



## INFLUÊNCIA DA VISCOSIDADE DO VEÍCULO NA LIBERAÇÃO *IN VITRO* DA CAFEÍNA

*Influence of the vehicle viscosity in the in vitro release of the caffeine*

Marlus Chorilli<sup>1,2\*</sup>; Vivian Zague<sup>2</sup>; Maria Virgínia Scarpa<sup>1</sup>; Gislaíne Ricci Leonardi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – Departamento de Fármacos e Medicamentos, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Rodovia Araraquara-Jaú, km.1, CEP 14.801-902, Araraquara – SP, Brasil.

<sup>2</sup>Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, Rodovia do Açúcar, km 156, CEP 13400-911, Piracicaba – SP, Brasil.

\*Autor para correspondência: [chorilli@fcar.unesp.br](mailto:chorilli@fcar.unesp.br)

Recebido em 30/03/2007 - Aceito em 24/06/2007

**RESUMO:** A reologia é um parâmetro importante para avaliação do comportamento de fluxo do material, determinando como este flui ou deforma, sob influências externas. Seu estudo abrange a viscosidade, tipo de fluxo, valor de rendimento e tixotropia do produto. Viscosidade é uma expressão de resistência do fluido ao fluxo: quanto maior a viscosidade, maior a resistência. O objetivo deste trabalho foi verificar, no período de um mês, a viscosidade de dois géis acrescidos de cafeína, ativo empregado em produtos cosméticos, correlacionando viscosidade x liberação *in vitro* da substância ativa. Foram preparadas duas formulações de gel, as quais se diferenciaram apenas pela concentração do polímero hidrofílico Carbopol 940<sup>®</sup> (1 e 1,5%). Além do polímero, as formulações apresentaram propilenoglicol, álcool etílico, fenoxietanol e parabens, tampão acetato de sódio 0,1 M e trietanolamina. Para o estudo da viscosidade, utilizou-se o viscosímetro rotativo Visco Star-LP Select. Já para os estudos de liberação empregou-se célula de difusão, contendo dois compartimentos separados por uma membrana de diálise. No compartimento doador, aplicou-se as formulações objeto de estudo enquanto que o compartimento receptor foi composto de tampão acetato (solução receptora). Em tempos pré-determinados (1, 30, 60, 90, 120 e 150 minutos), amostras da solução receptora foram coletadas e analisadas em espectrofotômetro para determinação da concentração de cafeína liberada. Para ambos os géis, em todos os dias analisados, os resultados do perfil reológico evidenciaram fluxo não newtoniano, do tipo pseudoplástico tempo independente. Através da análise de variância, verificou-se que a viscosidade do gel interferiu de maneira significativa na liberação da cafeína pelo veículo. Além disso, comprovou-se que o aumento da viscosidade, em função do aumento da concentração de Carbopol 940<sup>®</sup>, diminuiu a velocidade de liberação da cafeína, podendo este excipiente ser determinante para a produção de uma formulação de "liberação imediata" ou "liberação controlada".

**PALAVRAS CHAVE:** Viscosidade, veículos, cafeína.

**ABSTRACT:** The rheology is an important parameter for evaluation of the behavior of flow of the material, determining as this flows or deformed, under external influences. The rheology study it encloses viscosity, type of flow, value of income and thixotropy of the product. Viscosity is an expression of resistance of the fluid to the flow: how much bigger viscosity, greater the resistance. The objective of this work was to verify, in the period of one month, the viscosity of two gels increased of caffeine, substance used in cosmetic products, correlating viscosity x *in vitro* release of the active substance. Two gel formulations were prepared, which were differentiated only for the concentration of the hydrophilic polymer Carbopol 940<sup>®</sup> (1 and 1.5%). Beyond polymer, the formulations presented propyleneglycol, ethanol, phenoxyethanol and parabens, sodium acetate 0.1 M buffer and triethanolamine. For the study of viscosity, the rotating viscometer Visco Star-LP Select was used. Already for the release studies diffusion cell was used, containing two compartments separate for a dialysis membrane. In the donor compartment, the formulations study object were applied while that the receiver compartment was composed of acetate buffer (receiver solution). In definitive times (1, 30, 60,

90, 120 and 150 minutes), samples of the receiver solution were collected and analyzed in spectrophotometry for determination of the concentration of release caffeine. For both the gels, in every day analyzed, the results of the rheology evidenced not Newtonian flow, of the type pseudoplastic independent time. Through the variance analysis, it was verified that the gel viscosity intervened of the significant way in caffeine release for the vehicle. Moreover, it was proved that the increase of viscosity, in function of the increase of the concentration of Carbopol 940<sup>®</sup>, it diminished the speed of release of the caffeine, being able this substance to be determinative for the production of a formulation of "immediate release" or "controlled release".

**KEYWORDS:** Viscosity, vehicles, caffeine.

## INTRODUÇÃO

O avanço tecnológico na indústria de matérias-primas cosméticas, aliado às necessidades de mercado, tem propiciado estudos e a utilização, cada vez mais considerável, de diferentes veículos. Tais estudos adquirem proporções ainda maiores devido ao fato de que estes, mesmo desvinculados de ativos, podem aumentar a hidratação cutânea, resultando num efeito benéfico a pele (CHORILLI, et al., 2003; LEONARDI, et al., 2000).

Dentre os vários tipos de preparações usadas como veículos, tem-se: emulsões O/A e A/O, géis aquosos e hidroalcoólicos, entre outras (MAIA CAMPOS, 1994).

A penetração de substâncias ativas na pele depende de dois passos consecutivos: liberação dessa substância pelo veículo e, sua subsequente penetração cutânea. As substâncias ativas incorporadas em veículos inadequados podem penetrar pouco ou quase nada na pele. Baseado neste fato pode-se considerar que estudos sobre as particularidades dos veículos, tais como o estudo reológico, são de grande interesse na área dos produtos dermatológicos, pois o mesmo permite a avaliação das características de fluxo do produto, a determinação da viscosidade, além de prever a estabilidade deste ao longo do tempo (RIEGER, 1996; BENTLEY, 1994).

A reologia do produto pode afetar a estabilidade física deste, a sua biodisponibilidade e até mesmo a aceitabilidade do mesmo pelo consumidor (SORIANO, et al., 1996). Atualmente, já existem muitos aditivos reológicos que são acrescentados às fórmulas cosméticas, visando a alterar suas características de fluxo, bem como a aumentar a estabilidade do produto final (ASSMUS, 1991).

A pesquisa científica que envolve o desenvolvimento de formulações cosméticas e dermatológicas para a incorporação de novas substâncias ativas – as quais precisam manter-se estáveis e penetrar na pele para que exerçam suas ações esperadas – deve incluir um estudo reológico, uma vez que tem sido demonstrada a sua influência sobre esses parâmetros (LEONARDI, 1997).

O termo *reologia*, do grego *Rheo* (fluxo) e *logos* (ciência), foi sugerido por Bingham e Crawford, apud MARTIN (1993), para descrever as deformações de sólidos e a fluidez de líquidos. Seu estudo abrange a viscosidade, tipo de fluxo, valor de rendimento e tixotropia do produto. *Viscosidade* é uma expressão de resistência do fluido ao fluxo: quanto maior a viscosidade, maior a resistência (MARTIN, 1993).

A reologia tem sido assunto de crescente importância para as indústrias cosmética e farmacêutica, tendo em vista que a consistência e o espalhamento dos produtos devem ser reproduzidos de lote a lote, assegurando a qualidade tecnológica do produto acabado (MARTIN, 1993).

Existem duas maneiras gerais de estudar aspectos reológicos: a primeira consiste em desenvolver expressões matemáticas, que possam descrever os fenômenos reológicos, sem fazer maiores referências às suas causas; e a segunda, em correlacionar o comportamento mecânico observado com a estrutura detalhada do material estudado (LEONARDI, 1997).

Nos estudos de reologia, existem os sistemas denominados newtonianos e os não newtonianos. As formulações que possuem fórmulas assimétricas, como a maioria dos produtos cosméticos, apresentam fluxo não newtoniano, que normalmente é representado por três tipos de curvas de consistência: plástico, pseudoplástico e dilatante (LEONARDI, 1997).

Para as formulações dermocosméticas, o fluxo pseudoplástico é o mais comum. Esses materiais têm sua viscosidade aparente diminuída gradualmente (independentemente do tempo), à medida que aumenta a velocidade de cisalhamento e portanto sua viscosidade não pode ser expressa por um valor único. A viscosidade aparente pode ser obtida pela tangente em cada ponto da curva (MARTIN, 1993).

Hoje, existe uma grande variedade de formulações usadas topicamente. Nessa categoria, os produtos semi-sólidos, tais como os géis hidrofílicos, as emulsões óleo/água (O/A) estabilizadas por colóide hidrofílico (géis cremes), e as emulsões O/A (cremes e loções), são os mais empregados. Os semi-sólidos possuem propriedades particulares: eles se deformam facilmente quando aplicados na pele, e ainda permanecem aderidos ao corpo, geralmente até serem removidos por transpiração ou limpeza da pele. Devido a essa particularidade são largamente utilizados como veículos (BARRY, 1983).

O estudo do comportamento reológico de produtos semi-sólidos assume cada vez mais importância, pois permite compreender melhor a natureza físico-química do veículo, controlar a qualidade de matérias-primas e produtos acabados e, ainda, verificar o efeito da consistência do produto na liberação e penetração cutânea de substâncias ativas (BENTLEY, 1994; BARRY, 1983).

Em um trabalho de revisão, BARRY (1983) citou alguns estudos científicos, criticando a falta de correlação entre a viscosidade de uma preparação e a sua liberação, pois, segundo o autor, as características reológicas de um produto podem afetar a liberação da substância ativa.

O objetivo deste trabalho foi verificar, no período de um mês, a viscosidade de dois géis acrescidos de cafeína, ativo empregado em produtos cosméticos, correlacionando viscosidade x liberação *in vitro* da substância ativa.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Desenvolvimento das formulações:

Foram preparadas duas formulações de gel, as quais se diferenciaram apenas pela concentração do polímero hidrofílico Carbopol 940<sup>®</sup> (1 e 1,5%). Além do polímero, as formulações apresentavam propilenoglicol (10%), álcool etílico (25%), cafeína (5%), fenoxietanol e parabenos (0,2%), tampão acetato de sódio 0,1 M pH 7,1 qsp 60g e trietanolamina qsp pH 7,0.

### Estudo da viscosidade

Para o estudo da viscosidade, utilizou-se o viscosímetro rotativo Visco Star-LP Select, o qual permite medir eletronicamente a força de torção já convertida em viscosidade, na unidade de milipascal (mPa.s).

As determinações da viscosidade foram realizadas em triplicata. O viscosímetro funciona pelo princípio da rotação de um cilindro (cabeça de medição) submerso na amostra a ser analisada, medindo-se a força da torção necessária para superar a resistência da rotação. Para as determinações das viscosidades dos géis foram utilizadas 40g de cada formulação e "spindle" tipo L<sub>4</sub>, em sala com temperatura de  $20 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

Elaborou-se o gráfico das curvas, ou seja, a medida da área formada entre a curva ascendente e descendente de um reograma, representação gráfica da deformação dos fluidos não Newtonianos. Relacionou-se as viscosidades (mPa.s) obtidas em função da velocidade (rpm) do "spindle".

### Ensaio de liberação

Para os estudos de liberação empregou-se célula de difusão, contendo dois compartimentos separados por uma membrana de diálise. No compartimento doador, aplicou-se 2g das formulações objeto de estudo enquanto que o compartimento receptor foi composto de tampão acetato (50 mL de solução receptora). Em tempos pré-determinados (1, 30, 60, 90, 120 e 150 minutos), amostras de 1 mL da solução receptora foram coletadas e analisadas em espectrofotômetro SHIMADZU UV/VIS para determinação da concentração de cafeína.

Para a determinação da quantidade de cafeína presente nas soluções coletadas em tempos pré-determinados, utilizou-se uma curva padrão de cafeína (padrão Sigma) nas concentrações de 0,625; 1,25; 2,5; 5; 7,5; 10; 15 e 20 µg/mL em tampão acetato de sódio. A leitura foi feita no espectrofotômetro a 273 nm.

Como a amostragem era razoavelmente homogênea e a distribuição de frequências bem próxima da distribuição de frequências da normal matemática, foi empregado teste paramétrico na análise dos dados.

O teste paramétrico utilizado foi análise de variância ANOVA, seguido pelo teste de Tukey para comparações múltiplas ( $p < 0,05$ ).

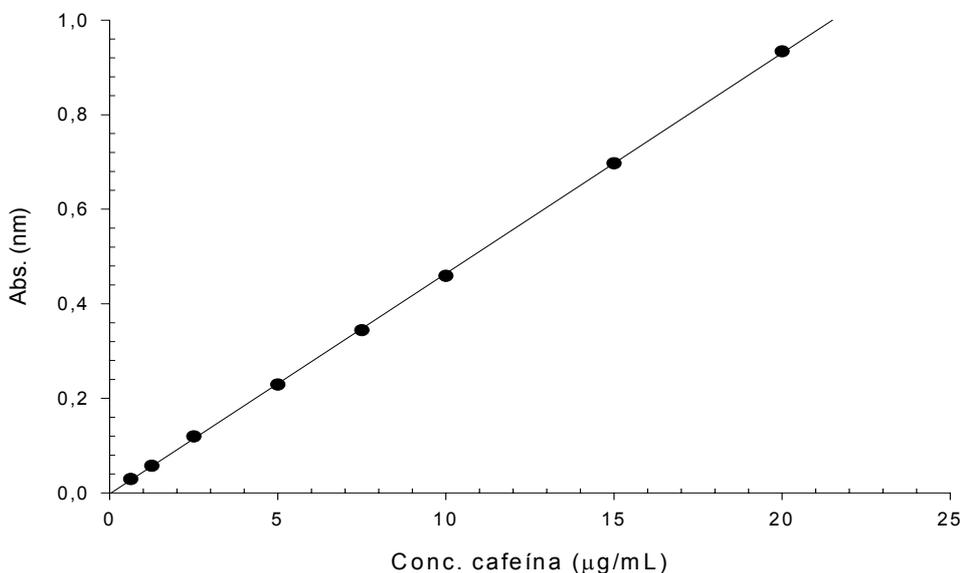
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Curva padrão da cafeína em tampão acetato de sódio 0,1M pH 7,1

Na Tabela 1 encontram-se os valores médios empregados na construção da curva padrão ( $n=3$ ) da cafeína em tampão acetato de sódio 0,1 M pH 7,1. Já a Fig. 1 apresenta a curva padrão da cafeína em tampão acetato de sódio 0,1 M pH 7,1.

**Tabela 1.** Valores médios empregados na construção da curva padrão (n=3) da cafeína em tampão acetato de sódio 0,1 M pH 7,1.

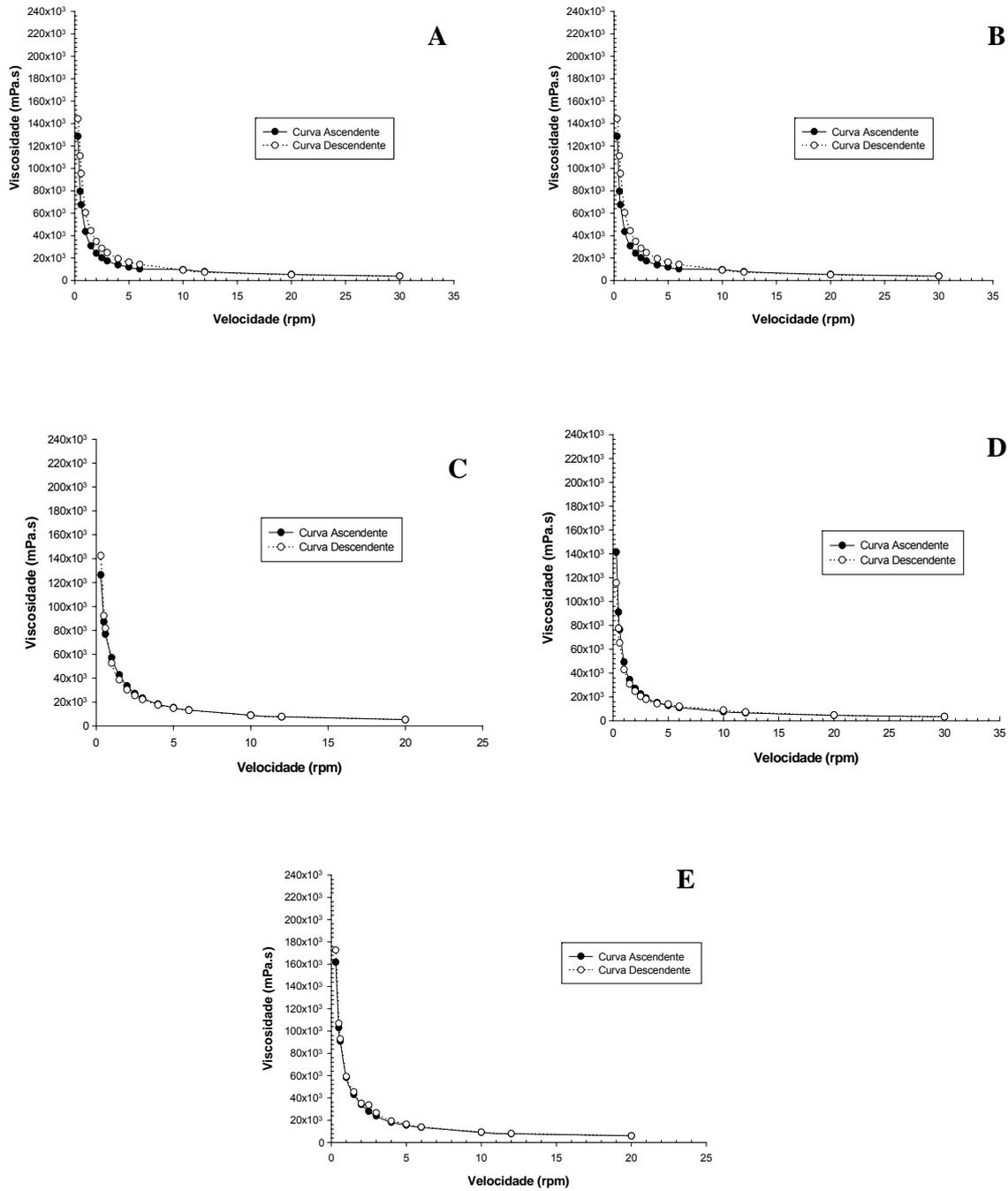
Concentração de cafeína ( $\mu\text{g/mL}$ )	Absorbância (nm)
0,625	0,029
1,25	0,057
2,5	0,119
5	0,229
7,5	0,344
10	0,459
15	0,697
20	0,934

**Figura 1.** Curva padrão da cafeína em tampão acetato de sódio 0,1 M pH 7,1;  $y = 0,0466x - 0,002$ ;  $r^2 = 0,9998$ ;  $\lambda = 273 \text{ nm}$ .

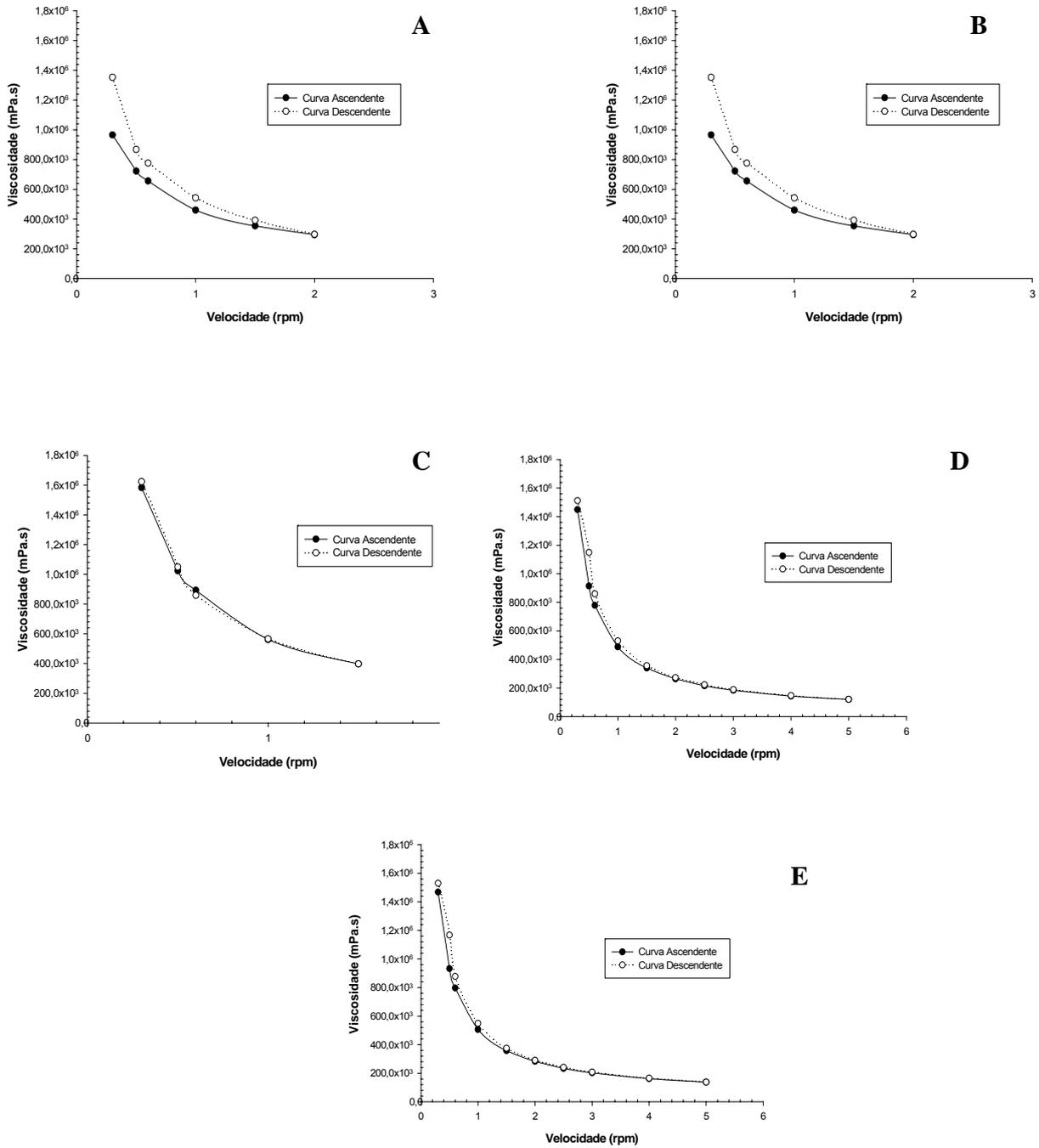
Observa-se na Figura 1 que a curva padrão obedeceu à lei de Lambert-Beer nas concentrações analisadas, apresentando ótimo coeficiente de correlação ( $r^2 = 0,9998$ ).

### Estudo da viscosidade

Para ambos os géis, em todos os dias analisados, os resultados do perfil reológico evidenciaram fluxo não newtoniano, com variação da viscosidade com o grau de cisalhamento aplicado, sendo que a tensão e o gradiente de cortes não foram diretamente proporcionais, originando diferentes valores de viscosidade. Assim, ambos os géis apresentaram fluxo não newtoniano do tipo pseudoplástico tempo independente, sem diminuição da viscosidade com o aumento do grau de cisalhamento (Fig. 2 e 3).



**Figura 2.** Viscosidade do gel de cafeína com Carbopol® 1% nos diferentes tempos: (A) – 1 dia; (B) – 7 dias; (C) – 14 dias; (D) – 21 dias; (E) – 28 dias.



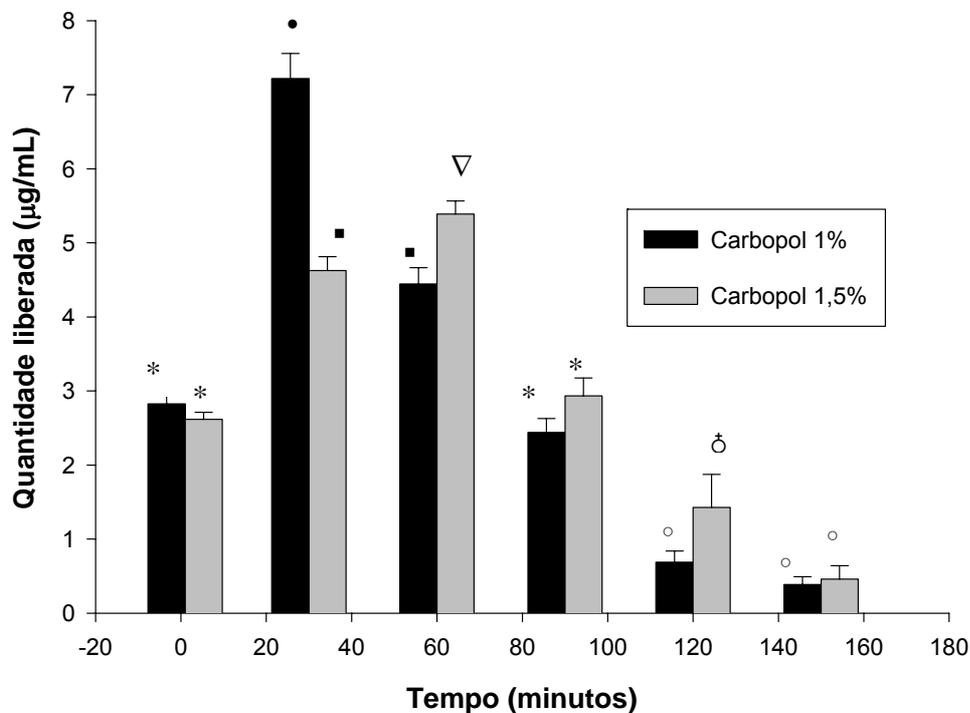
**Figura 3.** Viscosidade do gel de cafeína com Carbopol® 1,5% nos diferentes tempos: (A) – 1 dia; (B) – 7 dias; (C) – 14 dias; (D) – 21 dias; (E) – 28 dias.

**Ensaio de liberação**

Os resultados do ensaio de liberação da cafeína estão mostrados na Tabela 2 e Figura 4.

Tabela 2. Resultados do ensaio de liberação da cafeína ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função do tempo (min.).

Tempo (minutos)	Formulação I (1% Carbopol <sup>®</sup> )	Desvio Padrão	Formulação II (1,5% Carbopol <sup>®</sup> )	Desvio Padrão
1	2,82618	0,108803	2,61588	0,096722
30	7,21672	0,339439	4,62448	0,187066
60	4,44422	0,219144	5,38842	0,176054
90	2,4399	0,186709	2,93346	0,241545
120	0,68884	0,152165	1,42704	0,445252
150	0,38848	0,103509	0,46136	0,178896



**Figura 4.** Quantidade de cafeína liberada das formulações ( $\mu\text{g/mL}$ ) em função do tempo (min.).\*, ð, o, ■, •, ∇ indicam significância estatística ( $p < 0,05$ ).

O termo viscosidade foi definido por MARTIN, et al. (1993) como a resistência do fluido ao fluxo. Assim, quanto maior a viscosidade, maior a resistência do fluido ao fluxo (AYOL, et al., 2006; TICHY, et al., 2006).

Através da análise de variância, verificou-se que a viscosidade do gel interferiu de maneira significativa na liberação da cafeína pelo veículo. Resultado semelhante foi observado por BRUSCHI, et al. (2007) para formulações contendo Carbopol 934P<sup>®</sup> acrescidas de extrato de própolis usadas no tratamento de doença periodontal. Os autores observaram que o aumento da concentração do polímero resultou em aumento da viscosidade estática do sistema, o que interferiu na liberação da substância ativa.

Observou-se que nos tempos 1, 30 e 60 minutos houve diferença estatisticamente significativa entre a quantidade de cafeína liberada em função da concentração dos polímeros. Assim, quanto menor a concentração do

polímero, maior foi a liberação da cafeína. No tempo 120 minutos, ocorreu o contrário; ou seja, a liberação foi maior para o gel com maior quantidade de polímero. Para os tempos 90 e 150 minutos, não houve diferença estatisticamente significativa entre as formulações, ou seja, a liberação foi a mesma para ambas as formulações. Estes resultados parecem evidenciar que o Carbopol 940<sup>®</sup> funciona como um modulador da velocidade de liberação da cafeína, podendo ainda, dependendo da finalidade terapêutica, ser usado como um excipiente determinante para a produção de uma formulação de "liberação imediata" ou "liberação controlada". A-SASUTJARIT, et al. (2005) verificaram as propriedades viscoelásticas de géis de Carbopol 940<sup>®</sup> e sua relação no coeficiente de difusão do piroxicam e também comprovaram que a liberação do fármaco foi diretamente proporcional à concentração do polímero, o qual modulou a liberação do piroxicam.

RICCI, et al. (2002) caracterizaram reologicamente géis de Poloxamer 407 e verificaram que o aumento da concentração do polímero resultou em aumento da viscosidade do gel. Tais resultados corroboram os verificados neste trabalho, pois também verificou-se que o aumento da concentração do polímero resultou em aumento de viscosidade.

Ao classificar um material quanto ao seu tipo de fluxo, este pode ser classificado como um sistema newtoniano ou não-newtoniano (MARTIN, et al., 1993), dependendo de o material seguir ou não a lei de fluxo de Newton, isto é, exibir uma proporção direta entre tensão e gradiente de cisalhamento (IDSON, 1978). Todavia, poucas matérias-primas utilizadas em formulações apresentam fluxo newtoniano. Alguns exemplos de fluidos newtonianos são os líquidos de baixo peso molecular, como água e glicerina. A viscosidade desses sistemas não depende da tensão de cisalhamento (MINER, 1993) e pode ser determinada por uma medida em um único ponto, em qualquer tensão de cisalhamento (WOOD, et al., 1964). Todavia, a maioria dos materiais utilizados em cosmetologia são materiais não-newtonianos, como soluções coloidais, emulsões e suspensões (MARTIN, et al., 1993). Para esses materiais não há uma proporção direta entre tensão e gradiente de cisalhamento, e a viscosidade varia em função do gradiente de cisalhamento (NEVES & OGASAWARA, 2002).

No presente trabalho, foi verificada a viscosidade do gel de Carbopol<sup>®</sup> em duas concentrações diferentes do polímero (1 e 1,5%). Os géis caracterizam-se principalmente por um relativamente alto grau de elasticidade, sofrendo grandes deformações elásticas sob tensões de cisalhamento abaixo do valor de rendimento, recuperando sua forma com a remoção do estresse (SCHOTT, 1995). Apesar de ser importante a determinação das propriedades reológicas de um semi-sólido, como o gel, estudos raramente correlacionam parâmetros como viscosidade com dados de liberação (BARRY, 1983).

BARRY (1983) correlacionou valores de viscosidade plástica com a difusão de princípios ativos para um gel de ágar e verificou que os parâmetros reológicos analisados foram inversamente proporcionais à taxa de liberação. Além disso, MARRIOTT (1996) observou que a absorção de agentes ativos pela pele diminuiu com o aumento da viscosidade do veículo, verificando uma relação inversa entre viscosidade e absorção do ativo.

Neste trabalho, deve-se considerar também que as altas taxas de liberação da cafeína (ativo apolar) pode ser explicada pela baixa afinidade que a mesma tem com o veículo (base hidrofílica). Assim, a cafeína apresenta maior afinidade pelo fluido receptor do que pela base, contribuindo para sua maior liberação. Com isso pode-se concluir que fatores como a afinidade pela base devem ser considerados conjuntamente com a viscosidade ao se predizer o perfil de liberação de um agente ativo a partir de um veículo.

## CONCLUSÃO

Diante dos resultados experimentais, verificou-se que a viscosidade da formulação influenciou na liberação *in vitro* da cafeína. Além disso, comprovou-se que o aumento da viscosidade, em função do aumento da concentração de Carbopol 940<sup>®</sup>, diminuiu a velocidade de liberação da cafeína, podendo este excipiente ser determinante para a produção de uma formulação de "liberação imediata" ou "liberação controlada".

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A-SASUTJARIT, R.; SIRIVAT, A.; VAYUMHASUWAN, P. Viscoelastic properties of Carbopol 940 gels and their relationships to piroxicam diffusion coefficients in gel bases. *Pharmaceutical Research*. v.22, p.2134-2140, 2005.

ASSMUS, U. Al-Mg-Hydroxystearate: a new rheological additive and stabilizer. *Cosmetics & Toiletries*. v.106, p.53-59, 1991.

AYOL, A.; DENTEL, S.K.; FILIBELI, A. Toward efficient sludge processing using novel rheological parameters: dynamic rheological testing. *Water Science Technology*. v.54, p.17-22, 2006.

BARRY, B.W. Dermatological formulations: percutaneous absorption. New York: Marcel Dekker, 1983.

- BENTLEY, M.V.L.B. Desenvolvimento de produtos dermatológicos contendo corticosteróides: avaliação da liberação e penetração transcutânea por metodologia in vitro. 1994. 155p. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- BRUSCHI, M.L.; JONES, D.S.; PANZERI, H.; GREMIAO, M.P.; DE FREITAS, O.; LARA, E.H. Semisolid systems containing propolis for the treatment of periodontal disease: In Vitro release kinetics, syringeability, rheological, textural, and mucoadhesive properties. *Journal Pharmaceutical Sciences*. 2007 [Epub ahead of print].
- CHORILLI, M.; RIBEIRO, M.C.A.P.; POLACOW, M.L.O.; PIRES-DE-CAMPOS, M.S.M.; LEONARDI, G.R. Efeito de bases dermocosméticas na hidratação da pele. *Cosmetics & Toiletries*. v.15, p.56-58, 2003.
- IDSON, B. Rheology: fundamental concepts. *Cosmetics & Toiletries*, v.93, p.23-30, 1978.
- LEONARDI, G.R.; GASPAR, L.R.; MAIA CAMPOS, P.M.B.G. Study of the moisturizing effect of the formulations containing or not vitamins A, E or ceramides on the skin human, by a non-invasive method. *Anais do Internacional Cosmetic Expo*. p.38-41, 2000.
- LEONARDI, G.R. Influência do ácido glicólico na penetração cutânea da vitamina A palmitato e na estabilidade física de formulações dermocosméticas. 1997. 114p. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.
- MAIA CAMPOS, P.M.B.G. Bases dermocosméticas. *Revista de Cosmiatria & Medicina Estética*. p.32-35, 1994.
- MARRIOTT, C. Rheology and the flow of fluids. In: AULTON, M.E. *Pharmaceutics: the science of dosage form design*. Churchill Livingstone, 1996.
- MARTIN, A. *Physical pharmacy*. 4<sup>a</sup>.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.
- MINER, P.E. Emulsion rheology: creams and lotions. In: LABA, D. *Rheological properties of cosmetics and toiletries*. Hightstown: Dennis Laba-Rheox., 1993.
- NEVES, D.B.J., OGASAWARA, M.S. Correlação comportamento reológico – liberação do princípio ativo de semi-sólidos. In: XVI Congresso Brasileiro de Cosmetologia, 2002, São Paulo - SP. *Anais do XVI Congresso Brasileiro de Cosmetologia*. São Paulo: ABC, 2002.
- RIEGER, M.M. Teste de estabilidade para macroemulsões. *Cosmetics & Toiletries*, v.8, p.47-53, 1996.
- RICCI, E.J.; BENTLEY, M.V.L.B.; FARAH, M.; BRETAS, R.E.S.; MARCHETTI, J.M. Rheological characterization of Poloxamer 407 lidocaine hydrochloride gels. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. v.17, p.161–167, 2002.
- SCHOTT, H. Rheology. In: GENNARO e cols. *The Science and Practice of Pharmacy*. 19 ed., 1995.
- SORIANO, M.M.J.; CONTRERAS, M.J.F.; FLORES, E.S. Proposal and pharmacotechnical study of a modern dermo-pharmaceutical formulation for cold cream. *Bolletino Chimico Farmacêutico*. v.135, p.364-373, 1996.
- TICHY, E.; VITKOVA, Z.; CUPKOVA, B. Effect of beta-(1,3)-glucan on rheological properties and stability of topical formulations. *Pharmazie*. v.61, p.1050-1051, 2006.
- WOOD, J.H.; GILES, W.H.; CATALALOS, G. Problems in cosmetic rheology. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*. v.14, p.1564-577, 1964.