



Avaliação físico-química e determinação do comportamento reológico de emulsões de cetoconazol 2% comercializados em farmácias magistrais no município de Erechim/RS

Physico-chemical and rheological parameters of ketoconazole 2% emulsions in pharmacies in the city of Erechim / RS

Recebido em 27/10/2010

Aceito em 22/07/2011

Camila Ronsoni Loch¹, Maria Gilda De Marco¹, Maurício Barancelli Schwedersky¹, Sandra Elisa Haas^{2*}

¹Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Rio Grande do Sul, Brasil

²Universidade Federal do Pampa (UNIPAMPA), Rio Grande do Sul, Brasil

RESUMO

As infecções causadas por fungos estão entre as causas mais comuns de doenças cutâneas. O cetoconazol é um antifúngico de uso tópico, que pode ser incorporado em diversas formas farmacêuticas. Uma desvantagem deste fármaco é a instabilidade, pois é facilmente oxidável e fotoinstável. Dessa forma, a determinação de características referentes ao fármaco e à forma farmacêutica em produtos comerciais constitui-se uma avaliação importante de controle de qualidade do produto no mercado. Este trabalho visa a determinação do comportamento reológico e das características físico-químicas de emulsões de cetoconazol 2% recém manipulados, em quatro farmácias em Erechim/RS. As formulações foram caracterizadas através do pH, características organolépticas, teste de centrifugação e comportamento reológico. O pH variou de 4,4 a 7,6. As características organolépticas apresentaram-se semelhantes à formulação comercial avaliada. Os reogramas foram adequadamente modelados pela Lei de Ostwald (R^2 0.9373 a 0.9828), indicando fluxo pseudoplástico, com índices de fluxo abaixo de 0,38, além de comportamento tixotropia. A viscosidade apresentou valores entre 4052 e 12320 (Pa.s). Com exceção de uma formulação magistral que apresentou separação após o teste de centrifugação, as demais formulações não apresentaram instabilidade, porém, apresentaram uma elevada variação nos parâmetros avaliados, indicando a importância de padronização dos cremes de cetoconazol 2% magistrais.

Palavras-chave: Cetoconazol 2%, emulsões magistrais, parâmetros reológicos

ABSTRACT

Infections caused by fungi are the most common causes of cutaneous diseases. Ketoconazole is a topical antifungal, which can be incorporated in various pharmaceutical dosages. The disadvantage of this drug is the instability, because it is easily oxidized and photoinstable. Thus, the determination of features related to the drug dosage form in commercial products constitutes an important assessment of quality control for the product in the market. This study aims to determine the rheological behavior and the physicochemical characteristics of 2% ketoconazole emulsions recently handled in four pharmacies in the Erechim-RS. The formulations were characterized by pH, organoleptic test, centrifugation and rheological behavior. The pH varied from 4.4 to 7.6. Organoleptic characteristics were similar to the commercial formulation evaluated. Rheograms were modeled appropriated by the Law of Ostwald (R^2 0.9373 to 0.9828), indicating pseudoplastic flow, with flow indices <0.38, and thixotropic behavior. The viscosity values were between 4052 and 12 320 (Pa.s). The tested formulations exhibited non-Newtonian and pseudoplastic flow with thixotropy. Except for one formulation that showed phases separations after centrifugation test, the other formulations were not instable, although with high variation in parameters, indicating the importance of standardization of ketoconazole 2% emulsions in pharmacies.

Keywords: Ketoconazole 2%, emulsion, rheological parameters

* **Contato:** Sandra Elisa Haas, Universidade Federal do Pampa, BR 472, Km585, CEP 97500-970, Uruguaiana. Rio Grande do Sul, Brasil. e-mail: sandra.haas@gmail.com

INTRODUÇÃO

As infecções fúngicas tiveram um aumento constante nos últimos 30 anos. Um dos fatores que favoreceram esse aumento foi o uso generalizado de agentes antimicrobianos de amplo espectro para eliminar ou reduzir as populações bacterianas não-patogênicas que competem normalmente com os fungos (Castro Puyana et al, 2005; Maninder & Usha, 2008; Ekiert & Krzek, 2009).

O cetoconazol (Figura 1), pertencente à classe dos antifúngicos imidazóis, possui ação sistêmica e tópica, estando disponível em diferentes formas farmacêuticas, como comprimidos, xampus e emulsões. Esse fármaco é um antifúngico de amplo espectro com ação sistêmica e tópica, também apresentando atividades antiadrenal e antineoplásica (Korolkovas, 2010). Em relação a sua atividade antifúngica, o cetoconazol pode ter um efeito fungistático, mas dependendo da concentração pode ser também fungicida. *In vitro*, é ativo contra a maioria dos dermatófitos como *Blastomices dermatitidis*, *Candida sp*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Phialofora sp*, *Trichophyton sp*, *Epidermophyton sp* e *Microsporum sp*, além de agir contra *Pityrosporum orbiculare* (antigamente com o nome de *Malassezia furfur*) e *Cryptococcus neoformans* (Fuchs & Wannamacher, 2010).

O principal efeito dos imidazóis é sobre a enzima fúngica chamada de esterol 14- α -desmetilase, cuja inibição prejudica a síntese do ergosterol na membrana, tendo como consequência, a inibição do crescimento dos microrganismos patogênicos (Brunton et al., 2010).

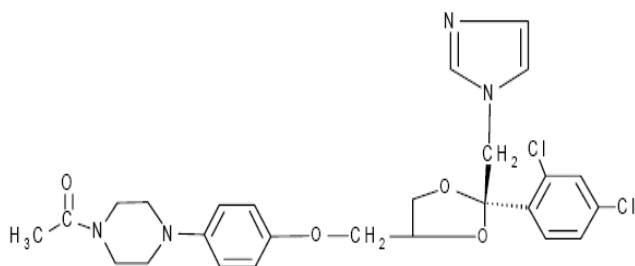


Figura 1. Estrutura química do cetoconazol

Entre as diversas formas farmacêuticas em que o fármaco pode ser incorporado, destacam-se as emulsões, que são uma mistura termodinamicamente instável de dois líquidos imiscíveis, constituídos de uma fase dispersa insolúvel na fase dispersante e um terceiro componente que é o agente tensoativo, responsável pela união destas duas fases (Ansel et al, 2000). As emulsões são muito utilizadas na área farmacêutica para os tratamentos tópicos, devido a sua capacidade de veiculação de princípios ativos hidrossolúveis e/ou lipossolúveis, de diminuição da irritabilidade dérmica de certos fármacos e, principalmente, da boa aceitação por parte do paciente (Lachman et al., 2001).

Sabe-se que, em geral, formulações de cetoconazol sofrem alterações muito rapidamente, sugerindo a formação de produtos de degradação (Staub et al., 2007). Segundo Tonessen (2001), fármacos sensíveis à luz podem ser afetados pela luz solar (especialmente radiação ul-

travioleta) e por fonte de luz artificial (lâmpada fluorescente). A exposição inadequada à luz pode levar à fotodegradação do fármaco, podendo formar um produto inativo, além da alteração das propriedades físico-químicas da forma farmacêutica, como alterações na coloração do produto e nas propriedades reológicas do mesmo. As características reológicas destas formulações estão, portanto, estritamente relacionadas com seu enchimento e retirada do material de acondicionamento, com sua espalhabilidade e aderência sobre a pele, com sua aceitabilidade pelo paciente e com a estabilidade física do produto (Knorst, 1991). As características organolépticas também são um fator importante, especialmente em relação a cor, pois a coloração avermelhada é um indicio de oxidação parcial do cetoconazol, já que o fármaco é fotossensível e facilmente oxidável, portanto, a formulação deve conter um sistema antioxidante e deve ainda ser acondicionadas em embalagens hermeticamente fechadas e protegidas da luz (Ferrari, 2002).

Sendo o cetoconazol um dos fármacos mais utilizados para complicações fúngicas, é de grande importância a avaliação da qualidade das formulações farmacêuticas preparadas com esse antifúngico, pois devem corresponder à descrição estabelecida nos códigos oficiais. Tendo em vista os possíveis problemas que o cetoconazol pode apresentar em formulações, e conseqüentemente a alteração da eficácia e segurança da formulação farmacêutica, bem como a importância do conhecimento da qualidade dos produtos recém fabricados, em especial as formulações magistrais, os objetivos deste trabalho foram a determinação dos parâmetros reológicos e das propriedades físico-químicas de emulsões recém-preparadas de cetoconazol 2%, comercializados em diferentes farmácias de manipulação do município de Erechim/RS, comparando-as com o creme industrializado.

MÉTODOS

As formulações foram obtidas em 4 farmácias de manipulação de Erechim/RS, sendo que elas foram denominadas genericamente de F1 a F4. As formulações F1, F2 e F4 são constituídas de base não-iônica e a F3 foi preparada a base de Lanette®. Utilizou-se, comparativamente, uma emulsão de cetoconazol 2% comercial, medicamento genérico denominado de F5. Todas as formulações foram caracterizadas através de características organolépticas, teste de centrifugação, pH, e parâmetros reológicos.

Características organolépticas

Como características organolépticas foram avaliadas o aspecto, o odor, a cor e a sensação ao tato das diferentes emulsões (BRASIL, 2004). As características foram determinadas macroscopicamente de acordo com aspectos e cores visualizadas nas formulações.

Teste de centrifugação

As amostras de cremes de cetoconazol foram colocadas em tubos tipo eppendorf e submetidas à centrifugação (Micro Centrífuga/Microprocessada) a 3000 rpm durante 30 minutos. A avaliação foi realizada visualmente e caracterizada quanto à separação de fases, com a seguinte

designação: CS (com separação de fases) e SS (sem separação de fases).

Determinação do pH (F. Bras. IV, 1988)

O pH foi determinado após diluição de 1:10 com água destilada. Em tubos de ensaio foram adicionados 1,0 g da emulsão e 9,0 g de água destilada. Com auxílio de vórtex as amostras foram homogeneizadas e a seguir o pH foi determinado por um potenciômetro (Analion PM 608) calibrado previamente com soluções padrão de pH conhecido (pH 4,0 e pH 7,0). As análises foram realizadas em triplicata.

Determinação de parâmetros reológicos

Viscosidade

A viscosidade e o tipo de comportamento de fluxo das formulações foram determinados utilizando viscosímetro rotacional de Brookfield, modelo LV, spindle TF (n. 25 e 28 série SC) com velocidade de rotação no intervalo de 10 e 100 rpm e torque entre 10 e 100%. Foi utilizada uma quantidade de 20 G de produto e as leituras realizadas a $25 \pm 1^\circ\text{C}$. As medidas de tensão e taxa de cisalhamento foram realizadas com o auxílio do software RHEOCALC®. Com esses valores, construiu-se o reograma e os fluidos foram caracterizados através dos parâmetros de viscosidade aparente e tixotropia. O valor de tixotropia foi quantificado através da área do loop de histerese que se forma entre as curvas ascendente e descendente, visualizado no reograma (Marriot, 2005). A viscosidade aparente foi calculada no ponto máximo do gradiente de cisalhamento (90 s⁻¹). As leituras foram realizadas em triplicata, em até 48h após a preparação das formulações magistrais. Além da avaliação visual, os reogramas obtidos foram analisados matematicamente pela Lei de Ostwald, Bingham, Casson e Herschel-Bulkley (Quadro 1). O melhor modelo foi escolhido pelo maior valor de coeficiente de determinação (R^2).

Análise de dados

Os resultados foram analisados através de ANOVA de uma via, com nível de significância de 0,05.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A avaliação das características reológicas de cremes e loções é de fundamental importância, assim como as características organolépticas, de separação de fase e pH, a fim de garantir a estabilidade e qualidade das formulações, tendo como consequência importante a aceitação do público consumidor. Além disso, a avaliação das características organolépticas também influencia o consumidor, pois a sua aceitação é dada pela aparência, sensação pelo contato inicial com a pele, espalhabilidade e oleosidade residual após a aplicação (Morais et al., 2005). Todas as formulações apresentaram-se aparentemente homogêneas, com coloração branca, odor característico e aspecto brilhoso, condizente com formulações de uso tópico.

Antes de iniciar os estudos de estabilidade preliminar, recomenda-se submeter o produto ao teste de centrifugação. O produto deve permanecer estável e qualquer sinal de instabilidade indica a necessidade de

reformulação (Brasil, 2004). Já segundo Isaac (2008), a não ocorrência de separação de fases não assegura sua estabilidade, somente indica que o produto pode ser submetido, sem necessidade de reformulação, aos testes de estabilidade. De acordo com a Tabela 1 nota-se que somente a F2 mostrou-se instável no teste de centrifugação, apresentando separação de fases ao final do processo. Essa é uma constatação importante, pois denota que essa formulação deve ser observada criteriosamente em relação a sua composição, afim de obter-se um produto mais estável e de qualidade.

A pele apresenta pH levemente ácido (4,6 - 6), que contribui para que ocorra proteção bactericida e fungicida em sua superfície. Além disso, as secreções cutâneas apresentam apreciável capacidade tamponante, que é uma importante propriedade, uma vez que o pH da pele é freqüentemente alterado em consequência da utilização de produtos tópicos inadequados, expondo a pele a uma série de agentes agressores, em especial microorganismos (Pinto, 1997). O pH das formulações avaliadas nesse estudo esteve na faixa de 4,4 a 7,5 (Tabela 1), indicando grande diferença nos valores para as formulações. Os valores de pH de 4 formulações (F1, F2, F3, F5) apresentaram-se dentro do intervalo para o pH cutâneo, demonstrando que o restante das formulações podem alterar o pH natural da pele podendo causar um desequilíbrio da flora natural, e, conseqüentemente, alergias ou irritações. O pH de formulações que favorecem a estabilidade do fármaco estaria na faixa de 5,5 - 7,0 (SKIBA et al., 2000; STAUB et al., 2007). Skiba e colaboradores (2000) constataram em seus estudos que o cetoconazol sofreu uma degradação acentuada na formulação com pH 1,0. Este fato sugere que o Cetoconazol é susceptível especificamente a catálises ácidas. Nesse sentido, o pH da formulação 4, significativamente ácido (pH=4,4), poderia induzir a degradação do fármaco, embora não se observou nenhum indicativo visual de degradação nessa formulação. Além do controle do pH, fatores como a proteção a luz são fundamentais para a manutenção da estabilidade do cetoconazol em formulações (Staubet et al., 2010).

As características reológicas são propriedades importantes a serem consideradas na fabricação, na estocagem e na aplicação de produtos de uso tópico (Leonardi & Campos, 2001), pois servem como auxílio no prognóstico dos efeitos da formulação e do processamento nas características do produto e na avaliação de sua qualidade e estabilidade. A reologia é definida como a ciência que estuda o fluxo e a maneira como os materiais respondem à aplicação de uma força ou tensão (Tonzar, 2006).

Do ponto de vista farmacotécnico, torna-se de fundamental importância o conhecimento de parâmetros reológicos comportamento reológico, visto que um adequado fluxo dos sistemas é exigido para que a atividade terapêutica, ou as funções cosméticas do produto, sejam asseguradas (Woolfson, 2000). As formulações apresentaram comportamento tixotrópico, visualizado pelas curvas de histerese desenhadas na Figura 2. Produtos tixotrópicos tornam-se mais fluidos quando submetidos a

uma pressão externa, espalhando-se mais facilmente na região onde são aplicados, e recuperam a viscosidade inicial no momento em que se encerra a aplicação, impedindo que o produto escorra durante o procedimento, logo, a tixotropia é uma característica importante para os produtos tópicos, como os estudados nesse trabalho (Morais et al., 2005).

Com base nos reogramas gerados pelas leituras feitas no viscosímetro rotacional, foi possível modelar matematicamente os resultados e então verificar qual é o

modelo que melhor descreve o comportamento de fluxo dos semissólidos avaliados (Tabela 2). O modelo que melhor descreveu os dados experimentais foi o modelo Ostwald, tendo em vista que foram obtidos os maiores valores coeficiente de determinação (R²). Esse modelo descreve o comportamento pseudoplástico de um material, o que foi confirmado pelos baixos valores de índice de comportamento de fluxo ou índice de fluxo (n<1) (Aulton, 2005).

A principal característica do fluxo pseudoplástico é a di-

Quadro 1. Modelos matemáticos para caracterização de fluxo de materiais, equação e parâmetros (Alve et al., 2005)

Modelos	Equação	Parâmetros
Bingham	$r = r_0 + \eta y$	r_0 Tensão de cisalhamento limite (PA) η Viscosidade (PA.s)
Casson	$R^{0.5} = r_0^{0.5} + \eta^{0.5} y^{0.5}$	r_0 Tensão de cisalhamento limite (PA) η Viscosidade (PA.s)
Ostwald	$R = Ky^n$	K Consistência (PA.s ⁿ) η Índice da lei da potência
Herschel-Bulkley	$r = r_0 + Ky^n$	r_0 Tensão de cisalhamento limite (PA) K Consistência (PA.s ⁿ) η Índice da lei da potência

Tabela 1. Resultados do teste de centrifugação e do pH para as formulações avaliadas nesse estudo

Formulação	F1	F2	F3	F4	F5
Teste de centrifugação	SS	CS	SS	SS	SS
pHh	5,7 (0,07)	6.0 (0,02)	7,6 (0,01)	4,4(0,05)	7,5 (0,1)

CS: Com separação de fase; SS Sem separação de fase Média (Desvio Padrão). N=3

Tabela 2. Relação dos coeficientes de determinação (R²) para os diferentes modelos avaliados para a descrição do comportamento de fluxo das formulações F1-F5

Formulação	Bingham	Casson	Ostwald	Herschel-Bulkley	IF	K
F1	0,9369	0,8954	0,9485	0,8785	0,318	117
F2	0,8937	0,9448	0,9828	0,9655	0,288	137
F3	0,8275	0,8939	0,9543	0,8689	0,301	219
F4	0,6091	0,7377	0,9373	0,6398	0,326	75
F5	0,87	0,927	0,9601	0,8746	0,382	215

IF=índice de fluxo e K=índice de consistência

minuição da viscosidade com o aumento da velocidade de cisalhamento. Esse tipo de comportamento para um produto de uso tópico é desejável, pois permite o fácil espalhamento da formulação sobre a pele, formando um filme contínuo e protetor sobre a superfície aplicada. O comportamento pseudoplástico é apropriado para produtos de aplicação tópica, nos quais, após cisalhamento, a

resistência inicial para a emulsão fluir diminui, refletindo a facilidade de aplicação. A diminuição da viscosidade com cisalhamento indica tixotropia aparente (Morais et al., 2005).

Os estudos reológicos de formulações representam uma racional e necessária ferramenta para prever o comportamento físico das amostras (Tadros et al., 2004).

Em relação aos parâmetros reológicos avaliados, sabe-se que a viscosidade aparente mínima representa a viscosidade do produto a uma dada faixa de taxa de deformação (η) (Sinko, 2008). O índice de consistência, também denominado de K, está relacionado com a própria viscosidade do produto, ou seja, com a resistência ao fluxo, enquanto o índice de comportamento de fluxo está relacionado com o comportamento da curva, ou seja, indica o grau de pseudoplastia do material; quanto mais próximo de 1, menor a pseudoplastia (Leonardi & Campos, 2001)

Nos resultados obtidos pelas leituras feitas no viscosímetro rotacional, foi possível calcular estatisticamente os resultados de viscosidade e tixotropia apresentado na Tabela 43.

Segundo a Tabela 3, pode-se observar que houve diferença significativa em relação à tixotropia da F4 (1866 ± 214) em relação a F3 (3507 ± 1021). Em relação à viscosidade, a F2 (5309 ± 481) mostrou-se diferente estatisticamente da F1 (12320 ± 173) e da F4 (10481 ± 299). Nota-se que a F4 (10481 ± 299) mostrou-se diferente da F1 (12320 ± 173) e que a F5 (3623 ± 421), formulação comercial, apresentou-se estatisticamente diferente da F1 (12321 ± 173), F4 (10481 ± 299) e da F2 (5309 ± 481). Observa-se que somente a F3 (5272 ± 79) apresenta diferença estatística em relação a todas as formulações. A taxa de liberação de um fármaco a partir de determinada formulação depende diretamente das características físico-químicas do veículo e do fármaco (Santoyo et al., 1996). Além da solubilidade do fármaco e atividade termodinâmica, a viscosidade é um fator importante, pois quanto maior for a viscosidade da preparação, maior é a probabilidade de que esse fármaco seja liberado lentamente. (Mendonça, 2009).

A F5 formulação comercial (3623 ± 421) apresentou menor valor de viscosidade, e isso pode ser indicativo de uma liberação mais rápida do princípio ativo em relação principalmente a F1, que apresentou maior valor de viscosidade (12321 ± 173). Entretanto, uma vez disponível para penetração na superfície da pele, a penetração e a permeação irão depender da capacidade do fármaco de atravessar a camada córnea da pele, e de características como lipofilicidade e tamanho da molécula, além de modulação da formulação por meio da adição de promotores de penetração (Bemvindo, 2006).

Os produtos tixotrópicos tendem a ter maior vida de prateleira, pois durante o armazenamento estes apresentam viscosidade constante, o que dificulta a separação dos constituintes da formulação (Martin, 1993). Além dessa vantagem, os produtos com essas características são de bastante interesse, pois as formulações se deformam durante a aplicação, ou seja, tornam-se mais fluídas facilitando o espalhamento e recuperando a viscosidade inicial no momento em que se encerra a aplicação, o que evita que o produto escorra (Gaspar & Maia Campos, 2003).

CONCLUSÃO

Com os testes realizados, notou-se uma grande diferença

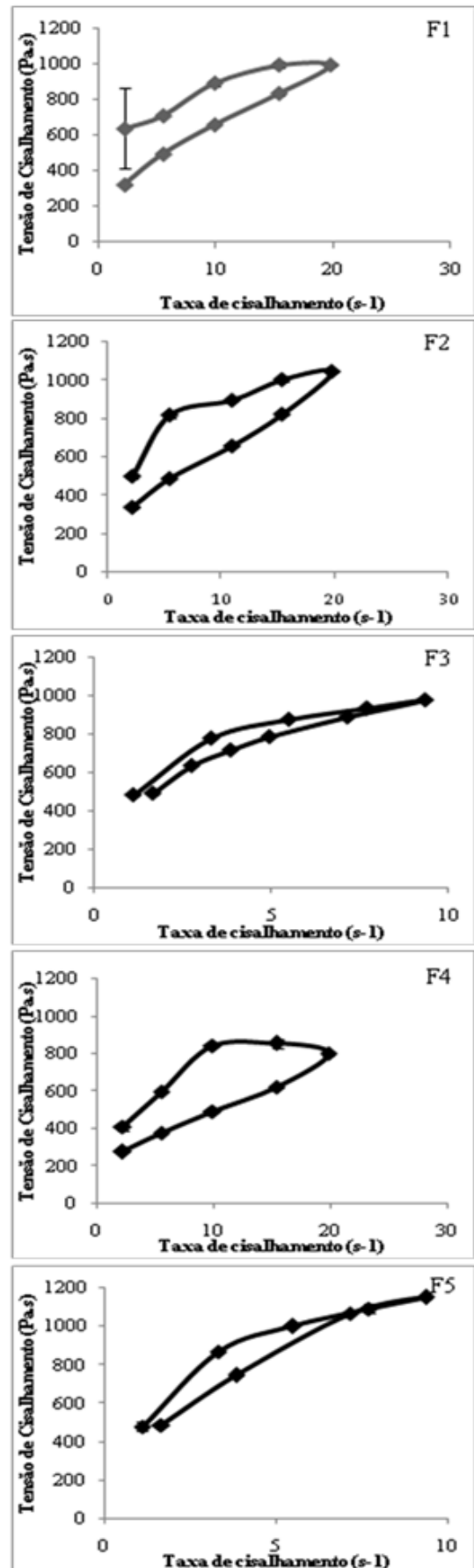


Figura 2. Reograma das formulações F1 a F5

Tabela 3. Avaliação da tixotropia e viscosidade das diferentes formulações avaliadas

Amostras	Tixotropia		Viscosidade	
	Média	DP	Média	DP
F1	1926	433	12320	173
F2	3192	164	5309 ^{b c}	481
F3	3507	1021	5272 ^{bcd}	79
F4	1866 ^a	214	10481 ^b	299
F5	2556	399	3623 ^{bed}	421

(a) Diferença estatisticamente significativa em relação à F3.

(b) Diferença estatisticamente significativa em relação à F1.

(c) Diferença estatisticamente significativa em relação à F4.

(d) Diferença estatisticamente significativa em relação à F2.

(e) Diferença estatisticamente significativa em relação à F5.

entre os resultados dos parâmetros avaliados das formulações magistrais, entre si e em relação ao produto industrializado. Isso indica a falta de padrões para a produção de forma farmacêutica para incorporação do cetoconazol em nível magistral. Além disso, uma formulação apresentou separação de fases após o teste de centrifugação, sugerindo a reformulação da emulsão, e não a sua dispensação, como ocorreu. Diferenças significativas foram observadas também quando comparados ao produto comercial, como viscosidade e pH. Sendo assim, novos estudos devem ser conduzidos sugerindo-se a padronização das formulações contendo esse fármaco em farmácias de manipulação, bem como estudos de estabilidade, visando a avaliação da exposição de emulsões a condições extremas de temperatura para verificação da estabilidade do cetoconazol.

REFERÊNCIAS

- Alves MP, Pohlmann AR, Guterres SS. Semisolid topical formulations containing nimesulide-loaded nanocapsules, nanosphere or nanoemulsion: development and rheological characterization. *Pharmazie*, 60: 900-904, 2005.
- Aulton ME. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 667 p.
- Bemvindo CS. Estudo comparativo da liberação e penetração cutânea de nitrato de miconazol de emulsões tópicas. 2006. Rio de Janeiro. 130 pag. Tese de doutorado, Faculdade de Farmácia, UFRJ.
- Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Manual de Farmacologia e Terapêutica. Porto Alegre: AMGH: McGraw-Hill, 2010, 1219p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos. Brasília: DF, 2004. 52p.
- Castro-PuyanaM, Crego AL, Marina ML. Enantiomeric separation of ketoconazole and terconazole antifungals by electrokinetic chromatography: Rapid quantitative analysis of ketoconazole in pharmaceutical formulations. *Electrophoresis*. 26(20):3960-8, 2005.
- Ekiert RJ & Krzek J. Determination of azole antifungal medicines using zero-order and derivative UV spectrophotometry. *Acta Pol. Pharm.* 66(1): 19-24, 2009.
- Farmacopeia Brasileira. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1988. p 375.
- Ferrari M. Desenvolvimento e avaliação da eficácia fotoprotetora de emulsões múltiplas contendo metoxicinamato de etilexila e óleo de andiroba (*Carapa guyanensis*). 2002. Ribeirão Preto. 142 pag. Tese de doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, USP.
- Fuchs FD & Wannamacher L Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional, 4e° ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, p1282.
- Gaspar LR & Maia Campos PMBG. Rheological behavior and the SPF of sunscreens. *Int. J. Pharm.* 250 (1): 35-44, 2003.
- Isaac VLB, Cefali LC, Chiari BG, Oliveira CCLG, Salgado HRN, Corrêa MA. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 29(1): 81 – 96, 2008.
- Knorst MT. Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureioides*. Lam. DC. Compositae. (Marcela). 1991. Porto Alegre. 228 pag. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- Korolkovas A. Dicionário Terapêutico Guanabara. São Paulo: Guanabara Koogan, 2010, p694.
- LachmanL, Lieberman HA, Kanig JL. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001. 2v. 1517 p.
- Leonardi GR & Campos PMM. Estabilidade de formulações cosméticas. *Int. J Pharm. Comp.* 3: 154-6, 2001.
- Maninder J & Usha A. Isolation, characterization and antifungal susceptibility pattern of *Candida* species causing oropharyngeal candidiasis in HIV positive patients. *J. Commun. Dis.* 40(3):177-81, 2008.
- Sinko PJ. Martin: Físico-farmácia e Ciências Farmacêuticas. 5.ed. Porto Alegre: Artmed: 2008, p. 810.
- Mendonça CC, Silva ICL, Rodrigues KA, Campos MAL, Medeiros MCM, Casteli VC, Ferrari M, Musis CR,

Machado SRP. Emulsões O/A contendo Cetoconazol 2,0%: avaliação da estabilidade acelerada e estudos de liberação in vitro. *Rev. Ciên. Farm Básica Apli.* 30(1):26-37, 2009.

Morais GG, Santos ODH, Masson DS, Development of O/W emulsions with annatto oil (*Bixa orellana*) containing liquid crystal. *J Dispers. Sci Techn*, 26: 591-6, 2005.

PintoP, Galego N, Silva N. Definição de critérios de avaliação dos efeitos sobre a superfície cutânea de cremes hidratantes: I - análise após uma aplicação. *Rev Port Farm.* 47 (1): 23-34, 1997.

Skiba M, Skiba-Lahiani M, Marchais H. et al. Stability assessment of ketoconazole in aqueous formulations. *Int. J Pharm.* 198, (1):1-6, 2000.

Staub I, Cruz AS, Pinto TJA, Schapoval EE, Bergold AM. Determinação da segurança biológica do xampu de cetoconazol: teste de irritação ocular e avaliação do potencial de citotoxicidade in vitro. *Rev. Bras Cienc. Farm*, 43(2): 301-307, 2007.

Staub I, Flores L, Gosmann G, Pohlmann A, Froehlich PE, Schapoval EES, Bergold AM. Photostability studies of ketoconazole: isolation and structural elucidation of the main photodegradation products. *Lat Am J Pharm.* 29: 1100-1106, 2010.

Tadros T. Application of rheology for assessment and a prediction of the long-term physical stability of emulsions. *Adv. Colloid Interface Sci.* 20: 108-109: 227-58, 2004.

Tonnessen HH. Formulation and stability testing of photolabile drugs. *Int. J Pharm.* 225:1-14, 2001.

Tonzar AC. Medições de viscosidade e reologia em cosméticos. *Cosmet Toilet.* 18: 56, 2006.

Woolfson AD, Malcolm RK, Campbell K, Jones DS, Rushell JA. Rheological, mechanical and membrane penetration properties of novel dual drug systems for percutaneous delivery. *J. Control. Release.* 67, (2-3):395 - 408, 2000.