

Desenvolvimento de um Creme de Ibuprofeno com Auxílio de Ferramentas de *Quality By Design*

Bruno S. Ramos, Mayara P. Baptista & Ivone R. Oliveira

O medicamento ibuprofeno possui ação antitérmica, analgésica e anti-inflamatória. Apesar de seus benefícios, a forma de administração mais comum, a via oral, está associada a efeitos colaterais sobre os sistemas cardiovascular, renal e gástrico. Visando mitigar os efeitos adversos causados por sua administração oral, neste trabalho buscou-se desenvolver um creme de ibuprofeno utilizando os conceitos do Quality by Design e, por consequência, o planejamento de experimentos, a fim de identificar quais as principais variáveis do processo e matérias-primas que possuem maior impacto nas características finais do produto. Um total de vinte experimentos foram realizados, variando as formulações, temperatura, taxa de agitação e tempo de mistura. O creme produzido foi caracterizado quanto as características físico-químicas e organolépticas como viscosidade, densidade, pH e tamanho de micela. Os principais fatores de influência nos aspectos físico-químicos apresentados pelo produto são os dois fatores de material: os agentes de viscosidade e de emulsificante. A temperatura do processo e a taxa de agitação, apesar de não serem consideradas significativas, também impactaram, principalmente, nas características de viscosidade e de tamanho de micela, quando analisados em conjunto com outros fatores de material.

Palavras-chave: *creme de ibuprofeno; quality by design; planejamento de experimentos.*

The drug ibuprofen has antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory action. Despite its benefits, the most common form of administration, the oral route, is associated with side effects on the cardiovascular, renal, and gastric systems. To mitigate the adverse effects caused by its oral administration, this work sought to develop an ibuprofen cream using the concepts of Quality by Design and, consequently, the planning of experiments, to identify the main variables of the process and materials raw materials that have the greatest impact on the final characteristics of the product. A total of twenty experiments were carried out varying the formulations, temperature, agitation rate and mixing time. The cream produced was characterized in terms of physical-chemical and organoleptic characteristics such as viscosity, density, pH and micelle size. The main influencing factors in the physical-chemical aspects presented by the product are the two material factors: viscosity agents and emulsifier. Process temperature and agitation rate, although not considered significant, also impacted mainly on viscosity and micelle size characteristics, when analyzed together with other material factors.

Keywords: *ibuprofen cream; quality by design; design of experiments.*

Introdução

O processo inflamatório é um mecanismo de ação para defesa do organismo humano a partir do momento em que ocorre uma lesão tecidual de maneira física, química ou biológica, podendo esta ser externa ou interna.¹ Quando um tecido do corpo é lesionado ocorre o rompimento de membranas celulares e a liberação de uma enzima, conhecida como fosfolipase A2, que entra em ação nas membranas celulares danificadas, formando o ácido araquidônico. Esse ácido é processado por uma via enzimática do organismo chamada cicloxigenase (COX).² A COX é dividida em duas isoformas conhecidas como cicloxigenase-1 e cicloxigenase-2. A COX-2 tem sua produção aumentada com a ocorrência do processo inflamatório.³

A reação entre o ácido araquidônico e a COX-2 forma uma substância conhecida como prostaglandina, que é responsável pelo processo inflamatório, tornando os receptores de dor mais sensíveis, causando perda de função das partes mais afetadas do corpo e atuando no centro termorregulador do corpo, localizado no hipotálamo, causando a condição de febre.²

O ibuprofeno é um fármaco que atua como inibidor não seletivo da cicloxigenase, impedindo a produção de COX-1 e de COX-2, simultaneamente, combatendo inflamações agudas ou crônicas leves, sendo comumente utilizado para alívio de febres e dores diversas, uma vez que possui ação antitérmica, analgésica e anti-inflamatória.⁴

Apesar de seus benefícios, a forma de administração mais comum, a via oral, está associada a efeitos colaterais sobre os sistemas cardiovascular, renal e gástrico.⁵ Portanto, tem-se a aplicação tópica como uma alternativa aos métodos convencionais, oferecendo vantagens como ser uma administração localizada, evitando meios tradicionais de absorção como estômago e intestino, entregando o ativo diretamente na região afetada e reduzindo a toxicidade/efeitos colaterais da droga.⁵ Entretanto, apesar das vantagens do uso de uma

formulação tópica de ibuprofeno, existem limitações em seu processo de desenvolvimento.

Em geral, processos de desenvolvimento são realizados de maneira empírica, com o auxílio de testes para obter um resultado através do método da tentativa e erro, o que pode levar a uma conclusão rápida, ou não, consumindo recursos financeiros e tempo que podem ser escassos em um projeto. Considerando a carência destes recursos e a grande quantidade de dados e informações existentes em um processo de desenvolvimento, seja ele em escala laboratorial ou industrial, as indústrias farmacêuticas vêm buscando métodos mais práticos e rápidos para esse processo, focando no planejamento do desenvolvimento da formulação ou processo de fabricação, reduzindo essa quantidade de dados empíricos e, conseqüentemente, o custo do investimento.^{6,7}

Uma das metodologias utilizadas nesse processo é o Quality by Design (QbD), que consiste em um método racional baseado no estudo e planejamento de um processo, e/ou de desenvolvimento, a fim de garantir a qualidade final do produto por meio do controle da qualidade de cada etapa do processo, maximizando a probabilidade de que o produto obtido alcance as especificações desejadas, trazendo também maior segurança, qualidade e eficácia do produto para as pessoas que vierem a utilizá-lo.^{6,7}

Pensando nisso, neste trabalho buscou-se identificar quais as principais variáveis de produto e processo que possuem maior impacto nas características finais do creme de ibuprofeno. Este estudo foi realizado aplicando ferramentas de qualidade usadas na indústria farmacêutica, o Quality by Design e, por consequência, o planejamento de experimentos.

Materiais e Métodos

Nos experimentos foram utilizadas amostras de Ibuprofen 25, Kollisolv® PG (propileno glicol), Kollisolv® PEG 400 (polietileno glicol 400), Kolliwax® CSA 50 (ACE, álcool cetoestearílico), Kolliphor® CS 20 (ECP 20, éter cetoestearílico de polioxil 20), Kolliwax®

GMS II (MEG II, monoestearato de glicerol 40-55 tipo 2), Kollicream® 3C (CC, caprilocaprato de cocoil), Kollisolv® MCT 70 (TCM, triglicerídios de cadeia média) cedidas pela BASF e água deionizada.

ANÁLISE DE RISCO DO PROCESSO

A partir de uma formulação e processo de produção ideal de um creme de ibuprofeno, foi realizada a análise de risco para sua produção em escala laboratorial. Foi utilizado um Diagrama de Ishikawa (Figura 1) para identificar as matérias-primas e os parâmetros do processo que impactam as características físico-químicas e organolépticas do creme como viscosidade, densidade, pH e tamanho de micela, tendo em vista o perfil desejado do produto. O creme de ibuprofeno foi utilizado como efeito e as variáveis identificadas como relevantes para seu processo de produção foram identificadas nos M's convenientes, Material, Máquina e Método.

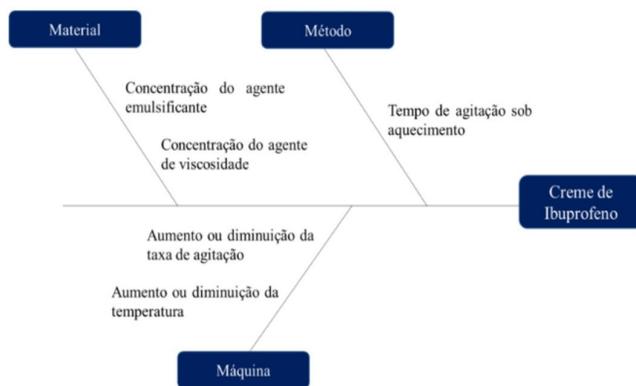


Figura 1. Diagrama de Ishikawa para o desenvolvimento do creme de ibuprofeno.

Na parte de materiais, selecionou-se as concentrações dos agentes emulsificante (monoestearato de glicerol), de viscosidade (álcool cetosteárilico) e teor de água. Já em máquina, a variação da temperatura do sistema e taxa de agitação. Por último, em método, o tempo de mistura das fases aquosa e oleosa sob aquecimento. Especulou-se que essas variáveis impactariam de maneira direta as características físico-químicas do creme, como a viscosidade, densidade,

pH e tamanho das micelas formadas. Por fim, foram inseridos os dados quantitativos de concentração das matérias-primas e dos parâmetros de processo no software Minitab®, utilizando pontos mínimos e máximos definidos para cada fator a partir da formulação padrão desenvolvida. Com isso, foi realizado um planejamento de experimentos fatorial com 5 fatores e fração $\frac{1}{2}$.

FORMULAÇÃO DOS CREMES

A análise de risco descrita acima resultou em 20 experimentos, para verificar os efeitos destas variáveis sobre as características do produto através da ferramenta estatística de design de experimentos. As formulações de cada teste e seus parâmetros de processo são apresentados nas Tabelas 1 e 2, respectivamente. Para melhor compreensão e análise dos resultados obtidos, as formulações foram divididas em 5 grupos de acordo com os dois fatores de risco pertinentes ao material: a concentração do agente de viscosidade e do agente emulsificante.

Os grupos obtidos estão representados na Tabela 3. Inicialmente, foi desenvolvida uma formulação considerada ideal (nomeado como “Padrão”) em termos de processo e composição, em que o produto obtido apresenta as características físico-químicas e organolépticas desejadas. O experimento “Padrão” foi feito em triplicata e seu resultado foi apresentado como a média dos 3 valores e com o desvio padrão obtido.

Resumidamente, em um béquer foi pesada a fase aquosa composta por propileno glicol (PG), polietileno glicol 400 (PEG 400) e água, que, posteriormente, foi colocada sob agitação de 400 rpm e aquecida em chapa aquecedora até a temperatura estabelecida na Tabela 2. Em outro béquer, foi pesada a fase oleosa composta por éter cetosteárilico de polioxil 20 (ECP 20), caprilocaprato de cocoil (CC), triglicerídeo de cadeia média (TCM), monoestearato de glicerol tipo 2 (MEG II) e álcool cetosteárilico (ACE), tendo os dois últimos sua porcentagem variada de acordo com o experimento e colocados sob agitação de 400 rpm e aquecida em chapa aquecedora até a temperatura estabelecida na Tabela 2.

Tabela 1. Formulações dos experimentos variando as concentrações dos agentes de viscosidade (álcool cetoestearílico, ACE), emulsificante (monoestearato de glicerol, MEG II) e teor de água.

Teste	Componentes (%)								
	Ibuprofeno	PG	PEG 400	ACE	ECP20	MEG II	CC	TCM	Água
Padrão	5	10	10	5	4	3	4	3	56
T1	5	10	10	7	4	0	4	3	57
T2	5	10	10	3	4	0	4	3	61
T3	5	10	10	5	4	3	4	3	56
T4	5	10	10	7	4	0	4	3	57
T5	5	10	10	3	4	0	4	3	61
T6	5	10	10	3	4	6	4	3	55
T7	5	10	10	5	4	3	4	3	56
T8	5	10	10	7	4	6	4	3	51
T9	5	10	10	7	4	6	4	3	51
T10	5	10	10	7	4	6	4	3	51
T11	5	10	10	7	4	6	4	3	51
T12	5	10	10	3	4	6	4	3	55
T13	5	10	10	5	4	3	4	3	56
T14	5	10	10	5	4	3	4	3	56
T15	5	10	10	3	4	6	4	3	55
T16	5	10	10	3	4	0	4	3	61
T17	5	10	10	7	4	0	4	3	57
T18	5	10	10	3	4	0	4	3	61
T19	5	10	10	7	4	0	4	3	57
T20	5	10	10	3	4	6	4	3	55

Tabela 2. Parâmetros de processo variando a temperatura, taxa de agitação e tempo de mistura.

Teste	Parâmetros		
	Temperatura (°C)	Taxa de agitação (rpm)	Tempo de mistura (min)
Padrão	60	1250	5
T1	50	1000	1
T2	70	1000	1
T3	70	1000	1
T4	70	1500	1
T5	70	1500	10
T6	50	1250	5
T7	60	1250	5
T8	70	1500	5
T9	50	1500	1
T10	60	1000	10
T11	70	1000	1
T12	70	1000	10
T13	60	1250	10
T14	60	1250	5
T15	70	1500	1
T16	50	1000	10
T17	50	1000	1
T18	50	1500	1
T19	70	1500	10
T20	50	1000	5

Tabela 3. Divisão dos experimentos em grupo, variando as concentrações dos agentes de viscosidade (álcool cetoestearílico, ACE) e agente emulsificante (monoestearato de glicerol, MEG II).

Grupos	Concentração	
	% de ACE	% de MEG II
3;0	3	0
7;0	7	0
5;3	5	3
3;6	3	6
7;6	7	6

Quando as duas fases atingiram a temperatura desejada, misturou-se a fase oleosa na fase aquosa a fim de formar uma emulsão de óleo em água. Manteve-se a temperatura e aumentou-se a taxa de agitação para o valor estabelecido na Tabela 2. A mistura foi mantida sob essas condições pelo tempo determinado na Tabela 2.

Após o tempo de espera, iniciou-se o processo de resfriamento de maneira gradual, a fim de evitar o choque térmico. Quando atingidos 48°C (+/- 1°C) aumentou-se a agitação para 2000 rpm, devido ao aumento de viscosidade do produto. Ao atingir 44°C (+/- 1°C) foi adicionado o ibuprofeno e manteve-se a mistura em agitação por 10 minutos. Ao fim do tempo de espera a agitação foi desligada e o produto envasado. Os produtos envasados foram caracterizados quanto a viscosidade, densidade, pH e tamanho de micela.

REOMETRIA

As medições foram realizadas em um reômetro Haake Viscotester iQ (Thermo Scientific), através do software RheoWin Job Manager. Os cremes foram analisados à temperatura ambiente (25°C) com rotação crescente de 0 a 100 rps e, posteriormente, rotação decrescente de 100 a 0 rps.

PH

O pH das formulações foi analisado utilizando um medidor de pH Metrohm® calibrado equipado com eletrodo de pH Solitrode with Pt1000 (Metrohm).

DENSIDADE

A densidade das formulações foi determinada utilizando um picnômetro de metal de 100mL à temperatura ambiente.

MICROSCOPIA DE LUZ POLARIZADA

Foi feita a microscopia de luz polarizada a fim de avaliar as características microscópicas dos cremes. Todas as formulações foram aplicadas em lâmina de vidro e espalhadas uniformemente com a lamínula. As lâminas de cobertura foram observadas em microscópio de luz polarizada Nikon Eclipse Ci e as imagens foram capturadas em um computador de laboratório através do programa NIS-Elements D 5.20.02 64.

Resultados e Discussões

Os resultados das análises de viscosidade são apresentados na Figura 2 e foram divididos de acordo com os grupos previamente mencionados, que relacionam as concentrações dos agentes de viscosidade e emulsificante.

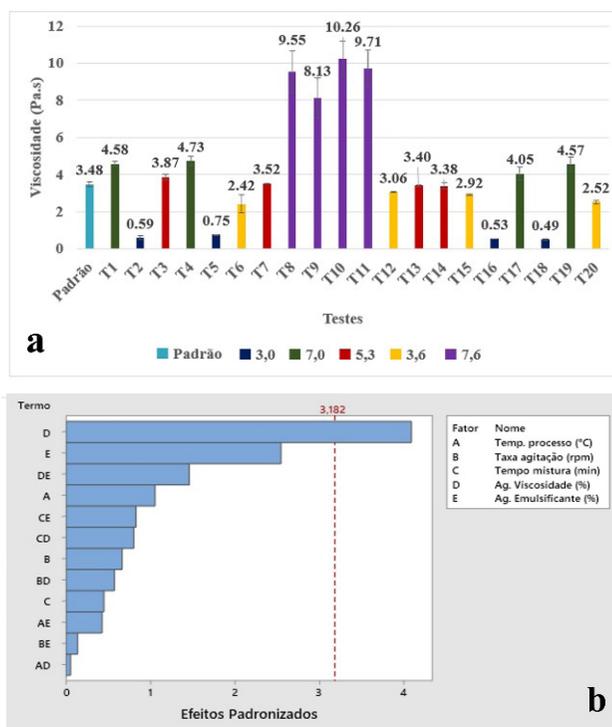


Figura 2. (a) Resultados de viscosidade e (b) gráfico de Pareto dos efeitos padronizados para os diferentes experimentos apresentados na Tabela 1.

Como esperado, o grupo “3;0” foi o que apresentou menor viscosidade dentre todos, uma vez que são os experimentos que possuem quantidades muito pequenas de substâncias que conferem consistência ao creme. Por outro lado, o grupo “7;0” apresentou os maiores valores de viscosidade, visto que apresentam a maior concentração de agente de viscosidade, mesmo sem a adição de um agente emulsificante.

No grupo “5;3” nota-se valores de viscosidade muito próximos ao padrão, enquanto o grupo “3;6” demonstra resultados semelhantes a ambos, porém

com uma ligeira diminuição de viscosidade, devido a sua menor concentração de agente de viscosidade. O mais discrepante entre os resultados é o grupo “7;6” que apresenta os maiores valores de viscosidade, uma vez que representa os testes com as maiores concentrações dos fatores de material.

A partir da análise do gráfico de Pareto, obtido no DoE (Figura 2b), observa-se que os fatores de maior impacto na viscosidade do creme são os dois fatores de material e sua combinação. Embora não enquadre como significativa, a temperatura do processo traz certa relevância, uma vez que, temperaturas mais altas levam à perda de água na formulação e consequente aumento na concentração de sólidos do produto.

Os resultados das análises de densidade são apresentados na Figura 3 e foram divididos de acordo com os grupos previamente mencionados.

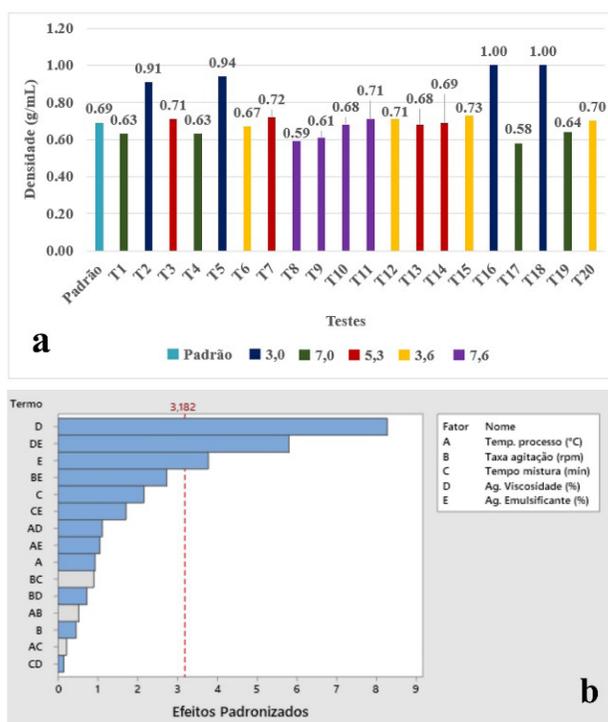


Figura 3. (a) Resultados de densidade e (b) gráfico de Pareto dos efeitos padronizados para os diferentes experimentos apresentados na Tabela 1.

Não foram identificadas grandes variações nos valores de densidade obtidos nos testes quando analisados de maneira geral (Figura 3a), porém, observa-se que os valores encontrados para o grupo “3;0”, ou seja, o grupo com menor concentração de agentes de viscosidade e emulsificante, alcançaram valores iguais ou próximos a 1,00 g/mL.

A partir da análise do gráfico de Pareto obtido no DoE (Figura 3b) observa-se que os dois fatores de material influenciam a densidade do produto, sua combinação e a combinação de um fator de máquina com um de material. As concentrações de agente de viscosidade e emulsificante, e sua combinação impactam significativamente a densidade dos cremes, uma vez que, determinam seu estado físico, conferindo aspecto líquido ou pastoso. O produto pastoso tende a apresentar maior viscosidade, o que dificulta a saída do ar incorporado em seu meio, diferentemente do material líquido, que não possui tal resistência e, portanto, permite sua saída.

Além disso, é importante citar a combinação da concentração do agente emulsificante e a taxa de agitação do motor, que não apresentam significância, porém influenciam consideravelmente na densidade do produto, uma vez que, com a maior taxa de agitação há maior incorporação de ar e o agente emulsificante, por sua vez, traz a capacidade de reter o ar, pois, conforme observado, maiores concentrações deste material alteram a viscosidade do creme mais rapidamente durante a produção. Os resultados das análises de pH são apresentados na Figura 4 e foram divididos de acordo com os grupos previamente mencionados.

Não foram identificadas grandes variações nos valores de pH obtidos nos testes, quando analisados de maneira geral ou de acordo com os grupos (Figura 4a). Observa-se que os valores encontrados se encontram em uma faixa de pH ácida (4,4 – 5,4), próxima ao pH da pele humana, sendo uma característica favorável, já que evita possíveis reações indesejadas no local da aplicação.⁴

A partir da análise do gráfico de Pareto obtido no DoE (Figura 4b), observa-se que o principal fator de influência nos resultados do pH é a combinação de duas variáveis de material: as concentrações de agente de

viscosidade e emulsificante. Ao examinar as variáveis separadamente observa-se que a concentração de agente emulsificante é a que mais impacta no pH do creme. Destaca-se também que os fatores de método ou máquina podem ser considerados desprezíveis na alteração do pH.

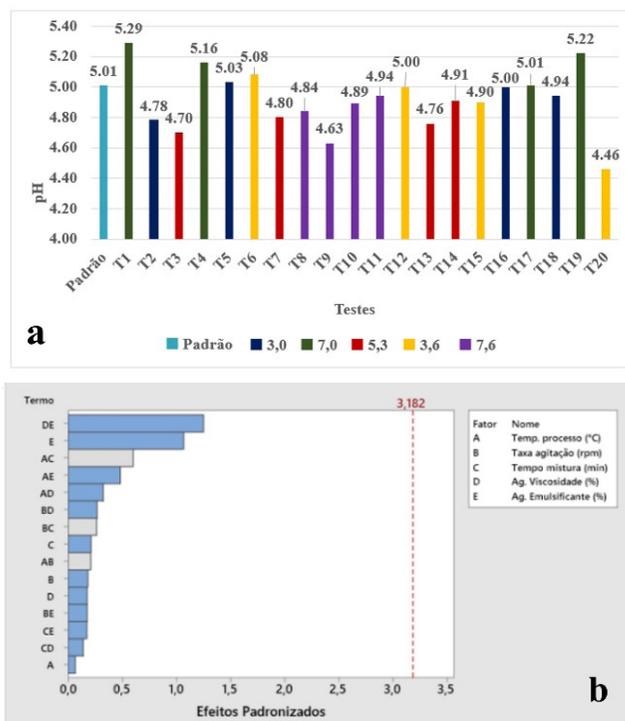


Figura 4. (a) Resultados de pH e (b) gráfico de Pareto dos efeitos padronizados para os diferentes experimentos apresentados na Tabela 1.

Microscopia de luz polarizada e aspecto da formulação “padrão” são apresentados na Figura 5a. A formulação “padrão” apresentou micelas pequenas e uniformes, em tamanho e formato e bom aspecto do creme. A avaliação das características microscópicas é de extrema importância, uma vez que emulsões com pequenas gotículas possuem maior estabilidade cinética e, portanto, maior vida útil.⁸

Os resultados quanto ao tamanho das micelas como avaliado por meio das análises de microscopia de luz polarizada para os grupos previamente mencionados são apresentados na Figura 5.

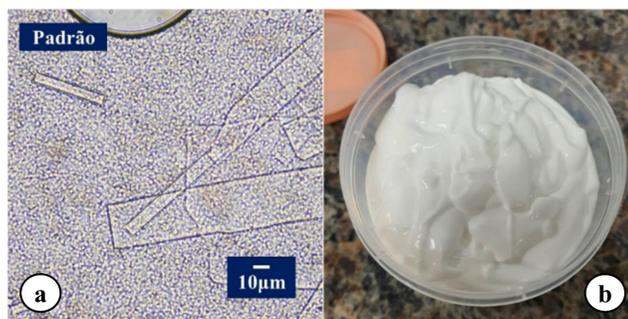


Figura 5. (a) Resultados de pH e (b) gráfico de Pareto dos efeitos padronizados para os diferentes experimentos apresentados na Tabela 1.

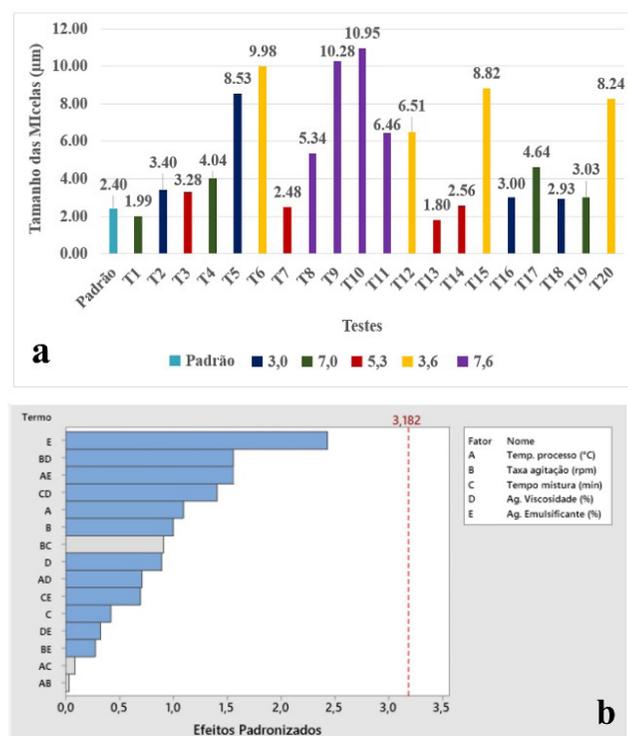


Figura 6. (a) Resultados de tamanho de micelas e (b) gráfico de Pareto dos efeitos padronizados para os diferentes experimentos apresentados na Tabela 1.

Observa-se grandes variações nos tamanhos das micelas formadas. Os grupos “3;6” e “7;6” apresentaram não apenas as maiores micelas dentre os grupos, mas também as mais disformes, como pode ser observado

na Figura 7. Essas são características que demonstram instabilidade na emulsão, portanto, pode ocorrer separação de fases no futuro. As imagens dos testes do grupo “3;6” sugerem que há agregação das partículas ocorrendo no momento. Por outro lado, no grupo “7;6” existem micelas de grande diâmetro, porém não tão disformes quanto no grupo mencionado anteriormente, ou seja, existe instabilidade no sistema, porém a junção das micelas ainda não está ocorrendo.

Ao contrário do que era esperado, esta característica decorre do excesso de agente emulsificante, uma vez que estes grupos foram os únicos que se apresentaram-se desta forma e possuem em sua formulação a maior concentração deste material.

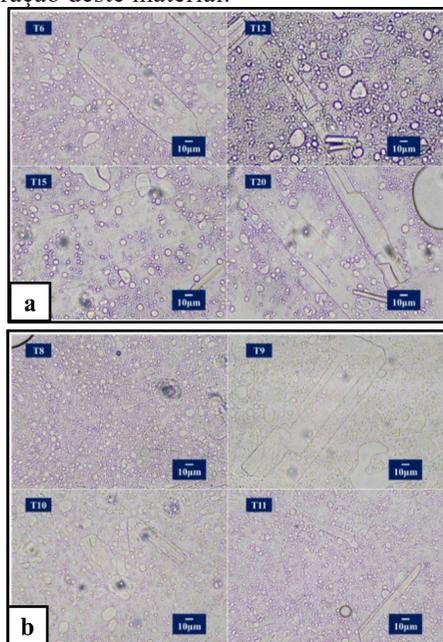


Figura 7. Microscopia de luz polarizada para os grupos (a) “3;6” e (b) “7;6” para diferentes experimentos identificados na Tabela 1.

Nos testes do grupo “3;0” nota-se uma característica diferente dos demais (Figura 8a), a baixa formação de micelas, decorrente da baixa concentração dos fatores de material, demonstrando que existe a necessidade de uma concentração mínima destes agentes para a formação de uma emulsão. Ao comparar as imagens obtidas deste grupo com os

demais, fica evidente que não foi formada uma emulsão neste sistema. Embora o grupo “7;0” (Figura 8b) também não possua agente emulsificante em sua formulação, observa-se uma sutil formação de micelas, com tamanho aceitável, todavia, não se configura um cenário adequado.⁸

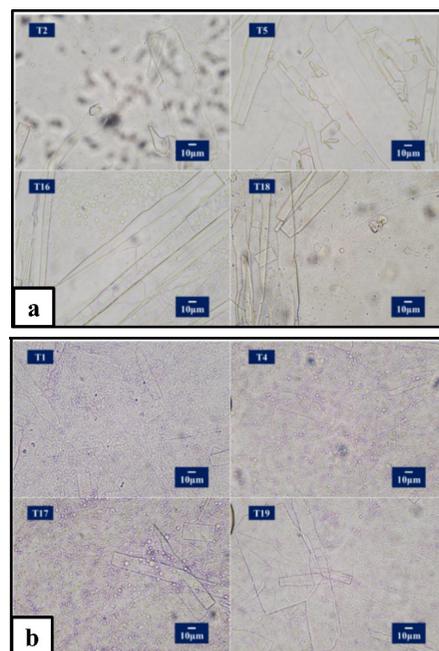


Figura 8. Microscopia de luz polarizada para os grupos (a) “3;0” e (b) “7;0” para diferentes experimentos identificados na Tabela 1.

Os experimentos do grupo “5;3” (Figura 9) foram feitos com a mesma formulação do creme padrão, apresentando variações apenas nos fatores de método e máquina. Analisando as imagens e os dados obtidos observa-se resultados próximos aos valores ideais encontrados no padrão, com uma pequena variação de acordo com cada processo utilizado. Portanto, pode-se afirmar que esta formulação apresenta bons resultados e consistência nos dados.

Com base no exposto, considera-se que os fatores mais impactantes na formação das micelas são as variáveis de material, em especial o agente emulsificante. Embora o DoE não identifique fatores significativos para esta característica, esta teoria pode ser confirmada através do gráfico de Pareto (Figura 6b), uma vez que as principais

variáveis de influência identificadas pelo software envolvem os fatores de material. Outras variáveis mostradas no gráfico, são a taxa de agitação e temperatura do sistema. Sabe-se que um aumento na taxa de agitação tende a contribuir na formação da emulsão, uma vez que maiores taxas de cisalhamento auxiliam na quebra das partículas de óleo.



Figura 9. Microscopia de luz polarizada para o grupo “5;3” para diferentes experimentos identificados na Tabela 1.

A temperatura, por sua vez, influencia na taxa de evaporação de água da formulação, que, como já mencionado anteriormente, aumenta a concentração de sólidos no produto. Presume-se que o DoE não tenha considerado os fatores de material como significativos, pois a avaliação feita pelo software é quantitativa e, ao olhar os dados numéricos não se nota grandes diferenças, porém analisando as imagens de maneira qualitativa percebe-se a importância destas variáveis na formação das micelas.

Conclusão

Análises de viscosidade, densidade, pH e medidas de tamanho de micelas por meio de microscopia de luz polarizada foram realizadas em vinte experimentos obtidos a partir de um planejamento experimental usando software Minitab® para o desenvolvimento de um creme de ibuprofeno.

Os principais fatores de influência nos aspectos físico-químicos apresentados pelo produto são os dois fatores de material: os agentes de viscosidade e emulsificante. Para cada medida avaliada estes sempre foram os fatores que se demonstraram relevantes, seja de maneira

individual ou combinada, mesmo que não apresentassem significância perante a avaliação do software.

Outros dois fatores que são dignos de atenção durante o processo de produção são a temperatura do processo e a taxa de agitação, pois apesar de não serem considerados significativos, observou-se que impactam principalmente nas características de viscosidade e tamanho de micela, quando analisados em conjunto com outros fatores de material. Por outro lado, o fator de método não se apresentou relevante para nenhum dos aspectos avaliados.

Referências

- ASSUNÇÃO, T.C.; RODRIGUES JUNIOR, O.M. Efeitos adversos no uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais: diclofenaco versus ibuprofeno. *Research, Society and Development [S.L.]*, v. 11, n. 13, p. 1-10, 12. (2022) DOI: 10.33448/rsd-v11i13.35842.
- BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [S.L.]*, v. 94, n. 4, p. 556-563. (2010) DOI: 10.1590/S0066-782X2010000400019.
- SEABRA, C.I.R. Farmacocinética do Ibuprofeno. Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, 72 f. (2015) HDL: 10284/5305.
- BOLLA, P.K.; CLARK, B.A.; JULURI, A.; CHERUVU, H.S.; RENUKUNTLA, J. Evaluation of Formulation Parameters on Permeation of Ibuprofen from Topical Formulations Using Strat-M® Membrane. *PubMed - National Center for Biotechnology Information, [S.L.]*, v. 12, n. 2, p. 151, 13. (2020) DOI: 10.3390/pharmaceutics12020151.
- SILVA, J.M.; MENDONÇA, P.P.; PARTATA, A.K. Anti-Inflamatórios Não-Esteróides e Suas Propriedades Gerais. *Revista Científica do ITPAC*, v. 7, n. 4, p. 1-15. (2014) ISSN: 1983-6708.
- BEZERRA, M.P.; RODRIGUES, L.N.C. Quality By Design (Qbd) Como Ferramenta Para Otimização Dos Processos Farmacêuticos. *Infarma, Ciências Farmacêuticas - Conselho Federal de Farmácia*, v. 29, n. 1, p. 5-12, 3. (2017) DOI: 10.14450/2318-9312.v29.e1.a2017.pp5-12.
- CUNICO, M.W.M.; MIGUEL, O.G.; ZAWADZKI, S.F.; PERALTA-ZAMORA, P. Planejamento Fatorial: uma ferramenta estatística valiosa para a definição de parâmetros experimentais empregados na pesquisa científica. *Visão Acadêmica, Curitiba*, v.9, n.1, Jan. - Jun./2008 - ISSN 1518-5192.

-
8. ROSÁRIO, M.S.; GAUTO, M.I.R.; SILVA, A.C.L.N.; SALES, J.S.; PEREIRA, F.S.; SANTOS, E.P.; RICCI JÚNIOR, E.; COSTA, M.C.P. Estudo De Estabilidade De Emulsão Cosmética Com Potencial De Creme Hidratante Para O Tratamento Da Xerose Cutânea Utilizando O Óleo De Babaçu (Orbignya Phalerata Martius). Brazilian Journal of Development, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 29552-29570. (2021) DOI: 10.34117/bjdv7n3-596.

Bruno S. Ramos, Mayara P. Baptista & Ivone R. Oliveira*

Laboratório de Processamento e Caracterização de Materiais, Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos. Av. Shishima Hifumi, nº2911, CEP 12244-000, Brasil.

*E-mail: ivonero@univap.br