

MICROEMULSÃO DE CETOCONAZOL PARA INCORPORAÇÃO EM XAMPU KETOCONAZOLE MICROEMULSION FOR INCORPORATION IN SHAMPOO

Maria da Glória Batista de Azevedo¹; Juliana de Souza Alencar Falcão²

¹ Unidade Acadêmica de Saúde. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Campina Grande/PB – Brasil
gloria.farmacia@hotmail.com

² Unidade Acadêmica de Saúde. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Campina Grande/PB – Brasil
alencarfalcaojuliana@hotmail.com

Resumo

*As micoses superficiais podem manifestar-se em várias regiões do corpo, inclusive no couro cabeludo, onde a caspa e dermatite seborréica, relacionadas ao fungo *Malassezia furfur*, estão entre as mais prevalentes. O xampu de cetoconazol é o tratamento de escolha para combater tais infecções. Os avanços da tecnologia farmacêutica têm produzido inovadores sistemas carreadores de fármacos, visando incrementos na solubilidade, liberação e/ou distribuição de princípios ativos, dentre eles, as microemulsões. Neste contexto, o objetivo do trabalho foi formular uma microemulsão de cetoconazol para incorporação em xampu. Para preparo dos sistemas microemulsionados e construção do diagrama de fases, utilizaram-se diferentes proporções da mistura tensoativo/cotensoativo Polietilenoglicol 400/Etanol, óleo de soja como fase oleosa e água destilada como fase aquosa. A microemulsão referida constituiu-se de 4% de cetoconazol, 90% de mistura tensoativa, 4% de óleo de soja e 6% de água destilada, mostrando uma eficiência de solubilização do princípio ativo de 40 mg/mL. Formulações de xampu base, xampu com cetoconazol e xampu microemulsionado com cetoconazol foram manipuladas e avaliadas quanto as características organolépticas, pH e viscosidade, apresentando resultados satisfatórios quanto a estes parâmetros. A determinação do teor do ativo nos xampus foi realizada por espectrofotometria UV-Vis. Verificou-se um teor de cetoconazol de 95% m/v no xampu microemulsionado, enquanto o xampu com cetoconazol convencional apresentou um percentual de ativo de 63% m/v. Os sistemas microemulsionados mostraram-se, portanto, eficazes na solubilização do princípio ativo cetoconazol.*

Palavras-chave: microemulsão; cetoconazol; caspa; tecnologia farmacêutica.

Abstract

*Superficial fungal infections may manifest themselves in various regions of the body, including the scalp, where the dandruff and the seborrheic dermatitis, related to the fungus *Malassezia furfur*, are among the most prevalent. The ketoconazole shampoo is the treatment of choice to combat such infections. Advances in pharmaceutical technology have produced innovative carrier system drugs, aiming increases in solubility, release and/or distribution of active ingredients, among them the microemulsion. In this context, the objective was to formulate a ketoconazole microemulsion for incorporation in shampoo. For preparation of microemulsion systems and construction of the phase diagram, used different mixing ratios surfactant/cosurfactant Polyethyleneglycol 400/Ethanol, soybean oil as the oil phase and distilled water as the aqueous phase. The microemulsion that was composed of 4% of ketoconazole, 90% surfactant mixture, 4% soybean oil and 6% distilled water, showing solubilization efficiency of the active ingredient 40 mg/mL. Formulations basis shampoo, shampoo with ketoconazole and ketoconazole microemulsion shampoo, were manipulated and evaluated for sensory characteristics, pH and viscosity, with satisfactory results on these parameters. The determination of the active content in shampoos, it was performed by UV-Vis spectrophotometry. It was verified 95% m/v of the ketoconazole in microemulsion shampoo, while the conventional shampoo with ketoconazole presented a percentage of 63% m/v active. The microemulsion systems were, therefore, effective in solubilization the ketoconazole active.*

Key-words: microemulsion; ketoconazole; dandruff; pharmaceutical technology.

1. Introdução

As infecções micóticas que ocorrem nos humanos incidem de formas diversas, apresentando-se como micoses superficiais e de fácil tratamento até micoses sistêmicas, disseminadas no organismo, as quais podem tornar-se potencialmente fatais (PONS JUNIOR, 2011). Superficialmente, os fungos atacam as mais diversas regiões do corpo humano incluindo cabelos, pele e unhas. No couro cabeludo, a dermatite seborreica e a caspa são as principais manifestações atribuídas aos fungos, de maneira especial aos do gênero *Malassezia*, tendo maior prevalência a espécie *Malassezia furfur*. O uso de antifúngicos se faz necessário para controle das infecções superficiais e sistêmicas.

O cetoconazol é um antifúngico da classe dos imidazólicos. Possui como mecanismo de ação a inibição da biossíntese do ergosterol, um importante componente para formação da membrana celular fúngica, apresentando, portanto, atividade fungicida (PONS JUNIOR, 2011). O cetoconazol tem demonstrado efetividade contra pneumonia fúngica, infecções de pele e mucosas, septicemias, profilaxia de micoses em pacientes imunodeprimidos, dermatite seborreica e outras infecções abdominais (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Tem ação elevada contra leveduras, em infecções tópicas ou sistêmicas, mas também pode ter ação contra dermatófitos (FONSECA; PRISTA, 2005; MARTINDALE, 2011). O cetoconazol é utilizado no tratamento de infecções fúngicas superficiais e na foliculite por *Malassezia* resistentes ao fluconazol, terbinafina ou itraconazol ou em pacientes intolerantes a estes antifúngicos; no tratamento da pitiríase, dermatite seborreica e caspa (FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, 2010).

As formas de uso tópico do cetoconazol como xampus, loções capilares ou cremes são largamente empregados na prática clínica. É comumente veiculado em xampus ou loções capilares nas concentrações de 1 e 2% m/v, sendo, a concentração de 2% m/v a mais efetiva para o tratamento da caspa e dermatite seborreica (MARTINDALE, 2011). O tratamento tópico com cetoconazol exige aplicação regular deste produto sobre a pele, para evitar as recidivas da doença (FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, 2010).

As formas farmacêuticas tidas como convencionais, nem sempre satisfazem os requisitos de biodisponibilidade podendo não exercer o efeito farmacológico desejado, além de possibilitar o aparecimento de efeitos tóxicos (DAMASCENO, 2010). Neste contexto, os avanços da tecnologia farmacêutica têm produzido inovadores sistemas carreadores de fármacos visando incrementos na solubilização, liberação e/ou distribuição de princípios ativos, bem como, elevar a seletividade e efetividade do fármaco e proporcionar um perfil de liberação mais uniforme e controlado do ativo (DAMASCENO et al, 2011). Esses sistemas carreadores vêm ganhando cada vez mais destaque.

As Microemulsões são sistemas carreadores de alta estabilidade, baixa viscosidade, de formação espontânea, límpidas, com grande poder de solubilização. Tais atributos tornam as microemulsões sistemas extremamente mutáveis e de interesse, sobretudo, na área farmacêutica e cosmética. O interesse na aplicação das microemulsões como veículos de preparações farmacêuticas se deve à capacidade desses sistemas de solubilizar substâncias hidrofílicas e lipofílicas ao mesmo tempo, e, também, de melhorar a solubilidade e estabilidade de fármacos. As Microemulsões (ME) são definidas como dispersões de água e óleo estabilizadas por um emulsionante e por um co-emulsionante. São sistemas transparentes, termodinamicamente estáveis e isotropicamente translúcidos de dois líquidos imiscíveis apresentando tamanho de partículas menor que 1,0 μm (DAMASCENO et al., 2011; FIGUEIREDO et al, 2013; OLIVEIRA, 2014).

O desenvolvimento de sistemas microemulsionados exige a construção de diagramas de fases pseudoternários para identificar as várias regiões geradas, assim como aquela que representa a melhor combinação dos componentes da fórmula em suas respectivas quantidades e que produz o sistema de maior estabilidade (SILVA et al, 2009a).

Alguns princípios ativos apresentam problemas de solubilidade e/ou estabilidade, especialmente em meio aquoso, dificultando sua incorporação em formas farmacêuticas que utilizam água como veículo. O cetoconazol é uma substância ativa largamente utilizada para preparo de xampus anticaspa, porém é praticamente insolúvel em água. Sua solubilidade depende fortemente do pH, pois é uma base com capacidade aceptora de 8 elétrons (SPOSITO, 2008).

De tal modo, a solubilização deste fármaco em sistemas microemulsionados pode configurar-se como uma promissora alternativa para resolver os problemas farmacotécnicos do princípio ativo, podendo, adicionalmente, melhorar sua estabilidade e eficácia terapêutica. Deste

modo, o objetivo do trabalho foi formular uma microemulsão de cetoconazol para incorporação em xampu.

2. Metodologia

2.1 Construção do diagrama de fases pseudoternário

O diagrama de fases pseudoternário foi construído partindo-se de misturas compostas por 20 a 80% de mistura tensoativa (MT) Polietilenoglicol 400 (Tensoativo T)/Etanol (Cotensoativo C) (C/T = 0,30; 0,235:0,765). A essa mistura adicionou-se óleo de soja como fase oleosa (FO) em concentrações decrescentes de 80 a 20%, preparando-se amostras de 3,0 gramas. Cada amostra obtida foi titulada com água destilada como fase aquosa (FA), registrando volumes de 2 a 70%. Após cada titulação a amostra foi homogeneizada em agitador vortex e centrifugada a 3500 rpm durante cinco minutos, tempo suficiente para ocorrer separação de fases ou formação do sistema homogêneo (SILVA et al, 2009a).

Os pontos da titulação referiram-se às modificações verificadas no sistema, tais como: separação de fases, sistema transparente líquido, sistema transparente gel, sistema opaco, etc. Esses pontos foram calculados a partir das novas proporções entre os componentes da ME depois da titulação conforme visualizado na Tabela 1.

Tabela 1 - Proporção dos constituintes para construção do diagrama de fases.

Fase Oleosa (%)	Tensoativo/Cotensoativo (%)	Fase Aquosa (%)
3	27	70
3	77	20
4	36	60
5	45	50
5	80	15
9	51	40
12	58	30
10	80	10
20	75	5
25	55	20
25	45	30
40	48	12
50	30	20
50	40	10
60	32	8
70	25	5
80	18	2

Fonte: Dados da pesquisa (2015).

Determinadas as regiões no diagrama de fases, foi escolhido um ponto para preparo da microemulsão e incorporado 40 mg/mL (4% m/v) de cetoconazol para solubilização.

2.2 Preparo do xampu base e xampu com cetoconazol 2% m/v.

Os xampus foram formulados de acordo com o Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2012), seguindo algumas modificações.

Para o preparo utilizou-se os componentes descritos na Tabela 2.

Tabela 2- Composição do xampu base e xampu base com cetoconazol 2% m/v.

MATÉRIAS-PRIMAS	FUNÇÃO	% (P/V)
Lauril Éter sulfato de Sódio (LESS)	Tensoativo aniônico	30
Dietanolamida de Ácido Graxo de Coco	Sobreengordurante	6
Cocoamidopropilbetaína	Tensoativo anfótero	5
Base perolada	Perolizante	1
EDTA	Sequestrante	0,15
Metilparabeno	Conservante	0,1
Metabissulfito de sódio	Antioxidante	0,1
Ácido Cítrico	Corretor de pH	3
Cetoconazol	Ativo	2
Corante vermelho	Corante hidrofílico	qs
Essência	Aromatizante	qs
Trietanolamina	Corretor de pH	5
Sepigel®	Espessante	qs
Água destilada	Veículo	qsp 100 mL

Fonte: Dados da pesquisa (2015).

O modo de preparo seguiu conforme o procedimento operacional: pesagem do cetoconazol; pesagem do EDTA, metabissulfito e metilparabeno. Em um cálice foram adicionados lauril éter sulfato de sódio (LESS), o anfótero betaínico, a dietanolamina, a base perolada e metade da água, homogeneizando lentamente com bastão de vidro a cada novo componente acrescentado. O metilparabeno anteriormente pesado foi solubilizado em água sob aquecimento e acrescentado ao cálice, seguido do metabissulfito e EDTA também previamente solubilizados. Adicionou-se o cetoconazol e o restante da água. Verificou-se o pH, o qual foi corrigido para 5,5 com trietanolamina. O acerto da viscosidade deu-se com Sepigel®. O xampu base foi formulado com a mesma composição e modo de preparo, excluindo-se a adição de cetoconazol.

2.3 Preparo do xampu microemulsionado com cetoconazol 2% m/v

Para preparo do xampu microemulsionado incorporou-se 50 mL de microemulsão contendo 4% m/v de cetoconazol no xampu base qsp 100 mL sob agitação constante, utilizando algumas gotas de Sepigel® para ajuste da viscosidade, obtendo-se um xampu microemulsionado com cetoconazol 2% m/v.

2.4 Caracterização organoléptica e físico-química dos xampus

Para caracterização organoléptica e físico-química do xampu base, xampu base com cetoconazol 2% m/v e xampu microemulsionado de cetoconazol 2% m/v as amostras foram observadas visualmente quanto à cor, homogeneidade e odor 24 horas após o preparo das formulações; a determinação do pH foi efetuada em pHmetro Phtek modelo PHS-3B, calibrado com soluções tampão pH 4,0 e 7,0, inserindo o eletrodo diretamente nas formulações (BRASIL, 2008); as viscosidades foram determinadas utilizando-se um viscosímetro Rotativo Analógico Quimis, modelo Q-860A21, no qual foi selecionado, experimentalmente, o spindle nº 4 na velocidade de 30 rpm. A seguir, mergulhou-se o spindle diagonalmente na amostra com temperatura estabilizada ($25 \pm 2^\circ\text{C}$), isenta de bolhas, até a marca (sulco) da haste do spindle, e nivelou-se o aparelho. Verificada a ausência de bolhas junto ao spindle, procede-se à leitura da viscosidade, de acordo com o procedimento operacional do aparelho (BRASIL, 2008). Todas as análises foram realizadas em triplicata.

2.5 Doseamento do cetoconazol nos xampus

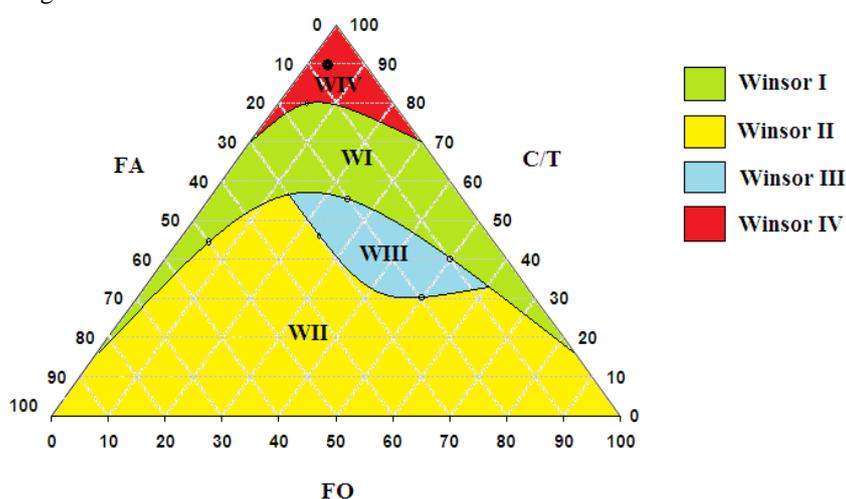
Para realizar o doseamento do cetoconazol nas formulações de xampu (xampu base, xampu com cetoconazol 2% m/v, xampu microemulsionado de cetoconazol 2% m/v) utilizou-se a metodologia descrita por Proença et al (2007). Retirou-se alíquotas de 10 mL das formulações com cetoconazol 2% m/v (equivalente a 200 mg de cetoconazol), as quais receberam 70 mL de metanol e foram submetidas à agitação mecânica à temperatura ambiente durante 30 minutos, sendo em seguida transferidas para balão volumétrico de 100 mL completando-se o volume com metanol para posterior filtragem em papel, resultando em um concentração de 2 mg/mL de cetoconazol. A solução-padrão foi obtida substituindo-se as formulações por exatamente 200 mg de cetoconazol. O branco foi obtido pelo mesmo processo de extração empregando-se, no entanto, formulação isenta de cetoconazol (xampu base). As soluções metanólicas obtidas foram colocadas em cubetas de quartzo e os valores de absorbância detectados em espectrofotômetro no comprimento de onda de 266 nm. As análises foram realizadas em triplicata.

3. Resultados e discussão

3.1 Construção do diagrama de fases pseudoternário

Foi construído um diagrama de fases (figura 1) a partir de uma série de combinações da mistura de PEG 400 (T)/Etanol (C) com óleo de soja (FO), cujos pontos experimentais obtidos através das titulações da FA refletiram as regiões de separação de fases e estabeleceram as regiões de domínio das MEs.

Figura 1 - Diagrama de fase pseudoternário para o sistema Etanol/PEG 400 ($C/T = 0,30; 0,235:0,765$), óleo de soja e água destilada.



Fonte: Autoria própria (2015).

No diagrama apresentado observa-se um predomínio das regiões de Winsor I, II e III. Ocorreu a formação de ME em uma pequena região do diagrama com proporção de FO de no máximo 10% e de FA inferior a 20%. As ME só se formaram com elevadas proporções de MT acima de 80%, sendo a razão $C/T = 0,30$ a que favoreceu esta formação. Proporções maiores de FO e menores de mistura tensoativa (MT) predisuseram a formação de sistemas multifásicos. Segundo Barros Neto (1996), o aumento da cadeia hidrofóbica da fase oleosa promove a diminuição da região de microemulsão, devido às interações entre a molécula do óleo e a cadeia do tensoativo, afetando a curvatura da interface óleo-água. O óleo de soja por apresentar uma cadeia longa de 18 átomos de carbono certamente contribuiu para a ocorrência deste fenômeno.

Para o preparo da microemulsão empregada neste trabalho utilizou-se as seguintes proporções dos componentes: 90% de MT ($C/T = 0,30; 0,235:0,765$), 4% de fase oleosa e 6% de fase aquosa, a qual apresentou limpidez, transparência e isotropia.

Observa-se que a região utilizada é rica em MT e contém pouca fase aquosa e oleosa. A estrutura que melhor representa essa região consiste de uma fase contínua onde a mistura de tensoativo/cotensoativo, óleo e água encontram-se em fase lamelar, na qual o tensoativo e o cotensoativo organizam-se na interface contínua óleo/água, separando ambas as fases (OLIVEIRA et al., 2004).

3.2 Preparo do xampu microemulsionado

Após a solubilização de 40 mg/mL (4% m/v) de cetoconazol na microemulsão, 50 mL desta foi adicionada à 50 mL de xampu base, resultando em 100 mL de xampu microemulsionado com concentração final de 2% m/v de cetoconazol.

Devido a sua elevada capacidade de solubilização, as microemulsões, são importantes alternativas para incorporação de grandes quantidades de fármacos (NAZAR; KHAN; SHAH, 2009). Nemen e Lemos-Senna (2011) utilizaram ME para incorporar o Resveratrol, que apresenta solubilidade aquosa de unicamente 0,03 mg/mL sendo que a concentração final na ME foi cerca de 28 vezes maior que a solubilidade aquosa do mesmo. Nazar, Khan e Shah (2009) empregaram ME para aumentar a solubilidade de uma droga altamente hidrofóbica, o Piroxicam, conseguindo solubilizar altas concentrações do fármaco.

3.3 Caracterização organoléptica e físico-química dos xampus

Todas as formulações desenvolvidas mostraram-se homogêneas 24 horas após o preparo, não apresentando separação de fases nem formação de precipitados. A cor e o odor mantiveram-se inalterados. Mudanças de cor e odor podem ser indicativas de alterações químicas ou contaminação microbiológica (ALMEIDA et al, 2014). Os valores de pH e viscosidade podem ser observados na tabela 3.

Tabela 3 - Valores de pH e viscosidade das amostras de xampu pesquisadas.

AMOSTRAS DE XAMPU	pH ± DP	VISCOSIDADE (cP) ± DP
Xampu base	5,56 ± 0,06	3100 ± 100
Xampu com cetoconazol 2% m/v	5,69 ± 0,14	1150 ± 25
Xampu microemulsionado de cetoconazol 2% m/v	5,53 ± 0,05	887 ± 17

Fonte: Dados da pesquisa (2015).

Quando em boas condições, o pH do couro cabeludo está entre 4 e 5. A utilização de tipos específicos de xampu pode ocasionar alterações nestes valores, promovendo modificações na

estrutura do cabelo; logo, o pH deve ser avaliado para evitar irritação ocular/cutânea e comprometimento da estrutura capilar, bem como, para detectar possíveis alterações em função do tempo, assegurando que o valor esteja compatível com os componentes da formulação e com o local de aplicação, devendo ficar em torno de 5,0 à 7,0 (GINDRI et al, 2012; ALMEIDA et al, 2014).

Formulações de xampu contendo suspensões de nanocápsulas e nanopartículas de cetoconazol e com o fármaco livre, preparadas por Pons Junior (2011) apresentaram faixa de pH semelhante a encontrada neste trabalho, 5,2 – 5,9. Fujiwara et al. (2009), prepararam xampus de cetoconazol com ajuste de pH para 5,5, o mesmo ocorrendo com o xampu preparado por Staub et al. (2007).

Ainda com relação à importância do pH em formulações contendo cetoconazol, Skiba et al. (2000) estudaram a estabilidade do cetoconazol em formulações aquosas e os resultados assinalaram uma maior estabilidade química para as formulações armazenadas à temperatura ambiente em faixa de pH 5,0 a 9,0. Também é relevante ressaltar que um xampu levemente ácido melhora a ação antimicótica do cetoconazol, servindo ainda como proteção ao couro cabeludo (PONS JUNIOR, 2011).

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 no couro cabeludo, sem escorrer das mãos durante a aplicação (CASTELI et al., 2008; FERREIRA, 2008).

Outro fator importante na alteração da viscosidade pode ser a incorporação de ativos como o cetoconazol, pois no momento do preparo da fórmula contendo o fármaco livre notou-se que houve uma redução da consistência do produto imediatamente após sua adição, fato que pode ser observado quando se compara o xampu base com o xampu acrescido de cetoconazol (tabela 3). No caso específico do xampu microemulsionado, a alta concentração de etanol presente na microemulsão proporciona uma diminuição considerável da viscosidade, o qual necessita de uma quantidade suficiente de espessante para ajustar a viscosidade em torno da ideal.

Corroborando estas observações, Pons Junior (2011) ao desenvolver seus xampus de cetoconazol, obteve baixas viscosidades, em torno de 295 e 784 cP. Fujiwara et al. (2009) alcançaram viscosidades abaixo de 1400 cP na maioria das formulações de xampu de cetoconazol que desenvolveram.

Os xampus de tratamento, em especial os anticaspa, devem apresentar uma viscosidade que permita uma boa aderência ao couro cabeludo facilitando a ação antimicrobiana, todavia deve permitir um fácil escoamento da embalagem, o que não ocorre quando a viscosidade é

exageradamente alta. Para melhorar o desempenho do xampu é necessário que o consumidor deixe o produto agir por alguns minutos antes de enxaguar (CUNHA; SILVA; CHORILLI, 2009).

3.4 Doseamento do cetoconazol nos xampus

Após o doseamento do fármaco verificou-se uma concentração de $19 \text{ mg/mL} \pm 2,6 \text{ mg/mL}$ de cetoconazol no xampu microemulsionado, o que corresponde a um teor de 95% m/v. O xampu de cetoconazol convencional apresentou $12,7 \text{ mg/mL} \pm 1,5 \text{ mg/mL}$ de ativo, teor de 63% m/v. Partindo do princípio de que o cetoconazol não é solubilizado suficientemente nos xampus convencionais, a eficácia anticaspa destes produtos pode ser prejudicada, relacionando-se ao aumento na frequência das recidivas que exige um uso quase que contínuo deste tipo de xampu para combatê-la.

Vários estudos encontrados na literatura revelam que as ME conseguem solubilizar e incorporar grandes quantidades de diversos fármacos. Em estudo realizado por Franzini (2006) utilizando ME e subemulsões para incorporação de Anfotericina B encontrou-se uma taxa do fármaco de 90,8%. Sposito (2008) conseguiu um teor de 95% de cetoconazol em nanoemulsões, resultado idêntico ao encontrado nesta pesquisa. Silva et al. (2009b) obtiveram um teor de Diclofenaco de Dietilamônio de 101%, mostrando uma completa incorporação do fármaco numa ME em forma de gel. Nemen e Lemos-Senna (2011) obtiveram em torno de 80% de Resveratrol em ME.

4. Conclusão

A solubilização do cetoconazol em sistema microemulsionado mostrou-se válida, pois a formulação selecionada apresentou uma excelente eficiência na solubilização do fármaco com solubilidade máxima de 40 mg/mL de cetoconazol na ME. A microemulsão desenvolvida contendo 90% de mistura tensoativa, 4% de fase oleosa e 6% de fase aquosa apresentou também uma vantagem adicional no que concerne a compatibilidade com o xampu base, sendo possível obter um xampu microemulsionado contendo cetoconazol a uma concentração de 20 mg/mL e com parâmetros físico-químicos e organolépticos compatíveis com a forma farmacêutica proposta.

O xampu microemulsionado apresentou teor de ativo de 95% m/v, enquanto o xampu convencional apresentou teor de 63% m/v, o que permite inferir que a eficácia anticaspa do xampu microemulsionado será maior em virtude da alta solubilização do cetoconazol nesta formulação. Desta forma, o xampu microemulsionado mostra-se como uma promissora forma farmacêutica para

este princípio ativo, por proporcionar sua adequada solubilização e conseqüentemente melhorar sua atividade terapêutica frente a *Malassezia furfur*.

Referências

ALMEIDA, M. A. A. L. S.; AZEVEDO, M. G. B.; FALCÃO, J. S. A. Avaliação da estabilidade preliminar do extrato aquoso de Neem (*Azadirachta indica*) em xampu. Educação, Ciência e Saúde, v.1, n.1, Julho/Dezembro, 2014.

BARROS NETO, E. T. Extração de cobre utilizando microemulsões: otimização e modelagem. 1996. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos/**Uma Abordagem sobre os Ensaio Físicos e Químicos. 2ª edição, revista – Brasília: ANVISA, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 2. ed. Brasília: Anvisa, 2012.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica** de Goodman & Gilman. 12 ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2012.

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.

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.

DAMASCENO, B.P.G.L. **Sistema microemulsionado como carreador lipídico para fármacos insolúveis**. 2010. 130 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde). Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal.

DAMASCENO, B.P.G.L.; SILVA, J.A.; OLIVEIRA, E.E.; SILVEIRA, W.L.L.; ARAÚJO, I.B.; OLIVEIRA, A.G.; EGITO, E.S.T. Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 2, n. 1, p. 9-18, 2011.

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

FIGUEIREDO, K. A.; MENDES, R. M. B.; CARVALHO, A. L. M.; FREITAS, R. M. Microemulsões como sistemas de liberação de fármacos para a via transdérmica: uma prospecção tecnológica. **Revista GEINTEC**, v. 3, n. 4, p. 36-46, 2013.

FONSECA, A.; PRISTA, N.L. **Manual de terapêutica dermatológica e Cosmetologia**. 2. ed. São Paulo: Roca Ltda., 2005.

FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL: Rename 2010. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

FRANZINI, C.M. **Estudo de microemulsões e subemulsões contendo Anfotericina B para administração oral**. 2006. 146 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara.

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. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.10, n.2, 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%. **Saúde (Santa Maria)**, v.38, n.1, p. 139-149, 2012.

MARTINDALE: the complete drug reference. SWEETMAN, S. C. (editor). 37. ed. London: Pharmaceutical Press, 2011.

NAZAR, M.F.; KHAN, A.M.; SHAH, S.S. Microemulsion System with Improved Loading of Piroxicam: A Study of Microstructure. **AAPS Pharm Sci Tech.**, v. 10, n. 4, 2009.

NEMEN, D.; LEMOS-SENNA, E. Preparação e caracterização de suspensões coloidais de nanocarreadores lipídicos contendo resveratrol destinados à administração cutânea. **Química Nova**, v. 34, n. 3, 408-413, 2011.

OLIVEIRA, A.G.; SCARPA, M.V.; CORREA, M.A.; CERA, L.F.R.; FORMARIZ, T.P. Microemulsões: estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármacos. **Química Nova**, São Paulo, v.27, n. 1, p.131-138, 2004.

OLIVEIRA, D.X. **Estudo da formação de micelas e microemulsões contendo nifedipina: influência das fases na estrutura dos sistemas**. 2014. 92 f. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão.

PONS JÚNIOR, F.R. **Suspensões e formulações tópicas contendo nanocápsulas e micropartículas de cetoconazol: avaliação da estabilidade e atividade antimicrobiana**. 2011. 100 f. Dissertação (Mestrado em Nanociências). Centro Universitário Franciscano, Santa Maria.

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. **Rev. Bras. Farm.**, v. 88, n. 4, p. 187-190, 2007.

Recebido: 12/04/2016

Aprovado: 10/02/2018

MICROEMULSÃO DE CETOCONAZOL PARA INCORPORAÇÃO EM XAMPU KETOCONAZOLE MICROEMULSION FOR INCORPORATION IN SHAMPOO

Maria da Glória Batista de Azevedo¹; Juliana de Souza Alencar Falcão²

¹ Unidade Acadêmica de Saúde. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Campina Grande/PB – Brasil
gloria.farmacia@hotmail.com

² Unidade Acadêmica de Saúde. Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Campina Grande/PB – Brasil
alencarfalcaojuliana@hotmail.com

Resumo

*As micoses superficiais podem manifestar-se em várias regiões do corpo, inclusive no couro cabeludo, onde a caspa e dermatite seborréica, relacionadas ao fungo *Malassezia furfur*, estão entre as mais prevalentes. O xampu de cetoconazol é o tratamento de escolha para combater tais infecções. Os avanços da tecnologia farmacêutica têm produzido inovadores sistemas carreadores de fármacos, visando incrementos na solubilidade, liberação e/ou distribuição de princípios ativos, dentre eles, as microemulsões. Neste contexto, o objetivo do trabalho foi formular uma microemulsão de cetoconazol para incorporação em xampu. Para preparo dos sistemas microemulsionados e construção do diagrama de fases, utilizaram-se diferentes proporções da mistura tensoativo/cotensoativo Polietilenoglicol 400/Etanol, óleo de soja como fase oleosa e água destilada como fase aquosa. A microemulsão referida constituiu-se de 4% de cetoconazol, 90% de mistura tensoativa, 4% de óleo de soja e 6% de água destilada, mostrando uma eficiência de solubilização do princípio ativo de 40 mg/mL. Formulações de xampu base, xampu com cetoconazol e xampu microemulsionado com cetoconazol foram manipuladas e avaliadas quanto as características organolépticas, pH e viscosidade, apresentando resultados satisfatórios quanto a estes parâmetros. A determinação do teor do ativo nos xampus foi realizada por espectrofotometria UV-Vis. Verificou-se um teor de cetoconazol de 95% m/v no xampu microemulsionado, enquanto o xampu com cetoconazol convencional apresentou um percentual de ativo de 63% m/v. Os sistemas microemulsionados mostraram-se, portanto, eficazes na solubilização do princípio ativo cetoconazol.*

Palavras-chave: microemulsão; cetoconazol; caspa; tecnologia farmacêutica.

SILVA, J. A.; DAMASCENO, B. P. G. L.; BORBA, V. F. C.; EGITO, E. S. T.; SANTANA, D. P.

Uso de diagramas de fase pseudoternários como ferramenta de obtenção de nanoemulsões transdérmicas. **Rev. Bras. Farm.**, v. 90, n. 3, p. 245-249, 2009a.

SILVA, J.A.; SANTANA, D.P.; BEDOR, D.G.C.; BORBA, V.F.C.; LIRA, A.A.M.; EGITO, E.S.T. Estudo de liberação e permeação *in vitro* do diclofenaco de dietilamônio em microemulsão gel-like. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p. 1389-1393, 2009b.

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

SPÓSITO, P.A. **Nanocápsulas e Nanoemulsões contendo antifúngicos**: desenvolvimento farmacotécnico, caracterização e avaliação biológica em modelo de candidíase sistêmica. 2008. 176 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto.

STAUB, I.; CRUZ, Á.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, abr./jun.2007.

Recebido: 12/04/2016

Aprovado: 10/02/2018