade reduziu em

92,72%, logo após em 60 dias houve uma redução da espuma de 97,12% e finalizando nos 90 dias de testes sem nenhuma estabilidade de espuma, pois se quer ocorreu a formação da espuma.

Sequenciando o mesmo teste, mas agora em temperatura na estufa, no tempo 15 verificou que a espuma diminuiu 91,57%, no tempo 30 aumentou a porcentagem para 96,22%, já no tempo 60 a espuma diminuiu 96,56% e nos 90 dias de testes não foi observado estabilidade de espuma pois não houve a formação da espuma.

Em temperatura baixa acondicionado em freezer no tempo a15 reduziu em torno de 88,85%, em seguida no tempo 30 a estabilidade de espuma reduziu 95,30%. No tempo 60 a espuma reduziu 97,43% e por fim no tempo 90 houve uma pequena formação de espuma, mas não houve estabilidade de espuma nos 5 minutos de repouso após agitação.

Observou-se na formulação de uso humano que estabilidade de espuma nas três temperaturas diferentes, resultou características e valores bem parecidos até o tempo 60 que ainda apresentou leitura de resultado, exceto no acondicionamento do freezer que no tempo 90 houve formação de espuma, mas não houve estabilidade.



Figura 11: Amostra dos xampus manipulados após agitação e repouso de cinco minutos com pouca formação de espuma e nenhuma estabilidade de espuma.

Fonte: Próprio autor.

Um bom critério para a avaliação da estabilidade da espuma é a medida do tempo em que ocorre algum evento, como o tempo decorrido desde a formação até a ruptura total das bolhas. Obtém-se, neste caso, o tempo de vida da espuma, determinado por dois processos que são o afinamento e o colapso dos filmes. Soluções diversas podem formar espumas cujo tempo de vida pode ser de apenas alguns segundos ou de até centenas de meses. A evolução dos processos vai depender da natureza química do agente espumante, considerando-se que seu papel consiste basicamente em estabilizar os filmes de espuma, e do controle de efeitos externos.

Diversos fatores exercem influência direta sobre a estabilidade da espuma. A viscosidade do líquido presente nas bolhas contribui ao retardamento de qualquer tipo de movimento no filme e impõe resistência mecânica a ele. Com um escoamento mais lento, a velocidade de drenagem é alterada principalmente nos momentos iniciais após a formação da espuma.

5. CONCLUSÃO

É de suma importância realizar estudos de estabilidade preliminares, pois permite estabelecer e verificar um período de vida útil do produto. Neste caso foi observado que o xampu de uso veterinário em relação ao xampu de uso humano, perdeu estabilidade, havendo a separação de fases da formulação, logo nos primeiros 20 dias de teste na temperatura alta de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, este fato nos demonstra o quão importante é se atentar a temperatura de acondicionamento do produto.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVILA, Larissa. **Índice Terapêutico Veterinário**. 5.ed, Petrópolis. Editora EPUB, 2015.

AZEVEDO, B.R.S. Formação de espumas em soluções micelares: **Efeitos de misturas de surfactantes iônicos e sais inorgânicos**, 2017. Disponível em: www.puc-rio.br > pibic > relatorio_resumo2017 > relatorios_pdf > Acesso em: 24/11/2019.

BOAROLI, J.T, BENDER, S. **Avaliação de estabilidade e concentração do xampu de cetoconazol manipulado em função do tempo comparado a um xampu comercial**. Março.2019. Disponível em: < fjh.fag.edu.br > index.php > fjh > article > download>. Acesso em: 24/ out/2019.

BROD, L.T.; **Desenvolvimento de formulação de saponáceo cremoso**. Lajeado, 2016. Disponível em: <<https://www.univates.br> > media > artigos > ARTIGO_SAPONACEO>. Acesso em: 27 out2019.

Elton A. D. Lourenço¹ , Magaly A. M. M.de Lyra **Desenvolvimento e estudo de estabilidade de Xampu Anticaspa a base de Piritionato de Zinco 2%**. 2013. Disponível em: <https://www.passeidireto.com> > arquivo > desenvolvimento-e-estudo-de-estabilidade. Acesso em: 21/11/19.

FERREIRA, Anderson Oliveira. **Guia Prático da farmácia magistral**. 2. Ed, Juiz de Fora. Editora Pharmabooks: 2002.

FIGUEREDO,R.C.R., RIBEIRO,F.A.L., SABADINI, E., **Ciência de espuma: aplicação da extinção de incêndio**. Junho, 1998. Disponível em: www.scielo.br>scielo. Acesso em: 21/11/2019.

GABARDO, Camila Moroti; PIAZERA, Renata d’Aquino Faria; CAVALCANTE, Luiz. **Manual da Farmácia Magistral Veterinária**. 1. Ed, Cambé. Editora EIRELI: 2019.

Guia de estabilidade de produtos cosméticos, maio 2004. Disponível em: portal.anvisa.gov.br > documents >. Acesso em: 22/Nov/2019.

ISAAC, V.L.B.; CEFALI L.C.; CHIARI,B.G.; OLIVEIRA,C.C.L.G.; SALGADO, H.R.N.; CORRÊA, M.A. **Protocolo para ensaios físico-químico de estabilidade de fitocosméticos**. Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas, v.29, n. 1, p. 81-96, 2008.

MATTOS, V.; LIMA, M. Avaliação do PH de xampus de uso veterinário no Brasil. Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP, v. 13, n. 3, p. 55-55, 18 jan. 2016.

MISIRLI, G.M. **Formulando detergente lava-roupas**. Rio de Janeiro, 200. Disponível em <<http://www.misirli.eng.br/news/artigos/detergentes.pdf>>. Acesso em 24/out/2019.

PEREIRA, C.S.C. Capítulo 3 Avaliação da estabilidade de composições aromáticas: **Revisão e aplicação pratica**. Disponível em:<www.teses.usp.br > disponível > tde-26022009-102032 > publico > Cap3>. Acesso em: 25/out/2019.

RIBEIRO, A.M. Desenvolvimento de produtos cosméticos: **teste de estabilidade**. São Paulo: ANVISA, 2001.

Revista Cosmetics e Toiletries Brasil. São Paulo, v.30, n. 6, p..... nov/dez. 2018.

TARUN, J.; SUSAN, J.; SURIA, J.; SUSAN, V.; J.; CRITON, S. Evaluation of pH of Bathing Soaps and Shampoos for Skin and Hair Care. *Indian J Dermatol.* v. 59, n. 5, p. 442-444, 2014.

Thompson, Judith E. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Porto Alegre: Artmed, 2006.