

Desenvolvimento e estudo de estabilidade acelerada de um fitocosmético contendo o óleo essencial de cordia verbenacea (erva-baleeira)

Development and study of accelerated stability of a phytocosmetic containing essential oil of cordia verbenacea (erva-baleeira)

Taliana Castro Silva

UNIFAVIP WYDEN - CARUARU-PE, E-mail: taliana.castro@hotmail.com

Vivian Mariano Torres

UNIFAVIP WYDEN - CARUARU-PE, E-mail: vivian.torres@unifavip.edu.br

Resumo: Fitocosméticos são cosméticos que contêm substâncias de origem vegetal como seu princípio ativo, podendo ser através de extratos ou óleo essencial, cuja ação determina sua atividade. A erva-baleeira (*Cordia verbenacea*), da família Boraginaceae, possuem vários compostos como taninos, flavonoides e óleos essenciais. Existem muitos estudos confirmatórios de sua ação em processos inflamatórios, geralmente utilizada topicamente nas áreas atingidas. Este estudo desenvolveu uma formulação farmacêutica tópica, utilizando óleo essencial de *Cordia verbenacea* (erva-baleeira) como princípio ativo e avaliou sua estabilidade acelerada. Foram desenvolvidas formulações do gel natrosol nas concentrações (0,5%, 1,5% e 3,0%) do óleo essencial, iniciando o estudo com teste de centrifugação, com a não separação de fases, submeteu-se os géis as condições extremas de temperaturas (estufa: $T = 40 \pm 2$ °C, geladeira: $T = 5 \pm 2$ °C, protegido da luz solar $T = 24 \pm 2$ °C), por um período de 90 dias, avaliaram-se os parâmetros organolépticos (cor, odor e aspecto), como também as características físico-químicas (pH, densidade e espalhabilidade). Os resultados apontam que os géis nas três concentrações desenvolvidas apresentam estabilidade nas temperaturas geladeira e ambiente.

Palavras-chave: Erva-baleeira; Fitocosmético; Óleo essencial.

Abstract: Phytocosmetics are cosmetics that contain substances of vegetal origin as its active principle, being able to be through extracts or essential oil, whose action determines its activity. The whitening (*Cordia Verbenacea*), from the Boraginaceae family, has several compounds such as tannins, flavonoids and essential oils. There are many confirmatory studies of its action in inflammatory processes, generally used topically in the affected areas. This study developed a topical pharmaceutical formulation using essential oil of *Cordia verbenacea* as an active ingredient and evaluated its accelerated stability. Formulations of the natrosol gel were developed at concentrations of 0.5%, 1.5% and 3.0% of the essential oil, starting the study with centrifugation test, with no phase separation, the gels were subjected to extreme conditions ($T = 40 \pm 2$ °C, refrigerator: $T = 5 \pm 2$ °C, protected from sunlight $T = 24 \pm 2$ °C), for a period of 90 days, the organoleptic parameters (color, odor and appearance), as well as physicochemical characteristics (pH, density and spreadability). The results indicate that the gels in the three concentrations developed show stability in the refrigerator and ambient temperatures.

Key words: Whale herd; Phytocosmetics; Essential oil.

Recebido em: 31/05/2019

Aprovado em: 22/10/2019



INTRODUÇÃO

Os fitocosméticos são cosméticos que contêm substâncias de origem vegetal como seu princípio ativo, podendo ser através de extratos, óleo essencial, cuja ação determina sua atividade. Para realizar sua criação e desenvolvimento é necessário seguir as etapas de pesquisa e produção, incluindo os testes de estabilidade, para certificar sua atividade durante o tempo de vida útil do produto (ISAAC, 2008). Novas fórmulas farmacêuticas estão sendo estudadas, dentre estas as de uso externo aplicadas na pele, por ter várias vantagens como menor irritação e toxicidade sistêmica, não possui o efeito de primeira passagem, evita acidez no estômago e é bem aceitável pelos pacientes para iniciar um tratamento (ISAAC, 2008).

As pesquisas desenvolvidas procuram sempre melhorar a absorção dos fitoterápicos através de facilitadores de permeação cutânea (FERREIRA, 2002), como também a realização dos testes de estabilidade acelerada com variações de temperatura que dará um resultado em relação ao comportamento do produto desde a fabricação até a sua validade (ANVISA, 2004).

Muitos compostos estão sendo analisados quanto à atividade de permeação da pele e através das pesquisas é que são identificados os promotores de permeação que garantem segurança e eficácia, sejam eles de fontes naturais ou sintéticas (KANG et al., 2007; SAPRA et al., 2008).

A formulação em gel possui particularidade em sua fórmula vantajosa, pois, se liga à superfície onde é aplicado, sua elaboração é fácil, tem um custo baixo e aprovável pelas pessoas por ser fácil de aplicar (NEVES; BAHIA, 2006). Como na formulação em gel contém uma quantidade de água, é importante adicionar na mesma uma matéria-prima conhecida como umectante, que previne a evaporação de água do produto para o meio ambiente (LEONARDI; GASPARI; CAMPOS, 2002).

A erva-baleeira (*Cordia verbenácea*) da família Boraginaceae, presente no território do litoral brasileiro, possui vários compostos como taninos, flavonoides, óleos essenciais comumente usados como cicatrizante (FERNANDES et al., 2007).

A utilização de infusão das folhas é usada como anti-inflamatório, determinada para o alívio de dores e na diminuição de febres. A população dá os mesmos resultados à decocção das folhas (STASI; LIMA, 2002). Vários estudos exibem que esta planta possui substâncias anti-inflamatórias e baixos efeitos colaterais podendo utilizá-la com segurança e eficácia no tratamento para uso tópico de inflamações (GONELI et al., 2014).

Desta forma, foi possível desenvolver um gel fitocosmético analisando sua estabilidade acelerada, a fim de se obter um padrão. Portanto, o estudo utilizou-se o polímero natrosol e a incorporação do óleo essencial da erva-baleeira como princípio ativo, fornecendo informações o qual indicam que o produto obtém uma estabilidade aceitável.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo apresentou delineamento do tipo laboratorial qualitativo e quantitativo para os parâmetros organolépticos e físico-químicos analisados, sendo produzido nos laboratórios do Centro Universitário Unifavip/Wyden, localizado em Caruaru-PE/2019. Foi utilizado o óleo essencial da *Cordia verbenácea* (Erva-baleeira), pertence à família Boraginaceae, obtido comercialmente da empresa Herbia Cosméticos Orgânicos, pertencente ao lote 16, adquirido por destilação a vapor das folhas.

A produção do fitocosmético para o estudo de estabilidade acelerada foi desenvolvida em um único lote utilizando os mesmos insumos, para não acontecer alguma possibilidade de instabilidade da formulação.

Como critérios adotados para aprovação ou rejeição das amostras submetidas ao teste de estabilidade acelerada, apenas as formulações que se apresentaram sem separação de fases após o teste de centrifugação, foram sujeitas ao teste de estabilidade acelerada.

Preparação da formulação do gel

Foi desenvolvida a formulação do gel base de Natrosol, totalizando 1500 g de base. Para sua produção, foi utilizado, os seguintes componentes. Fase (A): 37,5g de Hidroxietilcelulose; 45g de sorbitol e 1357,5mL de água purificada, fase (B): 1,5g Edetato dissódico e 58,5g solução conservante de parabenos (6 g metilparabeno, 3g propilparabeno e 91 g propilenoglicol). A água foi aquecida até 60 °C, onde, os componentes da fase A, foi incorporado um a um, com agitação constante e lentamente. Em seguida os componentes da fase (B), foram adicionados sob agitação lenta até completar a gelificação (não ultrapassando 70 °C) (ANVISA, 2011).

Primeiramente foi separado em três partes iguais de 450g, homogeneizado o óleo essencial em gotas de propilenoglicol e incorporado em concentrações de 0,5% (2,25 g do óleo essencial), 1,5% (6,75 g do óleo essencial), 3,0% (13,5 g do óleo essencial). O envase foi realizado em triplicata onde cada concentração obteve cerca de nove bisnagas contendo 50g do produto. É importante salientar que antes de o envasamento foi realizado os testes físico-químicos e organolépticos e espalhabilidade.

Características organolépticas

O produto foi analisado avaliando-se características macroscópicas (cor, odor e aspecto) para averiguação de sinais de instabilidade. Foram avaliados como: normal, levemente modificada, modificada, intensamente modificada (ISAAC, 2008).

Teste de centrifugação

Inicialmente as formulações foram submetidas ao teste de centrifugação, para averiguar se houve separação de fase do produto, antes de iniciar o estudo

de estabilidade (ISAAC, 2008; TORRES; AMORIM; MELO, 2013).

Pesou-se 5 g do gel de cada concentrações, que foi centrifugada em três ciclos de 3.000 rpm durante 30 minutos cada, a temperatura ambiente (SILVA et al., 2008). Segundo Isaac (2008) a não separação de fases não assegura sua estabilidade, somente aponta que o produto pode ser submetido, sem necessidade de reformulação, aos testes de estabilidade.

Características físico-químicas

A determinação do pH realizou-se através da utilização do pHmetro de bancada marca Bel Engineering, referência W3B, modelo PH53BW, calibrado com as soluções determinadas pelo próprio equipamento. Sua densidade foi adquirida a partir do emprego da proveta e da balança analítica, analisando a densidade aparente do produto formulado (ANVISA, 2011; TORRES; AMORIM; MELO, 2013).

Teste de espalhabilidade

O teste de espalhabilidade foi realizado segundo a metodologia previamente descrita na literatura por Knorst (1991), aplicou-se uma placa molde circular de vidro (diâmetro = 16 cm; espessura = 3,0 mm) com orifício central (diâmetro de 1,2 cm), posicionada sobre uma placa base de vidro (diâmetro de 20 cm x 20 cm; espessura = 3,0 mm). Utilizou-se por baixo deste conjunto de placas, uma folha de papel milimetrado. Em seguida, colocou-se a amostra no orifício da placa, realizando o nivelamento com ajuda de uma espátula. Retirou-se a placa molde e sobre a amostra foram colocadas 4 placas de vidro, consecutivamente em intervalos de um minuto, dispondo os respectivos pesos: 144,75g (espessura de 3,0 mm) ; 198,60 g (espessura de 4,0 mm) ; 246,95 g (espessura de 5,0 mm); 302,59 g (espessura de 6,0 mm). Os diâmetros que se formou nas posições horizontal e vertical, foram medidos, realizando-se o cálculo da espalhabilidade com a média destes valores, utilizando a seguinte equação: $Ei = d^2 \cdot \pi / 4$. Onde: Ei: Espalhabilidade da amostra para um determinado peso em milímetro quadrado (mm^2); d= diâmetro médio em milímetro (mm), $\pi = 3,14$; 4 = quantidade de placas (LANGE; HEBERLÉ; MILÃO, 2009; CORDEIRO et al., 2012).

Teste estabilidade acelerada

Após a preparação as formulações foram expostas a diferentes graus de temperaturas, com o objetivo de avaliar a estabilidade do produto. Ocorreu em um período de 90 dias de avaliação (nos tempos de zero, 24 horas, 7 dias, 15 dias, 30 dias, 60 dias e 90 dias) e nas seguintes temperaturas e locais (estufa: $T = 40 \pm 2$ °C, geladeira: $T = 5 \pm 2$ °C, protegido da luz solar $T = 24 \pm 2$ °C) (CORDEIRO et al., 2012; ANVISA, 2004; TORRES; AMORIM; MELO, 2013). Os testes realizados foram todos em triplicata para cada concentrações desenvolvidas e armazenadas em seus respectivos locais, conforme propõe o Guia de

Estabilidade de Produtos Cosméticos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2004), tendo como parâmetros investigados as características organolépticas (aspecto, cor, odor), pH, densidade aparente e espalhabilidade (ANVISA, 2004; SAVIAN et al.; 2011).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As formulações desenvolvidas seguiram o padrão do manual de estabilidade para cosméticos, analisando-se as condições a qual o produto foi submetido. Para dá início ao estudo de estabilidade acelerada, os produtos primeiramente passaram por análises das suas características organolépticas, físico-químicas e sujeitos ao teste de centrifugação, para observações de possíveis instabilidades. As formulações permaneceram estáveis, com o aspecto gelatinoso, apresentando-se adequada para iniciar o estudo.

Para a análise dos resultados foi realizada a partir do tempo zero, em seguida foi observada após vinte quatro horas, posteriormente depois de 7, 15, 30, 60 e 90 dias em temperaturas diferentes, averiguando ph, densidade, cor, odor, aspecto e a espalhabilidade (tempo zero e no tempo 90 dias) dos produtos nas três concentrações formuladas (0,5%, 1,5% e 3,0%).

Os resultados referentes as características organolépticas no tempo zero obteve uma coloração incolor fosca, com aspecto viscoso e odor característico do óleo essencial da erva-baleeira.

Quanto às formulações em suas respectivas temperaturas, as amostras a $T = 40 \pm 2$ °C presentes na estufa foram as que apresentaram mudanças no aspecto do gel de modificado (M) a intensamente modificado (IM).

Essas alterações das formulações nas três concentrações, iniciaram no tempo 7 dias, intensificando durante todo o estudo, onde, no período de 60 dias encontrou-se com aspecto (IM), apresentou-se com aspecto líquido. Significando que é uma formulação termossensível, ou seja, em temperaturas elevadas, o gel perde seu aspecto gelatinoso. Em relação à cor ocorreu uma leve modificação no tempo 60 dias, mas sem relevância e o odor manteve-se característico do óleo essencial. Apesar das alterações no seu aspecto, a formulação não foi excluída do estudo, pois se manteve estável para outros parâmetros, obtendo potencial para ser melhorado e evoluir para teste de prateleira. No estudo de Cordeiro et al. (2012) em que a formulação do gel de Natrosol® com óleo essencial do gengibre a 3%, sofreu alteração da formulação no tempo 30 dias, na temperatura $T = 37 \pm 2$ °C presentes na estufa com pequenas alterações na coloração, odor e aspecto. Sendo estas alterações intensificadas ao longo do estudo; levando a exclusão da formulação no tempo 90 dias por a mesma apresentar instabilidade. Como diz Corrêa et al. (2005) no caso da modificação intensa da viscosidade pode ter sido ocasionado pelo umectante presente na formulação que não foi eficaz na retenção de água no produto ou degradação de alguma matéria-prima.

Quanto à temperatura ambiente $T=24\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, às três concentrações das formulações em relação à cor e o odor permaneceram sem alterações durante a pesquisa, o aspecto ocorreu uma leve modificação no período de 60 dias, mantendo-se até o fim da análise, porém, aceitáveis dentro dos padrões. Na temperatura baixa $T=5\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, as amostras mantiveram-se sem modificações organolépticas durante todo o estudo.

Significando que as temperaturas $T=24\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $T=5\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ são as que possuem uma melhor estabilidade relacionada às características organolépticas.

Aquino e Felipe (2014) diz que as alterações na consistência, na cor e no odor dos géis são visíveis para o consumidor, o qual rejeita o produto quando percebe qualquer mudança, daí a importância das formulações manterem seus aspectos organolépticos inalterados durante todo o seu prazo de validade.

Referente à densidade das formulações nas três concentrações, a tabela 1, representam as amostras em

seus respectivos locais de temperatura. É analisado que as amostras sofrem pequenas variações, inicialmente tem um pequeno aumento, em seguida uma leve diminuição dos valores, conseqüentemente, os resultados desta análise, não há relevância significativa, obtendo resultados satisfatórios.

Com relação ao pH nas três concentrações formuladas, os produtos expostos na temperatura $T=40\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, apresentaram uma diminuição intensa dos seus valores relacionados ao pH como mostra a tabela 1, entre o primeiro e o sétimo dia, não ocorreu diferença significativa nos valores de pH, porém, a partir de quinze dias, pode-se perceber diferença considerável e o pH teve uma diminuição no seu valor até o fim do estudo. Nas temperaturas $T=24\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $T=5\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ os valores de pH sofreram pequenas variações, mantendo-se dentro da faixa aceitável de pH para uso tópico.

Tabela 1. Gel NATROSOL – concentração de 0,5%,1,5%,3,0%, análise de pH*(média)-DP (desvio padrão) e densidade (d*- média densidade)

	Temperatura $40\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$			Temperatura $5\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$			Temperatura $24\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$		
	0,5%	1,5%	3,0%	0,5%	1,5%	3,0%	0,5%	1,5%	3,0%
	pH*-DP	pH*-DP	pH*-DP	pH*-DP	pH*-DP	pH*-DP	pH*-DP	pH*-DP	pH*-DP
	d*-DP	d*-DP	d*-DP	d*-DP	d*-DP	d*-DP	d*-DP	d*-DP	d*-DP
Tempo Zero							5,5	5,5	5,6
							0,99	0,97	0,98
24 horas	5,2-0,1	5,6-0,1	5,5-0,1	5,7-0,1	5,4-0,2	5,7-0,1	5,7-0,1	5,4-0,3	5,7-0,1
	0,95-0,5	0,99-0,5	0,96-0,5	0,93-0,1	0,98-0,5	0,98-0,5	0,92-0,5	0,98-0,5	0,96-0,5
7 dias	5,1-0,1	5,3-0,2	5,4-0,1	5,5-0,4	5,8-0,1	5,8-0,1	5,5-0,4	5,5-0,4	5,7-0,1
	0,99-0,5	0,98-0,5	0,97-0,5	0,99-0,1	0,98-0,1	0,95-0,5	0,98-0,5	0,96-0,1	0,99-0,5
15 dias	4,0-0,2	4,4-0,1	4,2-0,1	5,6-0,3	5,8-0,1	5,6-0,2	5,7-0,2	5,5-0,4	5,6-0,3
	0,99-0,5	0,96-0,5	0,99-0,5	0,99-0,1	0,98-0,1	0,96-0,5	0,99-0,5	0,97-0,5	0,98-0,5
30 dias	4,3-0,2	4,2-0,2	4,0-0,2	5,8-0,2	5,7-0,1	5,6-0,2	5,5-0,4	5,3-0,4	5,5-0,1
	0,94-0,1	0,95-0,5	0,97-0,5	0,97-0,5	0,99-0,5	0,98-0,5	0,95-0,5	0,99-0,5	0,98-0,5
60 dias	2,4-0,1	2,6-0,1	2,8-0,5	5,9-0,3	5,9-0,1	5,8-0,1	5,3-0,2	5,2-0,1	5,7-0,2
	0,93-0,5	0,97-0,5	0,98-0,5	0,92-0,1	0,98-0,5	0,99-0,5	0,91-0,5	0,97-0,5	0,99-0,5
90 dias	2,1-0,1	2,4-0,1	2,2-0,1	5,9-0,3	5,8-0,1	5,9-0,1	5,6-0,2	5,5-0,2	5,5-0,2
	0,96-0,5	0,98-0,5	0,98-0,5	0,95-0,5	0,99-0,5	0,98-0,5	0,95-0,5	0,97-0,5	0,98-0,5

Fonte: próprio autor (2019)

Segundo Bezerra e Rebello (2001), o pH dos produtos cosméticos varia em função da sua aplicabilidade, pois, o pH cutâneo pode variar de acordo com a região do corpo. Assim, produtos com uma permanência prolongada sobre a pele devem ter um pH de 4,0 a 7,0, sendo que o pH deve se aproximar ao máximo do pH cutâneo, que varia de 4,5 a 5,5. Já

sua densidade pode alterar cor com presença de ar e odor desestabilizando a emulsão sendo possível detectar a incorporação de ar no produto, ou seja, se a densidade diminui quer dizer que houve a incorporação do ar.

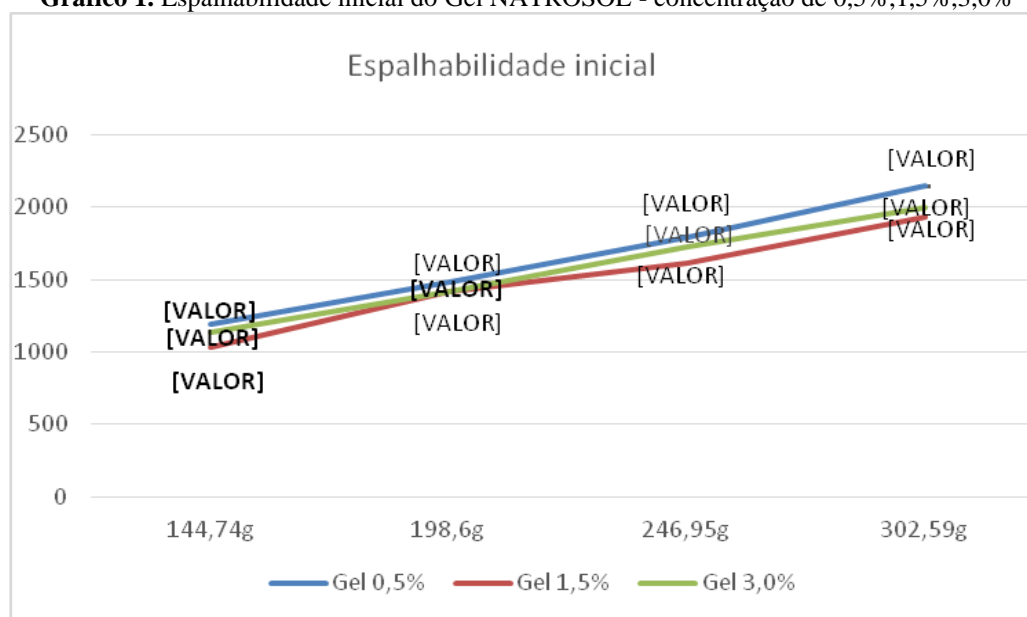
Isaac et al. (2008), Leonardi; Gaspar; Campos (2002) que utilizaram a mesma metodologia, observou

que as formulações sofreram pequenas mudanças de pH, que não foram significativas, o que não compromete a estabilidade e o uso do produto, pois, os valores de pH ficaram entre 5,5 e 6,5, que são compatíveis com o pH cutâneo. No entanto, as demais amostras apresentaram variações significativas, indicando que ocorreu a oxidação de constituintes da formulação, pois, a diminuição de pH durante os ensaios de estabilidade indicam degradação de qualquer componente do produto (FIGUEIREDO; MARTINI; MICHELIN, 2014).

De acordo com Franco e Bochi, (2013) a espalhabilidade é utilizada para avaliar possíveis

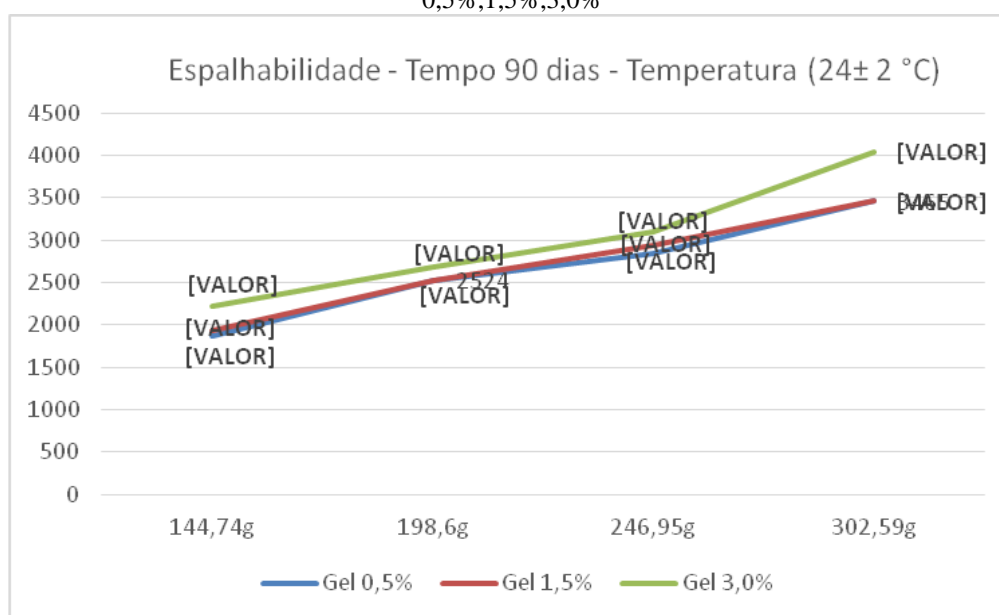
alterações nas características da formulação durante o estudo, isto é, se são capazes de manter seus valores de espalhabilidade em diferentes condições de armazenamento. O teste de espalhabilidade estabelece alterações na área de extensão do produto, sendo capaz de ajudar ou dificultar a sua aplicabilidade (BUGNOTTO et al., 2006). Neste estudo analisou-se a espalhabilidade nos tempos zero (início) e 90 dias (final), das três concentrações das formulações, nas temperaturas $T=24\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $T=5\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, como mostra os gráficos 1, 2 e 3, excluindo do teste a temperatura $T=40\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ devido à intensa modificação no aspecto apresentado no tempo de 60 dias.

Gráfico 1. Espalhabilidade inicial do Gel NATROSOL - concentração de 0,5%,1,5%,3,0%



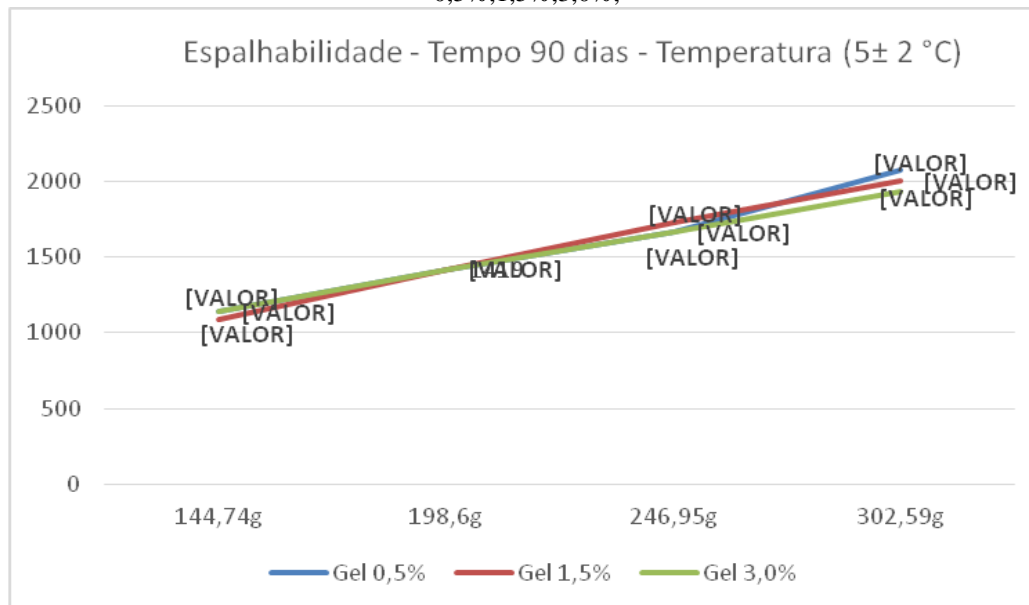
Fonte: próprio autor (2019)

Gráfico 2. Espalhabilidade no tempo de 90 dias em temperatura ambiente do Gel NATROSOL - concentração de 0,5%,1,5%,3,0%



Fonte: próprio autor (2019)

Gráfico 3. Espalhabilidade no tempo de 90 dias em temperatura de geladeira do Gel NATROSOL - concentração de 0,5%,1,5%,3,0%,



Fonte: próprio autor (2019)

Analisando os gráficos, às três concentrações dos géis não apresentam diferenças significativas entre si, obtendo resultados satisfatórios para este teste nas temperaturas estudadas e apontam a permanência da espalhabilidade do produto sem ocasionar o escorrimento quando o mesmo é aplicado. Segundo Melo, Muricy e Santos (2012) pequenas variações na espalhabilidade em diferentes temperaturas que foram expostas não influencia na capacidade de distribuição e/ou absorção do mesmo.

CONCLUSÕES

Com o estudo de estabilidade acelerada dos géis em diferentes concentrações do óleo essencial da erva-baleeira, foi possível perceber que as formulações são termossensíveis, ou seja, em temperaturas elevadas a formulação apresenta alterações em suas características organolépticas (aspectos) e físico-químicas (pH). Apresentando estabilidade, nas temperaturas ambiente ($T=24 \pm 2$ °C) e refrigeradas ($T=5 \pm 2$ °C), demonstrado que o seu armazenamento deve ser realizado nessas temperaturas para preservação de suas características, evitando exposições em altas temperaturas.

Entretanto, outros estudos complementares são de extrema importância para conseguir mais detalhes em relação à vida útil desta formulação.

REFERÊNCIAS

ANVISA. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. 2. Ed. Brasília: ANVISA, 2011. 256 p. Disponível em: https://www.gehakacom.br/downloads/formulario_nacional_brasileira.pdf. Acesso em: 04 out.2018.

ANVISA. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. Brasília: Anvisa, 2004. 52 p. Disponível

em:

<<http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cosmeticos.pdf>>. Acesso em: 13 ago. 2018

AQUINO, Julimary Suematsu de; FELIPE, Daniele Fernanda. Avaliação da estabilidade acelerada de diferentes formulações contendo vitamina c. **Revista Saúde e Pesquisa**, Maringá, v. 7, n. 1, p.119-128, abr. 2014.

BEZERRA, Sandra Vasconcelos; REBELLO, Teresa. **Guia de Produtos Cosméticos**. 3. ed. São Paulo: Senac, 2001.

BUGNOTTO, Camila et al. Estudo de estabilidade de formulação tópica contendo própolis. **Revista Eletrônica Disciplinarium Scientia**, Santa Maria, v. 7, n. 1, p.1-12, jan. 2006.

CORRÊA, Nágila Maluf et al. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Piracicaba, v. 41, n. 1, p.1-6, mar. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v41n1/v41n1a07.pdf>>. Acesso em: 5 maio 2019.

CORDEIRO, Marciana Socorro Ferreira et al. Desenvolvimento tecnológico e avaliação de estabilidade de gel dermatológico a partir do óleo essencial de gengibre (Zingiber officinale Roscoe). **Revista Brasileira de Farmácia**, Caruaru, v. 94, n. 2, p.148-153, nov. 2012.

FERNANDES, Elizabeth Soares et al. Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-trans-caryophyllene isolated from the essential

oil of Cordia verbenacea. **European Journal Of Pharmacology**, v. 569, n. 3, p.228-236, 27 ago. 2007.

FERREIRA, Anderson de Oliveira. **O Guia Prático da Farmácia Magistral**. 2. ed. Juiz de Fora: Ferreira, 2002.

FIGUEIREDO, Bruna Kauffmann; MARTINI, Paula Cressoni; MICHELIN, Daniele Carvalho. Desenvolvimento e estabilidade preliminar de um fitocosmético contendo extrato de chá verde (Camellia sinensis) (L.) Kuntze (Theaceae). **Revista Brasileira de Farmácia**, Araras, v. 95, n. 2, p.770-788, 2014.

FRANCO, Larissa Turchetti; BOCHI, Loana dal Carobo Sagrilo. Produção e caracterização de diferentes formulações tópicas semissólidas contendo meloxicam na forma nanoestruturada. **Vivências Revista Eletrônica de Extensão da URI**, Santiago, v. 9, n. 16, p.209-231, abr. 2013.

GONELI, A. L. D. et al. Cinética de secagem de folhas de erva baleeira (Cordia verbenacea DC.). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Campinas, v.16, n.2, supl. I, p.434-443, 2014.

ISAAC, Vera Lucia Borges. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, São Paulo, v. 29, n. 1, p.81-96, jul. 2008.

KANG, Lifeng et al. Formulation development of transdermal dosage forms: Quantitative structure-activity relationship model for predicting activities of terpenes that enhance drug penetration through human skin. **Journal Of Controlled Release**, [S.l.], v. 120, n. 3, p.211-219, jul. 2007. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365907002374?via%3Dihub#!>>. Acesso em: 12 set. 2018

KNORST, Miriam Teresinha. **Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de Achyrocline satureioides. Lam. DC. Compositae. (Marcela)**.1991. 228p. Dissertação de (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre,1991.

LANGE, Marcela. Kist.; HEBERLÉ, Graziela.; MILÃO, Denise. Avaliação da estabilidade e atividadeantioxidante de uma emulsão base não-iônica contendo resveratrol. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 1, jan./mar., 2009.

LEONARDI, Gislaine Ricci; GASPAR, Lorena Rigo; CAMPOS, Patrícia M. B. G. Maia. Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 77, n. 5, p.563-569, out. 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v77n5/v77n5a06.pdf>>. Acesso em: 2 ago. 2018.

MELO, Arquimedes Fernandes de; MURICY, Jessika Mayara Tenório Cavalcante; SANTOS, Rafaela Ferreira dos. Desenvolvimento de um gel gengival a partir do extrato bruto seco de Passiflora edulis Sims. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Caruaru, v. 9, n. 3, p.1-15, ago. 2012.

NEVES, José das; BAHIA, Maria Fernanda. Gels as vaginal drug delivery systems. **International Journal Of Pharmaceutics**. Eua, p. 1-14. 2 ago. 2006.

SAPRA, Bharti; JAIN, Subheet; TIWARY, A. K.. Percutaneous Permeation Enhancement by Terpenes: Mechanistic View. **The Aaps Journal**, [S.l.], v. 10, n. 1, p.120-132, 8 fev. 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18446512>>. Acesso em: 30 out. 2018.

SAVIAN,Ana Luiza et al. Desenvolvimento e avaliação preliminar da estabilidade de emulsão não-iônica O/A contendo óleo de café verde como potencializador de fator de proteção solar. **Revista Brasileira de Farmácia**, Santa Maria RS,v.92, n. 2 , p.82-88,ago.2011.

SILVA, Jerveson Nunes da et al. Desenvolvimento de um creme dermatológico vegetal rejuvenescedor facial contendo extrato de Hibiscus sabdariffa. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research** -, Ipatinga, v. 25, n. 2, p.11-18, dez. 2008. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190103_215505.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2019.

STASI, Luiz Claudio di; LIMA, Clélia Akiko Hiruma. **Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica**. 2. ed. São Paulo: Unesp, 2002. 608 p.

TORRES, Vivian Mariano; AMORIM, Elba Lúcia; MELO, Arquimedes Fernandes Monteiro de. **Estudo microbiológico e galênico de formas farmacêuticas para uso odontológico contendo Eugenia uniflora L**. 2013. 76 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013.