
COMPATIBILIDADE FÍSICA DE EMBALAGEM UTILIZADA PARA CREME DE UREIA

PHYSICAL COMPATIBILITY OF PACKAGE USED FOR UREA CREAM

PINTO¹, Juliana Rodrigues; OLIVEIRA¹, Nathalia Moretti de; TESCAROLLO², Iara Lúcia

¹Graduadas do Curso de Farmácia da Universidade São Francisco, Campinas; ²Professora do Curso de Farmácia da Universidade São Francisco, Campinas, Membro do Grupo de Pesquisa em Meio Ambiente e Sustentabilidade (USF).

iara.dias@usf.edu.br

RESUMO. A embalagem para produtos farmacêuticos e cosméticos tem como principais características apresentar, proteger, identificar, facilitar o uso e conservar as formulações. Os estudos de estabilidade do produto armazenado em sua embalagem primária têm a finalidade de prever o seu comportamento em todo o sistema logístico, incluindo manuseio e transporte. Este trabalho teve como objetivo desenvolver um creme de ureia e a seguir submeter a amostra aos testes de estabilidade preliminar, compatibilidade com a embalagem em condições drásticas de armazenamento, transporte e distribuição. O estudo demonstrou que a embalagem escolhida apresentou boa compatibilidade física com seu conteúdo preservando de alterações susceptíveis às condições em que amostra foi submetida.

Palavras-chave: Tecnologia Farmacêutica, cremes, embalagem.

ABSTRACT. The packaging for pharmaceutical and cosmetic products has as its main purposes to present, protect, identify, facilitate use and preserve the formulations. Stability studies of the product stored in its primary packaging are intended to predict its behavior throughout the logistics system, including handling and transportation. This work aimed to develop a urea cream and then subject the sample to preliminary stability testing, compatibility with packaging under drastic storage, transport and distribution under different conditions. The study demonstrated that the chosen packaging demonstrated good physical compatibility with its contents preserving of alterations susceptible to the conditions in which the sample was submitted.

Keywords: Pharmaceutical Technology, Creams, Packaging.

INTRODUÇÃO

A embalagem nasceu da necessidade do homem de conter e transportar insumos. Evoluiu com o avanço da sociedade, tornando-se cada vez mais importante e inerente à sua vida. Complementando seu papel original, a embalagem atualmente contribui na conservação e prolongamento da vida útil dos produtos, reduzindo perdas e proporcionando maior segurança. As embalagens, além de fazerem parte do cotidiano, também fazem parte de um mundo complexo no qual a tecnologia, a pesquisa e a ciência trabalham intensamente para evitar o desperdício e maximizar o sucesso dos produtos (ABRE, 2012).

A embalagem para produtos farmacêuticos tem sido descrita como uma maneira econômica de prover apresentação, proteção, identificação e conveniência para o produto até o momento de sua utilização ou administração (FERREIRA; BRANDÃO, 2011).

O termo embalagem é abrangente para os mais diversos campos, sob o ponto de vista farmacêutico, cobre todos os componentes, incluindo a embalagem primária ou imediata a qual

envolve aqueles materiais que entram em contato direto com o produto e a embalagem secundária empregada para proteger a embalagem primária no transporte, armazenamento, distribuição e dispensação. Algumas vezes pode incluir ainda componentes terciários que traduzem a forma como os medicamentos são transportados e armazenados bem como o uso de componentes auxiliares que facilitam a administração do medicamento (DEAN *et al.*, 2000; FERREIRA; BRANDÃO, 2011).

A função primordial da embalagem é de proteção do produto frente às condições ambientais adversas como umidade, contaminação microbiana, oxigênio e luz solar e aos riscos físicos, dentre eles, choque, impacto, compressão, vibração e perfuração, durante armazenamento e transporte. Seu propósito é de manter a conservação do produto durante o período de utilização (FERREIRA; BRANDÃO, 2011). Alguns outros requisitos para a definição da embalagem adequada são: facilidade de manipulação pelo consumidor; garantia de inviolabilidade até o momento do consumo, evitando adulteração ou utilização inadequada; transparência quando possível, para facilitar a percepção do produto, menor custo, fácil eliminação e reciclagem. Do ponto de vista do processo produtivo, a padronização de materiais e formatos é um aspecto fundamental que reduz custos e aumenta a produtividade (RODRIGUES; FERRAZ, 2007).

A escolha da embalagem para medicamentos constitui argumento constante de estudos já que inúmeros são os fatores que podem interferir na escolha do material mais adequado para determinada formulação (RODRIGUES; FERRAZ, 2007). Existem vários tipos de materiais disponíveis para o acondicionamento primário tendo se destacado os vidros; plásticos do tipo polietileno, polipropileno (PP), poliestireno (PS), cloreto de polivinila (PVC), policarbonatos, polietileno tereftalato (PET) e polietilenoglicol tereftalato (PETG); elastômeros, metal, papel e laminados (FERREIRA; BRANDÃO, 2011).

Hoje, o impacto ambiental que as embalagens causam é também um ponto importante na hora de desenvolver e produzir estes materiais. Em grande parte das avaliações de Análise do Ciclo de Vida (ACV) de produtos, a embalagem é vista como um fator relevante. Muitas empresas têm lançado estratégias para redução do impacto ambiental com a adoção do uso de embalagem refil ou emprego de materiais reciclados ou recicláveis melhorando consideravelmente a ACV (JORGE, 2007).

No que diz respeito às embalagens para formas farmacêuticas cremosas, estas evoluíram muito em resposta aos avanços tecnológicos das formulações. Os aspectos intrínsecos do conteúdo a ser embalado são determinantes em um projeto de desenvolvimento de embalagem. Deve-se observar, entre outros, a viscosidade e o comportamento reológico, antes de se decidir por um pote ou frasco, ou entre o frasco e a bisnaga. Observar as características físico-químicas do produto é muito importante, uma vez que elas estão relacionadas com possíveis interações da fórmula com o material de embalagem ((FERREIRA; BRANDÃO, 2011).

Os estudos de estabilidade do produto armazenado em sua embalagem primária têm a finalidade de prever o seu comportamento em todo o sistema logístico, incluindo manuseio e transporte. As condições a que os produtos são submetidos durante o transporte podem afetar a estabilidade das formulações, ocorrendo em alguns casos separação de fases em emulsões, diminuição da viscosidade de géis ou compactação de suspensões, entre outras. Um fator agravante desse efeito é a temperatura elevada observada durante o transporte. O conjunto formado por produto e embalagem é o primeiro aspecto percebido pelo consumidor, logo, a embalagem agrega valor ao produto proporcionando proteção e aceitação (ANVISA, 2004).

Variáveis relacionadas à formulação, ao processo de fabricação, ao material de acondicionamento, as condições ambientais e de transporte podem influenciar na estabilidade do produto. Especificamente o teste de transporte e distribuição tem a finalidade de prever o

comportamento do produto em todo o sistema logístico. Segundo a ANVISA (2004), um programa para teste de transporte deve estabelecido em dois momentos. No primeiro, para determinar a capacidade da embalagem resistir às condições de estresse normalmente encontradas no manuseio e no transporte, essa etapa é aplicada na fase de desenvolvimento de uma nova embalagem ou de um novo material de acondicionamento. No segundo momento, o teste é aplicado para avaliar a estabilidade desse conjunto frente às diferentes condições reais de uso, transporte e estocagem. No que diz respeito à compatibilidade com o material de acondicionamento, deve-se ainda considerar a integridade da embalagem e da formulação, avaliando-se o peso, a vedação e a funcionalidade (ANVISA, 2004; ANVISA 2007).

Os cremes são constituídos por uma fase aquosa e uma fase oleosa que se misturam por intermédio de um agente emulsificante. Trata-se de uma forma farmacêutica muito utilizada em farmácia magistral e possui boa aceitação entre os consumidores (FERREIRA; BRANDÃO, 2011). No Brasil é comum a formulação de cremes à base de ureia em farmácias de manipulação (MONTAGNER; CORRÊA, 2004) como também na forma de especialidade farmacêutica disponibilizada em drogarias. O produto está inscrito no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira com a indicação de uso como queratolítico em psoríase, ictiose e hiperqueratoses, como hidratante em xerodermias. Também é usado como queratoplástico em fissuras plantares. As concentrações indicadas variam de 5 a 10% (BRASIL, 2010; BRASIL, 2012). O Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira também estabelece critérios para embalagem e conservação do produto sendo sugerido o emprego de potes ou bisnagas de polipropileno (PP) ou potes de polietileno tereftalato (PET), armazenados ao abrigo da luz e temperatura não superior a 25 °C.

A embalagem e o produto não devem ser considerados como entidades separadas, no caso da conservação de creme à base de ureia não há relatos de estudos da compatibilidade física entre a embalagem e seu conteúdo. Assim sendo, o objetivo do presente trabalho constituiu-se no desenvolvimento de um creme de ureia a 5%, e a seguir, no estabelecimento de um protocolo para avaliação da compatibilidade física entre o produto e material de acondicionamento durante estudo de estabilidade e transporte à longa distância.

METODOLOGIA

Formulação teste

O desenvolvimento da formulação-teste abrangeu a elaboração um lote de 3.500g de creme de ureia a 5%. Foram empregadas as matérias primas de grau farmacêutico descritas a seguir: álcool cetosteárilico sulfatado (Lanete[®] N); óleo mineral; butilhidroxitolueno; propilparabeno (Nipazol[®]); glicerina; propilenoglicol; metilparabeno (Nipagim[®]); ureia, ácido láctico 85% e água destilada. A composição qualitativa e quantitativa (% p/p) da formulação-teste está descrita na Tabela 1. A amostra foi produzida seguindo a farmacotécnica para preparação de cremes (FERREIRA; BRANDÃO, 2011). As quantidades de cada componente foram expressas em termos de porcentagem (p/p) empregando-se o sistema métrico decimal (ANVISA, 2015).

Preparo do creme de ureia a 5%

O creme (Tabela 1) foi preparado aquecendo-se separadamente a fase oleosa e a fase aquosa até atingirem 70°C. A fase aquosa foi vertida sobre a fase oleosa e agitada constantemente até o resfriamento. A ureia foi triturada, dissolvida em igual proporção de água

e a seguir, foi incorporada ao creme. O pH foi corrigido pela adição de ácido láctico. O lote produzido foi previamente avaliado em relação as características macroscópicas, propriedades organolépticas adequadas como aspecto, cor e odor, segundo critérios do formulador (FERREIRA e BRANDÃO, 2011). O creme foi acondicionado e rotulado adequadamente.

Tabela 1. Composição e concentrações dos componentes da formulação-teste.

Fase	COMPONENTES	(%)	Função
A: Oleosa	Álcool cetosteárico sulfatado	19,0	Emulsificante aniônico
	Óleo mineral	5,0	Emoliente
	Butilhidroxianizol	0,1	Antioxidante
	Propilparabeno	0,1	Conservante
B: Aquosa	Glicerina	3,0	Umectante
	Propilenoglicol	2,0	Umectante
	Metilparabeno	0,2	Conservante
	Água destilada qsp	100,0 %	Veículo
C: Ativo	Ureia	5,0	Hidratante
	Ácido láctico 85% qsp	pH 5,5-6,5	Corretivo e pH

Qsp: quantidade suficiente para.

Embalagem primária

A amostra foi acondicionada em embalagem primária do tipo bisnaga de Polietileno de Baixa Densidade (PEBD), opaca, com dimensões de 35mm de diâmetro 117mm de altura e batoque com orifício de 5mm de abertura. A Figura 1 ilustra o modelo da bisnaga desenvolvida.



Figura 1. Embalagem primária do tipo bisnaga de Polietileno de Baixa Densidade (PEBD) com dimensões de 35mm de diâmetro 117mm de altura escolhida para acondicionamento do creme de ureia a 5%.

Embalagem Secundária

Após acondicionamento da amostra em sua embalagem primária, o conjunto foi transferido para cartucho de papel cartão Ecopack® 320g/cm² com dimensões de 47mm x 35mm x 117mm (comprimento x largura x altura). A Figura 2 ilustra o modelo do cartucho desenvolvido.



Figura 2. Embalagem secundária constituída de cartucho de papel cartão Ecopack®, utilizada para acondicionamento da embalagem primária contendo amostra em estudo.

Análises efetuadas

As amostras foram submetidas ao estudo preliminar de estabilidade adaptados a partir do Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (ANVISA, 2004), Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos (ANVISA, 2007) e protocolo para ensaios físico-químicos recomendados para cosméticos (MOUSSAVOU; DUTRA, 2012). Unidades de um mesmo lote foram acondicionadas e armazenadas em temperatura ambiente ($25^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$) ao abrigo da luz e sob exposição indireta à luz natural, em câmara de estabilidade ($40^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$) e geladeira ($5^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$) por 28 dias, com intervalos de amostragem entre esse período. Foram determinados aspecto, cor, odor, avaliação tátil, pH, viscosidade, homogeneidade por centrifugação, vedação da embalagem por perda de massa e teste de compatibilidade.

Determinação do Aspecto

A determinação do aspecto foi realizada transferindo-se 2,0 gramas da amostra para placa de Petri, após prévia homogeneização, observou-se seu aspecto, homogeneidade, brilho, maciez, presença de bolhas de ar. O aspecto geral do produto foi classificado segundo os seguintes critérios: normal, sem alteração (SA); levemente separado (LS); levemente precipitado ou levemente turvo (LP); separado, precipitado ou turvo (SP) (BRASIL, 2007; MOUSSAVOU; DUTRA, 2012).

Odor

A determinação do odor foi realizada transferindo-se 2,0 gramas da amostra para placa de Petri, após prévia homogeneização, comparou-se com a amostra referência. O odor foi classificado segundo os seguintes critérios: normal, sem alteração (SA); levemente modificado (LM); modificado (MO); intensamente modificado (IM) (BRASIL, 2007; MOUSSAVOU; DUTRA, 2012).

Cor

A determinação da cor foi realizada transferindo-se 2,0 gramas da amostra para placa de Petri, após prévia homogeneização, comparou-se a cor com a amostra referência. A cor foi classificada segundo os seguintes critérios: normal, sem alteração (SA); levemente modificada (LM); modificada (MO); intensamente modificada (IM) (BRASIL, 2007; MOUSSAVOU; DUTRA, 2012).

Determinação da Sensação Tátil

O teste foi realizado aplicando-se cerca de 2,0 g do produto no dorso da mão, depois desta ter sido lavada e seca. Avaliaram-se os resultados das características sensoriais de acordo com a escala: demasiadamente duro e desagradável (DD); demasiadamente liso e desagradável (LD); duro, porém aceitável (DA); liso; porém aceitável (LA); pouco agradável (PA); agradável (AA); muito agradável (MA); pegajoso (PJ); áspero (AP).

Determinação do pH

A determinação do pH foi realizada utilizando-se potenciômetro acoplado a eletrodo de vidro sensível ao pH. Pesou-se 5,0 gramas da amostra diluindo-se em 50 mL de água destilada. Colocou-se o eletrodo previamente calibrado dentro da solução, medindo-se o pH logo em seguida. O teste foi realizado em triplicata calculando-se a média e o desvio-padrão (BRASIL, 2007; MOUSSAVOU; DUTRA, 2012).

Teste de homogeneidade por centrifugação

O teste foi realizado centrifugando-se 5,0 g da amostra a 3000 rpm por 30 minutos sob temperatura ambiente, utilizando-se centrífuga. Em seguida avaliou-se visualmente a homogeneidade, o nível de afloramento, sedimentação ou separação de fases. Após o teste o produto foi classificado segundo os seguintes critérios: normal, sem alteração (AS); levemente separado, precipitado ou turvo (LS); separado (SE), totalmente separado, precipitado ou turvo (TS) (BRASIL, 2007; MOUSSAVOU; DUTRA, 2012).

Viscosidade

Para a avaliação da viscosidade foram utilizados 200g de creme de ureia 5% submetidos ao viscosímetro rotativo, Modelo Q-860M21 - Quimis[®] e Rotor (*spindle*) número 3 e velocidade de 6 rpm. Realizou-se a medida da viscosidade a uma temperatura de 25°C.

Teste de compatibilidade com material de embalagem

Para o teste de compatibilidade foram empregadas 20 unidades de embalagens primárias do tipo bisnaga, contendo 30g de creme de ureia 5%. As amostras foram submetidas em diferentes condições de estresse sendo: estufa de cultura bacteriológica modelo 216 da Fabbe-Primar sob temperatura de $40^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$; câmara fria modelo 412D da marca Nova Ética em temperatura de $5\pm 2^{\circ}\text{C}$; bancada para exposição de luz solar de 72cm de largura e 3,7 metros de comprimento, com faixa de 100% de exposição a luz em temperatura ambiente; compartimento escuro em temperatura ambiente ($25^{\circ}\pm 5^{\circ}\text{C}$). Para determinação a capacidade de vedação, as amostras foram pesadas antes do início do teste e a cada sete dias por um período de 28 dias. Para a determinação a massa foi empregada balança modelo PB3002-F de marca Mettler Toledo. Em cada análise foram observados os seguintes aspectos:

- Análise visual: tem por objetivo verificar se ocorreram alterações na cor, transparência e brilho; se houve vazamento, amassamento, permeação, deformação, rachaduras, rupturas, ressecamento, aparecimento de cristais, gotículas de óleo ou água.
- Avaliação da perda de massa: tem por objetivo verificar se houve perda de massa decorrente da interação com a embalagem por vedação, por porosidade de material ou por migração.
- Avaliação da funcionalidade da embalagem: tem por objetivo verificar se houve alterações nos mecanismos de aplicação, abertura, fechamento, vedação, interferência e acionamento (ANVISA, 2004).

Teste de Transporte e distribuição

Para o teste de transporte foram empregadas 2.500g de creme de ureia 5% distribuídos em 50 unidades de bisnagas contendo 50g da amostra, estas foram acondicionadas em cartuchos e caixas de papelão para transporte. Colocaram-se as caixas de papelão sob *pallets*, em um caminhão baú, que percorreu uma rota crítica de 3.000 Km. Após o transporte, as embalagens primárias e secundárias foram analisadas em relação aos possíveis danos como atrito, decalque, amassamento ou rasgo, a fim de avaliar as condições em que as mesmas chegaram ao seu destino final. A formulação também foi avaliada quanto aos seus aspectos gerais como cor, odor e aparência e viscosidade, para verificar se a embalagem ofereceu a proteção necessária para o produto. Também foi realizado três tipos de análises: observação visual do *pallet* fechado, análise da movimentação dos produtos durante o transporte e análise visual externa das amostras. A empresa transportadora optou por não ser identificada neste estudo (ANVISA, 2004).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A embalagem primária é um item tão importante quanto o próprio produto já que deve garantir a manutenção das propriedades organolépticas, físico-químicas, a estabilidade, e a integridade física, química e microbiológica de seu conteúdo (FERREIRA; BRANDÃO, 2011).

No setor farmacêutico e cosmético as embalagens mais utilizadas são potes, frascos e bisnagas (FERREIRA; BRANDÃO, 2011). Os potes são muito utilizados em produtos com apelo de tratamento, sobretudo os direcionados para o público feminino. Os produtos para serem envasados neste tipo de embalagem necessitam apresentar viscosidade acima de 15.000 centipoise e é importante considerar que o escoamento deve ser pequeno, caso contrário,

ocorrerão perdas durante o uso, causadas por uma fluidez elevada do produto. Os frascos são os mais populares, atualmente existem também as frasnagas, um quase híbrido de frasco com bisnaga onde a tampa da decoração fica para baixo. Esse *design* facilita o uso, sobretudo, de

cremes condicionadores, que por exigência do público estão, a cada dia, mais viscosos. As bisnagas são muito utilizadas para produtos mais viscosos, pois facilitam a aplicação do produto e são mais fáceis de serem transportadas (JORGE, 2007).

Segundo a ANVISA (2004) a estabilidade do produto e sua compatibilidade com o material de acondicionamento são conceitos distintos, separados e complementares, que devem ser avaliados antes da comercialização do produto. Neste teste, são testadas diversas alternativas de materiais de acondicionamento para determinar a mais adequada para o produto. Os estudos de estabilidade também têm a finalidade de prever o comportamento do produto em todo o sistema logístico, incluindo manuseio e transporte.

Segundo do Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (ANVISA, 2004) o teste de transporte e distribuição é classificado em ensaio real e ensaio simulado. No ensaio real as amostras são submetidas a condições reais de meios de transporte e no ensaio simulado as amostras são sujeitas a condições e equipamentos que simulem diferentes meios de transporte e suas variáveis.

Neste estudo, foi desenvolvido um creme de ureia a 5% que é amplamente comercializado e difundido em farmácias de manipulação e drogarias. As amostras foram submetidas ao estudo de estabilidade preliminar, teste de compatibilidade com o material de acondicionamento e teste de transporte e distribuição. Não foram encontrados estudos semelhantes na literatura especializada, assim, os ensaios foram conduzidos de acordo com a diretrizes preconizadas por órgãos regulamentadores (ANVISA, 2004). Os testes de estabilidade tiveram como objetivo a obtenção de dados sobre as características organolépticas e físico-químicas da amostra.

Conforme destacado por Isaac *et al.* (2012) o estudo de estabilidade fornece informações que indicam o grau de estabilidade relativa de um produto nas variadas condições a que possa estar sujeito desde sua fabricação até o término de sua validade. Empregam condições drásticas capazes de estressar os produtos interferindo na estabilidade dos mesmos, sendo os mais empregados o teste de centrifugação e variações na temperatura, chamados ensaios preliminares. Estes auxiliam na previsão de um problema em potencial relacionado com a fórmula guiando o formulador no desenvolvimento de produtos e triagem das formulações. Os resultados obtidos podem ser visualizados na Tabela 2.

A viscosidade é uma variável que caracteriza reologicamente um sistema. A avaliação desse parâmetro ajuda a determinar se um produto apresenta a consistência ou fluidez apropriada e pode indicar se a estabilidade é adequada, ou seja, fornece informações do comportamento do produto ao longo do tempo, além de contribuir com a escolha do tipo de embalagem (ANVISA, 2004). O creme de ureia a 5% apresentou viscosidade de 110.300 centipoise, logo necessita de uma embalagem que facilite seu escoamento e aplicação, por isso optou-se por desenvolver uma embalagem primária no formato de bisnaga. Outro ponto de atenção para bisnagas é o diâmetro do orifício de saída do produto, que varia conforme viscosidade da formulação. Neste caso, o orifício de 5mm de diâmetro foi considerado favorável para a faixa de viscosidade apresentada pela amostra, permitindo a expulsão do creme sob leve pressão.

Bisnagas necessitam de uma embalagem secundária, pois mesmo quando transportada em caixas de transporte com divisão em colmeias, o produto pode apresentar danos, impossibilitando sua comercialização. Foi utilizado um cartucho de papel cartão, com dimensões apropriadas, com a função de acondicionar, proteger e realizar a propaganda do produto. Este material é muito recomendado para embalagens dos segmentos cosméticos, higiene pessoal, e mercado promocional, que não exigem muita rigidez. Foi escolhido um cartucho com miolo e o verso formados em sua maioria, por materiais reciclados (pré e pós-

consumo) o que evidencia um forte apelo ecológico. A capa formada por celulose branqueada e revestida com duplo revestimento, oferecendo uma boa superfície e brilho para facilitar a impressão em *off-set*.

Tabela 2. Resultados globais obtidos na avaliação das características do creme de ureia a 5% em sua embalagem original.

Temperatura/ Tempo	Ambiente (escuro)					Estufa					Geladeira					Luz natural indireta				
	(25° ± 5°C)					(40° ± 2°C)					(5° ± 2°C)					(25° ± 5°C)				
	0	7	14	21	28	0	7	14	21	28	0	7	14	21	28	0	7	14	21	28
Aspecto	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cor	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Odor	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Avaliação tátil	LA	LA	LA	LA	LA	LA	LA	LA	LA	LA	LA	LA	LA	LA	LA	LA	LA	LA	LA	LA
pH	6,2	5,9	5,8	5,8	5,7	5,5	5,5	5,5	5,5	5,4	5,5	5,4	5,3	5,4	5,5	5,5	5,5	6,2	5,4	5,5
Perda e massa (%)	0,04	0,15	0,07	0,08	0,00	0,61	0,55	0,87	0,83	0,83	0,16	0,08	0,20	0,11	0,04	0,23	0,31	0,23	0,23	0,23
Centrifugação	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Legenda: **Aspecto:** Normal, homogêneo e sem alterações (N); Levemente separado (L); Separado (S). **Odor:** Normal, sem alteração (N); Levemente modificado (L); Modificado (M); Intensamente modificado (I). **Cor:** Normal, sem alteração (N); Levemente modificado (L); Modificado (M); Intensamente modificado (I). **Separação de fases por centrifugação:** (-) não houve separação de fases, (+) houve separação de fases. **Avaliação tátil:** (DD) Duro e desagradável; (LD) Liso e desagradável; (DA) Duro agradável; (LA) Liso agradável; (PA) Pegajoso agradável; (PD) Pegajoso desagradável; (AA) Áspero agradável; (AD) Áspero desagradável; (SA) Seco agradável; (SD) Seco desagradável; (AA) Aveludado agradável; (AD) Aveludado desagradável.

O teste de compatibilidade foi realizado com o objetivo de comprovar o comportamento entre fórmula e sua embalagem, ou seja, a não ocorrência anormalidades ou alterações físicas visíveis e perceptíveis. Conforme observado no resultado final (Tabela 2), foi possível constatar que não houveram alterações entre a embalagem e a amostra, a formulação não apresentou variação do aspecto, cor, odor, pH e viscosidade. Outra característica analisada foi seu peso, que se manteve dentro da faixa aceitável de perda de massa de 5%.

O teste de transporte e distribuição teve como objetivo de avaliar a resistência da embalagem e o comportamento do produto dentro da caixa com demais unidades. Na análise visual do *pallet* fechado, embora tenha sido contatada uma leve movimentação das caixas não foram observados danos nas mesmas. Ao final do teste, constatou-se também que dois cartuchos foram levemente amassados, alteração esta, caracterizada como defeito maior (Figura 2).

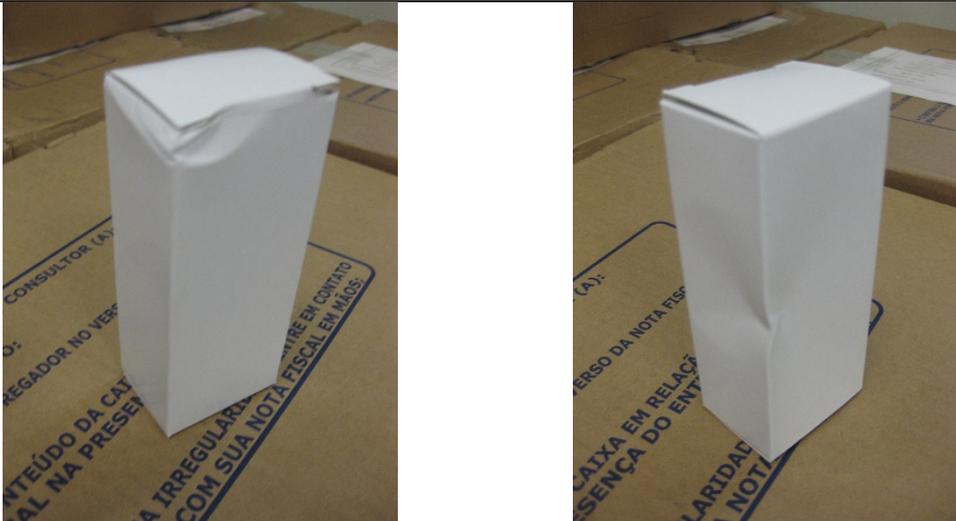


Figura 2. Defeitos encontrados no cartucho durante o teste de transporte e distribuição.

Apesar de não terem sido localizados estudos similares, estes achados vão ao encontro das expectativas dos formuladores, e puderam demonstrar a importância dos estudos de estabilidade, da compatibilidade física entre as embalagens e seus conteúdos e a repercussão do teste de transporte e distribuição. É interessante destacar que no transporte rodoviário os produtos podem ser submetidos a condições drásticas de temperatura, umidade e vibração. A montagem de cargas completas ou fracionadas altera as características de manuseio incluindo a probabilidade de queda ou contaminação. As empresas que utilizam diferentes canais de distribuição devem avaliar as condições a que serão submetidos seus produtos, especialmente no Brasil onde o principal meio de transporte é rodoviário. É importante estabelecer e implementar adequadamente as Boas Práticas de Distribuição e Transporte, a fim de manter as características propostas inicialmente para os produtos. As características do local de armazenamento também determinam as condições ambientais (temperatura e umidade), a altura de empilhamento, a probabilidade de infestação de insetos e pragas e o acúmulo de poeira (ANVISA, 2004).

CONCLUSÃO

Mediante as condições experimentais adotadas neste estudo foi possível concluir que o creme de ureia a 5% desenvolvido foi considerado estável por meio do teste de estabilidade preliminar. Os estudos físico-químicos foram úteis na caracterização da formulação. A amostra permaneceu inalterada frente às condições drásticas em que foi submetida. A embalagem escolhida para o produto está apta a ser empregada, pois não apresentou incompatibilidade física com a formulação, resistiu ao teste de transporte segundo a metodologia utilizada. O protocolo adotado também permitiu a construção de uma base científica no desenvolvimento de embalagens para produtos farmacêuticos e cosméticos contribuindo para a seleção de materiais apropriados para serem empregados na produção em larga escala.

REFERÊNCIAS

ABRE. Associação Brasileira de Embalagem. **A embalagem construindo sustentabilidade**. 2012. Disponível em: <http://www.abre.org.br/wp-content/uploads/2012/06/folheto_sustentabilidade.pdf>. Acessado em 12 de nov. 2019.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos**. 2. ed. Brasília: Anvisa, 2007, 120p.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. Brasília: Anvisa, 2004, 52 p.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada RDC nº 7 de 10 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências. Brasília: ANVISA, 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara Técnica de Cosméticos. Produtos Cosméticos. Utilização da Ureia em produtos cosméticos. Parecer Técnico nº 5, de 21 de dezembro de 2010. Brasília: ANVISA. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira** 2.ed. Brasília: Anvisa, 2012, 224p.

DEAN, D.A. EVANS, E.R. HALL, I.H. **Pharmaceutical packaging technology**. London: Taylor & Francis, 2000, 635p.

FERREIRA A.O., BRANDÃO M. **Guia Prático da Farmácia Magistral**.4ª ed., São Paulo: Pharmabooks Editora, 2011.

ISAAC, V.L.B. et al. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Rev. Cienc. Farm. Bas. Apl.**, v. 29, n. 1, p. 81-96, 2009.

JORGE, C. **Desenho e Construção de Embalagens Contribuem para o Sucesso dos Produtos**. Revista Química e Derivados. Edição 463, São Paulo: Editora QD. 2007.

MONTAGNER, D. CORRÊA, G.M. Avaliação da estabilidade de cremes com ureia em diferentes pHs. **Rev. Bras. Farm.**, v.85, n.3, p. 69-72, 2004

MOUSSAVOU, U. P. A.; DUTRA, V. C. **Controle de qualidade de produtos cosméticos. Rede de tecnologia e inovação do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro: REDETEC, 2012, 40p.

RODRIGUES, L.N.C.; FERRAZ, H.G. Embalagem farmacêutica tipo blister: escolha de um filme adequado para fármacos sensíveis à umidade. **Revista Analytica**, n. 28, p. 80-86, 2007.