

AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE E CONCENTRAÇÃO DO XAMPU DE CETOCONAZOL MANIPULADO EM FUNÇÃO DO TEMPO COMPARADO A UM XAMPU COMERCIAL

EVALUATION OF STABILITY AND CONCENTRATION OF CETOCONAZOLE XAMPU MANIPULATED IN THE TIME FUNCTION COMPARED TO A COMMERCIAL XAMPU

Jéssica Thais Boarolli¹, Suzana Bender^{2*}

¹ Acadêmica de Farmácia. Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (FAG). ² Docente do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (FAG).

* Autor correspondente: suzanabender@hotmail.com <https://orcid.org/0000-0001-8913-1952>

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi analisar a estabilidade do xampu de cetoconazol manipulado e comercial. Os xampus foram submetidos a estresse térmico em temperatura de 40 a 80°C, em intervalos de 10°C, mantidos por 30 minutos em cada. Foram analisados aspecto, cor, odor e pH. Foi realizado ciclo gelo/degelo (24h- 47 °C; 24h- 5 °C) durante 15 ciclos e foram avaliadas concentração, características físico-químicas e organolépticas. Para o doseamento foi construída uma curva de calibração utilizando cetoconazol e metanol de modo a se obter uma solução com concentração final de 200 µg/mL⁻¹. A partir desta foram preparadas soluções nas concentrações de 20; 40; 60; 80 µg/mL⁻¹ em 40% de metanol (v/v). A leitura foi realizada em espectrofotômetro no comprimento de onda de 267nm, tendo como branco o metanol. Foram efetuadas em duplicata com uma repetição. No estresse térmico o xampu manipulado apresentou intensa alteração no aspecto e cor a 60°C, e odor a 70°C, já o pH se manteve estável. O comercial apresentou alteração intensa em todos os parâmetros a 80°, o pH permaneceu inalterado. No quarto dia do ciclo gelo/degelo o manipulado teve alteração intensa em todos os parâmetros. O comercial apresentou intensa alteração no aspecto no quinto dia e no odor no décimo segundo dia. Ambas as amostras aumentaram o pH a 47°C e diminuíram a 5°C. No doseamento o manipulado teve perda na concentração de 93% e o comercial de 85%. Ambos os xampus não possuem estabilidade físico-química, organoléptica e de concentração.

Palavras-chave: Cetoconazol; Doseamento; Estabilidade; Xampu

ABSTRACT

The aim of the present study was to analyze the stability of commercial and manipulated ketoconazole shampoo. The shampoos were submitted to thermal stress at temperatures of 40 to 80 ° C, in 10 ° C intervals, maintained for 30 minutes in each. Appearance, color, odor and pH were analyzed. Ice / Melt cycle (24h- 47°C, 24h-5°C) was carried out for 15 cycles and the concentration, physical-chemical and organoleptic characteristics were evaluated. For the determination, a calibration curve was constructed using ketoconazole and methanol in order to obtain a solution with a final concentration of 200 µg / mL⁻¹. From this solution solutions were prepared at concentrations of 20; 40; 60; 80 µg / mL⁻¹ in 40% methanol (v / v). The reading was performed in a spectrophotometer at the wavelength of 267nm, with methanol as the blank. They were done in duplicate with one repetition. In the thermal stress the manipulated shampoo presented intense change in appearance and color at 60 ° C, and odor at 70 ° C, while the pH remained stable. The commercial showed an intense

change in all the parameters at 80 °, the pH remained unchanged. On the fourth day of the ice / thaw cycle the manipulated had an intense change in all parameters. The commercial presented an intense change in appearance on the fifth day and on the odor on the twelfth day. Both samples increased the pH to 47°C and decreased to 5°C. In the assay the manipulated had loss in the concentration of 95% and the commercial of 50%. Both shampoos lack physical-chemical, organoleptic and concentration stability.

Keywords: Ketoconazole, Dosing, Stability, Shampoo

1. INTRODUÇÃO

A manipulação de produtos veterinários é uma atividade que, no Brasil, permanece em plena expansão. O investimento em desenvolvimento farmacotécnico de medicamentos e cosméticos para higiene, beleza e bem-estar animal vêm de encontro às necessidades apontadas por médicos veterinários para possibilitar maior autonomia ao tutor no tratamento e cuidados dos pets (ABINPET, 2016).

As dermatofitoses são um grupo de doenças comuns na clínica de pequenos animais, ocasionadas por um grupo de fungos pertencentes aos gêneros *Microsporum ssp.*, *Trichophyton ssp.* e *Epidermophyton ssp.*, todos com afinidade para tecidos queratinizados que invadem pêlos, unhas e a camada córnea da pele (CAVALCANTI et al., 2003; MULLER e KIRK'S, 2013). A dermatofitose é uma doença de importância zoonótica (MEDEIROS et al., 2009).

O tratamento desse tipo de infecção cutânea pode ser realizado utilizando xampu de cetoconazol, pois este fármaco apresenta amplo espectro de ação e baixa toxicidade (DIAS et al., 2013). O cetoconazol, pertencente à classe dos imidazóis, possui ação sistêmica e tópica, podendo ser incorporado em diversas formas farmacêuticas (STAUB et al., 2002).

Sabidamente os medicamentos manipulados sofrem algumas limitações tecnológicas inerentes ao processo de manipulação personalizada, pois existem diferenças em relação às características físico-químicas do fármaco e demais componentes da formulação, bem como nos processos de fabricação que podem gerar divergências na biodisponibilidade (SKIBA et al., 2000).

Qualquer produto, seja ele industrial ou manipulado, há uma necessidade de realizar testes preliminares de estabilidade e a avaliação da qualidade do produto antes da liberação do controle de qualidade para o consumidor final. Estes testes são realizados para garantir basicamente a sua estabilidade até o fim do seu prazo de validade, ou seja, garantir que o produto realize de forma eficaz a sua ação para com a qual foi criado (BRASIL, 2005).

Em geral, formulações de cetoconazol sofrem alterações muito rapidamente levando a formação de produtos de degradação (STAUB et al., 2002). O cetoconazol é um fármaco susceptível a sofrer processos de degradação tais como oxidação e hidrólise (STAUB et al., 2007). Devido à predisposição à instabilidade de formulações contendo cetoconazol e a necessidade de garantir a qualidade dos medicamentos, o estudo de estabilidade é de suma importância.

Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi analisar a estabilidade do xampu de cetoconazol e as possíveis alterações em sua concentração em função do tempo quando comparado a um xampu comercial.

2. METODOLOGIA

2.1. PREPARO DO XAMPU MANIPULADO

O xampu de cetoconazol manipulado a 2% (p/v) foi preparado segundo as Boas Práticas de Manipulação. Os componentes, fases, concentrações e funções estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1. Composição do xampu manipulado

Matéria-Prima	Fases	% (p/v)	Função dos Componentes
Nipagin	1	0,02	Conservante
Nipazol	1	0,02	Conservante
Plantarem 1200	1	6,0	Espessante e Estabilizador de Espuma
Plantarem 2000	1	3,0	Tensoativo e espumógeno
EDTA	2	0,2	Quelante
Lauril Éter Sulfato de Sódio	2	20,0	Tensoativo aniônico
Lauril Éter Sulfoocinato de Sódio	2	15,0	Tensoativo aniônico
Cocoaminopropilbetaína	2	3,0	Tensoativo anfótero
Água	2	50,0	Veículo
Cetoconazol	3	2,0	Antifúngico
Ácido Lático	3	0,02	Solubilizante
Propilenoglicol	3	0,02	Umectante e agente de permeação
Base Perolada	4	0,1	Perolizante
Corante Vermelho	4	0,001	Corante hidrofílico
Solução de Hidróxido de Sódio	5	0,01	Corretor de pH

Em um béquer todos os componentes da fase 1, foram levados a banho-maria até completa solubilização. Em um cálice de 250 ml foram adicionados todos os componentes da fase 2. Depois, lentamente a fase 1 foi vertida sobre a fase 2. Em um gral foram solubilizados os componentes da fase 3 e transferidos para o cálice. Depois foi adicionada a fase 4 e posteriormente com auxílio da fase 5 o pH foi corrigido para 4,5.

O xampu de cetoconazol comercial foi adquirido em uma clínica veterinária de Cascavel - PR.

2.2. ANÁLISE DE ESTABILIDADE ACELERADA

O estudo de estabilidade foi conduzido conforme o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (BRASIL, 2004) e as análises organolépticas e físico-químicas segundo o Guia de Controle de qualidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2007).

O teste de estabilidade realizado foi o de estabilidade acelerada. Esta metodologia consiste em submeter às amostras ao estresse térmico e ao ciclo gelo/degelo. Durante este período as amostras foram avaliadas quanto à sua concentração, características organolépticas e físico-químicas. As amostras foram avaliadas em embalagens de vidro neutro (BRASIL, 2004). Os xampus também foram avaliados quando mantidos à temperatura ambiente. Estas amostras foram consideradas de referência. Os testes foram realizados em duplicata com uma repetição.

2.2.1. Estresse térmico

No teste de estresse térmico, 2g de cada uma das amostras (xampu manipulado e comercial), foram colocadas em banho de água termostatizado em temperatura de 40 a 80 °C, em intervalos de 10 °C, e mantidos por 30 minutos em cada temperatura. As amostras foram avaliadas, quanto às características organolépticas (aspecto, cor e odor) e físico-químicas (valor de pH e viscosidade). O pH e viscosidade serão realizadas apenas no início do no fim do experimento (IDSON, 1993a e 1993b). Alterações na viscosidade serão observadas apenas visualmente.

2.2.2. Ciclo gelo/degelo

Foram realizados ciclos de 24 horas a 47 °C, e 24 horas a 5 °C durante 30 dias (15 ciclos). Nesse período, as amostras foram avaliadas quanto à concentração, características organolépticas e análises físico-químicas. Os resultados obtidos foram comparados às amostras mantidas na temperatura ambiente. As análises foram realizadas em duplicata com uma repetição.

2.2.3. Parâmetros avaliados no estudo de estabilidade acelerada

Para caracterização organoléptica e físico-química do xampu manipulado e do xampu comercial as amostras foram analisadas quanto ao aspecto, cor e odor. A determinação do pH foi efetuada em pHmetro (modelo PG 1800 da marca Gehaka), (BRASIL, 2007). A seguir estão descritos os procedimentos empregados para cada técnica:

- **Aspecto:** Alterações nas características 'macroscópicas' da amostra em estudo foram observadas visualmente, a fim de verificar se ocorreram modificações (BRASIL, 2007). As amostras foram classificadas em: normal, sem alteração; levemente modificada; modificada; intensamente modificada (BRASIL, 2007).
- **Cor:** Na análise visual, a cor da amostra foi comparada com a cor da amostra mantida em temperatura ambiente armazenada em frasco da mesma especificação, sob condições de luz 'branca' natural. A amostra do produto foi classificada em: normal, sem alteração; levemente modificada; modificada; intensamente modificada (BRASIL, 2007).
- **Odor:** As amostras tiveram os referidos odores comparados diretamente pelo olfato (BRASIL, 2007). As amostras foram classificadas conforme mencionado anteriormente.
- **Determinação do valor de pH:** A determinação do valor de pH foi realizada ao se inserir o eletrodo diretamente na amostra (BRASIL, 2004).

2.3. DOSEAMENTO DO CETOCONAZOL PELO MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO

O doseamento de cetoconazol dos xampus (manipulado e comercial) foi efetuado a cada seis dias (dia 1, dia 7, dia 13, dia 19, dia 25). O método realizado foi segundo Proença et al, 2007, com algumas adaptações.

2.3.1. Preparo da solução padrão

Para construir a curva de calibração foi preparada uma solução padrão de cetoconazol dissolvendo-se 20mg de cetoconazol em 50mL de metanol. A partir desta solução foram preparadas, por meio de diluição, soluções nas concentrações de 20; 40; 60; 80 µg/mL em 40% de metanol (v/v). Essas soluções foram transferidas para a cubeta e levadas para a leitura no espectrofotômetro no comprimento de onda de máxima absorção tendo como branco o metanol. As medidas de absorbância foram efetuadas em duplicata e em intervalo de 1 minuto entre cada leitura com uma repetição.

2.3.2. Preparo da amostra

Uma alíquota de 1mL de xampu com cetoconazol 2% (p/v), foi transferida para um balão volumétrico de 100mL. Essa solução foi diluída até a concentração final de 50 µg/mL em metanol e submetida à agitação mecânica à temperatura ambiente durante 30 minutos e filtrada em papel filtro. O branco foi obtido pelo mesmo processo empregando-se, no entanto, com xampu isento de cetoconazol. Os dados obtidos foram substituídos na equação da reta obtidos na curva de calibração e a concentração dos xampus foi calculada.

2.3.3. Análise no espectrofotômetro

As soluções metanólicas do xampu de cetoconazol ou do princípio ativo foram colocadas em cubetas de quartzo e os valores de absorbância foram mensurados em espectrofotômetro (Modelo UV/VIS 340 G da marca Gehaka) após exposição no comprimento de 267nm. As análises foram realizadas em duplicata com uma repetição. O mesmo procedimento foi realizado no xampu comercial.

2.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após tabulação dos dados obtidos, foram calculados a média das duplicatas com uma repetição (n=4). Os valores encontrados para as duplicatas das amostras foram verificados estatisticamente pelo teste de Tukey usando o *software* SISVAR versão 5.3. As diferenças que apresentaram níveis de probabilidade menores e iguais a 5% ($p \leq 0,05$) foram consideradas estatisticamente significativas.

3. ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1. ESTRESSE TÉRMICO

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

A partir dos resultados obtidos, observou-se que até 40 °C não houve modificação em nenhuma das amostras. Porém na temperatura de 50 °C os dois xampus (manipulado e comercial) sofreram leves alterações no aspecto ficando levemente aquosos. A 60 °C o xampu comercial sofreu leves alterações em todos os parâmetros, enquanto que o manipulado modificou o aspecto e a cor. Os xampus sofreram intensas alterações apenas quando expostos a 80 °C. O pH permaneceu praticamente inalterado em todas as temperaturas. Os resultados para o estresse térmico estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Estresse térmico

Amostra		Xampu Manipulado				
Avaliação	Temperatura (°C)	40	50	60	70	80
Aspecto	Viscoso	N	LM	M	M	IM
Cor	Rosa claro	N	LM	M	M	IM
Odor	Detergente	N	LM	LM	M	IM
pH	6,45	6,48	6,20	6,40	6,39	6,35
Amostra		Xampu Comercial				
Avaliação	Temperatura (°C)	40	50	60	70	80
Aspecto	Viscoso	N	LM	LM	M	IM
Cor	Vermelho vivo	N	N	LM	M	IM
Odor	Essência Mamãe e Bebe	N	N	LM	M	IM
pH	4,56	4,42	4,32	4,33	4,34	4,59

N - normal, sem modificação; LM - levemente modificado; M – modificado; IM - intensamente modificado.

Uma possível explicação para a mudança de cor do xampu manipulado pode estar relacionada à perda de estabilidade ou início da degradação do produto. (GINDRI, et al 2012). Além disso, o corante utilizado na manipulação do xampu foi sabidamente o alimentício, um produto que não é próprio para este fim.

Resultado semelhante foi encontrado por Cangussú, et al. (2016) que analisaram formulações de sabonete líquido contendo diferentes concentrações de digluconato de clorexidina submetidas ao teste de estresse térmico em banho-maria termostatizado, no intervalo de temperatura controlada entre 40–80 °C, com progressão de 10°C a cada 30 minutos. Também foi determinado o pH. Das três amostras analisadas, apenas uma apresentou sinal de instabilidade no estresse térmico e todas mantiveram o pH estável.

A viscosidade é outro parâmetro importante, que constantemente é relacionada com a qualidade do produto, muito embora tal relação nem sempre seja válida. Por essa razão, o comportamento reológico deve ser adequado à formulação, de modo a garantir uma fácil espalhabilidade (CASTELI et al., 2008; FERREIRA, 2008).

Algumas alterações na viscosidade podem ocorrer devido às interações entre os compostos utilizados na fabricação ou do acréscimo de alguns ativos. O cetoconazol é um exemplo de ativo que diminui a viscosidade do xampu. (STAUB et al., 2007). O tipo de tensoativo utilizado, assim como pela adição de aditivos como cloreto de sódio ou polímeros, também causam alterações na viscosidade de xampus (MIRSILI, 2002).

Os xampus de tratamento antifúngico devem apresentar uma viscosidade que permita uma boa aderência facilitando a ação antimicrobiana, todavia deve permitir um fácil escoamento da embalagem, o que não ocorre quando a viscosidade é exageradamente alta (CUNHA; SILVA; CHORILLI, 2009).

3.2. CICLO GELO/DEGELO

3.2.1. Características Organolépticas

Analisando os resultados dos testes de estabilidade, em relação às alterações de cor e odor das amostras, foi verificado que o xampu comercial praticamente não sofreu alterações em sua coloração (permaneceu vermelho), enquanto que o manipulado sofreu intensas alterações de cor (rosa claro a laranjado). Os resultados das características organolépticas podem ser observados na Tabela 3.

Tabela 3. Características organolépticas

Amostra		Xampu Manipulado												
Avaliação	Dias	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Aspecto	Viscoso	N	N	LM	M	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM
Cor	Rosa claro	N	N	LM	M	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM
Odor	Detergente	N	N	LM	M	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM
Avaliação	Dias	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Aspecto	Viscoso	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM
Cor	Rosa claro	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM
Odor	Detergente	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM
Amostra		Xampu Comercial												
Avaliação	Dias	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Aspecto	Viscoso	N	N	LM	LM	LM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM
Cor	Vermelho	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Odor	Bebe	N	N	LM	LM	LM	LM	LM	LM	LM	LM	LM	LM	LM
Avaliação	Dias	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Aspecto	Viscoso	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM	IM
Cor	Vermelho	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Odor	Bebe	LM	LM	LM	LM	LM	LM	LM	LM	LM	LM	LM	LM	LM

N - normal, sem modificação; LM - levemente modificado; M – modificado; IM - intensamente modificado.

Resultado semelhante foi encontrado por Gindri, et al. (2012) ao avaliarem a estabilidade acelerada de xampus contendo cetoconazol a 2%, armazenadas em 4 °C, 25 °C e 40 °C, cujas formulações comerciais não sofreram grandes alterações antes dos 30 dias, enquanto que os xampus manipulados sofreram graves alterações na sua coloração.

O cetoconazol é um fármaco susceptível a sofrer processos de degradação tais como oxidação e hidrólise. O processo de oxidação do cetoconazol em meio aquoso ácido promove mudança de coloração do fármaco de branco para rosa, reação que pode ocorrer em preparações farmacêuticas de uso tópico como cremes e xampus que não apresentem características físico-químicas adequadas (STAUB et al., 2007; MENDONÇA et al., 2009).

Uma possível explicação para a mudança de cor do xampu manipulado foi que a mesma pode estar relacionada à perda de estabilidade ou início da degradação do produto (GINDRI, et al 2012).

Outra possível explicação pode ser devido à falta de um agente antioxidante que se torna indispensável quando se trata de formulações contendo cetoconazol, pois o mesmo modifica a coloração do meio ao qual está incorporado (STAUB, 2005). A utilização de antioxidante em formulações contendo fármacos susceptíveis à oxidação pode retardar as alterações químicas que conduzem ao processo de degradação (AKHAVAN; LEVITT, 2008).

A importância do uso de antioxidantes em produtos contendo cetoconazol foi evidenciada por Fujiwara et al. (2009). Esses autores preparam xampus de cetoconazol contendo 0,1 % de BHT e 0,1 % de metabissulfito de sódio, e concluíram que as formulações que continham apenas o BHT como antioxidante, na concentração utilizada, apresentavam cor rosa mais rapidamente.

Duque et al., (2013) analisaram quatro formulações de cremes e cinco de xampus, com diferentes concentrações de antioxidantes e valores de pH. As

preparações foram submetidas à temperatura ambiente (25 °C) e a condições de refrigeração (8 °C) durante 90 dias. Os xampus e cremes com valores de pH entre 7,0 e 8,0 e com 0,4 % de BHT, independente de refrigeração permaneceram com coloração branca, concluindo que essas características foram adequadas para evitar a alteração de coloração das preparações, evitando a oxidação do fármaco.

Outro estudo realizado por Casteli et al. (2009) apresentaram resultados semelhantes ao avaliar a emulsões O/A contendo cetoconazol 2,0%, durante três meses, utilizando diferentes temperaturas (4°C, 37°C e 45°C), observaram que duas das três formulações adquiriram coloração rósea.

Fujiwara et al. (2009) ao avaliarem diferentes formulações de xampu de cetoconazol a 2% quanto ao aspecto visual, pH e viscosidade após o emprego de diferentes antioxidantes e solubilizantes. Observaram que o metabissulfito de sódio demonstrou ser o agente antioxidante mais adequado, pois o tempo para que a alteração da cor se iniciasse foi maior quando comparado às fórmulas contendo BHT. É importante salientar que alterações de coloração em preparações tópicas contendo cetoconazol podem evidenciar uma redução da atividade microbiana do fármaco, comprometendo o tratamento do paciente (STAUB et al., 2007).

3.2.2. Análise de pH

O valor médio de pH do xampu manipulado foi de 6,03 e do xampu comercial foi de 4,98. Sempre que as amostras (manipulado e comercial) eram colocadas na estufa aumentavam o pH e diminuía a viscosidade e sempre que armazenadas em geladeira diminuía o pH e aumentavam a viscosidade. Os valores de pH podem ser observados na tabela 4.

Tabela 4. Valores de pH

Amostra	Xampu Manipulado												
Dias	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
pH	6,4	6,4	6,1	6,5	5,	6,3	5,8	6,3	5,7	6,2	5,5	6,2	5,3
	5	5	7	3	96	9	2	3	5	7	8	0	6
Dias	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
pH	6,1	5,0	6,9	5,1	6,	5,4	6,8	5,3	6,6	5,1	6,5	5,4	6,7
	3	8	6	0	58	3	7	3	3	7	8	3	2
Amostra	Xampu Comercial												
Dias	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
pH	4,5	4,5	4,4	4,6	4,4	5,4	4,3	5,8	4,4	5,3	4,3	5,2	4,6
	6	6	2	0	4	2	7	1	0	5	8	9	5
Dias	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
pH	5,2	4,8	5,6	4,1	5,7	4,6	5,2	4,4	5,2	4,7	5,2	4,9	5,7
	6	3	9	3	4	8	4	7	1	4	9	5	5

Resultados semelhantes foram encontrados por Vieira et al. (2017) que através do teste de estabilidade acelerado avaliaram a qualidade físico-química de formulações de xampus manipulados com e sem a adição de conservantes durante 60 dias. O pH das amostras no momento da manipulação foi de 6,5 e todas as amostras apresentaram diminuição no pH, sendo que a maior alteração foi das amostras mantidas em estufa.

Segundo Cunha et al. (2009) as alterações nos valores de pH podem ocorrer em razão de impurezas, hidrólise, decomposição, erro no processo e devido ao tempo de estocagem e/ou condições inadequadas de transporte e armazenamento.

Skiba et al. (2000) ao analisar as propriedades físico-químicas de preparações farmacêuticas contendo cetoconazol para uso tópico, observou que aquelas mantidas sob refrigeração não apresentaram modificação de coloração de branco para rosa conforme evidenciado para os xampus mantidos a temperatura ambiente e verificou que o pH a partir de 7,0 exerce grande influência contra a oxidação do fármaco nas preparações de uso capilar.

Briones et al. (2004), determinaram que o pH esperado para a pele de um cão sadio varia de 5,86 a 6,45, com média de 6,16. O xampu ideal, que não apenas protagonize o processo de higiene do animal, mas que também atue como importante coadjuvante no tratamento e prevenção de diversas afecções de pele, tenha o valor do pH dentro dos parâmetros supracitados.

Outro estudo realizado por Gindri et al. (2012) ao avaliarem a estabilidade acelerada de formulações contendo cetoconazol xampu a 2%, observaram que todos os medicamentos apresentaram aumento de viscosidade quando estocados a 4°C, resultado característico de produtos mantidos a baixa temperatura.

3.3. DOSEAMENTO DO CETOCONAZOL PELO MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO

3.3.1. Curva de calibração

Para a curva de calibração os resultados obtidos no comprimento de onda de 267 nm nas diferentes concentrações de cetoconazol estão apresentados na Figura 1.

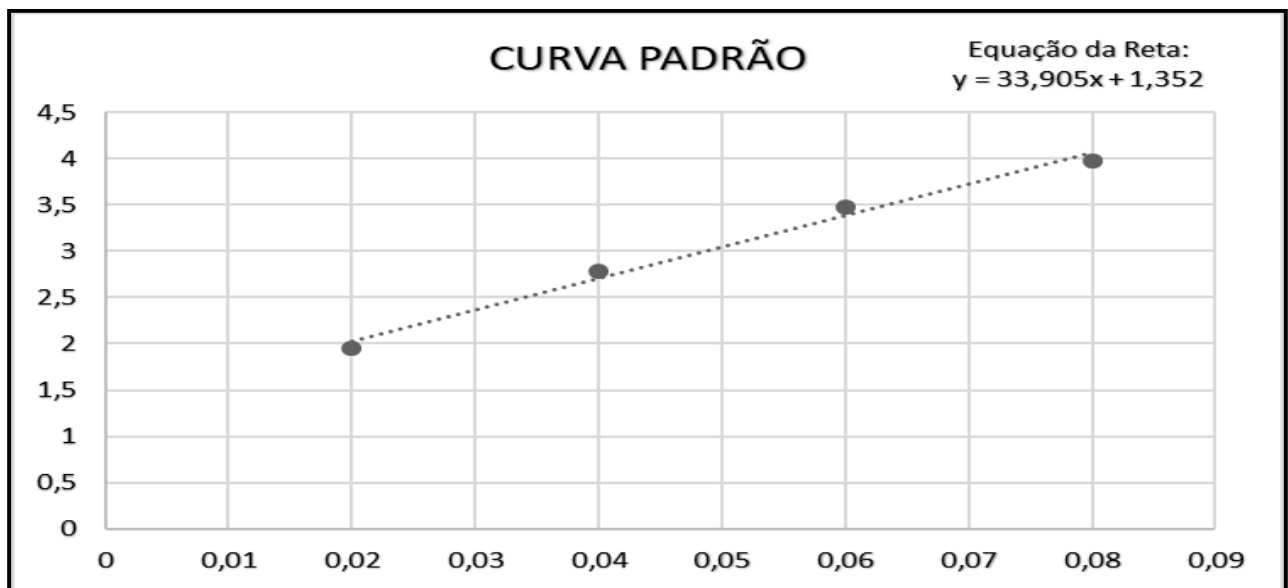


Figura 1. Curva de calibração do cetoconazol construída a partir das medidas de absorbância das soluções diluídas em 20; 40; 60; 80 μ/ml em 40% de metanol (v/v).

Com base na análise gráfica foi possível verificar a linearidade da reação e calcular um fator de conversão para os valores de absorbância de acordo com a concentração. A equação da reta obtida foi $y = 0,021x + 0,013$ ($R^2 = 0,999$), onde y é a média das absorbâncias das soluções diluídas no comprimento de onda de 267 nm.

A partir da equação da reta obtida foi possível determinar a concentração de cetoconazol, avaliada a cada seis dias, conforme estão demonstradas na tabela 5.

Tabela 5. Absorbância dos diferentes xampus (comercial e manipulado) em função do tempo.

Dias	Concentração Manipulado 1	Concentração Manipulado 2	Média	Concentração Comercial 1	Concentração Comercial 2	Média
1	1,15 g	1,3 g	1,2 g ^{bA}	2 g	2 g	2 g ^{aA}
7	0,8 g	0,8 g	0,8 g ^{bB}	1,75 g	1,7 g	1,72 g ^{aB}
13	0,7 g	0,7 g	0,7 g ^{bC}	1,2 g	1,4 g	1,3 g ^{aC}
19	0,6 g	0,7 g	0,65 g ^{bD}	1,1 g	1 g	1,05 g ^{aD}
25	0,2 g	0,3 g	0,25 g ^{bE}	0,6	0,6g	0,6 g ^{aE}

Diferenças significativas ($p < 0,05$) nos diferentes xampus (letra minúscula) e nos diferentes dias de análise (letras maiúsculas).

A partir dos resultados obtidos, foi possível observar que o tanto o xampu manipulado quanto o comercial não continham a concentração inicial de cetoconazol especificadas nos rótulos dos produtos (4g de cetoconazol) e também não mantiveram as mesmas. Para melhor visualização dos resultados da concentração dos xampus (manipulado e comercial), os mesmos foram demonstrados em porcentagem na tabela 6.

Tabela 6. Valores da concentração de cetoconazol dos xampus em porcentagem.

Amostra	Xampu Manipulado					
Dias	01	07	13		25	Total
Concentração %	30%	20%	17,5%	16,25%	6,25%	93 %
Amostra	Xampu Comercial					
Dias	01	07	13	19	25	Total
Concentração %	75%	43,12%	32,5%	25%	15%	85 %

Através dos dados apresentados na tabela 6, foi possível observar que o xampu manipulado teve perda de 93% de sua concentração, enquanto que o comercial 85%. Os medicamentos produzidos em farmácias de manipulação são destinados para o uso de curtos tratamentos, sendo que o prazo de validade deve garantir que a formulação se mantenha dentro dos limites durante todo o prazo de validade determinado (NICOLETTI; COSTA; COSME, 2009).

O baixo teor de cetoconazol obtido no primeiro dia de análise pode ser indicativo de uma baixa solubilidade da substância ativa em solução, pois o cetoconazol é praticamente insolúvel em água sendo sua solubilidade muito dependente do seu pH (STAUB, 2002).

Outro ponto a ser considerado para a baixa concentração de cetoconazol no xampu manipulado pode ser proveniente de erros na pesagem do princípio ativo. Também pode estar relacionado a falhas na balança, como por exemplo, a falta de calibração da mesma. Segundo Ferreira (2008), operações de pesagem envolvidas na manipulação requerem balanças com sensibilidade e precisão.

A exposição dos medicamentos a diversos fatores e a maneira com que são armazenados influencia diretamente em sua qualidade. Sendo assim, estes produtos se mantêm estáveis quando são tomadas as medidas corretas de armazenamento e preservação (LIMA; NUNES; BARROS, 2010).

Fatores como temperatura, luminosidade, ventilação e umidade também podem alterar a concentração de princípios ativos em formulações (BECKHAUSER, VALGAS, GALATO, 2012). Dessa forma a baixa concentração de cetoconazol no

xampu manipulado pode estar relacionada ao armazenamento inadequado da matéria-prima. Para que o medicamento exerça a ação terapêutica esperada é necessário que seja armazenado em condições e locais ideais, não afetando, portanto, sua estabilidade.

Com relação ao xampu comercial, devem-se levar em consideração as condições em que o mesmo estava exposto no local da venda. Porque a luz pode desencadear diferentes tipos de reações como redução, oxidação, hidrólise, isomerização e remoção de vários constituintes, levando a modificações físico-químicas, como coloração ou descoloração do produto, além disso, pode originar produtos tóxicos de fotodegradação (LACHMAN et. al., 2001).

A perda de estabilidade em relação à exposição à luz, foi evidenciada em um estudo realizado por Staub et al. (2007) onde através de ensaio microbiológico verificou-se uma diminuição na atividade do cetoconazol em xampu, frente ao microrganismo teste (*Candida albicans*). O que demonstrou que o produto diminui a atividade, pois os halos formados, após exposição do produto à luz, foram menores. Casteli et al. (2009) ao avaliarem a emulsões O/A contendo cetoconazol 2,0%, por meio de ensaio de estabilidade acelerada (25°C e 50°C), verificaram uma perda de 15% do cetoconazol presente nas formulações acondicionadas na estufa 6 meses após o início do ensaio.

Os resultados diferem dos encontrados por Duque et al. (2013) que ao analisarem xampus contendo cetoconazol, à temperatura ambiente (25 °C) e a condições de refrigeração (8 °C) durante 90 dias, observaram que o teor de cetoconazol se manteve na faixa de 94,29 % a 103,08 %

4. CONCLUSÃO

O xampu de cetoconazol manipulado não possui estabilidade quanto as suas características organolépticas e físico-químicas e também não mantém sua concentração em função do tempo quando comparado a um xampu comercial. Embora o xampu comercial tenha passado por testes de estabilidade antes de ser comercializado, quando submetido a condições forçadas de temperatura também não manteve suas características. Dessa forma para o desenvolvimento de formulações contendo cetococonazol novos coadjuvantes técnicos capazes de manter a estabilidade nessas condições devem ser avaliados.

5. REFERÊNCIAS

AKHAVAN, A.; LEVITT, J. Assessing retinol stability in a hydroquinone 4%/retinol 0.3% cream in the presence of antioxidants and sunscreen under simulated-use conditions: a pilot study. **Clin. Ther.** v. 30, n. 3, p. 543-7, 2008.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA ANIMAIS DE ESTIMAÇÃO (ABINPET). Disponível em < <file:///C:/Users/Usuario/Desktop/48279-95653-1-PB.pdf>> Acesso em 16.jun.2018.

BECKHAUSER GC, VALGAS C, GALATO D. Perfil do estoque domiciliar de medicamentos em residências com crianças. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**, 33(4): 583–89, 2012.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Gerência Geral de Cosméticos. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. Brasília, 2004.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos: Uma abordagem sobre os ensaios físicos e químicos**. Brasília, 2007. 130 p.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007. Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiniais para uso Humano em Farmácia e seus Anexos. **Diário Oficial da União, Brasília**, no 195, seção 1, p.29-58, 9 de out de 2007.

_____. Resolução nº 1 de 29 de Julho de 2005. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso de suas atribuições autoriza ad referendum, a publicação do Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade. **Diário Oficial da União**, 01 ago. 2005. Seção 1, Suplemento 146, p1.

BRIONES, F.; GARCÍA, M.; OMEGNA, C. **Determinación de pH normal de la piel de caninos y felinos**. In: XIII CONGRESO CHILENO DE MEDICINA VETERINARIA DA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHILE, 2004, Valdivia. Anais CCMV. Valdivia: 2004.

CANGUSSÚ, I. M; VASCONCELOS, T. Y. L; MEDEIROS, D. P. F; MESQUITA, R. J. M; MARQUES, F. V. B. S; SARAIVA, R. L. V; NASCIMENTO, A. A. Desenvolvimento de formulações contendo diferentes concentrações de digluconato de clorexidina e avaliação da estabilidade preliminar das formulações. **Revista Acta Farmacêutica Portuguesa**, vol. 4, n.2, pp. 134-140, 2015.

CASTELI, V.C.; MENDONÇA, C.C.; CAMPOS, M.A.L.; FERRARI, M.; MACHADO, S.R.P. Desenvolvimento e estudos de estabilidade preliminares de emulsões O/A contendo Cetoconazol 2,0%. **Acta Sci. Health Sci**. Maringá, v. 30, n. 2, p. 121-128, 2008.

CAVALCANTI, M. D. P; Frequência de dermatófitos e fungos saprófitas em caninos e felinos com sintomatologia sugestiva de dermatopatia micótica atendidos no Hospital Veterinário da UFRPE. **Revista clínica Veterinária**, n.56, p.24-28, 2003.

CUNHA, A.R.; SILVA, R.S.; CHORILLI, M. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de formulações de xampu anticaspa acrescidas ou não de extratos aquosos de hipérico, funcho e gengibre. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 90, n. 3, p.190-195, 2009.

DUQUE, M. D.; SOUZA, D. H.; GONÇALVES, L. M.; BERNARDO, R. S.; PINHO, J. J. R. G. Avaliação das propriedades físico-químicas de preparações farmacêuticas contendo cetoconazol para uso tópico. **Revista HU**, Juiz de Fora, v. 39, n. 3 e 4, p. xx-xx, jul./dez. 2013.

FERREIRA, A. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 3.ed. São Paulo: Pharmabooks,v.1, 2008.

FUJIWARA, G. M.; COSTA, C. K.; ZANIN, S. M.W; MIGUEL, M.D. Avaliação de diversas formulações de xampus de cetoconazol quanto ao emprego de diferentes antioxidantes e solubilizantes. **Revista Visão Acadêmica**, Curitiba, v.10, n.2, Jul. - Dez./2009.

GINDRI, A. L; GINDRI, L. L; SOUZA, L. B; SANTOS, M. R; LAPORTA, L. V. Estudo da estabilidade acelerada de formulações contendo cetoconazol xampu a 2%. **Revista Saúde (Santa Maria)**, v.38, n.1, p. 139149, 2012.

IDSON, B. Stability testing of emulsions, I. **Drug & Cosmetics Industry**. v. 151, n. 1, p. 27-30, 1993a.

_____. Stability testing of emulsions, II. **Drug & Cosmetics Industry**. v. 151, n. 2, p. 38-40, 42-43, 72, 1993b.

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

LACHMAN, L., DE LUCA, P., AKERS, M.J. **Testes de estabilidade e fundamentos de cinética química**. Teoria e prática na indústria farmacêutica. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, pp. 1277-1355.

LIMA, G.B.; NUNES, L.C.C.; BARROS, J.A.C.; Uso de medicamentos armazenados em domicílio em uma população atendida pelo Programa Saúde da Família. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2010.

MISIRLI, G. M. Formulando Detergente Lava-Louça. Rio de Janeiro, 2002. Disponível em < <http://www.misirli.eng.br/news/artigos/detergente.pdf>>. Acesso em 09/jun/2018.

NICOLETTI, M. A.; COSTA, E. P.; COSME, K. Z. **Alteração de coloração de formulações contendo hidroquinona em presença de estabilizante, como parâmetro indicativo de instabilidade em emulsões**. *Rev. Saúde*, v. 3, n. 1, p. 16-22, 2009.

PROENÇA, K.S.; OLIVEIRA, R.V.M.; GONÇALVES, M.M.; VILA, M.M.D.C. Desenvolvimento de método espectrofotométrico para análise quantitativa de cetoconazol em xampus. **Revista Brasileira Farmácias**, n. 4, p. 187-190, 2007.

SKIBA, M; SKIBA-LAHIANI, M; MARCHAIS, H; DUCLOS, R; ARNAUD, P. Stability assessment of ketoconazole in aqueous formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, n. 198, p. 1–6, 2000.

STAUB, I; ADAMS, A. I. H; BERGOLD, A. M; FRÖEHLICH, P. E. Avaliação da integridade da fórmula do xampu de cetoconazol. **Infarma**, v. 14, p 1-3, 2002.

STAUB, I; CRUZ, A. S; PINTO, T. J. A; SCHAPOVAL, E. E. S; BERGOLD, A. M. Determinação da segurança biológica do xampu de cetoconazol: teste de irritação

ocular e avaliação do potencial de citotoxicidade in vitro. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. Rio Grande do Sul, n. 2, p. 36-37, abr./jun., 2007.

MEDEIROS, F.; CREPALDI, N.; TOGNOLI, L. Dermatofitos - Revisão De Literatura. **Revista científica eletrônica de medicina veterinária** Ano VII, Número 12 – Pg. 28 – 29. Janeiro de 2009.

MULLER, E; KIRK, S. **Small animal dermatology**. San Diego,California;7 ed. Pg 87-91,2013.

VIEIRA, I. B.; MOREIRA, A. C.; FRIZZO, M. N. Análise microbiológica em formulações de xampu: o controle da qualidade em produtos com e sem conservantes. **Revista Contexto & Saúde**, Vol. 17 Número 33, 2017.