

Avaliação da estabilidade físico-química de emulsão acrescida de uréia dispersada, ou não, em propilenoglicol

Prestes, P.S.¹; Rigon, R.B.¹; Corrêa, N.M.N.¹; Leonardi, G.R.^{1*}

¹Curso de Farmácia, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, UNIMEP, Piracicaba, SP, Brasil.

Recebido 02/10/2008 / Aceito 26/04/2009

RESUMO

Normalmente uma formulação pode ser manipulada de diversas maneiras, devendo-se sempre optar pela técnica que forneça o produto mais estável e homogêneo. Alguns farmacêuticos a fim de facilitar e acelerar a manipulação dispersam a uréia em propilenoglicol antes de proceder a homogeneização da mesma no veículo, enquanto outros profissionais acreditam que essa técnica pode ocasionar instabilidade física no produto final e por isso acrescentam o veículo diretamente na uréia. Logo, o objetivo deste estudo foi analisar o comportamento reológico e a estabilidade física de formulações acrescidas de 10% de uréia manipuladas com, ou sem, a adição de propilenoglicol. Foi realizado o estudo de Estabilidade acelerada, com duração de 180 dias. As formulações foram armazenadas em temperatura ambiente (25°C±2), geladeira (5°C±2) e estufa (37°C±2) e as leituras foram feitas nos tempos 24 horas (T1), 15 dias (T15) e 180 dias (T180), onde foram analisadas as características organolépticas, teste de centrifuga, determinação do pH, viscosidade e comportamento reológico. Os resultados obtidos neste estudo mostraram que a presença do propilenoglicol melhorou a estabilidade física da emulsão acrescida de uréia, a longo prazo.

Palavras-chave: Uréia. Propilenoglicol. Reologia. Estabilidade.

INTRODUÇÃO

A uréia é muito empregada em produtos cosméticos nos últimos anos, devido seus efeitos benéficos na pele humana (Knorst et al., 1997), pois se trata de um dos componentes naturais importante para o fator natural de hidratação da pele (FNH) (Dallet et al., 2000).

Além disso, os produtos hidratantes acrescidos de uréia são prescritos com frequência por médicos dermatologistas para o tratamento do envelhecimento, dermatite atópica, ictiose, psoríase, eczemas e também em pacientes com insuficiência renal que são submetidos à hemodiálise peritonial e apresentam pele seca e prurido, minimizados com a hidratação cutânea (Leonardi & Maia Campos, 2001; Leonardi, 2004).

A uréia além de ser usada como agente hidratante da pele também pode ser empregada como promotora de absorção cutânea, pois aumenta a penetração de outras substâncias ativas incorporadas na mesma formulação (Savic et al., 2004). Sabe-se também que a absorção da uréia na pele humana normal e danificada é de 9,5±2,3% e 67,9±5,6%, respectivamente, e que a uréia pode atravessar facilmente a barreira placentária. Assim, segundo o FDA, a concentração de uréia nas formulações de produtos cosméticos hidratantes não deve ultrapassar 10% (Brasil, 2005).

No desenvolvimento de formulações hidratantes, um dos aspectos físico-químicos importantes para obter informações sobre a estabilidade física, é a análise reológica (Erös et al., 2003).

O estudo de estabilidade fornece indicações sobre o comportamento do produto, em determinado intervalo de tempo, frente às condições ambientais a que possa ser submetido, desde a fabricação até o término da validade, contribuindo para orientar o desenvolvimento da formulação e do material de acondicionamento adequado; fornecer subsídios para o aperfeiçoamento das formulações; estimar o prazo de validade e ainda para auxiliar no monitoramento da estabilidade organoléptica, físico-química e microbiológica, produzindo informações sobre a confiabilidade e segurança dos produtos (Barry, 1983; Pena et al., 1993; Brasil, 2004).

Nos últimos anos, tem havido um grande interesse no estudo da reologia de emulsões, principalmente, devido sua relação com estabilidade do produto (Aulton, 1988; Laba, 1993; Martin, 1993; Schott, 1995; Gallegos & Franco, 1999; Miller et al., 1999; Leonardi & Maia Campos, 2001;

Autor correspondente: Gislaïne Ricci Leonardi - Curso de Farmácia - Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade Metodista de Piracicaba - Rodovia do Açúcar, km 156 - CEP.13400-911 - Piracicaba - SP, Brasil - Telefones:(19)3124-1515 - e-mail:grleonar@unimep.br

Almeida & Bahia, 2003; Leonardi, 2004; Corrêa et al., 2005).

Em contrapartida, a sensação agradável promovida pelo uso do cosmético é fundamental para aceitação da fórmula (Leonardi & Maia Campos, 2001; Leonardi, 2004). Caso o consumidor não sentir bem-estar ao aplicar o produto, dificilmente o usará por vários dias consecutivos e, portanto, poderá não perceber os efeitos benéficos do mesmo. A receptividade dos cremes e loções, ou seja, das emulsões, por parte do consumidor depende, principalmente, da eficácia e do sensorial do produto, ambos influenciados pelos aspectos reológicos (Leonardi & Maia Campos, 2001).

As características reológicas são propriedades importantes a serem consideradas na fabricação, estocagem e aplicação de produtos de uso tópico. Cada categoria de produto deve apresentar, assim, um comportamento reológico adequado à sua aplicação, sendo conveniente conhecer as velocidades de deformação das operações a que vão estar sujeitas (Leonardi & Maia Campos, 2001; Almeida & Bahia, 2003; Corrêa et al., 2005).

A reologia é assunto de extrema importância para a área cosmética uma vez que devem ser mantidas as características reológicas (como a consistência) dos produtos de lote para lote, assegurando a qualidade tecnológica do produto acabado e durante o tempo que permanecem em prateleira (Soriano et al., 2001; Masson et al., 2005), além da estabilidade física da formulação ser fundamental para o controle de qualidade, aceitação do consumidor e eficácia da mesma (Tadros, 2004; Corrêa et al., 2005).

A relação entre reologia e estabilidade é reconhecida como um importante parâmetro para o desenvolvimento de formulações (Tamburic, 2000; Masson et al., 2005).

O objetivo do presente estudo foi analisar a estabilidade física de formulações acrescidas de 10% de uréia, preparadas com diferentes técnicas de manipulação, ou seja, uréia dispersada, ou não, em 2% de propilenoglicol antes da incorporação da mesma no veículo.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenvolvimento das formulações

A composição do veículo empregado nas formulações utilizadas neste experimento está descrita na Tabela 1. Para o seu preparo, misturou-se a fase aquosa (propilenoglicol, imidazolidiniluréia, metilparabeno, EDTA, água destilada) em um béquer e fase oleosa (cetil sulfato de sódio/álcool cetosteárilico, miristato de isopropila, butilhidroxitolueno, propilparabeno) em outro béquer. Ambas as fases foram aquecidas até aproximadamente 85° C, e posteriormente a fase aquosa foi vertida sobre a oleosa com agitação constante até atingir temperatura ambiente.

Para avaliar a influência da técnica de manipulação,

foram preparadas duas formulações contendo uréia 10%.

A primeira (F1) foi preparada triturando-se a uréia com auxílio de gral e pistilo, a qual foi dispersa lentamente ao veículo, sob constante homogeneização. Na segunda formulação (F2), triturou-se a uréia a qual foi dispersa em uma alíquota de propilenoglicol (PG), referente a 2% da formulação, antes de ser incorporado o veículo.

Tabela 1 - Composição do veículo utilizado no estudo proposto.

Componentes	% (p/p)
Cetil Sulfato de Sódio/Álcool Cetosteárilico	12
Miristato de isopropila	8
Propilenoglicol	5
Butilhidroxitolueno	0,05
Propilparabeno	0,1
Imidazolidiniluréia	0,5
Metilparabeno	0,2
Edta	0,1
Água destilada	q.s.

Testes de estabilidade

Realizou-se o estudo de estabilidade com duração de seis meses, no qual foram analisadas, em duplicata, as características organolépticas, teste de centrifugação e determinação do pH aparente das formulações, nos tempos 24 horas (T1), 15 dias (T15) e 180 dias (T180). As amostras foram armazenadas em temperaturas ambiente (25°C±2), geladeira (5°C±2) e estufa (37°C±2) (Brasil, 2004; Prestes et al., 2007).

Características organolépticas

As formulações foram avaliadas quanto à mudança na cor, odor ou coalescência espontânea das fases, por observação visual e olfativa (Brasil, 2004).

Teste de Centrifugação

Pesaram-se cinco gramas das amostras as quais foram submetidas à centrifugação (Excelsa II - Fanem) a 3000 rpm por trinta minutos, com vinte segundos para aceleração e vinte segundos para desaceleração. Neste teste, o produto deve permanecer estável e se houver qualquer sinal de instabilidade será necessária a reformulação (Brasil, 2004; Tadros, 2004; Prestes et al., 2007).

Determinação do pH aparente

O pH foi avaliado por potenciometria, após diluição 1:10 das amostras em água recém destilada (Brasil, 2004).

Comportamento reológico

Utilizou-se viscosímetro rotacional tipo cone placa (DVII+ VISCOMETER – Brookfield), operando o software *Wingather V2.5*. As análises foram realizadas utilizando spindle CP52, à temperatura ambiente (25 ± 2 °C). Trata-se de um viscosímetro rotacional que serve para determinar as propriedades reológicas de líquidos Newtonianos e não Newtonianos. As velocidades utilizadas para a curva ascendente variaram de 1,0 a 10 rpm (rotações por minuto) e foi realizado o processo oposto para a curva descendente (10-1,0 rpm), mantendo a rotação por 30 segundos em cada velocidade.

Os gráficos obtidos relacionam valores de velocidade de cisalhamento (1/sec), no eixo das abscissas, com os valores de tensão de cisalhamento (D/cm²), no eixo das ordenadas (Hübl & Steinwendtner, 2000).

RESULTADOS

Testes de estabilidade

Características organolépticas

Não foram observadas alterações nas características organolépticas das formulações estudadas e também nenhuma diferença entre as mesmas. Ambas apresentaram brilho, coloração leitosa e odor característico, em todo tempo que foram analisadas.

Teste de Centrifugação

Nenhuma das formulações empregadas no estudo apresentou separação de fases (coalescência, cremeação ou floculação) após centrifugação, durante todo o tempo de estudo. Logo, ambas apresentaram-se estáveis frente a este teste e aptas para o prosseguimento do estudo.

Determinação do pH aparente

A média (n=2) e os desvios padrões dos valores de pH encontram-se na Tabela 2.

Comportamento reológico

Verificou-se através das análises efetuadas o comportamento da curva obtida, a viscosidade aparente e o índice de fluxo das formulações objeto de estudo. As leituras foram realizadas 24 horas (T1), 15 dias (T15) e 180 dias (T180) após a preparação das formulações.

Os resultados dos valores de viscosidade aparente e índice de fluxo encontram-se nas Tabelas 3 e 4.

Tabela 2 - Valores médios (n=2) e desvios padrões dos valores de pH das formulações nos tempos T1, T15 e T180, armazenadas em temperaturas ambiente, geladeira e estufa. Onde: F1 = sem PG; F2 = com PG.

	F1	F2
T1	6,41 ± 0,12	6,37 ± 0,20
T15		
Ambiente (25°C±2)	6,57 ± 0,01	6,58 ± 0,02
Geladeira (5°C±2)	6,49 ± 0,07	6,39 ± 0,00
Estufa (37°C±2)	7,59 ± 0,04	7,56 ± 0,04
T180		
Ambiente (25°C±2)	6,70 ± 0,02	6,71 ± 0,01
Geladeira (5°C±2)	6,45 ± 0,01	6,45 ± 0,02
Estufa (37°C±2)	8,02 ± 0,02	8,70 ± 0,02

Tabela 3 - Valores da viscosidade aparente, calculada no ponto de máxima velocidade de cisalhamento, das formulações F1 (sem PG) e F2 (com PG) nos tempos T1, T15 e T180, armazenadas em temperaturas ambiente, geladeira e estufa.

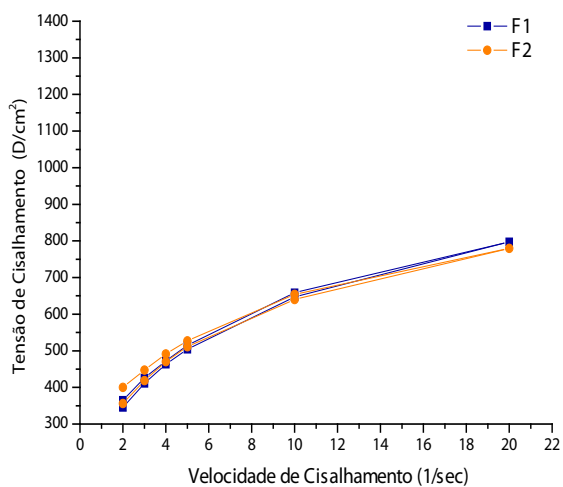
	Viscosidade F1 (cP)	Viscosidade F2 (cP)
T1	3988,64	3899,35
T15		
Ambiente (25°C±2)	3988,65	3866,96
Geladeira (5°C±2)	4013,45	3889,43
Estufa (37°C±2)	4132,52	3994,11
T180		
Ambiente (25°C±2)	3691,165	5170,58
Geladeira (5°C±2)	6045,45	5794,78
Estufa (37°C±2)	6625,42	4158,09

Tabela 4 - Valores referentes ao índice de fluxo, das formulações F1 (sem PG) e F2 (com PG) estudadas nos tempos T1, T15 e T180, armazenadas em temperaturas ambiente, geladeira e estufa.

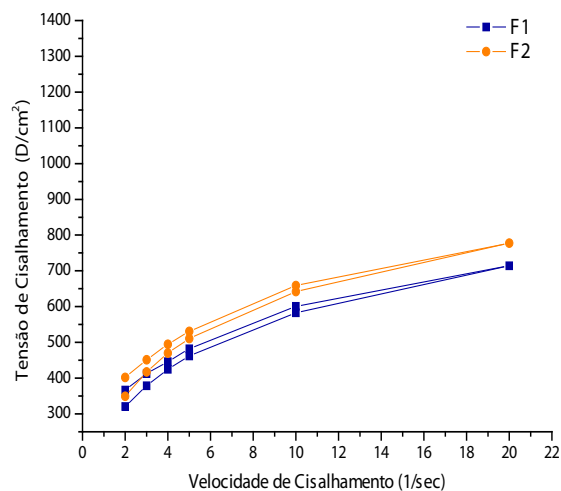
	Índice Fluxo F1	Índice Fluxo F2
T1	0,36	0,32
T15		
Ambiente (25°C±2)	0,33	0,32
Geladeira (5°C±2)	0,33	0,33
Estufa (37°C±2)	0,32	0,29
T180		
Ambiente (25°C±2)	0,28	0,42
Geladeira (5°C±2)	0,39	0,37
Estufa (37°C±2)	0,28	0,26

Nas Figuras 1 a 3 estão representados os reogramas das formulações F1 e F2 nos tempos 24 horas (T1), quinze dias (T15) e cento e oitenta dias (T180) quando mantidas em temperatura ambiente (25°C±2), geladeira (5°C±2) e estufa (37°C±2).

A-



B-



C-

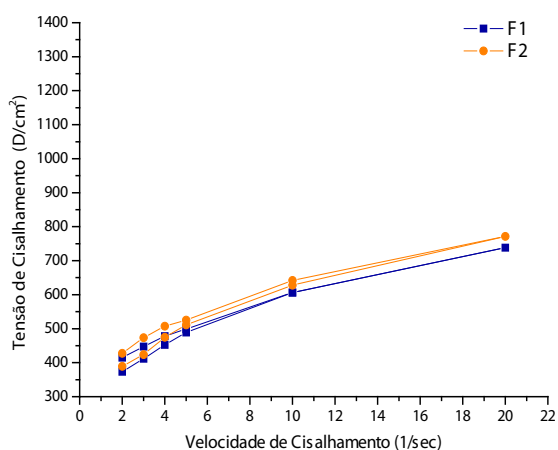
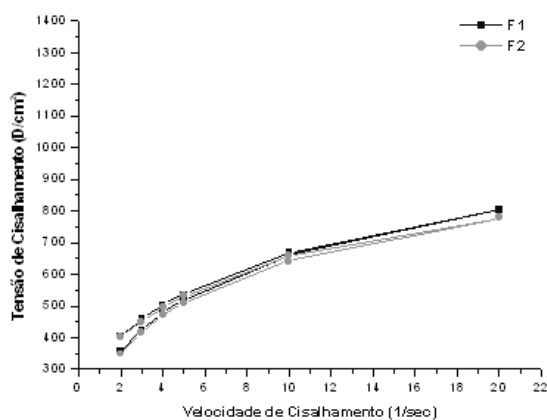


Figura 1. Reogramas das formulações F1 e F2 armazenadas em temperatura ambiente (25°C±2), A-T1; B-T15; C-T180. Onde F1= sem PG e F2= com PG.

A-



B-

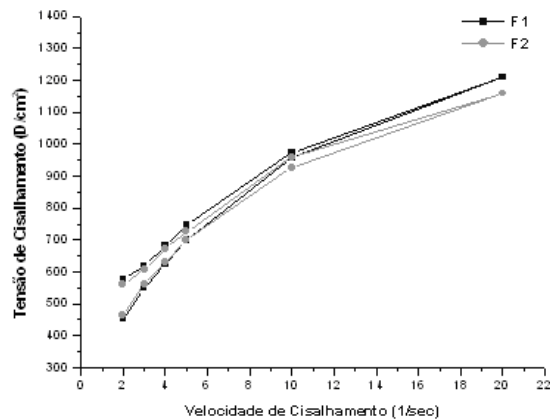
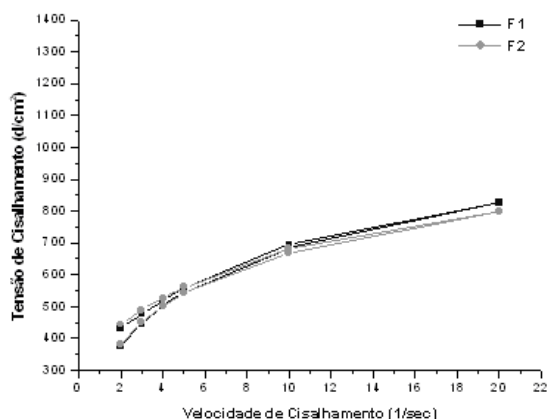


Figura 2. Reogramas das formulações F1 e F2 armazenadas em geladeira (5°C ± 2), A-T15; B-T180. Onde F1= sem PG e F2= com PG.

A-



B-

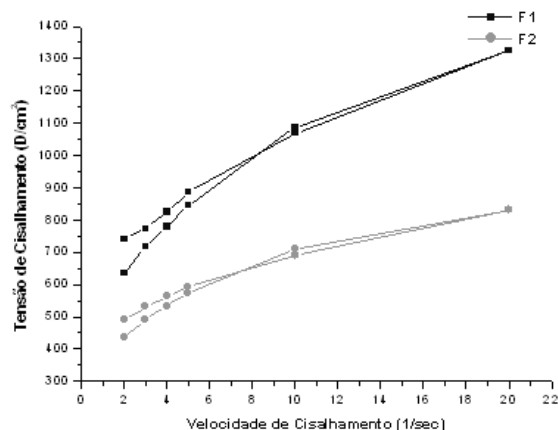


Figura 3. Reogramas das formulações F1 e F2 armazenadas em estufa ($37^{\circ}\text{C} \pm 2$), A-T15; B-T180. Onde F1= sem PG e F2= com PG.

DISCUSSÃO

Os valores de pH (Tabela 2) das formulações F1 e F2 permaneceram estáveis em todo tempo de análise, exceto quando armazenado em estufa, nos tempos T15 e T180, pois houve um aumento do pH. Segundo Longo & Melo (2005) a uréia pode, devido ao aumento da temperatura, hidrolisar-se em dióxido de carbono e amônia. Isso explica o aumento de pH ocorrido nas formulações acrescidas de uréia expostas à temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 2$. No entanto, indica também que as formulações acrescidas de uréia devem ser armazenadas em temperatura adequada, pois, caso contrário o pH do produto final pode aumentar podendo ser prejudicial ao tecido epidérmico, uma vez que a pele humana possui pH fisiológico em torno de 4,6 a 5,8 (Leonardi et al., 2002). Por outro lado, a técnica de manipulação, ou seja, a dispersão ou não da uréia no propilenoglicol antes da incorporação da mesma no veículo, não influenciou na alteração de pH ocasionada pela alta temperatura.

Diante da Tabela 3 perceberam-se variações da viscosidade para ambas as formulações tanto no T15 quanto no T180. Porém, quando comparadas à viscosidade inicial (T1), a formulação F1 foi a qual apresentou maiores oscilações. De acordo com a literatura, como a viscosidade está diretamente relacionada com a estabilidade da formulação, pode-se dizer que a formulação F2 apresentou-se mais estável diante dos resultados apresentados. É importante ressaltar que todas as formulações analisadas (nas diferentes temperaturas de armazenagem), ficaram em repouso por duas horas até atingirem a temperatura ambiente ($25^{\circ}\text{C} \pm 2$) para somente depois realizar-se os testes propostos. Pelo fato da temperatura influenciar na viscosidade e comportamento reológico das formulações (Corrêa et al., 2005), tanto a as amostras estocadas em estufa como em geladeira, apresentaram maior alteração em seu comportamento reológico do que aquelas mantidas em temperatura ambiente.

A partir da Tabela 4, correspondente ao índice de fluxo, observou-se que todas as amostras possuíam comportamento pseudoplástico, uma vez que obtiveram um valor de índice de fluxo (n) menor que 1, onde n representa o desvio em relação ao comportamento Newtoniano (Almeida & Bahia, 2003). Este comportamento é adequado e o mais desejado para produtos tópicos, pois sua viscosidade aparente diminui com o aumento da tensão, tornando-se mais fluida, facilitando seu escoamento (Corrêa et al., 2005; Chorilli et al., 2007), o que não seria possível obter com um fluido Newtoniano, o qual flui rapidamente na pele durante a aplicação, resultando em uma distribuição não uniforme (Dahms, 1994; Santos et al., 2006). Os valores do índice de fluxo foram obtidos matematicamente pela Lei de Ostwald calculados pelo software Wingather V2.5.

Através das Figuras 1, 2 e 3, observou-se que as amostras apresentavam comportamento não-Newtoniano do tipo pseudoplástico ($n < 1$), com área de histerese, conferindo-lhe características tixotrópicas.

O comportamento não-Newtoniano é caracterizado por formulações que =velocidade de cisalhamento (Corrêa et al., 2005; Chorilli et al., 2007). A tixotropia é uma variável da viscosidade dependente do tempo, fornece informações da capacidade e do tempo necessário para o produto retornar à sua estrutura após a retirada da tensão (Tadros, 2004). Essa característica confere aos produtos tópicos, boa espalhabilidade e formação de filme uniforme sobre a pele, uma vez que se tornam fluidas e recuperam sua viscosidade original ou parcial, com o término da tensão, fazendo com que o mesmo não escorra sobre a pele após aplicação (Gaspar & Maia Campos, 2003; Kortemeier & Leidreiter, 2006; Santos et al., 2006).

Verificou-se que os resultados após seis meses (T180) indicaram alterações, principalmente, para a formulação não acrescida de propilenoglicol quando armazenada em estufa.

Os resultados permitem concluir que a técnica de

manipulação influenciou na estabilidade física, a longo prazo, da formulação. Ou seja, a formulação F2, onde triturou-se a uréia e dispersou-a em 2% de propilenoglicol (PG) para depois ser incorporada no veículo, manteve-se mais estável a longo prazo (seis meses).

Assim sugere-se para a Farmácia Magistral a pré-dispersão da uréia no propilenoglicol para posterior incorporação desta no veículo.

ABSTRACT

Evaluation of the physicochemical stability of emulsion containing urea, added directly or premixed in propylene glycol

Normally, an emulsion can be prepared in several ways, the method of choice invariably being the one that provides the most stable and homogeneous product. Some pharmacists, in order to facilitate and accelerate the manipulation, disperse the urea in propyleneglycol before proceeding to its homogenization in the vehicle, while others believe that this method can lead to physical instability in the final product and for that reason they add the vehicle directly to the urea. Therefore, the aim of this study was to analyze the rheological behavior and the physical stability of formulations containing 10% urea, prepared with, or without, the prior addition of propylene glycol to the urea. An accelerated stability test was carried out over a period of 180 days. The formulations were stored at room temperature (25±2°C), refrigerated (5±2°C) and incubated at blood temperature (37±2°C) and assessed after 24 hours (T1), 15 days (T15) and 180 days (T180), when the organoleptical characteristics, pH, viscosity and rheological behavior were recorded, along with data from the centrifuge test. The results showed that premixing the urea in propylene glycol improved the physical stability of the emulsion plus urea, in the long run.

Keywords: Urea. Propylene glycol. Rheology. Stability.

REFERÊNCIAS

- Almeida IF, Bahia MF. Reologia: interesse e aplicações na área cosmético-farmacêutica. *Cosmet Toilet*. 2003; 15(3):96-100.
- Aulton ME. *Pharmaceutics: The science of dosage form design*. New York: Churchill Livingstone; 1988. p.57-73.
- Barry BW. *Dermatological formulations: percutaneous absorption*. New York: Marcel Dekker; 1983. p.351-403.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos. Brasília, DF: ANVISA; 2004. 52p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara Técnica de Cosméticos - Parecer Técnico n.7, 2005.
- Chorilli M, Zague V, Scarpa MV, Leonardi GR. Influência da viscosidade do veículo na liberação in vitro da cafeína. *Rev Eletr Farm*. 2007; 4(1):52-60.
- Corrêa NM, Carvalho Júnior FB, Ignácio RF, Leonardi GR. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. *Rev Bras Ciênc Farm*. 2005; 41(1):73-8.
- Dahms GH. Einfluß der Thixotropie auf die Lichtschutzwirkung von Sonnenschutzemulsionen. *Parfum Kosm*. 1994; 75(10):675-9.
- Dallet P, Labat L, Kummer E, Dubost JP. Determination of urea, allantoin and lysine pyroglutamate in cosmetic samples by hydrophilic interaction chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2000; 742(2):447-52.
- Erös I, Kónya M, Csóka I. Study of the structure of coherent emulsions. *Int J Pharm*. 2003; 256(1-2):75-84.
- Gallegos C, Franco JM. Rheology of food, cosmetics and pharmaceuticals. *Curr Opin Colloid Interface Sci*. 1999; 4(4):288-93.
- Gaspar LR, Maia Campos PMBG. Rheological behavior and the SPF of sunscreens. *Int J Pharm*. 2003; 250(1):35-44.
- Htibl J, Steinwendtner H. Estimation of rheological properties of viscous debris flow using a belt conveyor. *Phys Chem Earth B*. 2000; 25(9):751-5.
- Knorst MT, Neubert R, Wohlrab W. Analytical methods for measuring urea in pharmaceutical formulations. *J Pharm Biomed Anal*. 1997; 15(11):1627-32.
- Kortemeier U, Leidreiter HI. Aditivos reológicos para produtos de limpeza pessoal. *Cosmet Toilet*. 2006; 18(3):50-5.
- Laba D. *Rheological properties of cosmetics and toiletries*. New York: Marcel Dekker; 1993. p.9-33.
- Leonardi GR, Maia Campos PMBG. Estabilidade de formulações cosméticas. *Int J Pharm Compound Ed Bras*. 2001; 3(4):154-6.
- Leonardi GR, Gaspar LR, Maia Campos PMBG. Study of pH variation on the skin using cosmetic formulations with and without vitamins A, E or ceramide: by a non-invasive method. *An Bras Dermatol*. 2002; 77(5):563-9.
- Leonardi GR. *Cosmetologia aplicada*. São Paulo: Med farma; 2004. 234p.
- Longo RM, Melo WJ de. Urea hydrolysis in oxisols: effects of substrate concentration, temperature, pH, incubation time and storage conditions. *Rev Bras Ciênc Solo* 2005; 29(4):651-7.
- Martin A. *Physical Pharmacy*. 4th. ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p.153-476.

- Masson DS, Morais GG, Morais JM, Andrade FF, Santos ODH, Oliveira WP, Rocha Filho PA. Polyhydroxy alcohols and peach oil addition influence on liquid crystal formation and rheological behaviour of O/W emulsions. *J Dispers Sci Technol.* 2005; 26(4):463-8.
- Miller D, Wiener EM, Turowski A, Thunig C, Hoffmann H. O/W emulsions for cosmetics products stabilized by alkyl phosphates - rheology and storage tests. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp.* 1999; 152(1-2):155-60.
- Pena LE, Lee BL, Steatns JF. Consistency development and destabilization of a model cream. *J Soc Cosmet Chem.* 1993; 44(6):337-45.
- Prestes PS, Scorisa JM, Guimarães GN, Oliveira TA, Pires-de-Campos MSM, Polacow MLO, Nascimento GGF, Chorilli M, Leonardi GR. Desenvolvimento e comportamento reológico de formulações cosméticas contendo cristais líquidos. In: *Anais do 21º Congresso Brasileiro de Cosmetologia.* 2007 Mai 15-17. São Paulo – SP: Associação Brasileira de Cosmetologia, 2007. [CD-ROM]
- Santos ODH, Camargo MFP, Andrade FF, Rocha Filho PA. Study of liquid-crystalline phase changes during evaporation in vegetable oil emulsions. *J Dispers Sci Technol.* 2006; 27(7):997-1001.
- Savic S, Tamburic S, Savic M, Cekic N, Milic J, Vuleta G. Vehicle-controlled effect of urea on normal and SLS-irritated skin. *Int J Pharm.* 2004; 271(1-2):269-80.
- Schott H. Reología. In: Gennaro AR (ed) *Remington: the science and practice of Pharmacia.* 19th ed. Phennsylvania: Mack Publishing Company; 1995. p.426-55.
- Soriano MMJ, Contreareas MJF, Flores ES. Development of a cream from a self-emulsifying base and moisturizing actives. *Farmaco* 2001; 56(5-7):513-22.
- Tadros T. Application of rheology for assessment and prediction of the long-term physical stability of emulsion. *Adv Colloid Interface Sci.* 2004; 108-9:227-58.
- Tamburic S. The aging of polymer-stabilized creams: A rheological viewpoint. *Cosmet Toilet.* 2000; 115(10):43-9.

