

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE BASES FARMACÊUTICAS
MANIPULADAS NO MUNICÍPIO DE JUNDIAÍ – SP**

**EVALUATION OF QUALITY OF PHARMACEUTICAL BASES HANDLED IN
JUNDIAÍ – SP**

**Clara Regina Firmino¹; Mayara Cologi da Costa¹; Alana Larissa Bejati
Andrela¹; Veronica Cristina Gomes Soares²**

¹ Alunas do Curso de farmácia do Centro Universitário Padre Anchieta

² Profa. Mestre do Curso de Farmácia do Centro Universitário Padre Anchieta

Autor responsável:

Veronica C. G. Soares - e-mail: vcgsoares@gmail.com

Palavras-chave: controle de qualidade microbiológico, estabilidade físico-química e bases farmacêuticas

Keywords: microbiological quality control, physical-chemical stability and pharmaceutical bases

RESUMO

Com a expansão da área de dermatocosmética, é crescente a manipulação de produtos tópicos que utilizam bases farmacêuticas prontas associadas a ativos dermatofuncionais, como ácidos e vitaminas. Para a garantia da qualidade, são necessários cuidados na manipulação das bases farmacêuticas, principalmente em relação aos aspectos microbiológico e físico-químico de estabilidade. Este estudo buscou avaliar a estabilidade microbiológica e físico-química de 5 bases de creme Lanette[®] utilizadas em farmácias de manipulação do município de Jundiaí-SP. Os produtos avaliados foram obtidos nas farmácias de manipulação e analisados microbiologicamente, para pesquisa de bactérias Gram positivas, negativas e levedura, por meio da técnica de *pour plate*. As análises físico-químicas foram feitas a partir de testes de centrifugação, testes de estabilidade frente a diferentes temperaturas, teste de desafio e teor de cinzas solúveis e insolúveis. As amostras avaliadas estavam dentro dos padrões físico-químicos estabelecidos. No entanto, duas amostras apresentaram contaminação no teste de estabilidade microbiológica. A pesquisa salientou a importância da adoção de normas de controle de qualidade e prevenção da contaminação na produção para garantia de um produto de qualidade para o consumidor.

ABSTRACT

Because of expansion of dermatocosmetic the manipulation of topical products that use pre-prepared pharmaceutical bases is growing. The topical Active Pharmaceutical Ingredients (API) commonly associated with these bases are acids and vitamins. For quality assurance, care is needed in the handling of pharmaceutical bases, especially in the matters of microbiological and physical-chemical stability. This study sought to evaluate the microbiological stability and physicochemical bases of five Lanette® creams used in pharmacies in the city of Jundiaí-SP. The evaluated products were obtained from pharmacies and were analyzed microbiologically, to search for Gram positive and negative yeast, by the pour plate technique. Physicochemical analysis were performed using centrifuge tests, stability test against different temperatures test, challenge tests and soluble and insoluble ash content of. All samples were shown within the results set standards. Only one sample was contaminated in the testing of microbiological stability. The research underlined the importance of adopting standards of quality control and prevention of contamination in production to ensure a quality product for the consumer.

INTRODUÇÃO

A manipulação de fórmulas farmacêuticas é uma atividade antiga que permite ao farmacêutico desempenhar seu papel diante da sociedade, assistindo ao paciente de forma individualizada e não coletiva, uma vez que as fórmulas manipuladas são prescritas conforme a individualidade do paciente, de acordo com suas necessidades terapêuticas particulares (Batistuzzo et al, 2002).

Pode-se dizer com segurança que o Brasil desenvolveu um modelo de farmácia magistral sem paralelo em todo o mundo, com muitas farmácias de manipulação com mais de 20 anos de experiência e com um grau de qualidade e segurança próprios ao segmento, utilizando-se de técnicas e equipamentos modernos, desenvolvidos especialmente para a manipulação em pequena escala (Guia ABC, 2008).

Não existe um produto adequado para todos os tipos de pele (normal, seca, oleosa), pois cada uma apresenta características específicas que devem ser consideradas e respeitadas, variando de indivíduo para indivíduo (Barata, 2002). No entanto, as bases farmacêuticas são utilizadas como suportes para os ativos cosméticos. Quando acrescidas dos ativos essas bases geram produtos específicos para o tipo de pele do consumidor. Esse fato explica a ampla utilização das chamadas bases farmacêuticas pelas farmácias de manipulação (Barata, 2002; Fonseca e Prista, 2002).

As emulsões são utilizadas como bases dermatológicas para incorporação de ativos cosméticos. São formas farmacêuticas que apresentam boa aceitação pelo consumidor, pois não são gordurosas, apresentam fácil aplicação e apresentam fácil espalhamento (Ansel et al, 2000).

O creme Lanette[®] é uma base farmacêutica e apresenta as seguintes características: emulsão branca com alta viscosidade e pH entre 5,0 e 6,5. Devido à sua carga negativa é incompatível com ácidos orgânicos fortes. Atualmente é a principal base comercializada, pois é capaz de estabilizar formulações que contenham hidroquinona apresenta boa espalhabilidade e toque levemente oleoso (Batistuzzo e Itaya, 2002).

As regras de controle de qualidade para estabelecimentos farmacêuticos foram implantadas há poucos anos no Brasil, através da RDC Nº 67, DE 08 DE OUTUBRO DE 2007 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), estabelecendo que as farmácias de manipulação para se adequarem às normas precisam estabelecer testes de controle microbiológico e físico-químico, para suas matérias primas, bem como as bases farmacêuticas, e produtos acabados (ANVISA, 2010).

A implantação das normas estabelecidas pela ANVISA embora demandem gastos para os estabelecimentos farmacêuticos, garantem ao consumidor um produto de qualidade e principalmente isento de contaminações (ANVISA, 2010).

A contaminação microbiana de cosméticos causa alterações das características sensoriais, tornando-os impróprios para o uso e promove a degradação de componentes da formulação, podendo comprometer a eficácia e segurança do produto final. Dependendo do microrganismo presente, da via de administração utilizada e do estado de saúde do usuário do produto os danos gerados podem ser irreversíveis (Baird e Bloomfield, 1996).

Essas alterações levam a devolução do produto pelo consumidor e representam um prejuízo considerável as farmácias. No entanto, os testes microbiológicos são dispendiosos economicamente levando as farmácias de manipulação a analisar somente as matérias-primas e terceirizar, por lote ou amostragem, a análise do produto acabado (Baird e Bloomfield, 1996).

As fontes de contaminação microbiológica de produtos acabados são diversas e todo o processo, matéria-prima e material de embalagem envolvidos na produção podem representar um risco de contaminação. No entanto, especial atenção deve ser atribuída ao sistema de purificação da água, bem como aos processos que envolvam sua utilização, pois mudanças na fonte provedora de água é um ponto crítico para a manipulação de qualquer produto de consumo humano (Bloomfield, 1996; Pinto, 2000).

Outras fontes comuns de contaminação microbiológica são originadas pelos manipuladores. A rotina de higiene do pessoal da produção deve ser monitorada,

observando a não-utilização de adornos pelos colaboradores, lavagem das mãos e braços até os cotovelos, barbas e bigodes raspados e cabelos presos e com touca (Torres, 2005).

As matérias primas empregadas na manipulação cosmética quase nunca são estéreis. A presença de microrganismos (bactérias e fungos) é permitida desde que dentro de limites específicos. Entretanto, estes microrganismos não devem ser patogênicos em hipótese alguma (Farmacopéia Brasileira IV, 1988; Guia ABC, 2008).

Os meios de cultura, para desenvolvimento dos testes, devem ter composição completa a fim de proporcionar o crescimento bacteriano, por vezes debilitado em função das condições da própria fórmula ou ainda somado ao processo industrial envolvido durante a fabricação do produto. Para o crescimento de bactérias o meio recomendado é Muller Hinton Agar (MH), para o desenvolvimento de coliformes totais o meio indicado é MacConkey (MC) e para fungos o Sabouraud Dextrose Agar (SA) (Pinto et al, 2003).

O estudo da estabilidade físico-química de produtos cosméticos fornece informações que indicam o grau de estabilidade relativa de um produto nas variadas condições que possa estar sujeito desde sua fabricação até o término de sua validade. Modificações dentro de limites determinados podem não configurar motivo para reprovar o produto (ANVISA, 2004).

O presente estudo contribui para uma análise da estabilidade físico-química e microbiológica de amostras de base farmacêutica, creme Lanette[®], comercializadas por farmácias de manipulação, no município de Jundiaí-SP, no mês de março de 2009 comparando os resultados obtidos com os determinados pela legislação vigente. A pesquisa salienta a importância da adoção de normas de controle de qualidade físico-química e microbiológica para garantir um produto sem alterações e seguro aos consumidores.

OBJETIVO

Avaliar a qualidade da base farmacêutica, creme Lanette[®], utilizada no mês de março de 2009, no desenvolvimento de produtos cosméticos em farmácias de manipulação do município de Jundiaí – SP, para determinar a adequação das mesmas quanto às normas estabelecidas na RDC Nº 67, de 08 de outubro de 2007, da ANVISA.

MATERIAIS E MÉTODOS

Testes de estabilidade físico-química

- Variação de pH

O material utilizado para verificação da estabilidade do pH foi: fitas indicadoras de pH PAP INDIC pH 0-14 (lote HC 8202270). O pH das bases foi verificado semanalmente, por um período de sete semanas, contando a partir da aquisição das bases no mês de março de 2009. As medidas foram realizadas em temperatura ambiente (22-25°C).

- Teste de Centrifugação

Para o teste de centrifugação 2g de amostra, independente do fabricante, foram pesadas e colocadas em tubos Falcon® (15ml) para centrifugação a 3.000 rpm durante 30 minutos, para análise física de estabilidade dos cremes.

- Teste de análise de substâncias solúveis e insolúveis

Para a análise de substâncias solúveis e insolúveis pesou-se 2g de cada amostra em um béquer e colocou-se 5 ml de água deionizada para solubilizar e agitou-se com bastão de vidro. Colocou-se cada amostra em um funil de vidro com filtro de papel e levou-se para a mufla a 60°, após 24hs foi acondicionada no dessecador até obter peso constante.

- Teste Microbiológico

Preparo das Amostras em meio estéril: 1g de cada amostra foi pesada em balança micronal B600 número 20/18 em temperatura ambiente e diluída em 10 ml no meio Tryptic Soy Broth (TSB - lote: 100,671) após serem diluídas foram homogeneizadas em Vortex QL-901 (número de série 09601).

- Método *pour plate*

Em placas de petri autoclavadas, foram distribuídos 2 ml de cada amostra, preparadas como descrito anteriormente. Para os testes foram usados 3 meios de cultura Mueller Hinton Agar (MH - lote: 29455), Saboraud Dextrose Agar (SA - lote: 62805) e MacConkey Agar (MC - lote: 101,253). Desse modo, o MH permite o crescimento de bactérias, o SA crescimento de fungos e MC de coliformes totais.

A análise microbiológica consiste na transferência da amostra para o centro da placa de Petri estéril. Os meios de cultura foram resfriados à temperatura compatível com a fisiologia celular (45-48°C), e cerca de 20 mL, são vertidos sobre cada uma das placas contendo a amostra, seguido de homogeneização com movimentos em S ou 8 sobre a bancada de trabalho, nas quais permanecem até solidificação a temperatura ambiente. As placas são incubadas em estufa, na posição invertida. Após 7 dias de incubação a 37°C, as colônias são contadas, a vista desarmada ou com o auxílio dos

contadores de colônia tipo Quebec, abrangendo o crescimento tanto da superfície como profundidade, no interior do ágar (Pinto et al, 2003). Os testes foram realizados em duplicatas.

Todos os testes foram realizados utilizando procedimentos descritos na literatura. O estudo foi conduzido no Laboratório de Procedimentos Biológicos, Campus Centro, Centro Universitário Padre Anchieta.

- Teste de estabilidade físico-química e microbiológica para diferentes condições de armazenamento

Para avaliação de estabilidade frente a diferentes condições de temperaturas, as amostras foram acondicionadas em tubos e placas de Petri e submetidas a diferentes temperaturas: elevada (39°C) e baixa (-5°C), ou seja, pelo período de sete semanas. Os parâmetros avaliados foram: consistência, cor, homogeneidade, aspecto e textura. Os testes de estabilidade microbiológica foram realizados como descrito nos itens acima, com as amostras após a submissão de diferentes temperaturas de conservação.

- Análise estatística

Os resultados foram analisados segundo estatística descritiva, utilizando-se o programa Excel 2007 (Windows Office 2007[®]), teste de análise de variância (ANOVA). As amostras foram consideradas significativamente distintas quando o valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os resultados dos testes realizados para avaliação físico-química e microbiológica das bases Lanette[®], obtidas em 5 diferentes farmácias de manipulação, do município de Jundiaí-SP, no mês de março de 2009 estão descritos a seguir. A análise de estabilidade de pH para as amostras demonstrou que o parâmetro não é um problema de controle físico-químico, pois todas as amostras apresentaram o mesmo pH, no tempo zero, após sete semanas de teste e mesmo após submeter as amostras a diferentes temperaturas de armazenamento (Tabela 1).

O teste de centrifugação permitiu analisar a estabilidade física dos cremes. Quando submetidos à centrifugação caso o creme não tenha boa estabilidade haverá a tendência de separação dos componentes. No entanto, para os cremes avaliados não houve separação de fases ou alterações, mesmo após armazenamento em condições adversas de temperatura, demonstrando que os cremes encontram-se dentro dos padrões estabelecidos (Figura 1).

Tabela 1 - Resultados do teste de estabilidade físico-química, para a análise através de fita universal de pH, em condições normais e após armazenamento em diferentes temperaturas das amostras obtidas no mês de março de 2009.

AMOSTRAS	T zero	7 semanas	19°C	39°C	-5°C
1	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
2	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
3	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
4	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
5	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0

* Os valores variam de ± 1 unidade.



Figura 1 - Avaliação de estabilidade das amostras de creme Lanette®, obtidas em 5 diferentes farmácias de manipulação, no município de Jundiaí pelo teste de centrifugação.

Uma das fontes de contaminação dos produtos cosméticos são substâncias solúveis e insolúveis. Essas substâncias podem levar a perda de características organolépticas das formulações e reações inesperadas com os ativos. Existem valores

padrões para as substâncias encontradas em bases farmacêuticas (ANVISA, 2007). A Tabela 2 apresenta os valores obtidos para essa análise.

Tabela 2 - Teor de Substâncias solúveis e insolúveis para as amostras de creme Lanette®, obtidas no mês de março de 2009.

AMOSTRA	SUBSTÂNCIAS	
	SOLÚVEIS	INSOLÚVEIS
1	44,2%	55,8%
2	58,3%	41,7%
3	51,7%	48,3%
4	54,6%	45,4%
5	46,8%	53,2%

A análise microbiológica de produtos cosméticos constitui uma etapa importante do processo de manipulação, pois garante a segurança aos usuários. As amostras foram avaliadas quanto à presença de bactérias e fungos, sendo a diferença propiciada pelos distintos meios de cultura empregados nos testes. Os resultados do teste de estabilidade microbiológica, por técnica de profundidade, realizados no momento de aquisição do produto, são demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Análise microbiológica, pelo método de *pour plate*, de amostras de creme Lanette®, obtidos em março de 2009.

AMOSTRA	MEIO MH	MEIO SA	MEIO MC
1	C	C	A
2	A	A	A
3	A	A	A
4	C	A	A
5	A	A	A

onde C corresponde a Crescimento e A a Ausência de crescimento de microrganismos

Os testes de estabilidade acelerada submetem as amostras a variações de temperaturas para determinar se os sistemas conservantes são eficientes em manter as qualidades do produto. A variação de temperatura (-5°C e 39°C) não alterou as

características do produto, que manteve até mesmo a sua estabilidade microbiológica, com ausência de crescimento microbiano (Tabela 4). Após o teste verificou-se que as amostras não foram afetadas pelas condições de estresse não tendo nenhum tipo de alteração evidenciando assim sua instabilidade.

Tabela 4 - Análise microbiológica pelo método de pour plate de amostras do creme Lanette® obtidas no mês de março de 2009, após sete semanas de armazenamento a -5°C e a 39°C.

AMOSTRA	TEMPERATURA (- 5°C)			TEMPERATURA (39°C)		
	MEIO MH	MEIO AS	MEIO MC	MEIO MH	MEIO AS	MEIO MC
1	A	A	A	A	A	A
2	A	A	A	A	A	A
3	A	A	A	A	A	A
4	A	A	A	A	A	A
5	A	A	A	A	A	A

onde C corresponde a Crescimento e A a Ausência de crescimento de microrganismos

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A RDC Nº 67, DE 08/10/2007, da ANVISA estabeleceu as normas para as boas práticas de manipulação em farmácias (BPM) e a partir da sua regulamentação houve uma necessidade de adequação, por parte das farmácias que passaram a realizar um controle de qualidade efetivo, desde a aquisição da matéria prima, até o produto acabado (Pinto et al, 2003).

Uma emulsão é uma base farmacêutica termodinamicamente instável sendo, portanto necessário no desenvolvimento de sistemas emulsionados o estudo de sua estabilidade (Alves et al, 1999). A estabilidade é a capacidade que o produto tem num determinado período de tempo, de manter as suas propriedades (físico-químicas e microbiológicas) e características (organolépticas) que apresentava no momento em que finalizou a sua fabricação através de um procedimento padronizado (D'León, 2001).

A avaliação preliminar de estabilidade envolve testes como a manutenção do pH. O pH é fundamental para a estabilidade de ativos, principalmente os contidos em bases farmacêuticas. Cada ativo, dependendo de suas propriedades físico-químicas, possui uma região de pH de máxima estabilidade na qual a velocidade de decomposição

é mínima (Gil et al, 2010). Para a análise de pH as 5 amostras mantiveram estabilidade pelo período de sete semanas, quando armazenadas em temperatura ambiente, sem diferença significativa entre os valores obtidos ($p < 0,05$).

Usualmente, as preparações também são submetidas a ensaio de centrifugação para determinar sua estabilidade física (Milão, 2010). Esse ensaio fornece informações antecipadas de instabilidade do sistema tais como a floculação, que pode progredir para a coalescência (Friedrich et al, 2007). Para esse parâmetro as 5 amostras avaliadas não demonstraram separação de fases ou alterações que evidenciassem instabilidade.

As impurezas inorgânicas são geralmente decorrentes do processamento da matéria-prima ou produto, e os ensaios de pureza são associados com frequência e/ou relevância do contaminante (Gil, 2010). O teste de teor de substâncias solúveis e insolúveis é uma análise preliminar que determina a porcentagem dessas substâncias na amostra. Após o ensaio para impurezas os resultados indicaram que as amostras mantiveram as proporções entre substâncias solúveis e insolúveis, houve apenas uma inversão de quantidades para as amostras 1 e 5 em relação as demais. Essas amostras apresentam variações de formulação, o que demonstrou que embora com o mesmo nome não sejam idênticas. Alguns ativos podem apresentar comportamentos distintos quando as bases apresentam proporções diferentes de substâncias solúveis e insolúveis (Gil, 2007).

Um cosmético pode ser contaminado por uma diversidade de fatores. Há vários microrganismos causadores de doenças de pele e também existem aqueles que degradam os cremes, sem que causem doença. No entanto, mais complicados são os patogênicos uma vez que não alteram o aspecto da base farmacêutica ou do cosmético acabado, mas podem originar desde simples reações de hipersensibilidade até o surgimento de bacteremias.

O ensaio de controle microbiológico permitiu verificar que houve crescimento de bactéria, nas amostras 1 e 4. No entanto, houve ausência de crescimento em 2, 3 e 5. A qualidade microbiológica da matéria-prima empregada nas formulações de medicamentos e cosméticos é fator primordial para se alcançar eficiência e segurança para o consumidor do produto acabado (Pinto et al, 2000).

A justificativa para a contaminação de 1 e 4 pode ser explicada, pois as amostras foram produzidas com água termal. Essa água difere da utilizada pelas amostras 2, 3 e 5. Quando o estabelecimento farmacêutico opta por alterações na formulação estas devem ser avaliadas, para garantir que o produto final apresente as mesmas características do

produto original, ou seja, os ensaios de controle de qualidade são importantes para garantir ao consumidor segurança no consumo dos produtos manipulados. Um controle efetivo e testes recorrentes devem ser executados para que durante todo o período de validade do produto haja condições de uso. O resultado do teste comprova a necessidade de testes microbiológicos quando a formulação é alterada.

Os testes de controle de qualidade devem ser conduzidos sob condições que permitam fornecer informações sobre a estabilidade do produto em menos tempo possível. Para isso, amostras devem ser armazenadas em condições que acelerem mudanças passíveis de ocorrer durante o prazo de validade. A seqüência sugerida de estudos (preliminares, acelerados e de prateleira) tem por objetivo avaliar a formulação em etapas, buscando indícios que levem a conclusões sobre sua estabilidade (ANVISA, 2004).

Os testes de controle de qualidade podem ser realizados em condições aceleradas de degradação, que expõe o produto a temperatura extrema para certificar que no período de validade (normalmente 3 meses) seja representativo da qualidade dos produtos acabado. A análise dos testes de estabilidade de pH e microbiológico, após o armazenamento em condições extremas de armazenamento permitiram verificar que não houve variação de parâmetros de qualidade, pois o pH foi mantido, bem como a ausência de crescimento microbiológico. Provavelmente, as variações de temperatura funcionaram como conservantes para as amostras 1 e 4, que demonstraram contaminação quando armazenados a temperatura ambiente.

O propósito do teste de estabilidade frente a diferentes condições de temperaturas foi verificar a ocorrência de quaisquer alterações que comprometessem, outros parâmetros como: a consistência, tonalidade, cor, aspecto, textura e homogeneidade. No entanto, nenhuma instabilidade ou alteração foi verificada.

Os resultados obtidos permitem relatar que as metodologias empregadas podem ser utilizadas para detectar alterações de estabilidade físico-química e microbiológica em amostras de emulsões; as amostras analisadas apresentaram boa estabilidade físico-química, em condições de temperatura ambiente, bem como em condições adversas; as amostras 1 e 4 que apresentaram formulação distinta, por serem manipuladas com água termal, apresentaram contaminação microbiológica e as amostras 2, 3, 5 encontram-se dentro dos padrões de qualidade, estabelecidos pela ANVISA.

A partir dos dados, considera-se de importância de que as farmácias de manipulação executem análises de controle de qualidade microbiológico, sempre que

houver modificações na formulação, visando à eficácia do produto e segurança ao consumidor.

REFERÊNCIAS

- Alterthun F, Trabulsi LR. Microbiologia. In: Alterthun, F: Morfologia e Estrutura da Célula Bacteriana. 5ª edição. Rio de Janeiro: Ed. Atheneu, 2008. cap. 02. p. 760.
- Andreoli TJP, Kaneko TM, Ohara MT. Análise de qualidade microbiana de produtos não estéreis. In: Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos cosméticos. São Paulo: Ed. Atheneu, 2003. p. 81-103.
- Ansel H, Popovich N, Allen L. Farmacotécnica: Formas farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos. São Paulo: Ed. Premier, 2000.
- ANVISA, 2010. Acesso em 03 de agosto de 2010. Disponível em: http://www.inca.gov/cosmeticos/bases_farmacêuticas.htm.
- Baird RM, Bloomfield SF. Microbial quality assurance in cosmetic, toiletries & non-sterile pharmaceuticals. New Yorks: Taylor & Francis, 1996. 258 p.
- Batistuzzo JAO, Itaya M, Eto Y. XVII Bases e veículos para produtos dermatológicos e cosméticos. Formulário médico farmacêutico. 2 ed. São Paulo: Ed. Pharmabooks, 2002. p. 346-360.
- Barata EAF. A Cosmetologia Princípios Básicos. São Paulo: Ed. Tecnopress, 2002. p 91-107.
- Barbosa HR, Torres BB. Microbiologia Básica In: Barbosa, HR, Torres, BB. Introdução a Microbiologia. 1 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005. cap. 01, p. 196.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. Brasília: ANVISA, 2004.
- Carneiro J, Junqueira LC. Biologia Celular e Molecular. In: Carneiro, J, Junqueira, LC: Os Vírus e suas Relações com as células. 8ª edição. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2005. cap. 17, p. 332.
- D'Lenon LFP. Estudo de Estabilidade de Produtos Cosméticos. Cosmetic & Tiletries, São Paulo, 13(4): 54 – 62, jul./ago, 2001.
- Farmacopéia Brasileira. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1988. Pte. 1, pag 526.
- Friedrich M, Primo FT, Funck JAB, Laporta LV, Alves MP. Avaliação de Estabilidade Físico-Química de Creme Não Iônico no formulário Nacional. Latin American Journal of Pharmacy, 26(4): 558 -562, 2007.
- Fonseca A, Prista LN. Manual de Terapêutica Dermatológica. 2 ed. São Paulo: Ed. Roca, 2002. p. 446.

- Gil ES. Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos. São Paulo: Ed. Pharmabooks, 2007. p 485.
- Gil ES. Impureza Inorgânicas. In: GIL ES. Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos. São Paulo: Ed. Pharmabooks, 2010. p. 351 – 358.

- Guia ABC de Microbiologia. Controle microbiológico na indústria de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. São Paulo: Associação Brasileira de Cosmetologia, 2008.
- Milão D. Desenvolvimento tecnológico e avaliação biológica de formas farmacêuticas plásticas contendo nanocápsulas de diclofenaco. Porto Alegre: Ed. UFRGS, 2001. Dissertação, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2001.
- Pinto TJA, Kaneko TM, Ohara MT. Controle Biológico da Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos. São Paulo: Ed. Atheneu, 2000.