

---

---

## AVALIAÇÃO DE DIVERSAS FORMULAÇÕES DE XAMPUS DE CETOCONAZOL QUANTO AO EMPREGO DE DIFERENTES ANTIOXIDANTES E SOLUBILIZANTES

### EVALUTION OF SEVERAL FORMULATIONS OF KETOCONAZOLE SHAMPOOS FOR THE EMPLOYMENT OF DIFERENT ANTIOXIDANTS AND SOLUBILIZERS

FUJIWARA, Gislene M.<sup>1</sup>; COSTA, Camila K.<sup>2</sup>; ZANIN, Sandra M.W.<sup>2</sup>; MIGUEL, Marilis D.<sup>2</sup>

1 - Aluna do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPR

2 - Docentes do Departamento de Farmácia da UFPR REC: 05/09 AC: 06/09

e-mail: gifujiwara@ufpr.br

#### RESUMO:

Xampus são produtos para a limpeza ou fixação de substâncias nos fios de cabelo ou couro cabeludo. Especialmente nos produtos de tratamento, esta ação de limpeza pode ser acompanhada de uma ação farmacológica estimulante ou normalizadora das funções fisiológicas do bulbo capilar e das glândulas sebáceas. Os problemas dermatológicos do couro cabeludo ou cabelos considerados mais comuns são a caspa e a seborréia. Grande parte dos tratamentos comerciais disponíveis no mercado para essas duas afecções cutâneas apresenta agentes antifúngicos como o piritionato de zinco, sulfeto de selênio, ciclopirox olamina e em especial o cetoconazol, composto vastamente prescrito e manipulado em farmácias magistrais e que conhecidamente pode modificar a estabilidade dos xampus. Formulações com cetoconazol alteram a coloração do produto ao qual ele está incorporado e por este motivo a utilização de um agente antioxidante torna-se indispensável. Nesse contexto, o objetivo desse trabalho foi avaliar diferentes formulações de xampu de cetoconazol a 2% quanto ao seu aspecto visual, pH e viscosidade após o emprego de diferentes antioxidantes e solubilizantes. Das formulações testadas, as que utilizaram o dipropilenoglicol e o ácido clorídrico 1N como solubilizantes apresentaram melhor eficácia. O metabissulfito de sódio mostrou 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. Ficou demonstrado que as formulações em que o cetoconazol foi solubilizado com ácido clorídrico apresentaram maior viscosidade quando comparado a um padrão de referência.

**Palavras-chave:** cetoconazol, xampu, antioxidantes, solubilizantes

#### ABSTRACT

Shampoos are products for cleaning or fixing substances in hair or scalp. Especially in the treatment products, the cleaning action can be accompanied by a pharmacological stimulant or normalizing physiological functions of the hair bulb and sebaceous glands. The most common scalp or hair's skin problems are dandruff and seborrhea. Most commercially available treatments on the market for these two skin disorders has antifungal agents such as zinc pyrithione, selenium sulfide, ciclopirox olamine and, in particular, ketoconazole, made widely prescribed and manipulated in magistral pharmacies who knowingly can modify the stability of shampoos. Ketoconazole formulations change the product's color to which it is added. For this reason, the use of an antioxidant agent becomes indispensable. In this context, the objective of this study was to evaluate different formulations of ketoconazole shampoo 2% as its visual appearance, pH and viscosity after the use of different antioxidants and solubilizers. Of the formulations tested, those that used the dipropylene glycol and

---

hydrochloric acid 1N as solubilizers showed better efficacy. Sodium metabisulfite proved to be the most suitable antioxidant agent, because the time for the color change could start was higher when compared to formulas containing BHT. Formulations in which the ketoconazole was dissolved in hydrochloric acid showed a higher viscosity when compared to a benchmark.

**Keywords:** ketoconazole, shampoo, antioxidants, solubilizers

## 1. INTRODUÇÃO

Xampus são produtos utilizados para a limpeza ou fixação de substâncias nos fios de cabelo e/ou couro cabeludo. Especialmente nos xampus de tratamento, esta ação de limpeza pode ser acompanhada, em determinados casos, de uma ação farmacológica estimulante ou normalizadora das funções fisiológicas do bulbo capilar e das glândulas sebáceas (SCHNEIDER, 1999?; SAMPAIO, 199-).

Os xampus podem ser classificados quanto a sua aplicabilidade cosmética ou medicinal; aparência transparente, opaca ou perolada; tipo de cabelo e/ou couro cabeludo seco, oleoso ou normal; e quanto à finalidade de uso, como auxiliar na prevenção da queda, caspa, seborréia excessiva, entre outras (FERREIRA, 2008).

As características da formulação a ser desenvolvida devem corresponder à sua finalidade. Os produtos transparentes transmitem a sensação de pureza e limpeza, sendo indicado para cabelos oleosos, enquanto as fórmulas opacas e peroladas transmitem a idéia de tratamento, sendo também indicadas para cabelos secos (ANTUNES JÚNIOR, 2002).

Os aspectos que geralmente são avaliados em xampus são viscosidade, espuma, eliminação com o enxágüe, estabilidade, inocuidade, brilho, cor, odor, funcionalidade e economia. Devem ser estáveis frente às alterações de temperatura ambiental e exposição à luz solar durante seu tempo de vida (FERREIRA, 2008).

A viscosidade pode ser entendida como a resistência de um fluido frente a um fluxo, resultante da aplicação de uma força, que causa deformação temporária ou permanente da matéria. Portanto, quanto maior a viscosidade, maior a resistência ao fluxo (SINKO, 2008). Para o consumidor, normalmente a viscosidade está relacionada com a qualidade do produto, muito embora essa relação nem sempre seja verdadeira. Por este motivo, é um dos principais parâmetros analisados, pois o comportamento reológico da formulação não deve permitir que o produto escorra das mãos durante a aplicação, mas espalhe-se com facilidade no couro cabeludo (CASTELI *et al*, 2008; FERREIRA, 2008). A determinação desse parâmetro também é importante durante a fase de desenvolvimento de um produto, quando se quer caracterizar o quanto de material pode ser despejado de um frasco, ser apertado em um tubo, se espalhar na pele, etc. (CORRÊA *et al*, 2005).

Nos xampus de tratamento, especialmente os anticaspa, a viscosidade das formulações deve permitir uma aderência ao couro cabeludo a fim de que haja a ação antimicrobiana. Por essa razão, nos produtos comerciais a indicação é que o consumidor deixe o xampu agir por alguns minutos antes de enxaguar (CUNHA; SILVA & CHORILLI, 2009).

Os parâmetros de qualidade a serem verificados nos xampus incluem a análise de características organolépticas, pois mudanças de cor e odor podem indicar alterações

químicas ou contaminação microbiológica; o pH, que preferencialmente deve ficar ligeiramente ácido, entre 5,0 e 7,0 para evitar irritação ocular e cutânea; viscosidade de no mínimo 2000cps, já que a maioria dos produtos industrializados apresenta viscosidade entre 2000 e 5000cps; densidade; persistência e qualidade da espuma; e volume do produto final (FERREIRA, 2008; SAMPAIO, 1997). Outro ponto importante a ser considerado é a segurança para a pele e olhos, pois durante o processo de lavagem dos cabelos é comum o contato da formulação na região ocular. Portanto, o produto deve apresentar baixa irritabilidade, permitindo o uso diário ou ainda garantindo a segurança aos indivíduos com sensibilidade dérmica e ocular (CUNHA; SILVA & CHORILLI, 2009; FERREIRA, 2008; da LUZ, 199-).

A tabela 1 apresenta os componentes básicos para a formulação de um xampu, que são pertencentes a três grupos. O primeiro é o tensoativo primário ou base, responsável pela detergência; os tensoativos secundários ou adicionais complementam a ação do tensoativo primário e alteram as propriedades físicas como opacidade e viscosidade; por fim, o terceiro grupo corresponde aos aditivos não-tensoativos, que contribuem para a melhora das propriedades da formulação (MACHADO, 1998?; RACINE, 1997?; CONSULCOM, 1997).

**TABELA 1 - COMPONENTES BÁSICOS PARA FORMULAÇÃO DE XAMPUS**

<b>Grupos de componentes</b>	<b>Substâncias</b>	<b>Função</b>
Tensoativo primário ou base	Alquil sulfatos, alquil éter sulfatos	Detergência e espuma
Tensoativo secundário ou adicional	Surfactantes não-iônicos ou anfóteros	Estabilização da espuma, limpeza e redução da irritabilidade
Aditivos não-tensoativos	Doadores de viscosidade: alcanolamida, cloreto de sódio	Controle da viscosidade, estabilização da espuma
	Opacificantes: monoestearato de glicerila	Perolizante
	Conservantes: parabenos, fenoxietanos	Conservação
	Agente quelante: EDTA dissódico	Estabilizador de cor/perfume, aumentar eficácia dos conservantes
	Agentes suspensores e espessantes: goma xantana, carbômero, derivados da celulose	Evitar sedimentação de ingredientes insolúveis
	Acidulantes: ácido cítrico, ácido láctico	Tamponamento
	Ativos: cetoconazol, piritionato de zinco, extratos vegetais, sulfeto de selênio, ciclopirox olamina	Atividade terapêutica ou cosmética própria

FONTE: FERREIRA (2008).

Estima-se que 50% da população mundial adulta apresenta caspa e 18% dermatite seborréica, sendo estes os problemas dermatológicos considerados mais

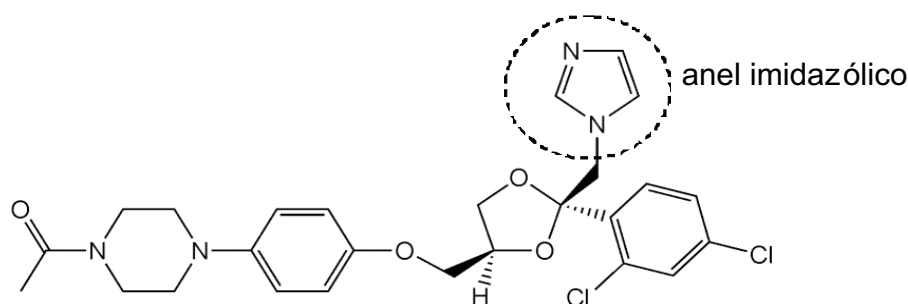
comuns do couro cabeludo e/ou cabelos (SCHWARTZ; CARDIN & DAWSON JUNIOR, 2005; FORMARIZ *et al*, 2005). Portanto, são os xampus destinados ao controle dessas afecções cutâneas os produtos de tratamento capilar prescritos com maior frequência pela dermatologia médica (FERREIRA, 2008; RACINE, 1999?).

A caspa ocorre devido ao desenvolvimento do fungo comensal *Pityrosporum ovale*, que leva à descamação excessiva, difusa e visível do couro cabeludo, podendo provocar ainda irritação e coceira local (RABITO & TRUITI, 2009). Já a dermatite seborréica possui as mesmas características, porém há um excesso de oleosidade, vermelhidão, coceira e inflamação do couro cabeludo (SCHWARTZ; CARDIN & DAWSON JUNIOR, 2005).

Grande parte dos tratamentos comerciais disponíveis no mercado para essas duas afecções apresenta agentes antifúngicos como o piritionato de zinco, sulfeto de selênio, cetoconazol e ciclopirox olamina (GRIMALT, 2007). Estudos comparativos demonstraram que o cetoconazol é mais efetivo que o piritionato de zinco, melhor tolerado que o sulfeto de selênio, e possui a mesma efetividade do ciclopirox olamina no tratamento e controle da seborréia e da caspa (RATNAVEL *et al*, 2007; PIÉRARD-FRANCHIMONT *et al*, 2002; DANBY *et al*, 1993).

O cetoconazol é um agente de ação sistêmica e tópica que desempenha um importante papel no tratamento de micoses superficiais por apresentar baixo custo e amplo espectro, incluindo fungos como *Candida*, *Cryptococcus*, *Mallassezia*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton* e *Pityrosporum ovale* (RABITO & TRUITI, 2009; BATISTUZZO, 2006). Quimicamente é definido como um derivado imidazólico, cujo efeito sobre os fungos ocorre devido à inibição do sistema citocromo, que prejudica a biossíntese do ergosterol na membrana citoplasmática, alterando sua permeabilidade e acarretando a inibição do seu crescimento. Este composto também inibe a biossíntese de triglicérides e fosfolipídeos por parte dos fungos e a atividade enzimática oxidativa e peroxidativa, o que resulta no acúmulo de peróxido de hidrogênio intracelular e contribui para deterioração das organelas e necrose celular (KOROKOLVAS, 2005). A Figura 1 representa a estrutura química do cetoconazol, com ênfase para seu anel imidazólico, responsável pela ação antifúngica quando está unido ao restante da molécula por uma ligação C-N (SILVA, 1989).

FIGURA 1 - ESTRUTURA QUÍMICA DO CETOCONAZOL



Como ocorrem com outras formulações, os xampus são formas farmacêuticas que podem ser manipuladas em farmácias magistrais mediante receituário médico. Algumas vezes, especialmente nesse tipo de formulação, as prescrições apresentam ativos que podem alterar as características finais do produto, principalmente a viscosidade. O cetoconazol, em especial, é um composto vastamente prescrito e que conhecidamente pode modificar a estabilidade do xampu, especialmente sua cor e viscosidade (STAUB *et al*, 2007).

Devido a esta particularidade, o presente trabalho se propõe a desenvolver diferentes formulações de xampu com cetoconazol para analisar quais apresentam melhor estabilidade final.

## 2. OBJETIVO

Avaliar diferentes formulações de xampu de cetoconazol a 2% quanto ao seu aspecto visual, pH e viscosidade.

## 3. MATERIAL E MÉTODOS

Os componentes empregados no preparo das formulações foram lauril éter sulfato de sódio (Alkapon CN<sup>â</sup>), dietanolamida de ácido graxo de coco (Amida 90<sup>â</sup>), cocoamidopropilbetaina (Genagen Cab<sup>â</sup>), hidroxipropilmetilcelulose (Natrosol<sup>â</sup>), metabissulfito de sódio, butilhidroxitolueno (BHT) e dipropilenoglicol, obtidos da Pharmaspecial; hidroxietilestearamida (base perolada Uniper<sup>â</sup>), ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e cetoconazol, adquiridos da DEG; metilparabeno (Nipagim<sup>â</sup>) e propilparabeno (Nipazol<sup>â</sup>), ambos da Purifarma. Para solubilização do fármaco, foram empregadas soluções de ácido clorídrico 1N, ácido láctico a 10% e 20%. Para ajuste do pH utilizou-se solução de ácido láctico 10% e hidróxido de sódio 25%.

### 3.1. Equipamentos

- Balança eletrônica digital, modelo AS-2000C, Marte
- Viscosímetro Copo Ford, Gehaka
- pHmetro digital, modelo PG 2000, Gehaka
- Banho-maria, modelo 120/3, Fanen;

### 3.2. Preparo das Formulações

Foram preparados 150g de doze formulações diferentes, de acordo com a Tabela 2.

O modo de preparo seguiu o seguinte processo: pesar o cetoconazol em béquer e solubilizar no agente solubilizante, homogeneizando com bastão de vidro; pesar os componentes das fases 1 e 2 em cálices de vidro separados, homogeneizando lentamente com bastão de vidro a cada novo componente adicionado; verter a fase 2 sobre a 1, agitando levemente com bastão; acrescentar a fase 3 e a fase 4 sobre as demais fases, procedendo da mesma forma; verificar o pH em pHmetro calibrado;

se necessário, corrigir para 5,5 usando solução de ácido láctico 10% ou hidróxido de sódio 25%.

Para os xampus com Natrosol<sup>®</sup>, houve solubilização prévia do polímero a 40°C, em banho-maria, na quantidade suficiente de água da formulação, antes de incorporá-lo ao restante da fórmula. Para a solubilização do cetoconazol em dipropilenoglicol também foi necessário aquecimento à 40°C.

**TABELA 2 – COMPOSIÇÃO DAS FORMULAÇÕES**

Matéria-prima	Concentração (%)											
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12
<b>FASE 1</b>												
Lauril éter sulfato de sódio	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35
Cocoamido propil betaina	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Base perolada	6	-	6	-	6	-	6	-	-	-	-	-
<b>FASE 2</b>												
BHT	0,1	0,1	-	-	0,1	0,1	-	-	-	0,1	-	-
Metabissulfito de sódio	-	-	0,1	0,1	-	-	0,1	0,1	0,1	-	0,1	0,1
Dietanolamina de ác.graxo de côco	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Nipagin	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Nipazol	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
<b>FASE 3</b>												
EDTA dissódico	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Natrosol <sup>®</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-
Água Purificada	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp
<b>FASE 4</b>												
Cetoconazol	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Ácido láctico 10%	-	-	-	-	-	-	qs	qs	-	-	-	-
Ácido láctico 20%	-	-	-	-	qs	qs	-	-	qs	-	-	-
Dipropilenoglicol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	qs	qs	qs
Ácido clorídrico 1N	qs	qs	qs	qs	-	-	-	-	-	-	-	-

### 3.2.2 Avaliação das Amostras

#### 3.2.2.1 Aspecto visual

O aspecto visual dos xampus foi avaliado após um, três, dez, vinte e trinta dias da preparação para observar alteração de cor, surgimento de sedimento ou precipitado e separação das fases.

#### 3.2.2.2 Determinação de pH

A determinação do pH foi realizada em pHmetro digital após 30 dias.

#### 3.2.2.3 Viscosidade

As viscosidades foram medidas em Copo Ford após um, dez, vinte e trinta dias da preparação.

Como padrão de referência de viscosidade foi utilizado o xampu comercial Cetoconazol Genérico, do fabricante Medley.

Para esta determinação, primeiramente foi necessário selecionar o orifício adequado para cada formulação, de acordo com o tempo de escoamento da amostra, adicionada experimentalmente no viscosímetro Copo Ford. De acordo com o fabricante, esse tempo deve ficar entre 20 e 100 segundos para a amostra a 25°C. Segundo Ferreira (2008), os orifícios de número 5, 6, 7 e 8 são utilizados para líquidos mais viscosos e, portanto, foram utilizados para as amostras de xampu desse trabalho. Selecionados os orifícios para cada formulação, procedeu-se a homogeneização lenta e verificou-se as temperaturas. Quando necessário, as amostras foram aquecidas em banho-maria ou resfriadas em banho de gelo até atingirem 25°C. O viscosímetro foi nivelado, ajustando os pés niveladores. O orifício foi fechado com o dedo e o Copo preenchido com a amostra até o nível mais elevado, derramando o xampu lentamente para que não surgissem bolhas. O excesso de xampu foi removido com uma placa de vidro, fazendo com que ela corresse pela boca do Copo. Retirou-se o dedo do orifício, retendo o xampu dentro do Copo. Colocou-se um béquer entre os pés do viscosímetro, removeu-se o vidro plano e um cronômetro foi acionado quando o líquido começou a escorrer. Assim que ocorreu a primeira interrupção do fluxo de escoamento, o cronômetro foi parado e anotou-se o tempo transcorrido em segundos. O ensaio foi realizado em duplicata para cada formulação, utilizando a média do tempo de escoamento para o cálculo da viscosidade. Foram utilizadas as expressões matemáticas representadas pela Figura 2 e a Tabela 3 para calcular a viscosidade absoluta em centipoises.

## FIGURA 2 - EQUAÇÕES PARA CÁLCULO DA VISCOSIDADE

<p>A) <math>V_1 = \text{Coef.A} \times T + \text{Coef.B}</math></p> <p>B) <math>V_1 \times d = V_2</math></p> <p><math>V_1</math> = viscosidade em centistokes  <math>V_2</math> = viscosidade em centipoises  <math>d</math> = densidade em <math>\text{g/cm}^3</math>  <math>T</math> = tempo em segundos</p>
---

FONTE: MANUAL GEHAKA (2005)

**TABELA 3 - COEFICIENTES PARA CÁLCULO DA VISCOSIDADE**

Orifício	Coef A	Coef B
2	0,6658	- 17,08
3	1,5765	- 11,01
4	3,8239	- 31,95
5	6,5408	- 29,48
6	12,9309	- 40,23
7	23,7929	- 64,64
8	39,6549	- 93,59

FONTE: ADAPTADO DO MANUAL GEHAKA (2005)

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 Avaliação Visual

A Tabela 4 apresenta os resultados das análises visuais das formulações. A formação de espuma e presença de bolhas de ar nos xampus no dia do seu preparo inviabilizaram a análise visual dos produtos nesse momento. Dessa forma, o primeiro dia de avaliação corresponde, de fato, ao dia seguinte da preparação dos xampus, quando não havia mais a presença destes interferentes. Essa consideração é válida para todas as demais análises. Considera-se que o produto ficou homogêneo nos campos da Tabela 4 onde não se faz referência à formação de precipitado ou separação de fases.



**TABELA 4 - RESULTADOS DA ANÁLISE VISUAL DAS FORMULAÇÕES**

<b>Formula</b>	<b>Dia 1</b>	<b>Dia 3</b>	<b>Dia 10</b>	<b>Dia 20</b>	<b>Dia 30</b>
<b>01</b>	Levemente amarelado	Levemente amarelado	Levemente rosa	Levemente rosa	Rosa
<b>02</b>	Levemente rosa	Levemente rosa	Levemente rosa	Rosa	Rosa
<b>03</b>	Branco	Levemente rosa	Levemente rosa	Levemente rosa	Levemente rosa
<b>04</b>	Levemente amarelado	Levemente amarelado	Levemente amarelado	Levemente rosa	Rosa claro
<b>05</b>	Branco	Levemente rosa	Levemente rosa	Rosa	Rosa
<b>06</b>	Levemente amarelado	Levemente rosa	Rosa	Rosa	Rosa
<b>07</b>	Branco	Branco	Branco	Branco	Rosa claro
<b>08</b>	Amarelado com precipitado	Amarelado com precipitado	Rosa com precipitado	Rosa com precipitado	Rosa com precipitado
<b>09</b>	Levemente amarelado	Levemente amarelado	Levemente amarelado	Levemente rosa	Levemente rosa
<b>10</b>	Turvo esbranquiçado	Amarelo com separação de fases	-	-	-
<b>11</b>	Turvo amarelado	Amarelo com separação de fases	-	-	-
<b>12</b>	Levemente amarelo	Levemente amarelado	Levemente rosa	Rosa	Rosa

As formulações 10 e 11, após o terceiro dia, tornaram-se instáveis pelo processo de separação de fases e, portanto, não foram consideradas para a análise visual após o décimo dia e para pH e viscosidade. As demais formulações mostraram-se homogêneas.

Quanto à formação de precipitado, a formulação 8 foi a única que no aspecto visual apresentou essa característica, indicando que, dentre os agentes solubilizantes testados, somente a solução de ácido láctico a 10% não foi eficiente. Embora a fórmula 7 também tenha utilizado este mesmo solubilizante, devido à presença da base perolada não foi possível a visualização de precipitado, pois este produto é um agente suspensor que se caracteriza por ser branco opaco. Portanto, considerando que as fórmulas 7 e 8 são idênticas quanto aos demais componentes, pode-se concluir que a base perolada mascarou a precipitação do cetoconazol. Os demais solubilizantes foram efetivos para o fármaco em questão, não havendo diferenças entre eles quanto ao aspecto final das formulações.

Não foram encontradas referências descritas sobre o uso de ácido láctico a 20% como agente solubilizante do cetoconazol. Essa solução foi testada com o intuito de verificar se em uma concentração maior que 10% a solubilização ocorreria de forma satisfatória. Embora o ácido láctico e outros hidroxíácidos em concentrações maiores

sejam freqüentemente utilizados em tratamentos dermatológicos e na cosmética (BATISTUZZO, 2006), não foram encontradas referências que permitam afirmar que nenhum efeito danoso ocorrerá ao couro cabeludo se a solução a 20% for utilizada em fórmulas capilares com cetoconazol. Sendo assim, já que outras opções de solubilizantes foram apresentadas com êxito neste trabalho, não se recomenda a aplicação de ácido láctico a 20% em xampus de tratamento com o fármaco em estudo.

Nas amostras testadas, o que se pode visualizar é que naquelas contendo BHT, a cor rosa, indicativa de oxidação do fármaco, ocorreu já a partir do primeiro dia após o preparo (fórmula 2), ou a partir terceiro dia (fórmulas 5 e 6) e décimo dia (fórmula 1). Já nas formulações com metabissulfito de sódio, somente a formulação 3 apresentou essa alteração no terceiro dia de análise. As fórmulas 4, 7, 8, 9 e 12 adquiriam coloração rósea após o décimo dia. Esse resultado indica que, para as formulações testadas nesse estudo, o metabissulfito parece ser mais eficiente que o BHT no retardo do processo de oxidação do cetoconazol. Segundo Staub *et al* (2007), fórmulas contendo cetoconazol apresentam alteração da cor muito rapidamente, gerando, após alguns dias, produto de coloração rósea. Esta modificação na cor, decorrente do processo de degradação do fármaco, implica na diminuição da atividade antifúngica, porém com a manutenção de sua biossegurança.

Neste trabalho, a utilização de base perolada nas formulações 1, 3, 5 e 7 não demonstrou oferecer vantagens em relação às fórmulas transparentes, a não ser por apresentar um apelo visual mais atrativo. Exceção se faz no caso da fórmula 7, onde o brilho perolado parece ter mascarado o cetoconazol insolúvel. A utilização de base perolada auxilia na conceituação dos produtos capilares, pois permite que o consumidor relacione a aparência do xampu à sua função. O brilho pérola também agrega valor ao produto e é utilizado para mascarar aspectos visuais não atrativos como cor, turbidez e presença de ativos insolúveis em suspensão. (FERREIRA, 2008; CONSULCOM, 1997).

#### 4.2 Determinação do pH

Os valores de pH obtidos estão dispostos na Tabela 5.

**TABELA 5 - pH DAS FORMULAÇÕES**

<b>Fórmula</b>	<b>Dia 30</b>
01	5,4
02	5,4
03	5,4
04	5,2
05	4,3
06	3,9
07	5,3
08	4,7
09	4,4
12	4,3

Segundo Ferreira (2008), o pH dos xampus deve permanecer entre 5,0 e 7,0. Neste estudo, o valor inicial foi ajustado para 5,5, compatível com o pH fisiológico e de estabilidade do cetoconazol. Nas amostras testadas, após 30 dias, as formulações 05, 06, 08, 09 e 12 apresentaram uma redução no pH para valores inferiores a 5,0.

Skiba *et al.* (2000) estudaram a estabilidade do cetoconazol em formulações aquosas e seus resultados apontam que a maior estabilidade química para as formulações testadas era evidenciada naquelas armazenadas à temperatura ambiente em faixa de pH 5,0 a 9,0. Três diferentes aspectos estão relacionados aos valores de pH: estabilidade dos componentes da formulação, eficácia e segurança do produto (BRASIL, 2004). Alterações significativas nesse parâmetro podem ser decorrentes de impurezas, hidrólise e decomposição dos componentes da fórmula (ALLEN JR, 1998). No caso de formulações capilares, deve-se considerar o fato de que o couro cabeludo quando na presença de caspa está sofrendo uma agressão física e, dessa forma, se o pH ideal não for respeitado, outros problemas, como irritabilidade acentuada, poderá causar desconforto ao paciente e a não-adesão ao tratamento (CUNHA; SILVA & CHORILLI, 2009).

#### 4.3 Viscosidade

As viscosidades das formulações foram medidas utilizando-se os orifícios do Copo Ford número 05 para as formulações 05, 06, 07, 08 e 09; número 07 para a 01, 02 e 12; e número 07 para a formulação 04 e fórmula de referência.

De acordo com Ferreira (2008), de um modo geral pode-se considerar que a densidade dos xampus líquidos encontra-se entre 1,010 e 1,020g/cm<sup>3</sup>. Baseado nessa informação, para esse trabalho considerou-se a densidade de 1g/cm<sup>3</sup>, e, portanto, os valores apresentados na Tabela 6, encontrados pela aplicação da equação A da Figura 2, já indicam o resultado em centipoises ( $V_1 = V_2$ ).

**TABELA 6 - VISCOSIDADES DAS AMOSTRAS EM CENTIPOISES**

<b>Fórmula</b>	<b>Dia 01</b>	<b>Dia 10</b>	<b>Dia 20</b>	<b>Dia 30</b>
<b>01</b>	887,07	720,53	791,90	791,90
<b>02</b>	1410,52	1315,35	1386,73	1196,38
<b>03</b>	1267,76	934,66	1077,42	1006,04
<b>04</b>	4664,99	4625,34	3475,35	3277,07
<b>05</b>	402,21	317,18	297,56	289,28
<b>06</b>	382,59	284,48	271,40	251,77
<b>07</b>	389,13	310,65	284,48	251,77
<b>08</b>	742,33	382,59	343,35	258,32
<b>09</b>	663,84	428,37	395,67	382,59
<b>12</b>	1101,00	863,28	863,28	839,49
<b>Padrão de referência</b>	3316,73			

Para avaliar a viscosidade das amostras testadas foi necessário utilizar como referência um xampu comercial de composição semelhante para permitir uma comparação mais fidedigna com os resultados encontrados. De forma geral, a Tabela 6 mostra que as viscosidades decrescem com o tempo. Diferente do que pode parecer, nem sempre os xampus perolados conferem maior viscosidade ao produto, como pode ser visto pela fórmula 4, um xampu de base transparente que apresentou o maior resultado dentre os demais e com o valor de viscosidade mais próximo do padrão de referência utilizado, mesmo após 30 dias.

Frequentemente, o pH ácido das formulações leva à instabilidade dos tensoativos que, com o decorrer do tempo, altera a viscosidade do produto final (WILKINSON & MOORE, 1990). Considerando isso, acredita-se que o motivo de terem sido obtidos xampus pouco viscosos para esse tipo de formulação seja o pH ácido das amostras. Outro fator pode ser a incorporação de ativos como o cetoconazol, pois no momento do preparo das fórmulas notou-se que, em todas as amostras, houve uma redução da consistência do produto imediatamente após sua adição.

## 5. CONCLUSÃO

Manipular produtos de uso tópico contendo cetoconazol como ativo requer, assim como em outras formulações, cuidados para evitar a perda da ação antifúngica e da estabilidade do produto durante sua vida útil.

Das formulações testadas, as que utilizaram o dipropilenoglicol e o ácido clorídrico 1N como solubilizantes apresentaram melhor eficácia. O ácido apresenta vantagens sobre o dipropilenoglicol, pois este é um componente mais oneroso, exige ligeiro aquecimento e ajuste final de pH para a total solubilização do ativo.

Como visto em outros estudos (STAUB, 2005; STAUB et al, 2007), formulações com cetoconazol modificam a coloração do produto ao qual ele está incorporado. Por este motivo, a utilização de um agente antioxidante torna-se indispensável. Para as formulações testadas neste trabalho, o metabissulfito de sódio mostrou ser mais adequado, pois o tempo para que a alteração da cor se iniciasse foi maior, indicando um retardo do processo de oxidação quando comparado às fórmulas contendo BHT.

Outro ponto que merece atenção é a viscosidade das amostras testadas. Ficou demonstrado que as formulações em que o cetoconazol foi solubilizado com ácido clorídrico apresentaram maior viscosidade, sendo a formulação 04 a que obteve melhor comportamento quando comparada com um padrão de referência comercial.

Após avaliar as diferentes formulações de xampu de cetoconazol a 2%, elegeu-se a formulação 04 como a que apresentou as melhores características com relação aos parâmetros tempo de estabilidade frente ao início da oxidação, ausência de precipitado, manutenção do pH próximo a 5,5 após 30 dias e viscosidade quando comparada a um padrão de referência.

## REFERÊNCIAS

ALLEN JR, L.V. **Art, science and technology of pharmaceutical compounding**. Washington, DC: AphA, 1998.

---

ANTUNES JÚNIOR, D. **Farmácia de Manipulação – Noções básicas**. São Paulo: Tecnopress, 2002.

BATISTUZZO, J. A. O.; ITAYA, M.; ETO, Y. **Formulário médico farmacêutico**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Guia de estabilidade de cosméticos**. 1. ed. Brasília, DF: 2004.

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.

CONSULCOM. Curso Avançado de shampoos e Condicionadores. 1997.

CORRÊA, N. M.; CAMARGO JÚNIOR, B. C.; IGNÁCIO, R. F.; LEONARDI, G. C. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v.41, n.1, p.73-78, 2005.

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.

DANBY, F. W.; MADDIN, W.S.; MARGESSON L.J.; ROSENTHAL, D. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ketoconazole 2% shampoo versus selenium sulfide 2,5% shampoo in treatment of moderate to severe dandruff. **J. A. Acad. Dermatol.**, v. 29, n. 6, p. 1008-1012, 1993.

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

FORMARIZ, T.P.; SPERA, L.J.; URBAN, M.C.C. & GREMIÃO, M.P.D. Dermatite seborréica: causas, diagnóstico e tratamento. **Infarma**, v.16, n. 13-14, p.77-80, 2005.

GEHAKA, Manual do viscosímetro Copo Ford, 2005.

GRIMALT, R. A practical guide to scalp disorders. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, v. 12, p. 10-14, 2007.

KOROKOLVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

da LUZ, M. M. S. Curso Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos e Fitoterápicos. Promoção L.C.Q.Pq. – Laboratório e Assessoria Técnica com apoio da ASPAFAR e Conselho Regional de Farmácia do Paraná. [199-].

MACHADO, F.A.V. et al. In: FUGITA, C.L. et al. Org. Curso Módulo I de Desenvolvimento de Produtos e Técnicas de Manipulação Farmacêutica e Cosmecêutica. Promoção da Associação dos Farmacêuticos de Londrina e Conselho Regional de Farmácia. 209 p. [1998?].

PIÉRARD-FRANCHIMONT C.; GOFFIN, V.; DECROIX, J.; PIÉRARD, G.E. A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrheic dermatitis. **Skin Pharmacol Appl Skin Physiol**, v.15, n. 6, p. 434-441, 2002.

RABITO, M. F. & TRUITI, M.C.T. Antifúngicos de uso tópico no tratamento de micoses cutâneas e caspa. **Acta Scientiarum Health Sciences** (Maringá), v. 31, n. 2, p. 107-111, 2009.

RACINE - Atualização Técnica em Farmácia. Curso 13 – Ativos Cosmecêuticos de Utilização em Dermatologia: Controladores de Oleosidade da Pele e Cabelos. p. 20-22. [1999?].

RACINE – Qualificação e Assessoria. Montagem e Habilitação Técnica em Farmácia com Manipulação. Curso Farmacotécnica aplicada à Manipulação Magistral: Shampoos Dermatológicos – Shampoo com Cetoconazol. p. 42-46. [1997?].

RATNAVEL, R. C.; SQUIRE, R. A. & BOORMAN, G. C. Clinical efficacies of shampoos containing ciclopirox olamine (1,5%) and ketoconazole (2,0%) in the treatment of seborrheic dermatitis. **J. Dermatolog Treat.**, v. 18, n. 2, p. 88-96, 2007.

SAMPAIO, A. C. Shampoos e Condicionadores, Parâmetros Físico-Químicos, Parâmetros de Aplicabilidade, Principais Problemas. Ministrado no Curso Manipulação Farmacêutica, Problemas e Soluções. Promoção Consulcom – Consultoria de Cosméticos. p. 12-14, [199-].

SAMPAIO, A. C. Curso Avançado de Cosmetologia. Módulo 3: Shampoos e Condicionadores. Promoção Consulcom – Consultoria de Cosméticos. 65 p. 1997.

SCHNEIDER, L. Consultoria Técnica. Curso Extensivo de Cosmetologia. Módulo IV: Produtos Capilares. 39 p. [1999?].

SCHWARTZ, J.R; CARDIN, C.W. & DAWSIN JR, T.L. Dandruff and seborrheic dermatitis. In: Baran, R. & Maibach, H.I. **Textbook of cosmetic dermatology**. 3. ed. Abingdon: Taylor & Francis, 2005. p. 259 – 272.

---

SILVA, P. **Farmacologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1989.

SINKO, P.J. **Martin: físico- farmácia e ciências farmacêuticas**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008, 810p.

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

STAUB, I. **Avaliação da fotoestabilidade do cetoconazol e determinação da atividade antifúngica e da segurança biológica in vivo e in vitro do xampu de cetoconazol**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

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, v. 43, n. 2, p. 301-307, 2007.

WILKINSON, J.B & MOORE, R.J. **Cosmetologia de Harry**. Madrid: Diaz de Santos, 1990.