UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Propriedades físico-químicas de emulsões obtidas a partir dos
emulsificantes monoestearato de glicerila e cetil fosfato de potássio

Diego Monegatto Santoro

Dissertação para obtenção de grau de
MESTRE

Orientador:
Profa. Dra. Cristina Helena dos Reis
Serra

São Paulo
2006

18.325

Propriedades físico-químicas de emulsões obtidas a partir dos emulsificantes
monoestearato de glicerila e cetil fosfato de potássio

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Prof. Dra. Cristina Helena dos Reis Serra

orientador/presidente

PROF. DR. HUMBERTO GOMES FERRAZ
1º. examinador

PROFA-DRA. MARIA PALMIRA D. GREMIÃO
2º. examinador

São Paulo, 24 de 10/05

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Relatório de Defesa

Relatório de defesa pública de Dissertação do(a) Senhor(a) Diego Monegatto Santoro no Programa: Fármaco e Medicamentos, do(a) Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Aos 24 dias do mês de outubro de 2005, realizou-se a Defesa da Dissertação do(a) Senhor(a) Diego Monegatto Santoro, apresentada para a obtenção do título de Mestre em Fármaco e Medicamentos - Área: Produção e Controle Farmacêuticos, intitulada:

"Avaliação das propriedades físico-químicas de emulsões obtidas a partir de emulsificantes de caráter aniônico e não-iônico: influência da transposição de escala"

Após declarada aberta a sessão, o(a) Sr(a) Presidente passa a palavra aos examinadores para as devidas arguições que se desenvolvem nos termos regimentais. Em seguida, a Comissão Julgadora proclama o resultado:

Nome dos Participantes da Banca	Vínculo do Docente	Sigla da Unidade	Resultado
Cristina Helena dos Reis Serra	Presidente	FCF - USP	APROVADO
Humberto Gomes Ferraz	Titular	FCF - USP	APROVADO
Maria Palmira Daflon Gremião	Titular	Docente Externo	APROVADO
Resultado Final: <i>Aprovado</i>			
Parecer da Comissão Julgadora *			

Comentários da Defesa (opcional)

Eu, Elisabete Claro de Souza Paiva Elisabete Claro de Souza Paiva, Secretária, lavrei a presente ata, que assino juntamente com os(as) Senhores(as). São Paulo, aos 24 dias do mês de outubro de 2005.

Humberto Gomes Ferraz

Maria Palmira Daflon Gremião

Cristina Helena dos Reis Serra
Cristina Helena dos Reis Serra
Orientador(a)

* Obs: Se o candidato for reprovado por algum dos membros, o preenchimento do parecer é obrigatório.

Nos termos do artigo 110, do RG-USP, encaminhe-se o presente relatório à CPG, para homologação.

À minha namorada
Ana Paula,
meus pais Celso
e Lenize e meu irmão Daniel

AGRADECIMENTOS

À minha família, especialmente meu Pai, minha Mãe, minha Ana, meu irmão e minha cunhada Mônica pelo apoio e suporte em tudo que foi necessário para o desenvolvimento deste projeto.

À minha Deith pelos dias em que fora “esquecida” e pelas revisões para que o projeto pudesse ser concluído.

Aos meus amigos (você sabem quem são, não preciso listar) que, apesar de minha “semi-ausência” nos últimos meses, mantiveram-se ao meu lado em todos os momentos.

À Prof. Dr. Cristina Helena dos Reis Serra pela orientação e auxílio em todas as etapas de desenvolvimento do trabalho.

Ao Prof. Dr. Jivaldo do Rosário Matos por introduzir-me ao mundo da termoanálise, auxiliando muito tanto no desenvolvimento deste projeto como em minhas atividades profissionais do dia-a-dia.

Ao R&D Brasil dos Laboratórios Stiefel Ltda, em especial Reginaldo Batista, Sueli Higa, Solange Santos e Meire Fushimi por oferecer-me esta oportunidade de desenvolvimento profissional e pessoal.

Ao pessoal do Laboratório de Formulação, PD&CTS do R&D Brasil dos Laboratórios Stiefel Ltda pelas idéias e auxílios nas atividades do projeto.

RESUMO

SANTORO, D.M. Propriedades físico-químicas de emulsões obtidas a partir dos emulsificantes monoestearato de glicerila e cetil fosfato de potássio. 2005. 115f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

Introdução: A estabilidade física de sistemas emulsionados pode ser avaliada através de avaliação da distribuição de gotículas, propriedades reológicas, termoanálise, microscopia, entre outras técnicas.

Objetivo: Avaliar a estabilidade física de emulsões obtidas com diferentes concentrações de emulsificantes aniônicos (A - cetil fosfato de potássio 3, 5 e 7%) e não-iônicos (N – monoestearato de glicerila, 3, 5 e 7%), e a influência da transposição de escala de produção.

Metodologia: Avaliação da distribuição das gotículas formadas através de difração de raio laser, análise reológica do tipo fluxo, microscopia e termogravimetria.

Resultados e Conclusão: Os valores de 90% das gotículas foram menores que 92,66 μm ; 50,28 μm e 38,80 μm , respectivamente para 3, 5 e 7% de emulsificante N. No sistema A, 90% das gotículas foram menores que 3,85 μm ; 4,89 μm e 63,57 μm , para 3, 5 e 7%, respectivamente. O aumento de escala de produção influenciou ambos os sistemas, com aumento de viscosidade: Sistema A: de 6,614 Pa.s para 81,55 Pa.s e Sistema N - de 3,366 Pa.s para 7,153 Pa.s no sistema N. Na análise TG, somente água livre pôde ser detectada no sistema N e, no sistema A, água interlamelar e livre puderam ser detectadas (inicial e em estabilidade).

Palavras chave: Emulsão, reologia, termogravimetria, estabilidade, cremes.

ABSTRACT

SANTORO, D.M. Physical-chemical properties of emulsions containing stearyl monostearate and potassium cetyl phosphate. 115p. Dissertation (Master) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

Introduction: The physical stability of emulsions can be evaluated through droplets distribution evaluation, rheological properties, thermal analysis, microscopy and others.

Objective: Evaluate the physical stability of emulsions containing different concentrations of anionic (A – potassium cetyl phosphate 3, 5 e 7%) and non-ionic emulsifiers (N – glyceril monostearate, 3, 5 e 7%), and the influence of the scale-up process.

Methodology: Evaluate the droplets distribution with laser diffraction, rheology analysis, microscopy and thermogravimetry (TG).

Results and Conclusion: The values of 90% of the droplets were below 92.66 μm , 50.28 μm and 38.80 μm , respectively for 3, 5 and 7% of N emulsifier. For system A, 90% of the droplets were below 3.85 μm , 4.89 μm and 63.57 μm , for 3, 5 and 7%. The scale-up process influenced both systems, with an increase in the viscosity on system A from 6.614 Pa.s to 81.55 Pa.s and from 3.366 Pa.s to 7.153 Pa.s for system N. In the TG analysis, only bulk water could be detected in system N and, in the system A, both interlamellar and bulk water were detected (initial and stability).

Key words: Emulsion, rheology, thermogravimetry, stability, creams.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

<u>1 INTRODUÇÃO</u>	1
<u>2 REVISÃO DA LITERATURA</u>	4
<u>2.1 Emulsões</u>	5
<u>2.1.1 Aspectos teóricos da emulsificação</u>	6
<u>2.1.1.1 Teorias de tensão superficial e interfacial</u>	6
<u>2.1.1.2 Teoria do filme interfacial adsorvido</u>	7
<u>2.1.1.3 Teoria da cunha orientada</u>	8
<u>2.1.1.4 Microestruturas de cremes farmacêuticos</u>	8
<u>2.2 Agentes emulsificantes</u>	10
<u>2.2.1.1 Aniônicos</u>	11
<u>2.2.1.2 Catiônicos</u>	12
<u>2.2.1.3 Não-iônicos</u>	13
<u>2.2.1.4 Anfotéricos</u>	14
<u>2.2.2 Mecanismo de ação dos tensoativos</u>	15
<u>2.2.2.1 Filmes monomoleculares</u>	15
<u>2.2.2.2 Filmes multimoleculares</u>	16
<u>2.2.2.3 Filmes de partículas sólidas</u>	17
<u>2.3 Processos de desestabilização de sistemas emulsionados</u>	18
<u>2.3.1 Cremeação</u>	18
<u>2.3.2 Sedimentação</u>	19
<u>2.3.3 Floculação</u>	19
<u>2.3.4 Coalescência</u>	20
<u>2.3.5 Ostwald ripening</u>	20
<u>2.4 Ensaios para avaliação da estabilidade física</u>	21
<u>2.4.1 Ensaios de tamanho de gotículas</u>	21
<u>2.4.1.1 Difração de raio laser</u>	22
<u>2.4.2 Ensaios reológicos</u>	25
<u>2.4.2.1 Aspectos teóricos da reologia</u>	26
<u>2.4.2.2 Curvas de fluxo</u>	29
<u>2.4.2.3 Comportamentos não Newtonianos</u>	30
<u>2.4.2.4 Tixotropia</u>	32
<u>2.4.2.5 Equações propostas para ensaios reológicos do tipo fluxo</u>	33
<u>2.4.3 Ensaios termoanalíticos</u>	35
<u>2.4.3.1 Aplicações das técnicas termoanalíticas em sistemas emulsionados</u>	36
<u>2.4.4 Outras técnicas</u>	37
<u>2.5 Transposição de escala (Scale-up)</u>	37
<u>2.5.1 Equipamentos utilizados em processos de transposição de escala de emulsões</u>	39
<u>2.5.1.1 Agitadores de bancada</u>	39
<u>2.5.1.2 Reatores e agitadores industriais</u>	41
<u>3 OBJETIVO</u>	46
<u>4 MATERIAIS E MÉTODOS</u>	48
<u>4.1 Materiais</u>	49
<u>4.1.1 Equipamentos empregados para o desenvolvimento das formulações</u>	49
<u>4.1.2 Equipamentos empregados para análise das formulações</u>	49
<u>4.1.3 Equipamentos empregados para estudo de estabilidade das formulações</u>	50
<u>4.1.4 Fluxograma do desenvolvimento das atividades</u>	50
<u>4.1.5 Matérias-primas utilizadas</u>	51
<u>4.1.5.1 Formulações para seleção de sistema emoliente</u>	52

4.1.5.2 Formulações para avaliação das diferentes classes iônicas de emulsificantes	53
4.2 Métodos	55
4.2.1 Produção das formulações	55
4.2.2 Transposição da escala das formulações com diferentes classes iônicas de emulsificantes	55
4.2.2.1 Parâmetros de agitação e homogeneização para transposição de escala com tensoativo não-iônico e aniônico	56
4.2.3 Estudo da estabilidade das formulações com diferentes classes iônicas de emulsificantes	57
4.3 Avaliação das formulações desenvolvidas	58
4.3.1 Aspecto	58
4.3.2 Tamanho de gotículas do sistema emulsionado	58
4.3.3 Reologia dos sistemas emulsionados	59
4.3.5 Termogravimetria dos sistemas emulsionados e matérias-primas	61
4.3.6 Microscopia dos sistemas emulsionados	62
5 RESULTADOS	63
5.1 Formulações para seleção do sistema emoliente	64
5.1.1 Avaliação de tamanho de gotículas do sistema emulsionado para seleção do emoliente	64
5.1.2 Avaliação reológica – Steady State flow do sistema emulsionado para seleção do emoliente	65
5.2 Avaliação das formulações com diferentes classes iônicas de emulsificantes	66
5.2.1 Avaliação de aspecto dos sistemas emulsionados não-iônicos	66
5.2.2 Avaliação de tamanho de gotículas dos sistemas emulsionados não-iônicos	66
5.2.3 Avaliação reológica dos sistemas não-iônicos emulsionados	67
5.2.4 Avaliação de aspecto dos sistemas emulsionados aniônicos	68
5.2.5 Avaliação de tamanho de gotículas dos sistemas aniônicos emulsionados	69
5.2.6 Avaliação reológica dos sistemas aniônicos emulsionados	70
5.3 Avaliação das formulações obtidas pela transposição de escala manipuladas em Reator Becomix RW 60 CD	71
5.3.1 Avaliação reológica dos sistemas não-iônicos emulsionados produzidas em reator Becomix RW 60 CD	71
5.3.2 Avaliação de tamanho de gotículas dos sistemas não-iônicos emulsionados produzidas em reator Becomix RW 60 CD	72
5.3.3 Avaliação reológica dos sistemas aniônicos emulsionados produzidas em reator Becomix RW 60 CD	73
5.3.4 Avaliação de tamanho de gotículas dos sistemas aniônicos emulsionados produzidas em reator Becomix RW 60 CD	74
5.4 Avaliação da estabilidade das formulações com diferentes classes iônicas de emulsificantes	74
5.4.1 Avaliação da distribuição das gotículas das formulações com emulsificantes não-iônicos em estabilidade	75
5.4.2 Avaliação reológica das formulações com emulsificantes não-iônicos estabilidade ..	78
5.4.3 Avaliação termogravimétrica das formulações com emulsificantes não-iônicos em estudo de estabilidade	80
5.4.4 Avaliação microscópica das formulações com emulsificantes não-iônicos em estabilidade	82
5.4.5 Avaliação da distribuição das gotículas das formulações com emulsificantes aniônicos em estabilidade	83
5.4.6 Avaliação reológica das formulações com emulsificantes aniônicos em estabilidade ..	86

<u>5.4.7 Avaliação termogravimétrica das formulações com emulsificantes aniônicos em estabilidade</u>	88
<u>5.4.8 Avaliação microscópica das formulações com emulsificantes aniônicos em estudo de estabilidade</u>	90
<u>5.4.9 Caracterização termogravimétrica das matérias-primas das emulsões</u>	91
<u>6 DISCUSSÃO</u>	95
<u>7 CONCLUSÃO</u>	105
<u>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	107

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 – Teorias óticas de distribuição de partículas baseado na ISO 13320 (1999)	24
Tabela 2.2 – Unidades/grandezas utilizadas em análises reológicas (LABA, 1993)	29
Tabela 4.1 – Lista de matérias-primas utilizadas no estudo e seus respectivos fabricantes ..	51
Tabela 4.2 – Formulações propostas para o estudo do emoliente	52
Tabela 4.3 – Formulações com diferentes concentrações de tensoativo não-iônico (monoestearato de glicerila)	53
Tabela 4.4 – Formulações com diferentes concentrações de tensoativo aniônico (cetil fosfato de potássio)	54
Tabela 4.5 – Parâmetros de agitação e homogeneização durante o processo de produção das formulações com emulsificante não-iônico (monoestearato de glicerila) e aniônico (cetil fosfato de potássio) manipuladas em reator Becomix RW 60 CD	56
Tabela 5.1 – Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões 48h após a preparação ...	64
Tabela 5.2 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões não-iônicas 48h após a preparação	67
Tabela 5.3 - Valores de viscosidade média e desvio padrão de emulsões não-iônicas calculados pelo modelo de Herschel-Bulkley	67
Tabela 5.4 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões aniônicas 48h após a preparação	69
Tabela 5.5 - Valores de viscosidade média e desvio padrão de emulsões aniônicas calculados pelo modelo de Herschel-Bulkley	70
Tabela 5.6 - Valores de viscosidade média e desvio padrão de emulsões não-iônicas calculados pelo modelo de Herschel-Bulkley	72
Tabela 5.7 – Distribuição de gotículas das emulsões não-iônicas, produzidas em reator Becomix RW 60 CD 48h após a preparação	72
Tabela 5.8 - Valores de viscosidade média e desvio padrão de emulsões aniônicas calculados pelo modelo de Herschel-Bulkley. As medidas foram realizadas em duplicata	73
Tabela 5.9 – Distribuição de gotículas das emulsões aniônicas, produzidas em reator Becomix RW 60 CD 48h após a preparação	74
Tabela 5.10 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões não-iônicas durante 4 meses de estabilidade acelerada	75
Tabela 5.11 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões não-iônicas durante 4 meses de estabilidade acelerada	76
Tabela 5.12 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões não-iônicas durante 4 meses de estabilidade acelerada	77
Tabela 5.13 - Valores de viscosidade média e desvio padrão de emulsões não-iônicas calculados pelo modelo de Herschel-Bulkley	78
Tabela 5.14 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões aniônicas durante 4 meses em estabilidade acelerada	83
Tabela 5.15 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões aniônicas durante 4 meses em estabilidade acelerada	84
Tabela 5.16 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões aniônicas durante 4 meses em estabilidade acelerada	85
Tabela 5.17 - Valores de viscosidade média e desvio padrão de emulsões não-iônicas calculados pelo modelo de Herschel-Bulkley	86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação das estruturas de classes químicas de emulsificantes aniônicos e seus respectivos exemplos.	11
Figura 2 – Representação das estruturas de classes químicas de emulsificantes catiônicos e seus respectivos exemplos.	12
Figura 3 – Representação das estruturas de classes químicas de emulsificantes não-iônicos e seus respectivos exemplos.	14
Figura 4 – Representação das estruturas de classes químicas de emulsificantes anfotéricos e seus respectivos exemplos.	15
Figura 5 – Representação do processo de cremeação baseado em Mengual <i>et al.</i>, 1999.	17
Figura 6 – Representação do processo de cremeação baseado em Mengual <i>et al.</i>, 1999.	18
Figura 7 – Representação do processo de sedimentação baseado em Mengual <i>et al.</i>, 1999.	19
Figura 8 – Representação do processo de floculação baseado em Mengual <i>et al.</i>, 1999.	20
Figura 9 – Representação do processo de coalescência baseado em Mengual <i>et al.</i>, 1999.	20
Figura 10 – Representação do processo de Ostwald Ripening baseado em Mengual <i>et al.</i>, 1999.	21
Figura 11 – Sensibilidade das técnicas de caracterização de partículas baseado em Han <i>et al.</i>, (2001) (Os valores exatos dependem do instrumento em específico).	22
Figura 12 – Modelo apresentando vários componentes que existem durante um escoamento viscoso tradicional (LACHMAN, 2001).	28
Figura 13 – Curvas de fluxo baseado em Korhonen, 2004.	31
Figura 14 – Exemplos de hélices dentadas	40
Figura 15 – Exemplos de hélice naval e âncora, respectivamente.	41
Figura 16 – Exemplos de rotor-estator.	41
Figura 17 – Impelidores do tipo âncora à direita e ao centro. Impelidor naval à esquerda.	43
Figura 18 – Modelos de homogeneizadores.	43
Figura 19 – Chicanas de um reator Júpiter Laborall	44
Figura 20 – Exemplo de moinho – homogeneizador.	45
Figura 21 – Esquema de uma bomba homogeneizadora em linha à esquerda e bomba homogeneizadora à direita.	45
Figura 22 – Fluxograma de desenvolvimento das atividades do projeto.	50
Figura 23 – Equipamento Master Sizer Micro Plus (Malvern Instruments) utilizado para realização das medidas de distribuição de gotículas dos sistemas emulsionados.	59
Figura 24 – Reômetro AR 550 (TA Instruments) utilizado nos ensaios reológicos dos sistemas emulsionados.	61
Figura 25 - Microscópio Olympus BX 40 acoplado ao analisador de imagens Image Pro utilizado para verificação do aspecto microscópico dos sistemas emulsionados.	62
Figura 26 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões 48h após a preparação.	64
Figura 27 – Comportamento reológico dos sistemas emulsionados com diferentes sistemas emolientes (óleo mineral leve, adipato de di-n-butila, palmitato de isopropila e triglicérides do ácido cáprico/caprílico) 48h após a preparação.	65
Figura 28 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões não-iônicas 48h após a preparação.	66
Figura 29 – Comportamento reológico de emulsões não-iônicas com diferentes concentrações de emulsificante (monoestearato de glicerila) 48h após a preparação	68
Figura 30 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões aniônicas 48h após a preparação.	69
Figura 31 – Comportamento reológico de emulsões aniônicas com diferentes concentrações de emulsificante (cetil fosfato de potássio) 48h após a preparação.	70

<u>Figura 32 - Comportamento reológico de emulsões não-iônicas com diferentes concentrações de emulsificante (monoestearato de glicerila), produzidas em reator Becomix RW 60 CD 48h após a preparação.</u>	71
<u>Figura 33 - Comportamento reológico de emulsões aniônicas com diferentes concentrações de emulsificante (cetil fosfato de potássio), produzidas em reator Becomix RW 60 CD 48h após a preparação.</u>	73
<u>Figura 34 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões não-iônicas durante 4 meses de estabilidade acelerada.</u>	75
<u>Figura 35 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões não-iônicas durante 4 meses de estabilidade acelerada.</u>	76
<u>Figura 36 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões não-iônicas durante 4 meses de estabilidade acelerada.</u>	77
<u>Figura 37 - Comportamento reológico de emulsões não-iônicas com 3,0% de emulsificante (Fórmula N3, monoestearato de glicerila) durante 3 meses em estabilidade acelerada.</u>	78
<u>Figura 38 - Comportamento reológico de emulsões não-iônicas com 5,0% de emulsificante (Fórmula N5, monoestearato de glicerila) durante 3 meses em estabilidade acelerada.</u>	79
<u>Figura 39 - Comportamento reológico de emulsões não-iônicas com 7,0% de emulsificante (Fórmula N7, monoestearato de glicerila) durante 3 meses em estabilidade acelerada.</u>	79
<u>Figura 40 - Curvas TG/DTG de emulsões não-iônicas com 3,0% de emulsificante (Fórmula N3), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min após 3 meses em estabilidade acelerada. Preto: inicial, Vermelho: 3 meses.</u>	80
<u>Figura 41 - Curvas TG/DTG de emulsões não-iônicas com 5,0% de emulsificante (Fórmula N5), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min após 3 meses em estabilidade acelerada. Preto: inicial, Vermelho: 3 meses.</u>	81
<u>Figura 42 - Curvas TG/DTG de emulsões não-iônicas com 7,0% de emulsificante (Fórmula N7), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min após 3 meses em estabilidade acelerada. Preto: inicial, Vermelho: 3 meses.</u>	81
<u>Figura 43 - Fotomicrografias das formulações N3, N5 e N7 obtidas nos tempos inicial, 3 meses a 40°C e 6 meses a 40 °C com aumento de 400 vezes.</u>	82
<u>Figura 44 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões aniônicas durante 4 meses em estabilidade acelerada.</u>	83
<u>Figura 45 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões aniônicas durante 4 meses em estabilidade acelerada.</u>	84
<u>Figura 46 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões aniônicas durante 4 meses em estabilidade acelerada.</u>	85
<u>Figura 47 - Comportamento reológico de emulsões aniônicas com 3,0% de emulsificante (cetil fosfato de potássio) durante 4 meses em estabilidade acelerada.</u>	87
<u>Figura 48 - Comportamento reológico de emulsões aniônicas com 5,0% de emulsificante (cetil fosfato de potássio) durante 4 meses em estabilidade acelerada.</u>	87
<u>Figura 49 - Comportamento reológico de emulsões aniônicas com 7,0% de emulsificante (cetil fosfato de potássio) durante 4 meses em estabilidade acelerada.</u>	88
<u>Figura 50 - Curvas TG/DTG de emulsões aniônicas com 3,0% de emulsificante (Fórmula A3), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min após 3 meses no teste estabilidade acelerada. Preto: inicial, Vermelho: 3 meses.</u>	88
<u>Figura 51 - Curvas TG/DTG de emulsões aniônicas com 5,0% de emulsificante (Fórmula A5), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min após 3 meses no teste estabilidade acelerada. Preto: inicial, Vermelho: 3 meses.</u>	89

<u>Figura 52 – Curvas TG/DTG de emulsões aniônicas com 7,0% de emulsificante (Fórmula A7), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min após 3 meses no teste estabilidade acelerada. Preto: inicial, Vermelho: 3 meses.</u>	<u>89</u>
<u>Figura 53 – Fotomicrografias das formulações A3, A5 e A7 obtidas nos tempos inicial, 3 meses a 40°C e 6 meses a 40 °C com aumento de 400 vezes.</u>	<u>90</u>
<u>Figura 54 – Curvas TG/DTG do álcool cetílico, obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min. Linha cheia TG, linha pontilhada DTG.</u>	<u>91</u>
<u>Figura 55 – Curvas TG/DTG do cetil fosfato de potássio, obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min. Linha cheia TG, linha pontilhada DTG.</u>	<u>91</u>
<u>Figura 56 – Curvas TG/DTG da glicerina, obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min. Linha cheia TG, linha pontilhada DTG.</u>	<u>92</u>
<u>Figura 57 – Curvas TG/DTG da goma xantana, obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min. Linha cheia TG, linha pontilhada DTG.</u>	<u>92</u>
<u>Figura 58 – Curvas TG/DTG do monoestearato de glicerila, obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min. Linha cheia TG, linha pontilhada DTG.</u>	<u>93</u>
<u>Figura 59 – Curvas TG/DTG do metilparabeno, obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min. Linha cheia TG, linha pontilhada DTG.</u>	<u>93</u>
<u>Figura 60 – Curvas TG/DTG do propilparabeno, obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min. Linha cheia TG, linha pontilhada DTG.</u>	<u>94</u>
<u>Figura 61 – Curvas TG/DTG do triglicérides do ácido cáprico/caprílico, obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min. Linha cheia TG, linha pontilhada DTG.</u>	<u>94</u>

1 INTRODUÇÃO

Emulsões são formas farmacêuticas dispersas que contêm ao menos duas fases líquidas imiscíveis (REMINGTON, 2000) e por se tratarem de sistemas instáveis, necessitam de uma terceira fase para serem estabilizadas. Esta terceira fase é constituída de uma ou mais substâncias denominadas emulsificantes (ANSEL *et al.*, 2000; SILVA E SOARES, 1996), cuja seleção é crítica para a preparação de uma emulsão de estabilidade ótima (REMINGTON, 2000).

Estes sistemas emulsificantes classificam-se, de acordo com suas características iônicas, como: anfotéricos; não-iônicos; catiônicos ou aniônicos, e apresentam mecanismos particulares para estabilização dos sistemas emulsionados (DE POLO, 1998).

A razão mais importante para o uso de sistemas emulsionados é, sem dúvida, a aceitação pelo paciente (ANSEL *et al.*, 2000; LACHMAN *et al.*, 2001). Emulsões de uso tópico podem ser aplicadas com maior uniformidade e proporcionar maior emoliência à pele (ANSEL *et al.*, 2000).

Sistemas emulsionados oferecem grande potencial ao desenvolvimento de sistemas capazes de proporcionar liberação controlada de substâncias e proteção a fármacos sensíveis à oxidação e à hidrólise (REMINGTON, 2000).

A estabilidade dos sistemas emulsionados depende de características físico-químicas destes, tais como tamanho das gotículas emulsionadas, característica reológica, condutividade, distribuição de água livre e interlamelar, resistência à centrifugação e à temperatura, entre outros.

Para que os requerimentos necessários para obtenção de emulsões estáveis sejam avaliados, metodologias de caracterização destes sistemas têm sido estudadas ao longo do desenvolvimento da ciência das emulsões.

Ensaio de distribuição de gotículas (LASHMAR *et al.*, 1993), reologia (OPAWALE e BURGESS, 1998; TADROS, 2004), espectroscopia dielétrica (GOGGIN *et al.*, 1998),

difração de raios-X (SILVA e SOARES, 1996), ensaios termoanalíticos (ERÖS *et al.*, 2003), potencial Zeta (MENGUAL *et al.*, 1999) e microscopia eletrônica de transmissão (ENGELS *et al.*, 1995) são alguns exemplos do que tem sido usado para realização da caracterização e predição de estabilidade de sistemas emulsionados.

A interpretação dos resultados obtidos pode conduzir ao desenvolvimento de emulsões com ótimo desempenho e estabilidade, sendo possível prever o comportamento destes sistemas nas mais variadas condições.

Estas técnicas também são muito importantes para caracterizar os sistemas quando a transferência de escala está sendo realizada. Durante a transferência de escala, sistemas desenvolvidos em uma escala inicial de 1 kg são produzidos em escalas de 100, 1000 ou até 10.000 kg. Equipamentos diferentes dos de bancada são utilizados, com sistemas de agitação e homogeneização distintos. Com isso, é necessário que as técnicas de caracterização sejam desenvolvidas adequadamente para que, através de um desenvolvimento de processos consistente, o mesmo produto desenvolvido em bancada seja obtido durante a transferência de escala.

Desta maneira, visto a importância do desenvolvimento e estudo de formulações emulsionadas de uso tópico e a carência de estudos realizados no que tange ao processo de transposição de escala das mesmas, este trabalho visa proporcionar ferramentas que facilitarão a seleção de emulsificantes e a subsequente transposição de escala por formuladores da área.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Emulsões

Emulsões são sistemas dispersos constituídos de pelo menos duas fases líquidas imiscíveis e um sistema emulsificante para estabilização destas fases (REMYINGTON, 2000; CASTAÑEDO *et al.*, 1989).

Usualmente, a fase dispersa destes sistemas é conhecida como fase interna e o meio dispersante como fase externa (ANSEL *et al.*, 2000). Desta maneira, classificam-se como óleo/água (O/A) as emulsões que possuem a fase externa (dispersante) água e a fase interna (dispersa) óleo. As emulsões do tipo água/óleo (A/O), ao contrário, apresentam fase interna água e fase externa óleo (LACHMAN *et al.*, 2001).

Existem as emulsões múltiplas, estas se constituem de combinações das duas anteriormente citadas. Estes sistemas emulsionados podem ser água em óleo, em água (A/O/A) ou óleo em água, em óleo (O/A/O) (LACHMAN *et al.*, 2001).

Emulsões que possuem uma consistência semi-sólida, com alta viscosidade aparente, são chamadas creme (BILLANY, 1988). Cremes são preparados para o uso externo e geralmente possuem uma quantidade de emulsificante acima da requerida para a formação de filmes monomoleculares nas interfaces (ECCLESTON, 1986b). Este excesso interage com outros componentes ou na interface das gotículas ou na fase contínua para produzir estruturas com diversas fases complexas. Estas estruturas complexas são essenciais para formar cremes farmacêuticos estáveis por um longo período.

2.1.1 Aspectos teóricos da emulsificação

Quando óleo e água são misturados e agitados, gotículas de vários tamanhos são produzidas. A existência de uma tensão na interface das duas substâncias, devido a sua imiscibilidade, ocasiona a atração de moléculas de uma mesma fase e repulsão de moléculas da outra fase (LACHMAN *et al.*, 2001). Desta maneira, o sistema tende a estabilizar-se em duas fases totalmente distintas.

Para evitar este fato, adicionam-se substâncias que reduzem a tensão interfacial destes sistemas, permitindo que estes se tornem termodinamicamente estáveis por um maior período de tempo (ANSEL *et al.*, 2000; LOU *et al.*, 2001). Estas substâncias são chamadas de emulsificantes (tensoativos) e constituem a terceira fase do sistema (REMINGTON, 2000).

2.1.1.1 Teorias de tensão superficial e interfacial

Tensão superficial é o resultado de forças de atração entre moléculas adjacentes à superfície e abaixo delas (MARTIN, 1993). Tensão entre dois líquidos imiscíveis é chamada tensão interfacial. De acordo com a teoria da tensão superficial, uma emulsão pode ser formada por dois líquidos imiscíveis se um agente que diminui consideravelmente a tensão interfacial é adicionado ao sistema (KORHONEN, 2004). Os emulsificantes, devido a suas características moleculares, se posicionam entre as interfaces do óleo e água.

A porção hidrofílica dos emulsificantes orienta-se em direção à fase aquosa e a porção hidrofóbica em direção à fase oleosa. A diferença relativa ao tamanho e força dos grupos polares e apolares determina a capacidade de emulsificação do emulsificante. Geralmente, se as propriedades hidrofílicas do emulsificante são levemente mais predominantes do que as propriedades hidrofóbicas, a molécula orientar-se-á na interface óleo/água para que a porção

hidrofóbica seja forçada para o centro e, a emulsão resultante será óleo em água. Se o caráter hidrofóbico do emulsificante é mais predominante que o caráter hidrofílico, emulsões do tipo água em óleo serão obtidas.

O balanço entre as porções hidrofílicas e hidrofóbicas dentro de uma molécula de emulsificante é apresentado como equilíbrio hidrofílico-lipofílico (EHL). Este valor foi desenvolvido por Griffin em 1949 (GRIFFIN, 1949). De acordo com o sistema EHL, quanto mais alto é o valor de EHL de um emulsificante, mais hidrofílico este é. Da mesma forma, quanto menor o valor de EHL de um emulsificante, mais hidrofóbico é o emulsificante. Estabeleceu-se que valores de EHL entre 3-8 favorecem a formação de emulsões A/O e valores entre 8-16 a formação de emulsões O/A.

2.1.1.2 Teoria do filme interfacial adsorvido

De acordo com Bancroft e colaboradores (1913), emulsificantes formam um filme ao redor da gotícula dispersa, prevenindo assim fusão irreversível e coalescência com outras gotículas dispersas. Em 1913, Bancroft e colaboradores relacionaram a solubilidade do emulsificante com o tipo de emulsão formada, determinando que a fase na qual o emulsificante seja mais solúvel será a fase contínua ou externa do sistema (KORHONEN *et al.*, 2000). Essa generalização ficou conhecida como lei de Bancroft.

Uma versão mais elaborada desta lei foi descrita por Bancroft e Tucker em 1927. De acordo com Bancroft e Tucker, a existência de um filme interfacial requer a presença de duas tensões interfaciais (uma em cada lado do filme interfacial). O tipo de emulsão formada depende da força relativa da tensão superficial de cada lado do filme, que se curva em direção à maior tensão interfacial; a fase dispersa está, assim, ao lado do filme com mais alta tensão interfacial.

2.1.1.3 Teoria da cunha orientada

Esta teoria baseia-se no pressuposto de que certos emulsificantes se orientam em torno e no interior do líquido de uma maneira que reflete sua solubilidade nesse líquido em particular. Em um sistema que contém dois líquidos imiscíveis, presume-se que o agente emulsivo seja mais solúvel numa das fases e penetre com maior profundidade e tenacidade nesta fase do que na outra (REMINGTON, 2000).

Como muitas moléculas das substâncias, na qual essa teoria se baseia, têm uma parte hidrofílica e hidrofóbica, as moléculas orientam-se em direção a elas. Dependendo da forma e dimensões das moléculas, de suas características de solubilidade e, portanto, de sua orientação, o arranjo em cunha imaginado para elas leva-as a circundar os glóbulos de óleo ou de água. Geralmente, um emulsificante mais hidrofílico produzirá uma emulsão óleo em água e vice-versa (ANSEL *et al.*, 2000).

2.1.1.4 Microestruturas de cremes farmacêuticos

Quando as interfaces de sistemas emulsionados estão saturadas e não é energeticamente favorável a formação de simples micelas, as moléculas dos emulsificantes começam a formar estruturas micelares mais complexas para reduzir a energia livre no sistema. As estruturas formadas podem ser muito complexas e seus tipos dependem, além do emulsificante usado, de outros componentes de creme e suas concentrações (KORHONEN, 2004).

Diagramas ternários de fase são usados para representar microestruturas de emulsificantes em um sistema emulsionado (FERRARI *et al.*, 2003).

Quando a concentração do emulsificante aumenta, estruturas podem mudar de simples gotículas esféricas para cristais líquidos cúbicos e de micelas cilíndricas para cristais líquidos

hexagonais. Microestruturas hexagonais e lamelares são as duas mesofases principais (ATTWOOD e FLORENCE, 1983). A estrutura hexagonal, também conhecida como fase média, é caracterizada por um arranjo hexagonal indefinidamente longo de hastes mutuamente paralelas. Nas microestruturas lamelares, também chamadas de fase *neat*, as moléculas dos emulsificantes estão organizadas em camadas hidrofílicas e hidrofóbicas (KORHONEN, 2004).

Assim como nas gotículas esféricas de sistemas menos complexos, os sistemas microestruturados complexos apresentam as porções solvofóbicas dos emulsificantes protegidas do solvente.

Na grande maioria de cremes farmacêuticos comerciais, há um número maior de componentes além do emulsificante, óleo e água. Estes sistemas são polidispersos e complexos, contendo diversos emulsificantes que complementam as propriedades uns dos outros (ECCLESTON, 1990).

Conforme se aumenta a concentração do emulsificante, o excesso de filmes monomoleculares interfaciais interage com outros componentes, nas interfaces ou fases *bulk* para produzir sistemas multifásicos (ECCLESTON, 1986a).

Embora a concentração de emulsificante aumente mais na interface óleo-água do que na fase *bulk*, a maioria das moléculas do emulsificante distribui-se, dependendo de sua solubilidade, em uma das fases do sistema (WEINER, 1986).

Cremes estabilizados com misturas de emulsificantes (emulsificantes + álcoois graxos), têm a tendência de formar cremes com quatro fases (JUNGINGER *et al.*, 1984a,b; ECCLESTON, 1986a,b, 1990). Nestes sistemas de quatro fases, os elementos estruturais dominantes são fases géis lipofílicas e hidrofílicas.

As fases gel hidrofílicas possuem, dependendo das características hidrofílicas de seus grupos polares, uma capacidade de intumescimento maior que altera a estrutura do creme. Em cremes do tipo O/A, as fases gel hidrofílicas formam a fase contínua do sistema.

É muito importante para a estabilidade de cremes O/A que um equilíbrio dinâmico seja mantido entre a água interlamelar e fixa.

As fases gel lipofílicas imobilizam a fase oleosa dispersa. Baseado nestes fenômenos, a agregação e fusão irreversíveis (coalescência) das gotículas são inibidos, assumindo-se que a estrutura do creme se mantém estável durante a estocagem (KORHONEN, 2004).

2.2 Agentes emulsificantes

Os agentes emulsificantes são as substâncias que estabilizam as emulsões e podem ser classificados de acordo com sua estrutura química como: não-iônicos, aniônicos, catiônicos e anfotéricos (LOU *et al.*, 2001).

Para exercerem suas funções adequadamente num sistema emulsionado, os emulsificantes devem apresentar as seguintes características (REMINGTON, 2000):

- Reduzir a tensão superficial do sistema abaixo de 10 dinas/cm;
- Ser rapidamente adsorvidos ao redor das gotículas dispersas, como um filme condensado não aderente que previne coalescência;
- Proporcionar um potencial elétrico adequado para repulsões múltiplas ocorrerem;
- Aumentar a viscosidade da emulsão;
- Ser efetivo em concentrações razoáveis.

Outros fatores que também influenciam na função do emulsificante é o número de carbonos na cadeia, número e localização das insaturações e presença de grupos funcionais adicionais.

2.2.1 Classificação química dos agentes emulsificantes

2.2.1.1 Aniônicos

Esta classe de emulsificantes possui carga iônica negativa quando dissociado. Os mais utilizados na indústria farmacêutico-cosmética são os seguintes (DE POLO, 1998; SABOURIN, 1986):

Classe	Estrutura	Exemplo
Sais de ácidos carboxílicos	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{O}^- \text{cátion}^+$	Estearato de sódio
Alquil sulfatos;	$\text{R}-\text{C}-\text{SO}_3^- \text{cátion}^+$	Lauril sulfato de sódio
Alquil éter sulfatos;	$\text{R}_1-\text{O}-\text{R}-\text{SO}_3^-$	Lauril éter sulfato de sódio
Alquil fosfatos;	$\text{R}-\text{P}(=\text{O})\text{O}^- \text{cátion}^+$	Cetil fosfato de potássio
Alquil sarcosinatos	$\text{R}-\text{O}-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}^- \text{cátion}^+$	Trietanolamina cocoil sarcosinato

Figura 1 – Representação das estruturas de classes químicas de emulsificantes aniônicos e seus respectivos exemplos.

2.2.1.2 Catiônicos

Nesta classe de emulsificantes a carga iônica é predominantemente positiva quando dissociados. São usualmente subdivididos nas seguintes categorias (DE POLO, 1998; CORREA, 1999):

Classe	Estrutura	Exemplo
Alquilaminas	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{R} - \text{N}^+ - \text{R} - \text{ânion}^- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Cloreto de estearil dimetil benzalcônio
Alquilamidas	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R} - \text{C} - \text{N}(\text{CH}_2)_3 - \text{N}^+ - \text{ânion}^- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Cloreto de estearil amido propil dimetil benzalcônio
Compostos quaternários	$\begin{array}{c} \text{---}(\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2)_x\text{---} \\ \\ \text{N} - \text{C} \\ \quad \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad / \\ \text{CH}_2 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{C} - \text{N}(\text{H})(\text{CH}_2)_3 - \text{N}^+ - (\text{CH}_3)_3 \text{ânion}^- \\ \\ \text{O} \end{array}$	Poliquatérnio-10

Figura 2 – Representação das estruturas de classes químicas de emulsificantes catiônicos e seus respectivos exemplos.

2.2.1.3 Não-iônicos

Estes emulsificantes não possuem grupos aniônicos nem catiônicos, não possuindo assim carga elétrica. Os mais utilizados são (REMINGTON, 2000):

Classe	Estrutura	Exemplo
Alcanolamidas $\text{R} - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{N} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$		Dietanolamida
Ésteres $\text{R} - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{O} - \text{R}$		Monoestearato de glicerila
Amidas etoxiladas $\text{R} - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{N}(\text{H}) - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_x\text{H}$		Dietanolamida etoxilada
Álcoois alcoxilados $\text{R} - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{O} - (\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\text{CH}}\text{O})_n\text{H} - \text{etoxilado}$ $\text{R} - \overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}} - \text{O} - (\text{CH}_2\text{CH})_n\text{H} - \text{propoxilado}$		Álcool estearílico etoxilado

Óxidos de alquil amido $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N}^+(\text{CH}_2)_3-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{N}}}\rightarrow\text{O}$ aminas		Óxido de cocoamidopropil amina
Ésteres $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_2 \end{array}$ polioxietileno dos ácidos graxos do sorbitan	$\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_3$	Monoestearato de Sorbitan

Figura 3 – Representação das estruturas de classes químicas de emulsificantes não-iônicos e seus respectivos exemplos.

2.2.1.4 Anfotéricos

São emulsificantes que possuem predominância da carga positiva em meios fortemente ácidos, predominância da carga negativa em meios fortemente básicos e espécies anfotéricas em pHs intermediários (zwiteriônicos) (LOU *et al.*, 2001).

Classe	Estrutura	Exemplo
Propionatos $\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{R}-\text{N}^+- \\ \\ \text{R} \end{array} (\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{O}^-)$		N-lauril amino dipropionato dissódico

Alquil betaína	$\begin{array}{c} \text{dimetil} \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{R} - \text{N}^+ - (\text{CH}_2\text{CO}^-) \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Cocoamido propil betaína
Sulfo betaína	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{R} - \text{N}^+ - (\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{SO}_3^-) \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Cocoamido sulfo betaína

Figura 4 – Representação das estruturas de classes químicas de emulsificantes anfotéricos e seus respectivos exemplos.

2.2.2 Mecanismo de ação dos tensoativos

Agentes emulsificantes podem ser classificados quanto ao tipo de filme que formam nos sistemas emulsionados (REMGINGTON, 2000).

2.2.2.1 Filmes monomoleculares

São filmes formados por uma única camada de moléculas, ou íons adsorvidos na interface óleo-água da emulsão. Agem reduzindo a tensão interfacial (LACHMAN *et al.*, 2001).

De acordo com a Lei de Gibbs, excesso interfacial produz redução na tensão interfacial. Com isso, produz-se uma emulsão mais estável, pois há uma redução proporcional na energia livre superficial. Apesar disso, este fator não é considerado o principal fator que promove a estabilidade dos sistemas.

O fator mais significativo é a formação de filmes monomoleculares entre as gotículas que se aproximam uma das outras. Se o emulsificante que forma esta monocamada é ionizado, a presença de gotículas fortemente carregadas e repelindo-se entre si aumentam a estabilidade do sistema (REMINGTON, 2000).

No caso de emulsificantes não-ionizados, os agentes emulsivos não-iônicos, as partículas devem mesmo assim possuir alguma carga devido à adsorção de íons específicos da solução.

Os compostos que formam este tipo de filme são os emulsificantes propriamente ditos tais como monoestearato de glicerila, cetil fosfato de potássio, monoestearato de sorbitan, entre outros.

2.2.2.2 Filmes multimoleculares

Colóides liofílicos hidratados formam filmes multimoleculares. Diferentemente dos filmes monomoleculares, estas substâncias não reduzem a tensão superficial. Sua eficiência depende da habilidade de formar filmes fortes, revestindo as gotículas dispersas e evitando a coalescência dos sistemas (ANSEL *et al.*, 2000).

Estes materiais agem como um revestimento ao redor das gotículas dispersas tornando-as altamente resistentes à coalescência até mesmo na ausência de um potencial superficial bem desenvolvido. Além disso, hidrocolóides adsorvidos à interface aumentam a viscosidade da fase contínua, aumentando assim a estabilidade da emulsão. Compostos derivados da celulose como hidroxipropilcelulose, hidroximetilcelulose e carboximetilcelulose são exemplos de formadores de filme do tipo multimolecular.

2.2.2.3 Filmes de partículas sólidas

Pequenas partículas sólidas que molhadas em um dado grau por ambas as fases agem como agente emulsificante (REMINGTON, 2000).

Quando as partículas são muito hidrofílicas, mantêm-se, então, na fase aquosa. Para sólidos hidrofóbicos, há uma fácil dispersão dos mesmos na fase oleosa. Outro fator importante para efetividade destes sistemas é o tamanho das partículas que devem ser pequenas em relação às gotículas formadas na fase dispersa (BINKS, 2002). Alginatos e sílica são exemplos de compostos que atuam por este tipo de mecanismo.

Figura 5 – Representação do processo de cremação baseado em Mengual *et al.*, 1999.

2.3 Processos de desestabilização de sistemas emulsionados

Como já descrito anteriormente, sistemas emulsionados são instáveis, sendo assim de difícil estabilização. A viscosidade de uma emulsão é controlada pelo volume das gotículas dispersas, seu tamanho e distribuição e pela adição de modificadores de reologia como espessantes ou sólidos inertes finamente divididos (como sílica ou bentonita) (TADROS, 2004).

Estas desestabilizações podem ocorrer de várias formas, sendo estas descritas nos itens abaixo.

2.3.1 Cremeação

Este processo ocorre quando as gotículas sobrenadam em relação à fase contínua. Devido à diferença de densidades das fases do sistema, as partículas tendem a migrar para a porção superior ou inferior da emulsão (LIEBERMAN *et al.*, 1988).

É um mecanismo reversível onde o produto pode ser reconstituído por agitação ou mistura (LACHMAN *et al.*, 2001). Na maioria dos casos, cremeação ocorre, pois a maioria dos óleos possui densidade menor que a fase contínua água (em sistemas mais utilizados O/A) (TADROS, 2004).

Figura 6 – Representação do processo de cremeação baseado em Mengual *et al.*, 1999.

2.3.2 Sedimentação

É o processo inverso ao mecanismo de cremação, porém, neste caso, a densidade da fase interna é superior à da fase externa. Os fatores que influenciam na ocorrência deste tipo de desestabilização são os mesmos descritos no item 2.3.1.

Figura 7 – Representação do processo de sedimentação baseado em Mengual *et al.*, 1999.

2.3.3 Floculação

Neste processo duas gotículas ligam-se uma na outra, mas ainda estão separadas por uma camada líquida. Quando mais gotículas estão envolvidas, um agregado é formado onde as gotículas agrupadas estão juntas, mas mantêm fina camada líquida ao redor delas (LIEBERMAN *et al.*, 1988). Este processo ocorre quando as forças de van der Waals atrativas excedem as repulsivas (TADROS, 2004).

Quando este filme é removido, gotículas maiores podem ser formadas levando à coalescência. Pode ocorrer antes, durante ou após a cremação. Esse mecanismo só ocorre quando a barreira mecânica ou elétrica é suficiente para prevenir a coalescência das gotículas (LACHMAN *et al.*, 2001).

Figura 8 – Representação do processo de floculação baseado em Mengual *et al.*, 1999.

2.3.4 Coalescência

A coalescência de sistemas emulsionados é caracterizada por uma ampla distribuição do tamanho das gotículas, porém sem a presença de agregados das mesmas. Este processo ocorre através de uma diminuição da espessura e ruptura do filme existente ao redor das gotículas dispersas que se unem, promovendo uma separação de fases (TADROS, 2004).

Estas gotículas vão se tornando cada vez maiores, até atingirem um ponto visível a olho nu, gerando a separação de fases, onde duas camadas distintas do sistema são reconhecíveis (LIEBERMAN *et al.*, 1988).

Figura 9 – Representação do processo de coalescência baseado em Mengual *et al.*, 1999.

2.3.5 Ostwald ripening

Também conhecida como difusão molecular, trata-se de um mecanismo onde gotículas pequenas da fase dispersa tem uma solubilidade finita na fase externa do sistema. Neste caso, muitas gotículas pequenas formadas inicialmente agem como “nutrientes” para as gotículas maiores formadas, desaparecendo lentamente. Conforme estas gotículas crescem, a área ao redor delas é diminuída (WELIN e BERGENSTAHL, 2000).

Figura 10 – Representação do processo de Ostwald Ripening baseado em Mengual *et al.*, 1999.

2.4 Ensaios para avaliação da estabilidade física

2.4.1 Ensaios de tamanho de gotículas

Ensaios para medidas de tamanho de gotículas dispersas em um sistema, podem ser conduzidos por diferentes técnicas: difração de raio laser, *Electrical Zone Sensing Method* (Coulter counter), *Dynamic Light Scattering* ou *Ultrasonic Spectroscopy* (ROLAND *et al.*, 2003).

De acordo com Chanana e Sheth (1995), a diminuição do tamanho da fase dispersa em um sistema emulsionado através do aumento da concentração de emulsificantes produz emulsões com maior estabilidade. Isso ocorre devido à maior interação entre as gotículas e, em consequência, maior viscosidade dos sistemas.

Difração de raio laser, *Electrical Zone Sensing Method* (Coulter counter), *Photon Correlation Spectroscopy* requerem diluição das amostras, o que pode gerar falsos resultados. A *Ultrasonic Spectroscopy* não apresenta este inconveniente, porém são necessários grandes volumes de amostra para realização dos ensaios. É importante que os limites de detecção inferiores e superiores dos equipamentos sejam considerados para seleção da técnica a ser utilizada para que não haja perda de dados (ALBA *et al.*, 1999; WASHINGTON, 1992).

Figura 11 – Sensibilidade das técnicas de caracterização de partículas baseado em Han *et al.*, (2001) (Os valores exatos dependem do instrumento em específico).

2.4.1.1 Difração de raio laser

Medidas de tamanho de partículas distribuídas em quaisquer sistemas bifásicos como pós, aerossóis, suspensões, emulsões ou gases em líquidos, podem ser realizadas através da análise de seus padrões de difração angular da luz. A fonte de luz geralmente utilizada na realização destes ensaios é o laser (ISO 13320, 1999).

Quando sistemas com partículas não-esféricas são mensurados, considera-se que todas as partículas dispersas apresentam o formato de uma esfera. Esta aproximação é realizada baseando-se em modelos óticos de partículas esféricas, podendo, portanto, resultar em valores diferentes dos obtidos através de outras técnicas, como, por exemplo, filtração ou sedimentação.

Historicamente, a técnica de difração de raio laser começou a ser utilizada considerando-se apenas pequenos ângulos de difração e, assim, foi conhecida pelas seguintes denominações:

- Difração de Fraunhofer
- Difração de raio laser de baixo ângulo (LALLS)
- Difração de raio laser *near-forward*

Com a necessidade de um aumento na amplitude de leitura das amostras, aumentou-se a faixa dos ângulos considerados nas medidas e passou-se a utilizar-se da teoria de Mie para estimar valores de distribuição de tamanhos de partículas em substituição às teorias de Fraunhofer e *Anomalous*.

Utilizando-se da teoria de Mie, apesar de todas as teorias acima citadas considerarem as partículas como elementos esféricos, fatores como características óticas do material passaram a ser considerados.

Tabela 2.1 – Teorias óticas de distribuição de partículas baseado na ISO 13320 (1999)

Teoria de Fraunhofer	Teoria <i>Anomalous</i>	Teoria de Mie
a) Todas as partículas são esféricas	a) Todas as partículas são esféricas	a) Todas as partículas são esféricas
b) Leitura realizada apenas em pequenos ângulos	b) Todas as partículas são transparentes	b) Características óticas do material são consideradas
c) Não considera propriedades óticas do material	c) A diferença do índice de refração entre o material disperso e dispersante é pequeno (razão < 1,1)	

Os resultados obtidos através das leituras são geralmente expressos através dos diâmetros derivados das partículas dispersas por volume. Assim a expressão, $D(v, 0,5)$, significa que 50% das partículas da amostra, em volume, têm diâmetro menor que o valor calculado. O mesmo se aplica para $D(v, 0,1)$ e $D(v, 0,9)$ para 10% e 90% das partículas respectivamente.

As medidas $D[4,3]$ e $D[3,2]$ representam, respectivamente, o diâmetro médio por volume das partículas medidas e o diâmetro médio por área de superfície das partículas medidas (também conhecido como média de Sauter).

Deve-se considerar o tipo de distribuição das partículas para que se possa melhor compreender a distribuição das mesmas no sistema. Assim, classifica-se o tipo de distribuição das gotículas da seguinte forma (ISO 13320, 1999):

- distribuição polidispersa: o sistema não apresenta um modelo definido de distribuição;
- distribuição multimodal: o sistema apresenta mais de um pico distinto de distribuição;

- distribuição monomodal: apenas um pico de distribuição definido é detectado na amostra.

2.4.2 Ensaios reológicos

Reologia é a ciência que estuda como os materiais se deformam e fluem sob a influência de forças externas. O nome reologia, do grego *rheo* (fluxo), foi sugerido por M. Reiner e E.C. Bingham que são considerados os fundadores desta ciência (LABA, 1993).

Ensaios reológicos permitem que processos de desestabilização relacionados ao estresse físico proporcionado a sistemas emulsionados sejam identificados.

Vários modelos de reômetros podem ser utilizados para avaliação do comportamento de materiais quando expostos a força externas. Os reômetros mais precisos utilizados nas indústrias farmacêutico-cosméticas são os modelos de Cone e Placa. Estes equipamentos podem ser capazes (dependendo do modelo) de realizar ensaios do tipo Oscilatórios, Fluxo e *Creep/Recovery* (LABA, 1993).

Nos ensaios do tipo Fluxo a amostra é submetida a uma tensão de cisalhamento e mede-se a deformação obtida. Estes ensaios são geralmente utilizados para mensurar viscosidade de preparações semi-sólidas e podem variar de inúmeras maneiras de acordo com o equipamento utilizado (TADROS *et al.*, 2002).

Nos ensaios Oscilatórios, a amostra é submetida a uma tensão de cisalhamento, porém com uma frequência constante de “ida e volta”, ou seja, oscilando para direita e para esquerda a rotação. Estes procedimentos são usualmente utilizados para tomadas de ensaio ditas “dinâmicas”.

Nos estudos do tipo *Creep/Recovery*, a amostra é submetida a uma tensão de cisalhamento constante durante um tempo determinado e, após este tempo a tensão é retirada, continuando a análise de amostra, agora sem tensão aplicada.

Estes ensaios fornecem ao formulador parâmetros para obtenção do produto desejado, como espalhamento, consistência adequada, estabilidade, entre outros.

2.4.2.1 Aspectos teóricos da reologia

Considerando-se um material em repouso, com comprimento x , largura l e altura y , assumindo que a última camada é estacionária e a primeira camada é dinâmica (que se move), algumas teorias foram propostas.

Aplicando-se uma força na camada superior, resulta-se um deslocamento dx e altura dy . A ação que desloca é a tensão de cisalhamento (σ), que é definida como força sobre área, pela seguinte expressão (LABA, 1993):

$$\sigma = F/A$$

onde: σ = tensão de cisalhamento

F = força

A = área

As unidades de tensão de cisalhamento são Newtons por m^2 (N/m^2) ou Pascal (Pa).

O deslocamento (γ) é definido como a mudança relativa na altura do material devido às forças externas. É definido pela equação a seguir:

$$\gamma = h/h_0$$

onde: γ = deslocamento

h = deslocamento

h_0 = deslocamento inicial

A resistência do material a essa deformação é a razão entre tensão e deslocamento, definido como módulo de *Young* (G), é definida pela expressão:

$$G = \sigma/\gamma$$

onde: G = módulo de *Young*

σ = tensão de cisalhamento

γ = deslocamento

O deslocamento (γ) pode mudar ao longo da espessura do material. Se o fluxo é laminar, o fluxo máximo será na camada mais superior do produto, enquanto que o mínimo será na camada mais inferior. Se a camada superior esta se movendo a uma velocidade v , o gradiente de velocidade é definido como taxa de cisalhamento ($\dot{\gamma}$), de acordo com a expressão abaixo:

$$\dot{\gamma} = dv/dx$$

onde: $\dot{\gamma}$ = taxa de cisalhamento

dv = derivada da velocidade

dx = derivada do deslocamento

Isaac Newton descobriu que em um fluido ideal, a tensão é diretamente relacionada com a taxa de cisalhamento e pode ser descrita como:

$$\sigma = \eta \cdot \dot{\gamma}$$

onde: σ = tensão de cisalhamento

η = viscosidade

$\dot{\gamma}$ = taxa de cisalhamento

O coeficiente η na equação é a medida de resistência do material ao fluxo, que é a viscosidade. O valor da viscosidade dinâmica (ou absoluta) é assim obtido, dividindo-se σ por $\dot{\gamma}$. De acordo com Newton, a viscosidade é independente da $\dot{\gamma}$, fato verdadeiro apenas para fluidos newtonianos como solventes e óleos (LABA, 1993).

Figura 12 – Modelo apresentando vários componentes que existem durante um escoamento viscoso tradicional (LACHMAN, 2001).

2.4.2.2 Curvas de fluxo

Quando se aplica um material sob uma superfície, diversas forças agem sob mesmo. Estas forças são os resultados das condições de armazenagem, processo ou aplicação. O comportamento reológico do material pode mudar como resultado destas forças. Se a taxa de cisalhamento muda durante uma aplicação, a mudança na tensão pode ser descrita como curva de fluxo ou perfil de fluxo. Esta curva é obtida em função do aumento ou decréscimo da taxa de cisalhamento. A maneira mais usual de expressar graficamente estas curvas é em escala logarítmica incluindo várias décadas de taxa de cisalhamento e os respectivos valores de tensão de cisalhamento e viscosidade medidos (KORHONEN, 2004).

Dividindo-se a tensão de cisalhamento pela taxa de cisalhamento em cada ponto medido, obtêm-se a curva de viscosidade, descrevendo a relação entre viscosidade e taxa de cisalhamento. Para líquidos Newtonianos, a viscosidade é constante em função da taxa de cisalhamento.

Tabela 2.2 – Unidades/grandezas utilizadas em análises reológicas (LABA, 1993)

Propriedade	Unidade	Conversão
Tensão de cisalhamento	Pa, N/m ²	1 Pa = 10 dinas/cm ²
Deslocamento	Sem unidade	
Taxa de cisalhamento	1/s	
Viscosidade	Pa.s, poise	1000 m Pa.s = 1 Pa.s 1 mPa.s = 1 cP (centipoise) 100 cP = 1 P (poise)
Módulo de <i>Young</i>	Pa, N/m ²	1 Pa = 10 dinas/cm ²

Legenda: Pa = Pascal; N = Newton; m² = Metros Quadrados; s = Segundos; cm² = Centímetros quadrados; mPa.s = Milipascais; cP = Centipoise; P = Poise

2.4.2.3 Comportamentos não Newtonianos

Fluidos ideais como a água deformam-se irreversivelmente. Estes fluidos fluem e mudam sua orientação. A energia de deformação é dissipada para um meio usualmente na forma de calor e o material não recupera sua posição original quando as forças externas são retiradas (MORRISON, 2001).

Sólidos ideais, como o aço, deformam elasticamente. Eles mudam de posição/orientação, porém armazenam a energia. Quando a força externa é retirada, estes materiais recuperam sua posição inicial.

Apesar disso, a maioria dos materiais não são completamente Newtonianos ou elásticos, mas sim, exibem os dois comportamentos simultaneamente, por isso são chamados viscoelásticos. A viscosidade destes materiais não é constante e muda em função da taxa de cisalhamento.

Muitos fluídos apresentam uma queda na viscosidade quando a taxa de cisalhamento aumenta. Este comportamento é conhecido como *shear thinning*, que significa que a resistência do material ao fluxo diminui e a energia necessária para sustentar o fluxo em altas taxas de cisalhamento é reduzida. Estes materiais são chamados pseudo-plásticos (MARTIN, 1993).

Em repouso, o material forma uma estrutura de rede que pode ser um aglomerado de várias moléculas atraídas umas às outras ou uma rede de cadeias de polímeros. Esta estrutura é rompida sob influência da força de cisalhamento, resultando em um comportamento *shear thinning* (BARRY, 1983).

Fluídos plásticos são líquidos pseudo-plásticos que possuem um valor de rendimento (*yield value*). Em repouso, estes materiais se comportam como sólidos devido à associação de suas partículas. As forças externas têm que superar estas forças internas e romper a estrutura

formada para começarem a fluir. A tensão de cisalhamento crítica necessária para tal é chamada de valor de rendimento. Acima deste ponto, o comportamento do material muda de sólido para líquido e sua viscosidade passa a mudar em função da taxa de cisalhamento.

Há alguns casos que os materiais ganham viscosidade quando a taxa de cisalhamento é aumentada. Este comportamento é típico de pastas que contêm plastificantes ou quando uma estrutura é formada como resultado da tensão de cisalhamento aplicada, por exemplo, em polímeros iônicos. Estes materiais são chamados dilatantes (MARRIOT, 1988).

É importante caracterizar as curvas de fluxo de um sistema na maior faixa de taxa de cisalhamento possível, pois só assim é possível prever o comportamento do produto sob diversas condições.

Figura 13 – Curvas de fluxo baseado em Korhonen, 2004.

2.4.2.4 Tixotropia

Quando um material apresenta comportamento *shear thinning*, a orientação ou alinhamento das moléculas ou partículas do mesmo é alterado quando uma força externa é aplicada. Sob a influência de forças externas, a estrutura de rede destes sistemas se quebra e a viscosidade do sistema diminui. Quando a força de cisalhamento externa é retirada, as condições iniciais são restabelecidas com o tempo (BARNES, 1994).

Em casos onde a recuperação é rápida, como em muitos sistemas à base de água, a curva de volta (quando a tensão de cisalhamento decresce do ponto final para o ponto inicial) irá sobrepor à curva de ida. Quando esta recuperação ocorre de maneira lenta, é possível que leve algum tempo para o sistema readquirir suas propriedades iniciais e, por isso, a curva de volta estará abaixo da curva de ida. Tixotropia é então definida como a habilidade de um sistema de exibir viscosidades mais baixas em função do cisalhamento e readquirir sua estrutura após um período de tempo (BRICEÑO, 2000).

Quando a tensão de cisalhamento é expressa graficamente em função da taxa de cisalhamento, a área de histerese entre as curvas de ida e de volta define a energia requerida para romper a estrutura de rede do material. A equação abaixo define a tixotropia do material.

$$A = \int \sigma_i \dot{\gamma}_i - \int \sigma_j \dot{\gamma}_j$$

onde: A = área de histerese

$\int \sigma_i \dot{\gamma}_i$ = integral do produto tensão de cisalhamento e taxa de cisalhamento da curva de ida

$\int \sigma_j \dot{\gamma}_j$ = integral do produto tensão de cisalhamento e taxa de cisalhamento da curva de volta

Quando a viscosidade aumenta com o aumento da taxa de cisalhamento, recuperando sua viscosidade original quando em repouso, classifica-se o material como reopético.

2.4.2.5 Equações propostas para ensaios reológicos do tipo fluxo

Para compreenderem-se melhor dados obtidos através de medidas reológicas, alguns modelos de equações foram propostos no decorrer do desenvolvimento da técnica. Um instrumento com uma taxa de cisalhamento controlada é usado e aplicam-se diferentes velocidades angulares (que fornece informações de taxa de cisalhamento) e mede-se o torque obtido (calculando-se assim a tensão de cisalhamento) (TADROS, 2004).

Para sistemas Newtonianos, utiliza-se a seguinte equação:

$$\sigma = \eta \cdot \dot{\gamma}$$

onde: σ = tensão de cisalhamento

η = viscosidade Newtoniana

$\dot{\gamma}$ = taxa de cisalhamento

A maioria dos sistemas emulsionados utilizados não apresenta um comportamento Newtoniano. Perfis reológicos comuns de serem obtidos apresentam uma diminuição da viscosidade com o aumento da taxa de cisalhamento, alcançando-se, posteriormente, um platô onde um valor Newtoniano é obtido.

Assim, vários modelos foram propostos, conforme descrito abaixo (MARRIOT, 1988):

(a) Modelo *Power Law*

$$\sigma = k \cdot \dot{\gamma}^n$$

onde: σ = tensão de cisalhamento

k = índice de consistência

$\dot{\gamma}$ = taxa de cisalhamento

n = valor do índice de potência ($n < 1$), quanto menor o valor de n , mais *shear thinning* a emulsão é.

(b) Modelo *Bingham*

$$\sigma = \sigma_\beta + \dot{\gamma} \eta_{pl}$$

onde: σ = tensão de cisalhamento

σ_β = valor de rendimento (obtido pela extrapolação da curva tensão de cisalhamento-taxa de cisalhamento quando $\dot{\gamma} = 0$).

$\dot{\gamma}$ = taxa de cisalhamento

η_{pl} = a *slope* da porção linear da curva σ - $\dot{\gamma}$ (geralmente referido como viscosidade plástica)

(c) Modelo *Herschel-Bulkley*

$$\sigma = \sigma_\beta + k \cdot \dot{\gamma}^n$$

onde: σ = tensão de cisalhamento

σ_β = valor de rendimento

k = índice de consistência

$\dot{\gamma}$ = taxa de cisalhamento

n = valor do índice de potência ($n < 1$), quanto menor o valor de n , mais *shear thinning* a emulsão é.

Nestes casos, as curvas de tensão de cisalhamento (eixo x) por taxa de cisalhamento (eixo y) não possuem uma porção linear em taxas de cisalhamento altas.

(d) Modelo *Casson*

$$\sigma^{1/2} = \sigma_c^{1/2} + \dot{\gamma}^{1/2} \cdot \eta_c^{1/2}$$

A seleção do modelo a ser utilizado depende do perfil de curva obtida para o sistema avaliado.

2.4.3 Ensaios termoanalíticos

A análise térmica é o conjunto de técnicas que permitem medir as mudanças de propriedades física ou química de uma substância ou material em função da temperatura. O uso destas metodologias datam do final do século XIX. Em 1889, Le Chatelier e Roberts-Austem iniciaram o desenvolvimento das atuais modernas técnicas termoanalíticas (GIOLITO E IONASHIRO, 1988).

Conforme definido por Giron, a análise térmica inclui todos os métodos nos quais uma propriedade física é avaliada como função da temperatura, enquanto a substância é submetida à variação controlada de temperatura.

Dentre as técnicas existentes hoje em dia, a termogravimetria/termogravimetria derivada (TG/DTG), a análise térmica diferencial (DTA) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) são as mais amplamente difundidas e utilizadas.

2.4.3.1 Aplicações das técnicas termoanalíticas em sistemas emulsionados

Utilizando-se da TG, é possível realizar a diferenciação quantitativa entre água fixa interlamelar, inserida na fase gel hidrofílica do sistema emulsionado O/A e água livre, mecanicamente fixada pela referida fase (JUNGINGER *et al.*, 1984). As curvas de liberação de água mostraram que as águas fixas interlamelar e águas livres são desprendidas do sistema em faixas de temperatura distintas. Desta maneira, pode-se entender a liberação de água do sistema.

Estudos de determinação do ponto de inversão de fases (PIT) e da estabilidade de emulsões O/A estabilizadas por emulsificantes não-iônicos também podem ser realizados utilizando-se da técnica de TG (MATSUMOTO e SHERMAN, 1970; FRENKEL e GARTI, 1980). Uma emulsão O/A estabilizada por emulsificantes não-iônicos poderá ser invertida em A/O pelo aumento da temperatura da emulsão no ponto de inversão de fases crítico (PIT). O método baseia-se na medida da taxa de perda de água em função do aumento linear da temperatura da emulsão. Quanto mais baixa a temperatura de PIT da emulsão, menor a estabilidade da mesma.

Através do uso da técnica de DSC, avaliando-se o comportamento das endotermas e exotermas obtidas nos ensaios, a investigação de transições de fases estáveis e instáveis também pode ser realizada. Sistemas mais estáveis tendem a apresentar endotermas mais definidas e que não mudam suas características no decorrer da armazenagem do produto. Os dados obtidos por DSC apresentam correlação com aqueles encontrados através das técnicas de microscopia e reológicas (ECCLESTON, 1990).

2.4.4 Outras técnicas

O potencial Zeta para medir a estabilidade das emulsões é usado há muito tempo. Esta medida consiste na diferença de potencial elétrico produzido quando os tensoativos se orientam ao redor das gotículas de óleo emulsificadas em um sistema O/A. Devido à sua polaridade, uma dupla camada de cargas é formada ao redor das gotículas, criando um efeito repulsivo entre estas gotículas que se repelem entre si, evitando a coalescência das gotículas. O potencial Zeta pode ser medido através de uma camada móvel, ou mais rápida e diretamente, pela observação do movimento das partículas sob a influência de uma corrente elétrica.

O potencial Zeta é geralmente utilizado para medidas de floculação, uma vez que as cargas elétricas sobre as partículas influenciam a velocidade de floculação. Quando a instabilidade ocorre devido à coalescência, a determinação das cargas de superfície pode não ser importante na previsão de sua estabilidade.

A técnica de espectroscopia dielétrica de baixa frequência tem sido utilizada com o intuito de avaliar a estrutura e estabilidade de formulações emulsionadas. Este método consiste na aplicação de um campo elétrico oscilatório em uma amostra medindo-se a resposta em termos de capacitância complexa (C^*) real e imaginária em frequências determinadas. Esta técnica mostrou-se eficaz na determinação da formação de sistemas de cristais líquidos, onde espectros obtidos em cada frequência são comparados quanto aos valores absolutos e formato referente à polarização na fase ou fora da mesma.

2.5 Transposição de escala (*Scale-up*)

Hoje em dia, é sabido que muitos problemas de custo e consumo de tempo na realização de um processo industrial podem ser evitados se parâmetros chaves são

previamente estudados. Processos industriais são geralmente planejados através de um aumento gradual no tamanho do lote produzido, sendo assim, lotes são inicialmente produzidos em escala laboratorial, posteriormente em escala piloto e, em uma última etapa, realiza-se o processo em escala industrial que gerará produtos para consumo a nível comercial (LENG, 2004).

O termo *Scale-up* pode ser definido como o planejamento de produção de um novo processo, onde se demonstra em escala menor, através de testes experimentais, como se pode alcançar o produto final desejado.

Dentre os aspectos do processo que devem ser estudados para a realização de uma transposição de escala bem sucedido, destacam-se:

- Definição dos parâmetros considerados críticos do processo
- Verificação da necessidade da utilização de altas temperaturas, pressões ou outras condições especiais
- Determinação do nível de inovação do processo
- Classificação da dificuldade das operações
- Avaliação da necessidade de utilização de equipamentos diferenciados

Considerando-se sistemas emulsionados, quanto maior a similiaridade dos equipamentos utilizados durante o processo de transposição de escala, maior a probabilidade de alcançar sucesso na operação.

Quanto à agitação, o tipo de *design* do impelidor e/ou turbina utilizados devem ser considerados como ponto crítico. Diferentes tipos de sistemas de fluxo são obtidos dependendo do formato do sistema de agitação. Esse fator pode influenciar demasiadamente na obtenção do produto final (REALDON *et al.*, 2002a).

Para testar-se o nível de sensibilidade do processo de mistura, é comum que velocidades muito altas e muito baixas sejam avaliadas durante o processo de transposição de

escala de sistemas emulsionados. Outros parâmetros considerados críticos neste processo são: tempos de mistura de cada etapa do processo, tempo de aquecimento e resfriamento do sistema (D'AQUINO, 2004).

É fundamental que não só sistemas de agitação sejam considerados fator de impacto na transposição de escala de sistemas emulsionados. Sistemas de aquecimento devem ser avaliados, pois há uma necessidade de uma quantidade muito maior de calor quando aquecem-se maiores quantidades de materiais, o que pode implicar diretamente em tempo de processo e, assim, tempo de mistura.

2.5.1 Equipamentos utilizados em processos de transposição de escala de emulsões

Para seleção do equipamento adequado para o tipo do processo a ser realizado, é necessário estudar as características do fluido (reologia) e a variação da viscosidade durante todo processo de fabricação. Uma boa avaliação destes pontos é importante na seleção e dimensionamento do sistema de agitação mais apropriado para a transposição de escala do processo.

2.5.1.1 Agitadores de bancada

Para realização com sucesso do processo de transposição de escala, busca-se um processo industrial semelhante ao de bancada. A seleção dos equipamentos só pode ser realizada conhecendo as variações disponíveis para utilização durante o desenvolvimento da fórmula.

Agitadores de bancadas possuem diferentes tipos de hélices que, dependendo do modelo, promovem um fluxo de agitação específico. Fatores como velocidade de agitação

empregada, tamanho do recipiente e reologia do sistema agitado também influenciam diretamente no tipo de fluxo obtido (HARRY, 2000).

Hélices dentadas (Figura 14) são utilizadas para processos que exijam alto poder de divisão das partículas.

Agitadores do tipo pás e tipo pás âncora (Figura 15) são freqüentemente utilizados para misturas, dispersões e uniformização da temperatura sem quebra de partículas.

Agitadores hélice naval (Figura 15) são indicados para misturas de fluidos de baixa viscosidade e dispersão de sólidos. Estes impelidores evitam a decantação de materiais suspensos durante o processo.

Sistemas do tipo rotor estator promovem quebra de partículas durante a homogeneização do produto (Figura 16).

Figura 14 – Exemplos de hélices dentadas

Figura 15 – Exemplos de hélice naval e âncora, respectivamente.

Figura 16 – Exemplos de rotor-estator.

2.5.1.2 Reatores e agitadores industriais

Reatores são equipamentos indispensáveis para produção de sistemas emulsionados na indústria farmacêutica e cosmética. Estes equipamentos possuem um sistema de agitação geralmente composto por um homogeneizador do tipo turbina na parte inferior, agitadores nas partes laterais e superior do tanque, raspadores laterais do tipo âncora com pás de teflon, sistema de aquecimento e resfriamento, circulação promovida por bombas homogeneizadoras ou rotação da turbina; trabalham sob pressão positiva, pressão negativa e gases inertes e

atendem a normas de *Current Good Manufacturing Process* (cGMP) internacionais (ZLOKARNIK, 2001).

Os sistemas de agitação promovem a movimentação dos fluidos no interior do reator, auxiliando a formação de dispersões, transmissão de calor, uniformização de temperatura e uniformização do sistema.

Existem alguns tipos de agitadores (impelidores) disponíveis no mercado atual:

- (1) impelidores de quatro pás retas à 45°;
- (2) impelidores de três pás de alta eficiência;
- (3) turbinas radiais;
- (4) dispersores;
- (5) hélices navais (Figura 17);
- (6) impelidores âncora (Figura 17).

Os impelidores lentos, como os do tipo âncora, são mais utilizados para sistemas com maior viscosidade, geralmente possuem grandes dimensões e são associados a raspadores laterais que têm a função de retirar das paredes do reator o produto aderido as mesmas.

Além do tipo de agitador e do modelo, a combinação de fatores como, tamanho e posicionamento, podem promover uma infinidade de fluxos de agitação para um determinado processo (HARRY, 2000).

Figura 17 – Impelidores do tipo âncora à direita e ao centro. Impelidor naval à esquerda.

Geralmente montados na parte inferior dos reatores, homogeneizadores são sistemas utilizados para dispersar, emulsificar, homogeneizar e diminuir o tamanho das partículas do sistema em produção através da alta velocidade empregada. O sistema consiste de um estator (parte fixa) cilíndrico com ou sem disco superior, e um rotor dentado ou tipo hélice, que gira em altas velocidades. Dependendo do sentido e velocidade em que o rotor gira, provoca uma força de cisalhamento ou apenas homogeneização.

Figura 18 – Modelos de homogeneizadores.

Chicanas (quebra ondas) são sistemas instalados nas laterais ou tampo superior dos reatores para se obter agitação vigorosa e promover um bom nível de mistura. Existem vários tipos de chicanas que são utilizadas para evitar a formação de vórtices, promovendo um fluxo do fluido do fundo para superfície do tanque, contribuindo para a homogeneidade do sistema.

Figura 19 – Chicanas de um reator Júpiter Laborall

Além de sistemas totalmente integrados aos reatores, existem homogeneizadores externos diversos, também conhecidos como moinhos. Estes equipamentos possuem a mesma função dos homogeneizadores acoplados aos reatores como, por exemplo, diminuição do tamanho de partículas da fase sólida, diminuição de micelas, aglomerados e partículas, dispersão, emulsificação e homogeneização (ZLOKARNIK, 2001).

Em alguns processos, a redução descontrolada do tamanho de partículas é prejudicial ao produto, fazendo-se necessário um controle de velocidade, não comprometendo desta forma a qualidade do produto. Assim, o controle destes parâmetros pode ser mais adequado dependendo da sensibilidade do sistema que está sendo produzido.

Figura 20 – Exemplo de moinho – homogeneizador.

Bombas homogeneizadoras de linha (dispersores) são equipamentos utilizados geralmente em linha, na recirculação de produto no próprio tanque de mistura (Figura 20) ou para descarregar o produto. A alta velocidade de rotação do rotor gera uma força de sucção que faz com que o produto passe por hélices onde a força centrífuga faz com que o produto passe por telas ou dentes (estator) de diâmetro específico para o tamanho de partículas desejado.

Figura 21 – Esquema de uma bomba homogeneizadora em linha à esquerda e bomba homogeneizadora à direita.

3 OBJETIVO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a influência dos seguintes parâmetros sobre as propriedades reológicas, de distribuição de tamanho de gotículas emulsificadas, termogravimétricas e microscópicas de emulsões:

- Classe do emulsificante utilizado;
- Concentração do emulsificante utilizado;
- Transferência de escala produtiva;
- Comportamento em estabilidade

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

4.1.1 Equipamentos empregados para o desenvolvimento das formulações

- Agitador mecânico IKA, modelo RW 20 D2M
- Agitador magnético com aquecimento IKA, modelo RETDV
- Banho de água termostatizado FANEM, modelo 147
- Balança semi-analítica Mettler Toledo, modelo PG 5002-S
- Balança analítica Mettler Toledo, modelo AG204
- Balança semi-analítica Mettler Toledo, modelo SG 32001
- Balança semi-industrial Mettler Toledo, modelo KCC 150
- Reator Becomix, modelo RW 60 CD

4.1.2 Equipamentos empregados para análise das formulações

- Microscópio Olympus, modelo BX40F4
- pHmetro Mettler Toledo, modelo MP220
- Viscosímetros de Brookfield, modelos LVDVII+ e RVDVII+
- Reômetro TA Instruments, modelo AR 550
- Analisador de partículas Mastersizer Malvern Instruments, modelo Microplus

4.1.3 Equipamentos empregados para estudo de estabilidade das formulações

- Câmaras de estabilidade São Rafael
- Microscópio Olympus, modelo BX40F4
- pHmetro Mettler Toledo, modelo MP220
- Viscosímetros de Brookfield, modelos LVDVII+ e RVDVII+
- Reômetro TA instruments, modelo AR 550
- Mastersizer Malvern instruments, modelo Microplus

4.1.4 Fluxograma do desenvolvimento das atividades

O projeto foi dividido em 5 etapas, de acordo com a Figura 22 apresentada abaixo.

Figura 22 – Fluxograma de desenvolvimento das atividades do projeto.

4.1.5 Matérias-primas utilizadas

Tabela 4.1 – Lista de matérias-primas utilizadas no estudo e seus respectivos fabricantes

Matéria-prima	Fornecedor
Adipato de di-n-butila	Henkel/Cognis
Monoestearato de glicerila	Cognis
Propilenoglicol	Dow Química
Água purificada	Milli-Q
Álcool cetílico	Sasol
Goma xantana	Jungbuzlauer
Metilparabeno	San Fu Chemical
Propilparabeno	San Fu Chemical
Óleo mineral leve	EMCA
Cetil fosfato de potássio	BASF
Glicerina	Brenntag
Palmitato de isopropila	Croda
Triglicérides do ácido cáprico/caprílico	Cognis

4.1.5.1 Formulações para seleção de sistema emoliente

Inicialmente, formulações com diferentes sistemas emolientes apresentadas na Tabela 4.2 foram desenvolvidas.

Tabela 4.2 – Formulações propostas para o estudo do emoliente

Componentes	Composição p/p%			
	Fórmula 4	Fórmula 5	Fórmula 6	Fórmula 7
Goma xantana	0,40	0,40	0,40	0,40
Glicerina	10,00	10,00	10,00	10,00
Álcool cetílico	2,50	2,50	2,50	2,50
Monoestearato de glicerila	5,00	5,00	5,00	5,00
Óleo mineral leve	10,00	---	---	---
Adipato de di-n-butila	---	10,00	---	---
Palmitato de isopropila	---	---	10,00	---
Triglicérides do ácido cáprico/caprílico	---	---	---	10,00
Água purificada	qsp 100,00	qsp 100,00	qsp 100,00	qsp 100,00

Estas formulações foram desenvolvidas para seleção do sistema emoliente a ser utilizado nas próximas etapas do estudo.

4.1.5.2 Formulações para avaliação das diferentes classes iônicas de emulsificantes

A Tabela 4.3 apresenta as formulações com a utilização de diferentes concentrações de emulsificantes não-iônicos (N3 – 3%; N5 – 5%; N7 – 7%), tendo como modelo o monoestearato de glicerila.

Estas formulações foram desenvolvidas a partir da fórmula 7 da Tabela 4.2.

Tabela 4.3 – Formulações com diferentes concentrações de tensoativo não-iônico (monoestearato de glicerila)

	Fórmula N3	Fórmula N5	Fórmula N7
Componente	p/p%	p/p%	p/p%
Goma xantana	0,50	0,50	0,50
Glicerina	10,00	10,00	10,00
Álcool cetílico	3,00	3,00	3,00
Monoestearato de glicerila	3,00	5,00	7,00
Triglicérides do ácido cáprico/caprílico	10,00	10,00	10,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,10	0,10	0,10
Água purificada	qsp 100,00	qsp 100,00	qsp 100,00

Nn° – Esta notação indica o tipo de emulsificante utilizado (não-iônico), seguido do número referente à concentração utilizada

A Tabela 4.4 apresenta as formulações com a utilização de diferentes concentrações de emulsificantes aniônicos (A3 – 3%; A5 – 5%; A7 – 7%), tendo como modelo o cetil fosfato de potássio.

Estas formulações foram desenvolvidas a partir da fórmula 7 da Tabela 4.2.

Tabela 4.4 – Formulações com diferentes concentrações de tensoativo aniônico (cetil fosfato de potássio)

	Fórmula A3	Fórmula A5	Fórmula A7
Componente	p/p%	p/p%	p/p%
Goma xantana	0,50	0,50	0,50
Glicerina	10,00	10,00	10,00
Álcool cetílico	3,00	3,00	3,00
Cetil fosfato de potássio	3,00	5,00	7,00
Triglicérides do ác. cáprico/caprílico	10,00	10,00	10,00
Metilparabeno	0,20	0,20	0,20
Propilparabeno	0,10	0,10	0,10
Água purificada	qsp 100,00	qsp 100,00	qsp 100,00

An^o – Esta notação indica o tipo de emulsificante utilizado (aniônico), seguido do número referente à concentração utilizada

4.2 Métodos

4.2.1 Produção das formulações

As formulações foram preparadas aquecendo-se as fases oleosa e aquosa à 75° C. Nesta temperatura, verteu-se a fase oleosa na fase aquosa sob constante agitação (1000 rpm – agitador mecânico IKA, modelo RW 20 D2M). Após 10 minutos de agitação, iniciou-se o resfriamento da emulsão até temperatura ambiente sob agitação de 850 rpm. Todas as formulações foram manipuladas em lotes de 500,00 g.

Os lotes para avaliação dos sistemas emulsificantes foram manipulados utilizando-se como base a Fórmula 7.

4.2.2 Transposição da escala das formulações com diferentes classes iônicas de emulsificantes

Lotes de 50,000 kg de formulações com emulsificantes não-iônicos e aniônicos foram manipulados em um reator industrial Becomix RW 60CD, munido de agitação do tipo âncora naval e homogeneização.

A formulação A3, com concentração de cetil fosfato de potássio 3,0%, foi selecionada para o teste em escala industrial do sistema aniônico. No caso do emulsificante não-iônico, a fórmula N5 foi selecionada, contendo 5,0% de monoestearato de glicerila.

As formulações testadas com diferentes processos de fabricação foram nomeadas com letras, sendo H e I as emulsões aniônicas idênticas em composição à formulação A3, porém, com parâmetros diferentes de agitação (H – agitação lenta e I – agitação vigorosa).

No caso dos sistemas não-iônicos, as formulações idênticas em composição à fórmula N5 foram nomeadas F e G, respectivamente para agitação menos intensa e mais intensa.

4.2.3 Estudo da estabilidade das formulações com diferentes classes iônicas de emulsificantes

Para realizar uma avaliação da estabilidade das formulações manipuladas com diferentes classes iônicas de emulsificantes, amostras de aproximadamente 150,0 g foram armazenadas em câmaras climáticas adequadamente qualificadas. As amostras foram mantidas em temperatura de 40°C e 75% de umidade relativa e foram avaliadas mensalmente durante 4 meses (ANVISA, 2002).

Visando a diminuição de interações que pudessem interferir nos resultados, uma vez que o vidro é considerado um material inerte, todas as amostras foram envasadas em frascos de vidro âmbar com tampa.

4.3 Avaliação das formulações desenvolvidas

4.3.1 Aspecto

Procedeu-se à avaliação de aspecto separando-se, aproximadamente 150,0g das formulações em frasco de vidro com tampa, as quais foram armazenadas em estufa a 40°C e em temperatura ambiente (TA). A presença de alterações perceptíveis a olho nu foi avaliada diariamente na primeira semana, semanalmente no primeiro mês e mensalmente durante 4 meses.

4.3.2 Tamanho de gotículas do sistema emulsionado

Utilizou-se para esta avaliação o equipamento que utiliza a difração de raio laser como princípio de realização das medições, o Mastersizer Microplus (Malvern Instruments) (Figura 23). Adicionou-se a um béquer de 600 mL, 500 mL de água purificada. Ajustou-se a haste de agitação para 2000 rpm e adicionou-se a amostra lentamente até a obtenção de obscuração de 10 a 30% no equipamento. Após a obtenção de valores neste intervalo de obscuração, aguardou-se um minuto para que a leitura fosse realizada. Realizou-se a leitura e analisou-se a distribuição das gotículas. Todos os ensaios foram realizados em duplicata (KORHONEN *et al.*, 2000; LASHMAR e BEESLEY 1993; OPAWALE e BURGESS, 1998; TADROS, 2004).

Os valores de média [4,3] (μm) foram submetidos à análise de variância (ANOVA) para avaliar diferenças significativas entre os mesmos.

A fórmula considerada padrão no caso do estudo da influência da concentração de emulsificante foi sempre a com menor concentração, ou seja, comparou a fórmula com 3,0% de emulsificante com a de 5,0% de emulsificante e, posteriormente, a de 5,0% de emulsificante com a de 7,0%.

No caso do estudo de transposição de escala, as fórmulas N5 e A3 foram consideradas “padrão”.

Para comparação do comportamento em estabilidade, compararam-se os meses adjacentes de cada concentração, ou seja, o mês anterior a análise foi sempre considerado “padrão”.

Figura 23 – Equipamento Master Sizer Micro Plus (Malvern Instruments) utilizado para realização das medidas de distribuição de gotículas dos sistemas emulsionados.

4.3.3 Reologia dos sistemas emulsionados

Acoplou-se ao equipamento AR 550 (TA Instruments) (Figura 24), geometria do tipo cone de aço inoxidável, 60mm de diâmetro e angulação de 1:59:19. Para os sistemas não-iônicos, programou-se o equipamento para aplicar ao produto uma tensão ascendente de cisalhamento contínuo de 1 a 22 Pa, no modo fluxo, com 22 pontos de amostragem na escala

linear durante 2 minutos a 25°C e, após alcançar os 22 Pa de cisalhamento, retornar a 1 Pa em 2 minutos com 22 pontos de amostragem.

Para os sistemas aniônicos, programou-se o equipamento para aplicar ao produto uma tensão ascendente de cisalhamento contínuo de 4 a 100 Pa, no modo fluxo, com 22 pontos de amostragem na escala linear durante 2 minutos a 25°C e, após alcançar os 100 Pa de cisalhamento, retornar a 4 Pa em dois minutos, a 25°C com 22 pontos de amostragem.

Adicionou-se quantidade suficiente de amostra para que o cone fosse totalmente preenchido. Mediu-se a taxa de tensão e a viscosidade aparente. Realizaram-se os ensaios em duplicata (OPAWALE e BURGESS, 1998; PERRAMAL *et al.*, 1997; REALDON *et al.*, 2002 a,b; SIMOVIC *et al.*, 1999; GOGGIN *et al.*, 1998).

Os valores de viscosidade média foram submetidos à análise de variância (ANOVA) para avaliar diferenças significativas entre os mesmos.

A fórmula considerada padrão no caso do estudo da influência da concentração de emulsificante foi sempre a com menor concentração, ou seja, comparou a fórmula com 3,0% de emulsificante com a de 5,0% de emulsificante e, posteriormente, a de 5,0% de emulsificante com a de 7,0%.

No caso do estudo de transposição de escala, as fórmulas N5 e A3 foram consideradas “padrão”.

Para comparação do comportamento em estabilidade, compararam-se os meses adjacentes de cada concentração, ou seja, o mês anterior à análise foi sempre considerado “padrão”.

Figura 24 – Reômetro AR 550 (TA Instruments) utilizado nos ensaios reológicos dos sistemas emulsionados.

4.3.5 Termogravimetria dos sistemas emulsionados e matérias-primas

Utilizando a termobalança TGA-50 (Shimadzu), avaliou-se a perda de massa das formulações de acordo com o aquecimento das amostras.

A razão de aquecimento utilizada foi de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($50 \text{ mL}/\text{min}$) e cadinho de platina contendo aproximadamente 5 mg de amostra. As amostras foram aquecidas da temperatura ambiente até 300°C e as perdas de massa foram determinadas utilizando-se o software TA-60 (ERÖS *et al.*, 2003; KONYA *et al.*, 2003).

4.3.6 Microscopia dos sistemas emulsionados

Para a realização da análise microscópica dos sistemas propostos, utilizou-se o microscópio da marca Olympus BX40 acoplado a um sistema de captação de imagens *Image Pro* (Figura 24).

As amostras foram preparadas colocando-se uma pequena quantidade de produto sob a lâmina e, posteriormente, colocou-se suavemente uma lamínula sobre amostra, precavendo-se para que não houvesse ruptura da estrutura da emulsão (KORHONEN *et al.*, 2000; LASHMAR e BEESLEY 1993; OPAWALE e BURGESS, 1998; TADROS, 2004).

Figura 25 - Microscópio Olympus BX 40 acoplado ao analisador de imagens *Image Pro* utilizado para verificação do aspecto microscópico dos sistemas emulsionados.

5 RESULTADOS

5.1 Formulações para seleção do sistema emoliente

Os resultados apresentados nos próximos itens referem-se às formulações apresentadas na Tabela 4.2.

5.1.1 Avaliação de tamanho de gotículas do sistema emulsionado para seleção do emoliente

Tabela 5.1 – Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões 48h após a preparação

Formulações	10% das gotículas (μm)	50% das gotículas (μm)	90% das gotículas (μm)	Média [4,3] (μm)
Fórmula 4	12,31	59,00	99,14	59,21
Fórmula 5	14,37	74,50	135,02	76,25
Fórmula 6	11,10	61,42	111,99	63,00
Fórmula 7	2,10	35,44	66,25	35,92

Legenda: Média [4,3] (μm) = média do diâmetro calculado baseado no volume médio das gotículas distribuídas.

Figura 26 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões 48h após a preparação.

5.1.2 Avaliação reológica – Steady State flow do sistema emulsionado para seleção do emoliente

Figura 27 – Comportamento reológico dos sistemas emulsionados com diferentes sistemas emolientes (óleo mineral leve, adipato de di-n-butila, palmitato de isopropila e triglicérides do ácido cáprico/caprílico) 48h após a preparação.

5.2 Avaliação das formulações com diferentes classes iônicas de emulsificantes

5.2.1 Avaliação de aspecto dos sistemas emulsionados não-iônicos

O aspecto de todas as formulações se mostrou bem homogêneo após a manipulação.

5.2.2 Avaliação de tamanho de gotículas dos sistemas emulsionados não-iônicos

Figura 28 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões não-iônicas 48h após a preparação

Tabela 5.2 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões não-iônicas 48h após a preparação

Formulações	10% das gotículas (μm)	50% das gotículas (μm)	90% das gotículas (μm)	Média [4,3] (μm)
Fórmula N3	1,89	41,10	92,66	44,95
Fórmula N5	0,74	16,38	50,28	21,45*
Fórmula N7	0,59	14,70	38,80	17,47*

Legenda: Média [4,3] (μm) = média do diâmetro calculado baseado no volume médio das gotículas distribuídas.

* Valores com $P < 0,05$ quando comparados com a fórmula padrão por ANOVA.

5.2.3 Avaliação reológica dos sistemas não-iônicos emulsionados

Tabela 5.3 - Valores de viscosidade média e desvio padrão de emulsões não-iônicas calculados pelo modelo de Herschel-Bulkley

Formulação	Viscosidade média (Pa.s)	Desvio padrão
Fórmula N3	2,493	0,043841
Fórmula N5	3,329*	0,052326
Fórmula N7	3,668	0,120915

Legenda: As medidas foram realizadas em duplicata.

* Valores com $P < 0,05$ quando comparados com a fórmula padrão por ANOVA.

Figura 29 – Comportamento reológico de emulsões não-iônicas com diferentes concentrações de emulsificante (monoestearato de glicerila) 48h após a preparação

5.2.4 Avaliação de aspecto dos sistemas emulsionados aniônicos

O aspecto de todas as formulações se mostrou bem homogêneo após a manipulação.

5.2.5 Avaliação de tamanho de gotículas dos sistemas aniônicos emulsionados

Tabela 5.4 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões aniônicas 48h após a preparação

Formulações	10% das gotículas (μm)	50% das gotículas (μm)	90% das gotículas (μm)	Média [4,3] (μm)
Fórmula A3	0,89	1,65	3,85	2,06
Fórmula A5	0,82	1,60	4,89	2,28*
Fórmula A7	0,74	6,64	63,57	22,95*

Legenda: Média [4,3] (μm) = média do diâmetro calculado baseado no volume médio das gotículas distribuídas.

* Valores com $P < 0,05$ quando comparados com a fórmula padrão por ANOVA.

Figura 30 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões aniônicas 48h após a preparação.

5.2.6 Avaliação reológica dos sistemas aniônicos emulsionados

Tabela 5.5 - Valores de viscosidade média e desvio padrão de emulsões aniônicas calculados pelo modelo de Herschel-Bulkley

Fórmulação	Viscosidade média (Pa.s)	Desvio Padrão
Fórmula A3	6,614	0,028284
Fórmula A5	7,665*	0,044548
Fórmula A7	5,529*	0,036770

Legenda: As medidas foram realizadas em duplicata.

* Valores com $P < 0,05$ quando comparados com a fórmula padrão por ANOVA.

Figura 31 – Comportamento reológico de emulsões aniônicas com diferentes concentrações de emulsificante (cetil fosfato de potássio) 48h após a preparação.

5.3 Avaliação das formulações obtidas pela transposição de escala manipuladas em Reator Becomix RW 60 CD

Para apresentação dos resultados referentes ao estudo de transposição de escala, os lotes considerados “padrão” (fórmulas N5 e A3) foram considerados na apresentação dos resultados para que se possa avaliar a diferença entre as escalas utilizadas na manipulação.

5.3.1 Avaliação reológica dos sistemas não-iônicos emulsionados produzidas em reator Becomix RW 60 CD

Figura 32 - Comportamento reológico de emulsões não-iônicas com diferentes concentrações de emulsificante (monoestearato de glicerila), produzidas em reator Becomix RW 60 CD 48h após a preparação.

Tabela 5.6 - Valores de viscosidade média e desvio padrão de emulsões não-iônicas calculados pelo modelo de Herschel-Bulkley

Formulação	Viscosidade média (Pa.s)	Desvio Padrão
Fórmula N5	3,366	0,052326
Fórmula F	2,330	0,488611
Fórmula G	7,153*	0,179605

Legenda: As medidas foram realizadas em duplicata.

* Valores com $P < 0,05$ quando comparados com a fórmula padrão por ANOVA.

5.3.2 Avaliação de tamanho de gotículas dos sistemas não-iônicos emulsionados produzidas em reator Becomix RW 60 CD

Tabela 5.7 – Distribuição de gotículas das emulsões não-iônicas, produzidas em reator Becomix RW 60 CD 48h após a preparação

Formulações	10% das gotículas (μm)	50% das gotículas (μm)	90% das gotículas (μm)	Média [4,3] (μm)
Fórmula N5	0,74	16,38	50,28	21,45
Fórmula F	0,57	5,54	35,33	13,65*
Fórmula G	0,97	3,86	8,71	4,81*

Legenda: Média [4,3] (μm) = média do diâmetro calculado baseado no volume médio das gotículas distribuídas.

* Valores com $P < 0,05$ quando comparados com a fórmula padrão por ANOVA.

5.3.3 Avaliação reológica dos sistemas aniônicos emulsionados produzidas em reator

Becomix RW 60 CD

Figura 33 - Comportamento reológico de emulsões aniônicas com diferentes concentrações de emulsificante (cetil fosfato de potássio), produzidas em reator Becomix RW 60 CD 48h após a preparação.

Tabela 5.8 - Valores de viscosidade média e desvio padrão de emulsões aniônicas calculados pelo modelo de Herschel-Bulkley. As medidas foram realizadas em duplicata

Formulação	Viscosidade média (Pa.s)	Desvio Padrão
Fórmula A3	6,614	0,028284
Fórmula H	81,55*	2,022325
Fórmula I	70,58*	1,230366

Legenda: As medidas foram realizadas em duplicata.

* Valores com $P < 0,05$ quando comparados com a fórmula padrão por ANOVA.

5.3.4 Avaliação de tamanho de gotículas dos sistemas aniônicos emulsionados produzidas em reator Becomix RW 60 CD

Tabela 5.9 – Distribuição de gotículas das emulsões aniônicas, produzidas em reator Becomix RW 60 CD 48h após a preparação

Formulações	10% das gotículas (μm)	50% das gotículas (μm)	90% das gotículas (μm)	Média [4,3] (μm)
Fórmula A3	0,89	1,65	3,85	2,06
Fórmula H	0,98	2,39	5,08	3,12
Fórmula I	0,66	1,03	24,52	6,76*

Legenda: Média [4,3] (μm) = média do diâmetro calculado baseado no volume médio das gotículas distribuídas.

* Valores com $P < 0,05$ quando comparados com a fórmula padrão por ANOVA.

5.4 Avaliação da estabilidade das formulações com diferentes classes iônicas de emulsificantes

As formulações propostas nas Tabelas 4.3 e 4.4 foram colocadas em estabilidade acelerada de acordo com o item 4.2.3.

5.4.1 Avaliação da distribuição das gotículas das formulações com emulsificantes não-iônicos em estabilidade

Tabela 5.10 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões não-iônicas durante 4 meses de estabilidade acelerada.

Fórmula N3	Inicial	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses
10% got. (μm)	1,89	2	1,58	2,55	2,35
50% got. (μm)	41,10	41,97	40,51	41,83	43,88
90% got. (μm)	92,66	94,61	94,00	94,40	97,06
Média[4,3] (μm)	44,95	45,63	44,39	45,48	47,13

Legenda: Média [4,3] (μm) = média do diâmetro calculado baseado no volume médio das gotículas distribuídas.

Figura 34 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões não-iônicas durante 4 meses de estabilidade acelerada.

Tabela 5.11 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões não-iônicas durante 4 meses de estabilidade acelerada

Fórmula N5	Inicial	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses
10% got. (μm)	0,74	0,70	0,65	0,62	0,69
50% got. (μm)	16,38	20,74	17,58	18,54	19,29
90% got. (μm)	50,28	56,9	55,80	57,80	56,45
Média[4,3] (μm)	21,45	25,23	23,57	24,47	24,62

Legenda: Média [4,3] (μm) = média do diâmetro calculado baseado no volume médio das gotículas distribuídas.

Figura 35 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões não-iônicas durante 4 meses de estabilidade acelerada.

Tabela 5.12 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões não-iônicas durante 4 meses de estabilidade acelerada

Fórmula N7	Inicial	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses
10% got. (μm)	0,59	0,43	0,45	0,42	0,68
50% got. (μm)	14,70	15,32	13,54	14,56	15,88
90% got. (μm)	38,80	44,39	43,76	45,05	43,88
Média[4,3] (μm)	17,47	19,20	18,38	19,05	19,47

Legenda: Média [4,3] (μm) = média do diâmetro calculado baseado no volume médio das gotículas distribuídas.

Figura 36 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões não-iônicas durante 4 meses de estabilidade acelerada.

5.4.2 Avaliação reológica das formulações com emulsificantes não-iônicos estabilidade

Tabela 5.13 - Valores de viscosidade média e desvio padrão de emulsões não-iônicas calculados pelo modelo de Herschel-Bulkley

Formulações	Inicial (Pa.s)	1 mês (Pa.s)	2 meses (Pa.s)	3 meses (Pa.s)
Fórmula N3	2,493 (0,043841)	3,853* (0,04879)	7,798*(0,204354)	9,541*(0,020506)
Fórmula N5	3,329 (0,052326)	5,959*(0,016971)	16,90*(1,463711)	21,01 (0,516188)
Fórmula N7	3,668 (0,120915)	6,107*(0,160513)	10,91*(0,841457)	11,78 (0,33234)

Legenda: As medidas foram realizadas em duplicata.

* Valores com $P < 0,05$ quando comparados com a fórmula padrão por ANOVA.

Figura 37 – Comportamento reológico de emulsões não-iônicas com 3,0% de emulsificante (Fórmula N3, monoestearato de glicerila) durante 3 meses em estabilidade acelerada.

Figura 38 – Comportamento reológico de emulsões não-iônicas com 5,0% de emulsificante (Fórmula N5, monoestearato de glicerila) durante 3 meses em estabilidade acelerada.

Figura 39 – Comportamento reológico de emulsões não-iônicas com 7,0% de emulsificante (Fórmula N7, monoestearato de glicerila) durante 3 meses em estabilidade acelerada.

5.4.3 Avaliação termogravimétrica das formulações com emulsificantes não-iônicos em estudo de estabilidade

Figura 40 – Curvas TG/DTG de emulsões não-iônicas com 3,0% de emulsificante (Fórmula N3), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min após 3 meses em estabilidade acelerada. Preto: inicial, Vermelho: 3 meses.

Figura 41 – Curvas TG/DTG de emulsões não-iônicas com 5,0% de emulsificante (Fórmula N5), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min após 3 meses em estabilidade acelerada. Preto: inicial, Vermelho: 3 meses.

Figura 42 – Curvas TG/DTG de emulsões não-iônicas com 7,0% de emulsificante (Fórmula N7), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min após 3 meses em estabilidade acelerada. Preto: inicial, Vermelho: 3 meses.

5.4.4 Avaliação microscópica das formulações com emulsificantes não-iônicos em estabilidade

Figura 43– Fotomicrografias das formulações N3, N5 e N7 obtidas nos tempos inicial, 3 meses a 40°C e 6 meses a 40 °C com aumento de 400 vezes.

5.4.5 Avaliação da distribuição das gotículas das formulações com emulsificantes aniônicos em estabilidade

Tabela 5.14 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões aniônicas durante 4 meses em estabilidade acelerada

Fórmula A3	inicial	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses
10% got. (μm)	0,89	0,89	0,88	0,85	0,83
50% got. (μm)	1,65	1,59	1,75	1,53	1,55
90% got. (μm)	3,85	3,46	3,28	3,09	3,83
Média[4,3] (μm)	2,06	1,96	1,91	1,85	2,05*

Legenda: Média [4,3] (μm) = média do diâmetro calculado baseado no volume médio das gotículas distribuídas.

* Valores com $P < 0,05$ quando comparados com a fórmula padrão por ANOVA.

Figura 44 – Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões aniônicas durante 4 meses em estabilidade acelerada.

Tabela 5.15 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões aniônicas durante 4 meses em estabilidade acelerada

Fórmula A5	Inicial	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses
10% got. (μm)	0,82	0,79	0,85	0,68	0,86
50% got. (μm)	1,60	1,49	1,55	1,49	1,78
90% got. (μm)	4,89	4,17	6,77	6,91	16,18
Média[4,3] (μm)	2,28	2,04	3,64*	3,35	5,66*

Legenda: Média [4,3] (μm) = média do diâmetro calculado baseado no volume médio das gotículas distribuídas.

* Valores com $P < 0,05$ quando comparados com a fórmula padrão por ANOVA.

Figura 45 – Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões aniônicas durante 4 meses em estabilidade acelerada.

Tabela 5.16 - Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões aniônicas durante 4 meses em estabilidade acelerada

Fórmula A7	Inicial	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses
10% got. (μm)	0,74	0,80	0,84	0,83	0,91
50% got. (μm)	6,64	9,40	16,50	18,68	28,95
90% got. (μm)	63,57	150,9	128,4	132,2	144,3
Média[4,3] (μm)	22,95	46,19*	40,28	41,99	50,62

Legenda: Média [4,3] (μm) = média do diâmetro calculado baseado no volume médio das gotículas distribuídas.

* Valores com $P < 0,05$ quando comparados com a fórmula padrão por ANOVA.

Figura 46 – Distribuição do tamanho de gotículas das emulsões aniônicas durante 4 meses em estabilidade acelerada.

5.4.6 Avaliação reológica das formulações com emulsificantes aniônicos em estabilidade

Tabela 5.17 - Valores de viscosidade média e desvio padrão de emulsões não-iônicas calculados pelo modelo de Herschel-Bulkley

Formulações	Inicial (Pa.s)	1 mês (Pa.s)	2 meses (Pa.s)	3 meses (Pa.s)	4 meses (Pa.s)
Fórmula A3	6,634	7,726* (0,441942)	9,214* (0,144957)	10,24* (0,084853)	17,425* (0,898026)
Fórmula A5	7,697	4,951* (0,189505)	7,886 (0,145664)	7,488 (0,17112)	9,7255* (0,184555)
Fórmula A7	5,555	28,21* (1,343503)	65,18* (2,630437)	139,86 (2,80580)	199,80 (3,535534)

Legenda: As medidas foram realizadas em duplicata.

* Valores com $P < 0,05$ quando comparados com a fórmula padrão por ANOVA.

Figura 47 – Comportamento reológico de emulsões aniônicas com 3,0% de emulsificante (cetil fosfato de potássio) durante 4 meses em estabilidade acelerada.

Figura 48 – Comportamento reológico de emulsões aniônicas com 5,0% de emulsificante (cetil fosfato de potássio) durante 4 meses em estabilidade acelerada.

Figura 49 – Comportamento reológico de emulsões aniônicas com 7,0% de emulsificante (cetil fosfato de potássio) durante 4 meses em estabilidade acelerada.

5.4.7 Avaliação termogravimétrica das formulações com emulsificantes aniônicos em estabilidade

Figura 50 – Curvas TG/DTG de emulsões aniônicas com 3,0% de emulsificante (Fórmula A3), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min após 3 meses no teste estabilidade acelerada. Preto: inicial, Vermelho: 3 meses.

Figura 51 – Curvas TG/DTG de emulsões aniônicas com 5,0% de emulsificante (Fórmula A5), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min após 3 meses no teste estabilidade acelerada. Preto: inicial, Vermelho: 3 meses.

Figura 52 – Curvas TG/DTG de emulsões aniônicas com 7,0% de emulsificante (Fórmula A7), obtidas sob atmosfera dinâmica de N₂ e razão de aquecimento 5°C/min após 3 meses no teste estabilidade acelerada. Preto: inicial, Vermelho: 3 meses.

5.4.8 Avaliação microscópica das formulações com emulsificantes aniônicos em estudo de estabilidade

Figura 53 – Fotomicrografias das formulações A3, A5 e A7 obtidas nos tempos inicial, 3 meses a 40°C e 6 meses a 40 °C com aumento de 400 vezes.

5.4.9 Caracterização termogravimétrica das matérias-primas das emulsões

Figura 54 – Curvas TG/DTG do álcool cetílico, obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 e razão de aquecimento $5^\circ\text{C}/\text{min}$. Linha cheia TG, linha pontilhada DTG.

Figura 55 – Curvas TG/DTG do cetil fosfato de potássio, obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 e razão de aquecimento $5^\circ\text{C}/\text{min}$. Linha cheia TG, linha pontilhada DTG.

Figura 56 – Curvas TG/DTG da glicerina, obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 e razão de aquecimento $5^\circ\text{C}/\text{min}$. Linha cheia TG, linha pontilhada DTG.

Figura 57 – Curvas TG/DTG da goma xantana, obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 e razão de aquecimento $5^\circ\text{C}/\text{min}$. Linha cheia TG, linha pontilhada DTG.

Figura 58 – Curvas TG/DTG do monoestearato de glicerila, obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 e razão de aquecimento $5^\circ\text{C}/\text{min}$. Linha cheia TG, linha pontilhada DTG.

Figura 59 – Curvas TG/DTG do metilparabeno, obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 e razão de aquecimento $5^\circ\text{C}/\text{min}$. Linha cheia TG, linha pontilhada DTG.

Figura 60 – Curvas TG/DTG do propilparabeno, obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 e razão de aquecimento $5^\circ\text{C}/\text{min}$. Linha cheia TG, linha pontilhada DTG.

Figura 61 – Curvas TG/DTG do triglicérides do ácido cáprico/caprílico, obtidas sob atmosfera dinâmica de N_2 e razão de aquecimento $5^\circ\text{C}/\text{min}$. Linha cheia TG, linha pontilhada DTG.

6 DISCUSSÃO

A indústria farmacêutica moderna está em busca de técnicas precisas e ágeis para a verificação da estabilidade de seus produtos. Formas farmacêuticas emulsionadas são utilizadas como veículo de inúmeros fármacos utilizados nas mais diversas terapias da atualidade.

Uma vez que os sistemas emulsionados são susceptíveis a diversos processos de desestabilização, torna-se extremamente necessário para o desenvolvimento de formulações estáveis, a utilização de ferramentas que permitam a predição do comportamento físico destes produtos.

O presente estudo foi iniciado com o propósito de buscar uma formulação base onde o único interferente a ser considerado fosse o sistema emulsificante. Desta forma, foram produzidas formulações com o menor número de componentes possível.

Durante o desenvolvimento desta formulação base, verificou-se a ocorrência de processos de cremeação nas formulações desenvolvidas. Visto que, segundo Lachman (2001), processos de cremeação estão comumente relacionados à diferença de densidades existente entre as fases oleosa e aquosa dos sistemas emulsionados, selecionou-se 4 diferentes emolientes com densidades distintas para avaliar-se a interferência desta variável nas características finais dos sistemas obtidos.

Os sistemas emolientes testados foram o óleo mineral leve ($d = 0,810\text{-}0,875 \text{ g/cm}^3$), adipato de di-n-butila ($d = 0,958\text{-}0,962 \text{ g/cm}^3$), palmitato de isopropila ($d = 0,850\text{-}0,855 \text{ g/cm}^3$) e triglicérides do ácido cáprico/caprílico ($d = 0,930\text{-}0,960 \text{ g/cm}^3$).

As formulações com os diferentes emolientes, apresentadas na Tabela 4.2, foram produzidas utilizando-se o mesmo método de preparo (item 4.2.1) para que a única variável modificada nas formulações fosse o sistema emoliente.

Conforme os valores de densidade apresentados, as formulações contendo triglicérides do ácido cáprico/caprílico e adipato de di-n-butila possuem a menor diferença em relação à

fase aquosa ($d \approx 1,000 \text{ g/cm}^3$) e, por isso, apresentam maior probabilidade de serem estáveis (LACHMAN *et al.*, 2001).

Segundo Roland e colaboradores (2003), emulsões com menores valores de diâmetro médio das gotículas formadas possuem maior tempo de estabilidade. Tal relato corrobora com o que foi selecionado de acordo com teste de distribuição de gotículas apresentado na Tabela 5.1 e Figura 26, onde verificou-se que a fórmula 7 apresentou os menores valores de gotículas (média $[4,3] = 35,92 \mu\text{m}$) dentre as 4 formulações.

Em 2004, Korhonen concluiu que, quanto maior a resistência ao estresse físico de um sistema, maior sua estabilidade em função do tempo de armazenagem. Através da análise reológica (Figura 27), os resultados indicaram que as formulações com triglicérides do ácido cáprico/caprílico e palmitato de isopropila apresentaram maior resistência ao estresse físico (fórmula 7 e fórmula 6), sendo, portanto, necessária maior quantidade de energia para desestabilização destes sistemas (KORHONEN, 2004).

Diante do exposto, selecionou-se o triglicérides do ácido cáprico/caprílico (fórmula 7) como emoliente a ser utilizado nas etapas seguintes do desenvolvimento do projeto.

Depois de definido o melhor sistema emoliente para dar continuidade ao estudo, preparou-se formulações com diferentes concentrações e classes iônicas de emulsificantes (Tabelas 4.3 e 4.4). Estas formulações foram avaliadas quanto aos aspectos físicos para identificar a influência da concentração do sistema emulsificante nos aspectos reológicos e de distribuição de gotículas formadas.

Em relação às formulações desenvolvidas com emulsificantes não-iônicos (Tabela 4.3), observou-se que a distribuição das gotículas diminui significativamente de tamanho com o aumento da concentração de emulsificante (Tabela 5.2, Figura 28). Este resultado condiz com o que foi relatado por Chanana e Sheth (1995). Os autores observaram que o aumento da concentração do emulsificante provocou diminuição do tamanho das gotículas da emulsão em

um sistema constituído de água, glicerina, propilenoglicol, óleo de soja e emulsificantes não-iônicos (Tween® 80 e Span® 80). Assim, pode-se inferir que a formulação com maior concentração de emulsificante, nas condições experimentais referidas, apresenta maior estabilidade física (Tabela 5.2 e Figura 28).

Uma maior certificação do aumento de estabilidade dos sistemas pôde ser realizada por meio da avaliação dos dados reológicos da Tabela 5.3 e Figura 29. A fórmula N7 apresentou maior valor de viscosidade média utilizando-se como modelo a equação proposta por Herschel-Bulkley. Em decorrência disso, esta formulação possui maior resistência às tensões de cisalhamento, beneficiando assim a estabilidade deste sistema. Estes resultados estão de acordo com aqueles observados por Korhonen e colaboradores(2000).

Os sistemas produzidos com emulsificante aniônico estão apresentados na Tabela 4.4. Nestes sistemas, observou-se que o aumento da concentração do emulsificante (Tabela 5.4) alterou o perfil de distribuição das gotículas do sistema, passando de monomodal para multimodal. Tal fato pôde ser verificado através da presença de dois picos distintos no gráfico de distribuição das gotículas (Figura 30).

Considerando-se que Thanasukarn e colaboradores (2004) relataram que a presença de pico de distribuição de gotículas em uma região de diâmetro maior pode indicar parcial coalescência dos sistemas, assume-se desta forma, que o aumento da concentração de emulsificantes aniônicos reflete negativamente na estabilidade dos mesmos.

Os dados obtidos nos ensaios de reologia (Tabela 5.5) demonstraram que o aumento de tamanho das gotículas reflete na diminuição da viscosidade média da emulsão, influenciando também a estabilidade destes sistemas. Os perfis reológicos apresentados na Figura 31 são característicos de fluxos pseudo-plásticos (*shear thinning*).

Na comparação entre sistemas não-iônicos e aniônicos, constatou-se que o uso de emulsificantes aniônicos produz, em geral, sistemas com gotículas de tamanho menor, assim

como viscosidade maior, o que pode ser considerado resultado importante para a obtenção do produto desejado (Tabelas 5.2, 5.3, 5.4 e 5.5).

A influência da transposição de escala de produção (*Scale-up*) e velocidade de agitação sobre as características físicas dos sistemas (Tabelas 4.5) foram também avaliadas. Para comparação das formulações produzidas em escala semi-industrial (50,000 kg) com as formulações produzidas em bancada, selecionaram-se as formulações N5 e A3 como fórmulas padrão.

Com base na análise reológica dos sistemas não-iônicos apresentados na Figura 32 e na Tabela 5.6, verificou-se que, velocidades de agitação e homogeneização baixas nos processos de mistura e emulsificação, permitiram obtenção de um produto com características reológicas semelhantes aos lotes produzidos em bancada. Por outro lado, o aumento das velocidades de agitação e homogeneização durante o processo de mistura, levou a um incremento de aproximadamente 206% na viscosidade média das formulações (Tabela 5.6 e Figura 32).

Este aumento de viscosidade está relacionado com a distribuição das gotículas que diminuem de tamanho quando se aumenta as velocidades de agitação e homogeneização durante o processo de produção (Tabela 5.7) (ROLAND *et al.*, 2003).

Realdon e colaboradores (2002a,b) têm descrito que as condições mecânicas têm significativa influência no tamanho de gotículas dispersas, utilizando-se de duas formulações compostas de: octildodecanol, mono e diglicerídeos dos ácidos palmítico e esteárico, álcool cetoestearílico etoxilado ou 3-metilglucose diestearato de poliglicerila, glicerina, metilparabeno, propilparabeno e água.

No caso dos sistemas aniônicos, a mudança de escala produtiva provocou alterações mais significativas no que diz respeito aos parâmetros avaliados (Figura 33, Tabela 5.8 e Tabela 5.9).

Conforme os resultados apresentados na Figura 33, observou-se uma alteração significativa nos perfis reológicos dos produtos: Fórmula A3, Fórmula H e Fórmula I. Assim, obteve-se um valor de viscosidade média bem maior nos lotes produzidos em escala semi-industrial do que o lote padrão produzido em bancada (Fórmula A3). Comparando-se os lotes semi-industriais, o aumento das velocidades de agitação e homogeneização durante o processo de produção (Fórmula H e I), provocou queda da viscosidade média. Apesar disso, o perfil reológico do sistema I sofreu uma alteração na característica da curva de fluxo, aumentando sutilmente a área de histerese das curvas de ida e volta.

Em relação à distribuição das gotículas, observou-se que a alteração da escala produtiva aumentou o tamanho das gotículas, significando uma perda de estabilidade (Tabela 5.9) e vindo de encontro aos aspectos discutidos por Lashmar e colaboradores (1995).

18325 Lashmar e colaboradores (1995) realizaram um estudo em cremes contendo álcool cetoestearílico, parafina líquida, oleato de sorbitan, steareth® 21, água e Dowicil® 200 comparando os principais fatores que interferem nas características físico-químicas de emulsões produzidas em escala semi-industrial. Segundo este trabalho, a velocidade de homogeneização foi o parâmetro de maior influência na qualidade das emulsões produzidas em escala semi-industrial.

A última etapa do desenvolvimento do projeto consistiu em avaliar a estabilidade das formulações com diferentes concentrações de emulsificantes aniônicos e não-iônicos.

As formulações não-iônicas (Tabela 4.3) apresentaram-se praticamente sem alterações durante 4 meses à 40°C em relação à distribuição do tamanho das gotículas emulsionadas dos sistemas (Tabela 5.10, 5.11 e 5.12 e Figuras 34, 35 e 36).

Por outro lado, quanto aos aspectos reológicos, verificou-se um aumento na viscosidade média em todas as formulações em função do tempo de estocagem (Tabela 5.13). Esta característica de aumento de viscosidade em sistemas com monoestearato de glicerila em sua

composição já foi previsto por Konya e colaboradores (2003), em consequência à lenta hidratação da fase gel lipofílica que ajuda a aumentar a consistência destes sistemas.

De acordo com a análise estatística realizada (ANOVA) nos valores de viscosidade média, a fórmula N3 apresentaram um aumento significativo de viscosidade em todos os meses avaliados, porém, as fórmulas N5 e N7 não apresentaram diferença significativa após o segundo mês de estudo.

Nas formulações com 5,0 % de emulsificante (N5), o valor inicial de viscosidade média obtido foi inferior à formulação com 7,0% de emulsificante (N7), porém, ao final de 3 meses, o sistema N5 apresentou maior viscosidade média do que a formulação N7 (Tabela 5.13).

Os dados apresentados nas Figuras 40, 41 e 42, referem-se à análise termogravimétrica dos sistemas emulsionados. De acordo com os dados obtidos nos ensaios referentes às curvas TG/DTG das matérias-primas individualmente (item 5.4.9), foi possível determinar qual material era decomposto (perda de massa) nas faixas de temperatura observadas.

Inicialmente, todos os sistemas não-iônicos (N3, N5 e N7) apresentaram perda de água purificada em uma única etapa, entre 20°C e 95°C, referente à água livre. Este fato foi observado por Konya e colaboradores (2003) que identificaram apenas um pico de distribuição da água do sistema emulsionado, em um sistema com emulsificante não-iônico (estearato de glicerila). Após a perda de água, verificou-se um pico na temperatura de, aproximadamente, 92°C a 190°C, referente ao álcool cetílico e à glicerina (Figura 54 e 56). Estes dois componentes representam 13,0% da massa das formulações.

A terceira etapa de perda de massa dos sistemas ocorreu entre 170°C e 290°C, sendo esta perda associada ao restante das matérias-primas (Figuras 55, 57, 58, 59, 60 e 61).

Conforme apresentado na Figura 40 (Fórmula N3), as perdas referentes a cada uma das etapas descritas anteriormente não sofreram alterações significativas após os 3 meses de estudo de estabilidade.

Na Figura 41 (Fórmula N5), detectou-se um aumento de 1,0% nas massas perdidas nas etapas 2 e 3 após 3 meses em estabilidade. Associado a esse aumento de massa, houve uma perda de aproximadamente 2,0% evidenciada na primeira etapa de decomposição (água purificada) após 3 meses de estabilidade. Estes valores podem ser referentes à evaporação de água durante a armazenagem.

Na Figura 42 (Fórmula N7), as perdas de massa referentes às 3 etapas de decomposição se comportaram de maneira diferente ao sistema N5. Observou-se uma perda de 2,0% de massa na última etapa de decomposição após 3 meses de estabilidade e houve um ganho de massa na primeira etapa do ensaio.

A avaliação microscópica dos sistemas não-iônicos permitiu verificar que, nos sistemas N5 e N7 (Figura 43), gotículas maiores englobaram pequenas gotículas em seu interior.

Em todos os sistemas não-iônicos, as distâncias entre as gotículas emulsionadas aumentaram em função do tempo em estabilidade, indicando um processo de desestabilização.

No estudo de estabilidade dos sistemas aniônicos, alterações significativas nos testes de distribuição do tamanho das gotículas foram produzidas (Tabelas 5.14, 5.15 e 5.16 e Figuras 44, 45 e 46).

A Fórmula A3, com 3,0 % de emulsificantes, apresentou alterações significativas apenas após os 4 meses em estabilidade (Tabela 5.14). Por outro lado, as formulações A5 e A7 comportaram-se de maneira diferente, sofrendo um aumento do tamanho das gotículas distribuídas na emulsão já no segundo e primeiro mês de estudo, respectivamente (Tabela 5.15 e 5.16).

De acordo com as Tabelas 5.15, verificou-se um aumento no tamanho das gotículas distribuídas nos sistemas no segundo e quarto mês de estudo. No caso da emulsão A7, este aumento foi identificado no primeiro mês de estudo, e deu continuidade até o quarto mês. Isso

indica uma desestabilização da formulação com o tempo de vida do produto. Quanto mais cedo o aumento das gotículas é detectado, mais instável apresenta-se o sistema.

Quanto às análises reológicas, a Fórmula A7 apresentou um grande aumento na viscosidade média desde o primeiro mês (Tabela 5.17). Além da viscosidade média, a tixotropia também aumentou. Isto pode ser concluído através do cálculo da maior área de histerese entre as curvas reológicas de ida e volta nos ensaios realizados no terceiro e quarto mês de estudo (Figura 49).

No caso da fórmula A3, verificou-se um ganho de viscosidade com o tempo, enquanto que no sistema A5, houve leve perda de viscosidade.

Durante as análises termogravimétricas dos sistemas aniônicos (Figuras 50, 51 e 52), cinco eventos distintos foram identificados nos ensaios realizados com as amostras.

O primeiro pico identificado, referente à água livre (*Bulk*) ocorreu entre as temperaturas de 20 e 60°C. Na sequência, perdeu-se a água ligada (interlamelar) (PERRAMAL *et al.*, 1997) na faixa dos 60°C e 100°C.

O terceiro evento, entre 100°C e 180°C, baseando-se nas curvas das matérias-primas apresentadas no item 5.4.9, refletiu a perda de glicerina presente no sistema.

O quarto evento foi caracterizado na faixa de 170°C e 215°C, que demonstrou a perda de 3,0% de álcool cetílico e 50% da quantidade adicionada a cada sistema de cetil fosfato de potássio (Figura 55). Isso significa que, deveria ocorrer um perda de massa de 4,5% no sistema A3 (3,0% de álcool cetílico mais 50% do cetil fosfato de potássio desta formulação, ou seja, 1,5%), 5,5% no A5 (3,0% de álcool cetílico mais 50% do cetil fosfato de potássio desta formulação, ou seja, 2,5%) e 6,5% no A7 (3,0% de álcool cetílico mais 50% do cetil fosfato de potássio desta formulação, ou seja, 3,5%).

O último pico identificado, referente à perda do triglicérides do ácido cáprico/caprílico e o restante dos componentes da formulação, ocorreu entre 200 e 280°C.

Em 1997, Perramal e colaboradores relataram que a perda de água após a fusão da fase gel hidrofílica corresponde respectivamente à fase de água livre (*Bulk*) e fase de água ligada (interlamelar). Estas perdas de água ocorreram na faixa de 24-60°C em um primeiro momento e, posteriormente, entre 60 e 115°C.

Observou-se um aumento na concentração de água livre (*Bulk*) após 3 meses de estabilidade (Figura 50). Além disso, na temperatura referente à perda do cetil fosfato de potássio e álcool cetílico (170°C-215°C), houve uma perda de 2,0%, após 3 meses de estabilidade.

O pico de água ligada (interlamelar) não foi detectado no terceiro mês de estabilidade, fato que pode estar relacionado com a perda de viscosidade e alteração no perfil reológico durante o armazenamento (Figura 48 e 51). Entre 170°C e 215°C, há uma perda de massa de 1,5%. Esta perda está relacionada com a decomposição de materiais importantes para a estrutura da emulsão, o emulsificante e o agente de consistência.

7 CONCLUSÃO

Através dos resultados obtidos no presente estudo é possível concluir que:

1 – O aumento da concentração do monoestearato de glicerila (emulsificante não-iônico), em até 7,0%, produziu emulsões O/A com menores gotículas dispersas, assim como perfil reológico com maior resistência ao estresse mecânico. Em contrapartida, o aumento da concentração de cetil fosfato de potássio (emulsificante aniônico), acima de 3,0%, resultou em emulsões O/A com gotículas maiores e menor estabilidade durante o armazenamento do produto a 40°C;

2 – Através dos ensaios de termogravimetria, observou-se que o monoestearato de glicerila produziu emulsões somente com água livre, independente da concentração do emulsificante utilizada. Já o cetil fosfato de potássio resultou emulsões com água livre e água interlamelar distribuídas de acordo com a concentração do emulsificante utilizado;

3 – A mudança de escala de produção, assim como velocidade de agitação, provocou alterações mais significativas, no que diz respeito à reologia e à distribuição de gotículas, nos sistemas aniônicos do que nos sistemas não-iônicos;

4 – O aumento da concentração do emulsificante cetil fosfato de potássio levou à redução da estabilidade do sistema emulsionado após 4 meses a 40°C. Por outro lado, o aumento da concentração de monoestearato de glicerila levou à obtenção de sistemas com maior tempo de estabilidade.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Legislação. VisaLegis. *Resolução RE n.560, 2 de abril de 2002*. Determina a publicação do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=7245&word=>.

- 2-ALBA, F.; CRAWLEY, G.M.; FATKIN, J.; HIGGS, D.M.J.; KIPPAX, P.G. Acoustic spectroscopy as a technique for the particle sizing of high concentration colloids, emulsions and suspensions. *Colloids Surf., A*, Amsterdam, v.153, n.1/3, p.495-502, 1999.

- 3-ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G.; ALLEN Jr., L.V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000. p.299-311.

- 4-ATTWOOD, D.; FLORENCE, A.T. *Surfactant systems: their chemistry, pharmacy and biology*. London: Chapman and Hall, 1983.

- 5-BARNES, H.A. Rheology of emulsions: a review. *Colloids Surf., A*, Amsterdam, v.91, p.89-95, 1994.

- 6-BARRY, B.W. Rheology of dermatological vehicles. In: *Dermatological formulations and percutaneous absorption*. New York: Marcel Dekker, 1983. p.351-407. (Drugs and the pharmaceutical sciences, v.18).

- 7-BILLANY, M.R. Emulsions. In: AULTON, M.E., ed. *Pharmaceutics: the science of dosage form design*. New York: Churchill Livingstone, 1988. p.282-299.

- 8-BINKS, B.P. Particle as surfactants: similarities and differences. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, London, v.7, n.1, p.21-41, 2002.

- 9-BRICEÑO, M.I. Rheology of suspensions and emulsions. In: NIELLOUD, F.; MARTI-MESTRES, G., eds. *Pharmaceutical emulsions and suspensions*. New York: Marcel Dekker, 2000. cap.16, p.557-607. (Drugs and Pharmaceutical Sciences, v.105).

- 10-CASTAÑEDO, J.Y.; HEMKER, W.J.; LOCHEEAD, R.Y. Novas emulsões cosméticas. *Cosmet. Toiletries, Ed. Port.*, São Paulo, v.1, p.36-44, 1989.
- 11-CHANANA, G.D.; SHETH, B.B. Particle size reduction of emulsions by formulation design. II. Effect of oil and surfactant concentration. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.*, Bethesda, v.49, n.2, p.71-76, 1995.
- 12-COMBETTE, P.; ROUDIL, D.; DESPAUX, G. Emulsion characterisation by focused ultrasonic waves. *Ultrasonics*, Amsterdam, v.39, n.5, p.329-334, 2001.
- 13-CORREA, M.A. *Curso de cosmetologia*. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas/UNESP, 1999. p.32-85. [Apostila].
- 14-D'AQUINO, R. Masterminding mixing technology. *Chem. Eng. Prog.*, New York, v.100, n.8, p.7-10, 2004. [Editorial Material].
- 15-DE POLO, K.F. *A short textbook of cosmetology*. Ausburg: H. Ziolkowsky Gmbh, 1998. p.234-253.
- 16-ECCLESTON, G.M. Application of emulsion stability theories to mobile and semisolid O/W emulsions. *Cosmet. Toiletries*, Carol Stream, v.101, p.73-92, 1986a.
- 17-ECCLESTON, G.M. The microstructure of semisolid creams. *Pharm. Int.*, New York, v.7, n.3, p.63-70, 1986b. [Reviews].
- 18-ECCLESTON, G.M. Multiple phase oil-in-water emulsions. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, Pontiac, v.41, p.1-22, 1990.
- 19-ENGELS, T.; FÖRSTER, T.; VON RYBINSKI, W. The influence of coemulsifier type on stability of oil-in-water emulsions. *Colloids Surf., A*, Amsterdam, v.99, n.2/3, p.141-149, 1995.

- 20-ERÖS, I.; KONYA, M.; CSOKA, D. Study of the structure of coherent emulsions. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.256, n.1/2, p.75-84, 2003.
- 21-EUROPEAN Pharmacopoeia. 3.ed. Strasbourg: Council of Europe, 1997. p.20, 21. (European treatry series, n.50).
- 22-FARMACOPÉIA Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1998. v.2.19.
- 23-FERRARI, M.; MONTEIRO, L.C.L.; NETZ, D.J.A.; ROCHA-FILHO, P.A. Identifying cosmetic forms and crystalline phases from ternary systems. *Cosmet. Toiletries*, Carol Stream, v.118, n.8, p.61-70, 2003.
- 24-FRENKEL, M.; GARTI, N. Evaluation of emulsion stability by thermogravimetric analysis (tg). *Thermochim. Acta*, Amsterdam, v.42, p.265-272, 1980.
- 25-GIOLITO, I.; IONASHIRO, M. A nomenclatura em análise térmica. *Cerâmica*, São Paulo, v.34, p.163-164, 1988.
- 26-GOGGIN, P.L.; HE, R.R.; CRAIG, D.Q.M.; GREGORY, D.P. An investigation into the use of low-frequency dielectric spectroscopy as a means of characterizing the structure of creams based on aqueous cream BP. *J. Pharm. Sci.*, Hoboken, v.87, n.5, p.559-564, 1998.
- 27-GRIFFIN, W.C. Classification of surface-active ingredient by "HLB". *J. Soc. Cosmet. Chem.*, Pontiac, v.1, p.311-326, 1949.
- 28-HAN, J.H.; DAVIS, S.S.; WASHINGTON, C. Physical properties and stability of two emulsion formulations of propofol. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.215, n.1/2, p.207-220, 2001.
- 29-HARRY, R.G. *Harry's cosmeticology*. 8.ed. New York: Chemical Publishing, 2000. p.787-874.

- 30-IONASHIRO, M.; GIOLITO, I. Nomenclatura padrões e apresentação dos resultados em análise térmica. *Cerâmica*, São Paulo, v.26, n.121, p.17-24, 1980.
- 31-INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. *ISO 13320: particle size analysis – laser diffraction methods – part 1: general principles*. Genève, 1999. 34p.
- 32-JUNGINGER, H.; AKKERMANS, A.A.M.D.; HEERING, W. The ratio of interlamellary fixed water to bulk water in o/w creams. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, Pontiac, v.35, p.45-57, 1984a.
- 33-JUNGINGER, H. Colloidal structures of o/w creams. *Pharm. Weekbl., Sci. Ed.*, Utrecht, v.6, p.141-149, 1984b.
- 34-KANOUNI, M.; ROSANO, H.L.; NAOULI, N. Preparation of a stable double emulsion (W1/O/W2): role of the interfacial films on the stability of the system. *Adv. Colloid Interface Sci.*, Amsterdam, v.99, p.229-254, 2002.
- 35-KONYA, M.; SORRENTI, M.; FERRARI, F.; ROSSI, S.; CSOKA, I.; CARAMELLA, C.; BETTINETTI, G.; EROS, I. Study of the microstructure of oil/water creams with thermal and rheological methods. *J. Therm. Anal. Calorim.*, Dordrecht, v.73, p.623-632, 2003.
- 36-KORHONEN, M.; NISKANEN, H.; KIESVAARA, J.; YLIRUUSI, J. Determination of optimal combination of surfactants in creams using rheology measurements. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.197, p.143-151, 2000.
- 37-KORHONEN, M. *Rheological properties of pharmaceutical creams containing sorbitan fatty acid ester surfactants*. Helsinki, 2004. p.1-58. Academic Dissertation – Faculty of Science – University of Helsinki. Disponível em: <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/mat/farma/vk/korhonen/>.
- 38-LABA, D., ed. *Rheological properties of cosmetic and toiletries*. New York: Marcel Dekker, 1993. p.9. (Cosmetic Science and Technology Series, v.13).

- 39-LACHMAN, I.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J.L. *Teoria e prática na indústria farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. p.855-904.
- 40-LASHMAR, U.T.; BEESLEY, J. Correlation of rheological properties of an oil in water emulsion with manufacturing procedures and stability. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.91, p.59-67, 1993.
- 41-LASHMAR, U.T.; RICHARDSON, J.P.; ERBOD, A. Correlation of physical parameters of an oil in water emulsion with manufacturing procedures and stability. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.125, p.315-325, 1995.
- 42-LENG, R.B. From bench to plant: scale-up specialty chemical processes directly. *Chem. Eng. Prog.*, New York, v.100, n.11, p.37-44, 2004.
- 43-LI, P.; GHOSH, A.; WAGNER, R.F.; KRILL, S.; JOSHI, Y.M.; SERAJUDDIN, A.T.M. Effect of combined use of nonionic surfactant on formation of oil-in-water microemulsions. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.288, n.1, p.27-34, 2005.
- 44-LIEBERMAN, H.A.; RIEGER, M.M.; BANKER, G.S., eds. *Pharmaceutical dosage forms: disperse systems*. New York: Mercel Dekker, 1988. 2v.
- 45-LOU, A.; SOMASUNDARAM, P.; ZHANG, L. Surfactants and interfacial phenomena in cosmetics and detergency. *Cosmet. Toiletries*, Carol Stream, v.116, p.53-60, 2001.
- 46-LUCKHAM, P.F.; UKEJE, M.A. Effect of particle size distribution on the rheology of dispersed systems. *J. Colloid Interface Sci.*, New York, v.220, p.347-356, 1999.
- 47-MARTIN, A. Rheology. In: _____, A., ed. *Pharmacy*. New York: Lea and Febiger, 1993. p.453-476.
- 48-MARRIOT, C. Rheology and flow of fluids. In: AULTON, M.E., ed. *Pharmaceutics: the science of dosage form design*. New York: Churchill Livingstone, 1988. p.17-37.

- 49-MATSUMOTO, S., SHERMAN, P. A DTA technique for identifying the phase inversion temperature of O/W emulsions. *J. Colloid Interface Sci.*, New York, v.33, p.294-298, 1970.
- 50-MENGUAL, O.; MEUNIER, G.; CAYRE, I.; PUECH, K.; SNABRE, P. Characterisation of instability of concentrated dispersions by a new optical analyser: the TURBISCAN MA1000. *Colloids Surf., A*, Amsterdam, v.152, n.1/2, p.111-123, 1999.
- 51-MORRISON, F.A. *Understanding rheology*. New York, Oxford: Oxford University Press, 2001. 545p. (Topics in chemical engineering: a series of textbooks and monographs).
- 52-OLIVEIRA, F.F. *Contribuição da análise térmica no desenvolvimento de formulações de batons*. São Paulo, 2003. 114p. Dissertação de Mestrado – Instituto de Química - Universidade de São Paulo.
- 53-OPAWALE, F.O.; BURGESS, D.J. Influence of interfacial rheological properties of mixed emulsifier films on the stability of water in oil in water emulsions. *J. Pharm. Pharmacol.*, Wallingford, v.50, p.965-973, 1998.
- 54-PERRAMAL, V.L.; TAMBURIC, S.; CRAIG, D.Q.M. Characterisation of the variation in the physical properties of commercial creams using thermogravimetric analysis and rheology. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.155, p.91-98, 1997.
- 55-PRINDERRE, P.; PICERELLE, P.; CAUTURE, E.; KALANTZIS, G.; REYNIER, J.P.; JOACHIM, J. Formulation and evaluation of o/w emulsions using experimental design. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.163, p.73-79, 1998.
- 56-PROVERBIO, Z.E.; BARDAVID, S.M.; ARANCIBIA, E.L.; SCHULZ, P.C. Hydrophile-lipophile balance and solubility parameter of cationic surfactants. *Colloids Surf., A*, Amsterdam, v.214, n.1/3, p.167-171, 2003.
- 57-RAMACHANDRAN, S.; CHEN, S.; ETZLER, F. Rheological characterization of hydroxypropylcellulose gels. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Philadelphia, v.25, p.153-161, 1999.

- 58-REALDON, N.; PERIN, F.; MORPUGO, M.; RAGAZZI, E. Influence of processing conditions in the manufacture of O/W creams. I. Effect on dispersion grade and rheological characteristics. *Farmaco*, Paris, v.57, p.341-347, 2002a.
- 59-REALDON, N.; PERIN, F.; MORPUGO, M.; RAGAZZI, E. Influence of processing conditions in the manufacture of O/W creams. I. Effect on drug availability. *Farmaco*, Paris, v.57, p.349-353, 2002b.
- 60-REMINGTON: the science and practice of pharmacy. 20.ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p.322-333.
- 61-RIEGER, M.M., ed. *Harry's cosmeticology*. 8.ed. New York: Chemical Publishing, 2000. p.211-232.
- 62-ROLAND, I.; PIEL, G.; DELATTRE, L.; EVRARD, B. Systematic characterization of oil-in-water emulsions for formulation design. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.263, n.1/2, p.85-94, 2003.
- 63-SABOURIN, J.R. Selecting a preservative for creams and solutions. *Cosmet. Toiletries*, Carol Stream, v.101, p.93-98, 1986.
- 64-SILVA, E.C.; SOARES, I.C. Tecnologia de emulsões. *Cosmet. Toiletries, Ed. Port.*, São Paulo, v.8, p.37-43, 1996.
- 65-SIMOVIC, S.; TAMBURIC, S.; MILIC, A.J.; RAJIC, D. An investigation into interactions between polyacrylic polymers and a non-ionic surfactant: an emulsion preformulation study. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.184, p.207-217, 1999.
- 66-TADROS, T. Application of rheology for assessment and prediction of the long-term physical stability of emulsions. *Adv. Colloid Interface Sci.*, Amsterdam, v.108/109, p.227-258, 2004.

- 67-TADROS, T.; TAELEMAN, M.C.; NESTOR, J.; SMITS, R. Correlation of long term physical stability of emulsions with the short term rheological measurements. In: INTERNATIONAL FEDERATION OF SOCIETIES OF COSMETIC CHEMISTS CONGRESS, 22, Edinburgh, 2002. *Proceedings*. Beds: IFSCC, 2002. Poster 155.
- 68-THANASUKARN, P.; PONGSAWATMANIT, R.; MCCLEMENTS, D.J. Influence of emulsifier type on freeze-thaw stability of hydrogenated palm oil in water emulsions. *Food Hydrocolloids*, Amsterdam, v.18, p.1033-1043, 2004.
- 69-THURSTON, G.B.; MARTIN, A. Rheology of pharmaceutical systems: oscillatory and steady shear of non-newtonian viscoelastic liquids. *J. Pharm. Sci.*, Hoboken, v.67, n.11, p.1499-1506, 1978.
- 70-WASHINGTON, C. *Particle size analysis in pharmaceuticals and other industries: theory and practice*. New York: Ellis Horwood, 1992. 243p. (Ellis Horwood series in pharmaceutical technology).
- 71-WEINER, N. Strategies for formulation and evaluation of emulsions and suspensions: some thermodynamic considerations. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, Philadelphia, v.12, p.933-951, 1986.
- 72-WELIN, B.K.; BERGENSTAHL, B. Inhibition of Ostwald ripening in local anesthetic emulsions by using hydrophobic excipients in the disperse phase. *Int. J. Pharm.*, v.200, n.2, p.249-260, 2000.
- 73-ZLOKARNIK, M. *Stirring: Theory and practice*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2001.