ESTABILIDADE FÍSICA DE UM CREME DE UREIA EM BASE ANIÔNICA ARMAZENADO SOB REFRIGERAÇÃO

Yasmin Petersen Morais da Silva[1], Maria Eduarda Caretta Goulart[1], Anna Teresa Silva[1], Maria Eduarda Santos Zignago[1], Eunaria Rosa Silva[1], Janaina Cecília Oliveira Villanova[2].

[1]Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, Campus Alegre, Alegre, Brasil (yasmin.p.silva@edu.ufes.br)

[2]Docente do Curso de Farmácia, Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, Campus Alegre, Alegre, Brasil

Resumo: Emulsões semissólidas exigem avaliação de estabilidade durante o armazenamento. Este trabalho avaliou a estabilidade física de um creme de ureia em base aniônica sob refrigeração a 7,1 ºC por sete dias. A formulação foi analisada em T0 e T7 quanto ao aspecto macroscópico, pH, espalhabilidade, tipo de emulsão, microscopia óptica e estresses físico-mecânico e térmico. O creme demonstrou estabilidade física preliminar satisfatória nas condições avaliadas.

Palavras-chave: Estabilidade de emulsões; Formulação semissólida; Ureia tópica; Emulsão O/A; Avaliação físico-química.

INTRODUÇÃO

Formulações semissólidas, como cremes, são amplamente utilizadas na administração tópica devido à facilidade de aplicação, à boa aceitabilidade e à capacidade de veicular ativos dermatológicos de forma eficaz. Esses sistemas são, em sua maioria, estruturados como emulsões, constituídas por fases imiscíveis estabilizadas por agentes emulsificantes. Por apresentarem instabilidade termodinâmica inerente, essas formulações exigem avaliação criteriosa durante o armazenamento, especialmente quanto à manutenção do aspecto, da microestrutura e da ausência de separação de fases (Badruddoza *et al.*, 2023; Sinko, 2020).

A ureia é frequentemente incorporada em formulações dermatológicas por suas propriedades umectantes e hidratantes, contribuindo para a retenção de água no estrato córneo e para a manutenção da função de barreira cutânea (Rawlings e Harding, 2022). Em formulações tópicas semissólidas, sua presença deve ser considerada não apenas pelo efeito terapêutico, mas também por seu possível impacto sobre o sistema emulsionado, uma vez que compostos hidrofílicos podem influenciar a organização interfacial, o pH, a consistência e a distribuição dos glóbulos da fase dispersa (Tadros, 2013).

A avaliação de estabilidade física envolve parâmetros como aspecto macroscópico, pH, espalhabilidade, tipo de emulsão, microscopia e comportamento frente a estresses físicos. Esses ensaios permitem identificar sinais de instabilidade, como floculação, coalescência, separação de fases, alteração de consistência e modificação da organização estrutural do sistema, os quais podem comprometer a qualidade, a segurança e o desempenho do produto (Liberato, 2019). Diante disso, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a estabilidade física preliminar de um creme de ureia em base aniônica armazenado sob refrigeração.

MATERIAL E MÉTODOS

O creme de ureia em base aniônica foi preparado em laboratório, sob condições controladas, e armazenado sob refrigeração a 7,1 ºC durante 7 dias. As avaliações de estabilidade física foram realizadas nos tempos T0 (após fabricação) e T7 (7 dias após fabricado), correspondentes ao tempo inicial e após sete dias de armazenamento, com a finalidade de comparar possíveis alterações físicas, físico-químicas e microscópicas da formulação ao longo do período analisado.

A formulação foi composta por cera autoemulsionante aniônica (12,5%), óleo de semente de uva (6,0%), miristato de isopropila (3,75%), polissorbato 80 (1,0%) e butilhidroxitolueno - BHT (0,15%) na fase oleosa. A fase aquosa foi constituída por água destilada q.s.p., glicerina (7,5%), EDTA (0,15%) e imidazolidinilureia (0,45%). A ureia (3,0%) foi incorporada como ativo na etapa final do preparo, juntamente com essência q.s.

Para o preparo, as fases oleosa e aquosa foram aquecidas separadamente até temperatura adequada para fusão e solubilização dos componentes. Posteriormente, a fase aquosa foi vertida sobre a fase oleosa sob agitação constante, promovendo a formação da emulsão. A mistura foi mantida sob agitação até resfriamento parcial, momento em que a ureia foi adicionada.

A avaliação macroscópica e sensorial foi realizada por observação visual, considerando cor, odor, homogeneidade, brilho, suavidade, presença de grumos, resíduo, pegajosidade, oleosidade e separação

de fases. A determinação do pH foi realizada por potenciometria direta por pHmetro de bancada (Gehaka, PG2000) previamente calibrado, com medições diretamente na amostra, permitindo avaliar a compatibilidade da formulação com a faixa levemente ácida esperada para produtos tópicos.

A determinação do tipo de emulsão foi realizada pelos métodos do corante e da diluição em água. No método do corante, utilizou-se azul de metileno, observando-se sua dispersão na fase contínua da emulsão. No método de diluição em água, uma porção da formulação foi colocada em contato com água destilada, avaliando-se visualmente sua dispersão no meio aquoso. A dispersão em água é considerada indicativa de emulsão óleo em água (O/A), enquanto a ausência de dispersão ou formação de fase separada seria sugestiva de emulsão água em óleo (A/O).

A espalhabilidade foi determinada pela mensuração do diâmetro formado após a aplicação de pesos progressivos, conforme metodologia adaptada de Zanin et al. (2001), descrita para sistemas semissólidos. A partir dos valores de diâmetro médio, calculou-se a área de espalhamento pela equação:

$$Ei = (\pi \times d^2)/4$$

Em que Ei corresponde à área de espalhabilidade (cm^2), d ao diâmetro médio (mm) da área formada e $\pi = 3,14$. A avaliação permitiu verificar a resposta da formulação à pressão externa e comparar seu comportamento nos tempos T0 e T7.

A análise microscópica foi realizada por microscopia óptica, utilizando lâmina e lamínula, com ampliações de 10x e 40x, a fim de avaliar a distribuição, morfologia e organização dos glóbulos da emulsão nos tempos T0 e T7.

O teste de estresse físico consistiu na centrifugação de 3,5 g da amostra a 8000 rpm por 10 minutos, seguida de observação visual. O estresse térmico foi realizado pela exposição sequencial da formulação às temperaturas de 40 ºC, 50 ºC e 60 ºC, por 5 minutos em cada condição, com avaliação macroscópica após cada etapa. Todos os ensaios foram realizados em triplicata, e quando aplicável, expressos em média e desvio padrão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese dos resultados (Tabela 1) evidencia a manutenção dos principais atributos físicos da formulação durante o armazenamento refrigerado. De modo geral, os achados apontam para preservação do aspecto, do tipo de emulsão, da microestrutura e da resistência ao estresse mecânico no intervalo de sete dias, em condições de refrigeração, reforçando o caráter preliminarmente estável do sistema nas condições avaliadas.

Tabela 1. Síntese dos principais resultados obtidos nos tempos T0 e T7.

Síntese dos resultados
Aspecto: homogêneo; sem separação visual.
Microscopia: glóbulos esféricos; sem coalescência.
Tipo de emulsão: O/A por corante e diluição.
pH: 4,43 ± 0,02 (T0) e 4,505 ± 0,06 (T7)
Estresse mecânico: sem separação de fases.
Estresse térmico: Comportamento avaliado por exposição sequencial a 40 ºC, 50 ºC e 60 ºC.
Espalhabilidade: aumento progressivo.

A formulação manteve aspecto macroscópico homogêneo nos tempos T0 e T7, sem separação visual de fases durante o armazenamento sob refrigeração. Os parâmetros cor e odor permaneceram inalterados, indicando preservação das características organolépticas básicas. Pequenas variações sensoriais foram observadas em atributos como brilho, escorregabilidade, pegajosidade e umidade; contudo, essas alterações devem ser interpretadas como variações perceptivas do sistema semissólido e não como indicativo isolado de instabilidade físico-química, uma vez que não foram acompanhadas por separação de fases ou perda evidente de homogeneidade.

Na microscopia óptica, foram observados glóbulos predominantemente esféricos, com distribuição ao longo da amostra e ausência de evidências marcantes de coalescência ou separação de fases (Figura 1). A presença de glóbulos com contornos definidos sugere preservação da organização interna da emulsão, enquanto a manutenção desse padrão após sete dias indica que o armazenamento refrigerado não promoveu alterações microscópicas relevantes. Esse achado é importante porque alterações microestruturais podem preceder instabilidades macroscópicas, como cremeação, floculação e separação de fases, enquanto a ausência de coalescência sugere preservação estrutural do sistema emulsificado (Kaganyuk e Mohraz, 2019; Xiao *et al.*, 2025).

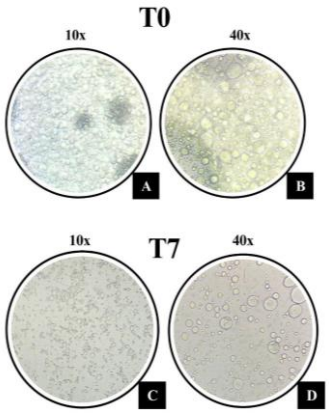

Figura 1. Micrografias do creme de ureia em base aniônica nos tempos avaliados. (A) T0 – 10x; (B) T0 – 40x; (C) T7 – 10x; (D) T7 – 40x.

Em relação a determinação do tipo de emulsão, trata-se de um importante ensaio pois a fase contínua influencia propriedades como estabilidade física, comportamento reológico e características sensoriais (Hu *et al*., 2017). No método do corante, observou-se dispersão uniforme do azul de metileno nos tempos T0 e T7, indicando fase externa aquosa e, portanto, emulsão óleo em água (O/A) (Figura 2). De forma complementar, no método de diluição em água, a formulação apresentou dispersão no meio aquoso, com aspecto esbranquiçado e turvo, corroborando o resultado obtido pelo método do corante. A concordância entre as duas técnicas, descritas para caracterização de sistemas emulsionados, reforça a manutenção do tipo de emulsão após sete dias de armazenamento sob refrigeração (Kupikowska-Stobba; Domagała; Kasprzak, 2024).

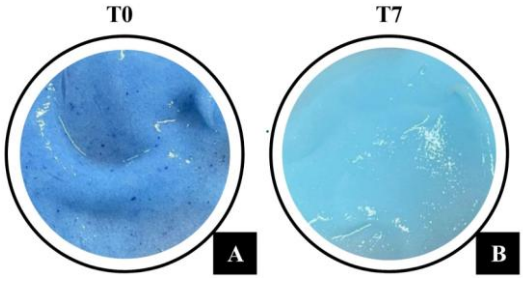

Figura 2. Avaliação do tipo de emulsão. Sendo (A) no Tempo inicial (T0); (B) Após sete dias sob refrigeração (T7).

Os valores médios de pH foram de 4,43 ± 0,02 em T0 e 4,505 ± 0,06 em T7, demonstrando discreta variação após sete dias de armazenamento. Esses valores permaneceram em faixa levemente ácida, compatível com formulações de uso tópico e com a manutenção da barreira cutânea (Lamberty *et al*., 2020). A pequena variação observada, associada ao baixo desvio padrão, sugere estabilidade do parâmetro pH e homogeneidade da amostra durante o período avaliado.

No estresse mecânico por centrifugação, não houve separação de fases em T0 ou T7, embora tenha sido observada formação de espuma superficial, mais evidente após sete dias (Figura 3). Esse resultado sugere preservação da estrutura emulsificada frente à força centrífuga aplicada, condição que pode acelerar a manifestação de instabilidades físicas em sistemas emulsionados (Casaes; Nunes; Luca, 2023). No estresse térmico, a formulação manteve aspecto homogêneo nas temperaturas iniciais avaliadas, enquanto alterações visuais foram observadas na condição mais elevada. Esse comportamento reforça a necessidade de avaliação complementar em diferentes condições de armazenamento, especialmente quando se considera a influência da temperatura na mobilidade das gotículas e na estabilidade interfacial de emulsões (McClements, 2015).

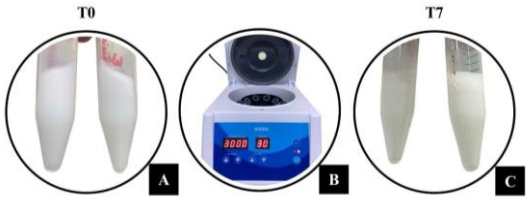

Figura 3. Ensaio de estresse mecânico por centrifugação (8000 rpm por 10 minutos). (A) Amostras no tempo T0 (18/11/2025) após centrifugação; (B) Centrífuga utilizada no ensaio; (C) Amostras no tempo T7 (24/11/2025) após centrifugação.

No ensaio de espalhabilidade, observou-se aumento progressivo da área de espalhamento com o incremento dos pesos aplicados, indicando resposta gradual da formulação à pressão externa. Nos maiores incrementos, especialmente entre 9 g e 10 g, não foram observadas variações relevantes, sugerindo ocorrência da espalhabilidade máxima. A manutenção de comportamento semelhante entre T0 e T7 sugere preservação das características físicas da formulação durante o período avaliado, aspecto desejável em sistemas semissólidos, uma vez que alterações expressivas na espalhabilidade podem comprometer o desempenho de aplicação do produto (Aulton e Taylor, 2018).

Considerando o conjunto dos ensaios, a ausência de separação de fases durante o armazenamento refrigerado, a manutenção do pH em faixa adequada, a confirmação do tipo O/A por dois métodos e a preservação da microestrutura indicam comportamento compatível com estabilidade física

preliminar. Ainda assim, por se tratar de avaliação em curto período, os resultados devem ser interpretados como indicativos iniciais, sendo recomendável a continuidade dos estudos em períodos mais longos e sob diferentes condições de temperatura para melhor caracterização do perfil de estabilidade da formulação.

Sob o ponto de vista farmacotécnico, a associação entre os resultados macroscópicos, físico-químicos e microscópicos é mais relevante do que a análise isolada de cada parâmetro. A manutenção do aspecto homogêneo indica ausência de instabilidade visível, enquanto o pH levemente ácido e pouco variável sugere preservação das condições físico-químicas da formulação. De modo complementar, a permanência do tipo de emulsão O/A e a ausência de coalescência evidente na microscopia reforçam que a organização do sistema emulsificado foi mantida no período avaliado.

Esses achados são particularmente importantes para formulações tópicas, pois alterações estruturais podem modificar a aplicação, o espalhamento, a sensação ao toque e a distribuição do ativo na base semissólida. Assim, embora o estudo tenha caráter preliminar e duração limitada, os dados obtidos indicam que o armazenamento sob refrigeração contribuiu para a manutenção das características físicas do creme de ureia em base aniônica. A continuidade da avaliação em diferentes tempos e condições ambientais poderá complementar a compreensão do comportamento da formulação.

CONCLUSÃO

O creme de ureia em base aniônica apresentou estabilidade física preliminar satisfatória durante sete dias de armazenamento sob refrigeração. A formulação manteve características macroscópicas, pH, espalhabilidade, microestrutura e tipo de emulsão compatíveis com estabilidade, além de demonstrar resistência ao estresse mecânico. Os resultados indicam comportamento compatível com sistemas emulsificados adequadamente estruturados nas condições avaliadas, destacando o potencial da formulação e a necessidade de estudos complementares para confirmação da estabilidade em períodos prolongados e em diferentes condições de armazenamento.

AGRADECIMENTOS

Aos professores e técnicos da Universidade Federal do Espírito Santo, Campus Alegre, pela disponibilidade e apoio, especialmente pelo acesso aos laboratórios e infraestrutura necessárias para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradecemos à professora doutora Janaína Cecília Oliveira Villanova, pela orientação, suporte acadêmico e científico durante todo o desenvolvimento da pesquisa.

Às doutorandas Nayhara Guimarães e Layla Lopes, pelo auxílio técnico e pelas valiosas contribuições ao longo do processo.

Aos monitores do curso de Farmácia, pelo apoio contínuo nas atividades práticas e análises laboratoriais.

REFERÊNCIAS

Aulton, M. E.; Taylor, K. M. G. *Aulton's pharmaceutics: the design and manufacture of medicines.* 5. ed. London: Elsevier, 2018.

Badruddoza, A. Z. M. et al. Assessing and predicting physical stability of emulsion-based topical semisolid products: a review. *Journal of Pharmaceutical Sciences,* v. 112, n. 7, p. 1772–1793, 2023.

Casaes, G. L.; Nunes, R. C. P.; Lucas, E. F. Comparação das técnicas de bottle test, centrifugação e turbiscan para avaliação da estabilidade de emulsões água-em-óleo. *Revista Foco*, Curitiba (PR), v. 16, n. 10, e3071, 2023. DOI: https://doi.org/10.54751/revistafoco.v16n10-027.

Hu, Y.-T. et al. Techniques and methods to study functional characteristics of emulsion systems. *Journal of Food and Drug Analysis*, v. 25, n. 1, p. 1–11, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jfda.2016.10.021

Kaganyuk, Max; Mohraz, Ali. Impact of particle size on droplet coalescence in solid-stabilized high internal phase emulsions. *Langmuir*, Washington, v. 35, n. 39, p. 12807–12816, 2019. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.9b02223.

Kupikowska-Stobba, Barbara; Domagała, Jacek; Kasprzak, Mirosław M. Critical review of techniques for food emulsion characterization. *Applied Sciences*, Basel, v. 14, n. 3, p. 1069, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/app14031069

Lamberty, A. et al. Skin surface pH and its impact on barrier function. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 42, n. 5, p. 1–8, 2020.

Liberato, S. G. Estabilidade de formulações cosméticas: avaliação e controle de qualidade. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 55, n. 3, p. 405–417, 2019. DOI: https://doi.org/10.1590/S1984-82502019000300008.

McClements, D.J. (2015). *Food Emulsions: Principles, Practices, and Techniques, Third Edition* (3rd ed.). CRC Press. https://doi.org/10.1201/b18868

Rawlings, A. V.; Harding, C. R. Moisturization and skin barrier function. *Dermatologic Therapy*, v. 35, n. 1, 2022.

Sinko, P. J. *Martin's physical pharmacy and pharmaceutical sciences.* 6. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2020.

Tadros, T. F. *Emulsion formation and stability*. Weinheim: Wiley-VCH, 2013.

Xiao, T. et al. Advances in emulsion stability: A review on mechanisms, role of emulsifiers, and applications in food. *Food Chemistry*: X, v. 29, art. 102792, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fochx.2025.102792.

Zanin, S. M. W. et al. Parâmetros físicos no estudo da estabilidade das emulsões. Visão Acadêmica, Curitiba, v. 2, n. 2, p. 47-58, dez. 2001. DOI: 10.5380/acd.v2i2.486.