



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA – FCE/ UNB
CURSO DE FARMÁCIA**

NATHALIA SOARES RIBEIRO

**DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMULAÇÃO FACIAL EM GEL COM
EXTRATO DE CALENDULA OFFICINALIS L.**

**BRASÍLIA
2023**

NATHALIA SOARES RIBEIRO

**DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMULAÇÃO FACIAL EM GEL COM
EXTRATO DE CALENDULA OFFICINALIS L.**

Trabalho de Conclusão de Curso
(Monografia) apresentado como requisito
parcial para obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia, na Universidade de Brasília,
Faculdade de Ceilândia

Orientadora: Profa. Dra. Lívia Cristina Lira de Sá Barreto

BRASÍLIA
2023

NATHALIA SOARES RIBEIRO

**DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMULAÇÃO FACIAL EM GEL COM
EXTRATO DE CALENDULA OFFICINALIS L.**

DATA DA DEFESA: 08/12/2023

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Lívia Cristina Lira de Sá Barreto
(FCE/ Universidade de Brasília)

Presidente: Profa. Msc. Maiane Silva de Souza
(FCE/ Universidade de Brasília)

Enfermeiro Especialista Heloi Avelino da Silveira
(FCE/ Universidade de Brasília)

Farmacêutica Especialista Tainara Melo Lira
(FCE/ Universidade de Brasília)

BRASÍLIA
2023

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, que sempre me apoiou e incentivou, sendo meu alicerce nesta jornada de graduação.

AGRADECIMENTOS

A conclusão deste trabalho, só foi possível com a colaboração e apoio de diversas pessoas. Desta forma, gostaria de agradecer e expressar minha gratidão por todos os familiares, amigos e professores que estiverem de alguma forma, envolvidos na minha jornada de graduação.

Aos meus pais, Flaviana Ferreira e Mozar Francisco Ribeiro, que sempre me compreenderam, apoiaram e incentivaram ao longo da minha trajetória. Em momentos difíceis, sempre foram meu alicerce e nunca me deixaram desistir.

Ao meu esposo Marden Hudman Ferraz, pela paciência, dedicação e incentivo em todos os momentos até a conclusão desta jornada.

À Profa. Msc. Maiane Silva de Souza, a minha orientadora Profa. Dra. Livia Cristina Lira de Sá Barreto e a todos que estiverem envolvidos em todo o processo de análise e desenvolvimento deste trabalho, pela paciência e compreensão.

À Universidade de Brasília, por toda a experiência e aprendizado nesta trajetória acadêmica.

RESUMO

O extrato de Calêndula pode ser obtido de diferentes partes da planta *Calendula officinallis* L.. Entretanto, a flor corresponde a parte do vegetal comumente utilizada em preparações farmacêuticas. Os extratos de origem vegetal, estão sendo mais utilizados em formulações cosméticas faciais e esta aplicação está relacionada a tendência de mercado em utilizar produtos de origem natural e com cosmética sustentável. Observando as diversas propriedades terapêuticas da calêndula como ação anti-inflamatória, antisséptica e cicatrizante, sua aplicação em uma formulação facial possui múltiplos benefícios. O presente trabalho, teve como objetivo a o desenvolvimento de uma formulação em gel, contendo extrato de *Calendula officinallis* L.. Para tanto, foi realizada a busca de produtos comercializados com o extrato para aplicação facial. A partir da descrição da composição dos produtos encontrados, foi planejado e desenvolvido um produto com características similares aos disponíveis no mercado, considerando suas indicações terapêuticas. O fitoingrediente foi selecionado, e, então, inserido em base de gel. Foram avaliados os aspectos físico-químicos e a estabilidade da formulação proposta. Os aspectos avaliados foram a determinação de estabilidade preliminar por meio de estresse térmico, determinação de viscosidade, pH e o teste de desafio conservante. O produto desenvolvido teve a avaliação de suas características organolépticas, físico-químicas e microbiológicas, e apresentou estabilidade ao teste de estresse térmico. Conclui-se, portanto, que o produto desenvolvido é promissor para aplicação facial, sendo necessários estudos posteriores, como por exemplo, estudos sensoriais e biométricos.

Palavras-Chave: Calendula; Indústria cosmética; Excipientes.

ABSTRACT

Calendula extract can be obtained from different parts of the *Calendula officinalis* L. plant. However, the flower corresponds to the part of the vegetable commonly used in pharmaceutical benefits. Extracts of plant origin are most used in facial cosmetic formulations and this application is related to the market trend towards using products of natural origin and sustainable cosmetics. Observing the various therapeutic properties of calendula such as anti-inflammatory, antiseptic and healing action, its application in a facial formulation has multiple benefits. The objective of this work was to develop a gel formulation containing *Calendula Officinalis* L. extract. To this end, a search for products sold with the extract for facial application was carried out. Based on the description of the composition of the products found, a product with characteristics similar to those available on the market was planned and developed, considering their therapeutic schedules. The phytoingredient was selected, and then inserted into the gel base. The physicochemical aspects and stability of the proposed formulation were evaluated. The aspects evaluated were the determination of preliminary stability through thermal stress, determination of regularity, pH and the preservative challenge test. The developed product had its organoleptic, physicochemical and microbiological characteristics evaluated, and presented stability to the thermal stress test. It is concluded, therefore, that the developed product is promising for facial application, requiring further studies, such as sensory and biometric studies.

Keywords: Calendula; Cosmetic Industry; Excipients.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Mistura A	23
Figura 2 - Mistura B	25
Figura 3 - Fotografia das amostras em triplicata do gel facial contendo extrato de calêndula	24
Figura 4 - pHmetro em análise de água destilada	26
Figura 5 - Amostras Submetidas a banho-maria em temperatura média de 45°C durante o período de 30 minutos.	30
Figura 6 - Amostras submetidas a temperatura de -2° C durante 30 minutos	31
Figura 7 - Caracterização da Formulação Gel com Extrato de Calêndula.....	31
Figura 8- Fotografia ilustrativa da avaliação da viscosidade do gel facial desenvolvido em viscosímetro Marte Digital (MDV-8).....	32
Figura 9 - Placas em meio MH (Mueller Hinton) contaminados com cepas de bactéria e fungo	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Sabonete Líquido Compose Calêndula	16
Quadro 2 - Sabonete Líquido Dermotivin Original	18
Quadro 3 - Sabonete facial gel creme Extrato de Camomila & Calêndula.....	19
Quadro 4 - Ativos componentes da formulação da Mistura A	27
Quadro 5 – Ativos componentes da formulação da Mistura B.....	28
Quadro 6 – Ativos componentes da formulação na Mistura C	29
Quadro 7 – Microorganismos utilizados no teste de Desafio Conservante	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
EDTA	Ácido Etileno Diamina Tetra Acético
EDE	Engenharia das Essências
IN	Instrução Normativa
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
UFC	Unidade Formadora de Colônia
USP	United States Pharmacopeia
ZEA	Extrato aquoso de <i>Zea mays</i> .L

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 CALÊNDULA.....	13
2.2 COSMÉTICOS FACIAIS COM EXTRATO DE CALÊNDULA.....	14
2.2.1 Sabonetes faciais comercializados no Brasil contendo extrato e/ou óleo essencial de <i>C. officinalis</i> L.....	14
2.3 GEL FACIAL.....	17
2.4 LEGISLAÇÃO COSMÉTICA	17
3 JUSTIFICATIVA.....	19
4 OBJETIVO	20
4.1 OBJETIVO GERAL	20
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
5 MATERIAIS E MÉTODOS	21
5.1 FORMULAÇÃO	21
5.1.1 Água Destilada.....	21
5.1.2 Conservante Bioduo.....	22
5.1.3 Conservante Livre.....	22
5.1.4 Base gel de Carbopol.....	22
5.1.5 Essência de Calêndula.....	22
5.1.6 Extrato de Calêndula ZEA.....	22
5.1.7 Propileno Glicol (USP).....	22
5.1.8 Sorbato de Potássio.....	23
5.1.9 Trietanolamina.....	23
5.2 ELABORAÇÃO DO GEL FACIAL DE <i>C. OFFICINALIS</i> L.	24
5.3 CARACTERIZAÇÃO DO GEL FACIAL COM EXTRATO DE CALÊNDULA	26
5.3.1 Estabilidade Preliminar	27
5.3.2 Estresse Térmico.....	28
5.3.3 Determinação de pH.....	28
5.3.4 Determinação de Viscosidade.....	29
5.3.5 Características Organolépticas.....	29
5.3.6 Determinação do Desafio Conservante.....	29
5.3.6.1 Caracterização Inicial	30
5.3.6.2 Diluições da Amostra.....	30
5.3.6.3 Técnica de Semeadura por Espalhamento	30
5.3.6.4 Classificação dos Resultados.....	31
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
6.1 AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE.....	33
6.1.1 Estabilidade Preliminar.....	32
6.1.2 Estresse Térmico.....	32
6.1.3 Características Organolépticas	33
6.1.4 Determinação de pH.....	33
6.1.5 Viscosidade	34
6.2 ANÁLISE MICROBIOLÓGICA.....	35
6.2.1 Desafio Conservante.....	35
7 CONCLUSÃO	36
REFERÊNCIAS.....	37

1 INTRODUÇÃO

Os ativos de origem vegetal, como por exemplo, óleos essenciais e extratos, são amplamente utilizados na produção de diversos produtos farmacêuticos, os consumidores mudaram seus hábitos e estão atentos aos aspectos naturais quando adquirem produtos, especialmente os cosméticos e dermocosméticos (IBD, 2019).

A busca e manutenção da beleza faz com que o mercado de cosméticos busque formas e produtos inovadores, acompanhados dos avanços tecnológicos e constante expansão de descobertas de diferentes propriedades farmacológicas que possam ser difundidas através de novas metodologias e sistemas de liberação de ativos por via tópica (JUSTINO, 2020).

Considerando a aplicação cosmética do óleo essencial, do extrato ou tintura das flores, a *Calendula officinalis* L., se destaca, devido a suas propriedades anti-inflamatórias, antissépticas e cicatrizantes (NUNES *et. al.*, 2009). Planta herbácea, de origem mediterrânea, constituinte da família Asteraceae, a *C. officinalis* L. tem estimada sua conhecida utilização terapêutica na cicatrização de feridas a partir do século XIII (ABDELWAHAB *et. al.*, 2022).

O óleo essencial de *C. officinalis* L. possui majoritariamente sesquiterpenos em sua fração volátil, com destaque para d-cadineno e a-cadinol (20%, cada) (GAZIM *et. al.*, 2007). O extrato ou tintura das flores, folhas e partes aéreas apresenta outros metabólitos, como: carotenoides, triterpenóides, esteróides, saponinas, ácidos fenólicos, flavonoides e antocianinas (BRASIL, 2016), que atribuem ao vegetal as propriedades antifúngicas, emolientes e suavizantes, além das propriedades citadas (SOUZA *et. al.*, 2011; ABDELWAHAB, *et. al.*, 2022).

A escolha da forma farmacêutica ideal para incorporação de ativos é primordial para que a aplicação cosmética seja ideal, adequando-se as características físico-químicas do ativo e visando não perder suas propriedades terapêuticas. A forma farmacêutica gel, trata-se de um produto isento de óleos, de boa aplicabilidade e espalhamento e excelente absorção (MELO. *et al.* , 2018).

Desta forma, o objetivo deste trabalho é desenvolver uma formulação facial em gel com extrato de calêndula que esteja dentro dos padrões de qualidade com testes realizados para fitocosméticos e que permita o uso das propriedades terapêuticas da *C. officinalis* L., com o desenvolvimento de um produto tópico para peles sensíveis e oleosas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CALÊNDULA

Segundo o Centro Especializado em plantas aromáticas, medicinais e tóxicas da Universidade Federal de Minas Gerais, a história de cultivo da calêndula iniciou-se no século XII na Europa e atualmente, cultivada em vários países do mundo (CEPLAMT, 2016). A calêndula é comumente utilizada em aplicações tópicas e pode ser utilizada tanto em cosmetologia como em dermatologia (PARENTE, 2009).

Em instrução normativa da legislação brasileira, tem indicações terapêuticas aprovadas pela Anvisa (IN 02/2014) como cicatrizante e anti-inflamatória. As indicações terapêuticas têm correlação com seu marcador químico, que são os flavonoides totais expressos em hiperosídeos, um dos compostos químicos presente nas flores de *C. officinalis* L., que é a parte utilizada para produção do extrato (BRASIL, 2014).

Em análise sobre a legislação de cosméticos vigente no Brasil, a *Calêndula officinalis* L. está na Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado publicada pela Anvisa na IN. nº02, de 13 de maio de 2014 (BRASIL, 2014). Considerando extratos de Calêndula comercializados, o Extrato Natural ZEA (Extrato aquoso de *Zea mays* L.) Calêndula, possui como veículo o ZEA, que é um glicol natural derivado de um processo sustentável de fermentação do milho (EDE, 2023).

Pelo exposto, o extrato do vegetal em pauta, tem sido utilizado como constituinte de diferentes formas de apresentações farmacêuticas como cremes, pomadas, géis, loções e soluções (ROWE, *et. al*, 2009). O extrato pode ser incorporado em formulações cosméticas, com indicações para o tratamento de acne em concentrações a partir de 2% (NETO *et al.*, 2015).

Os quadros 1, 2 e 3 expõem exemplos de produtos comercializados no Brasil com o extrato *C. officinalis* L., seus respectivos constituintes e funções farmacotécnicas de seus excipientes.

2.2 COSMÉTICOS FACIAIS COM EXTRATO DE CALÊNDULA

2.2.1 Sabonetes faciais comercializados no Brasil contendo extrato e/ou óleo essencial de *C. officinalis* L.

Quadro 1 - Sabonete Líquido Compose Calêndula e Hamamélis (Dermage © 2004-2023).

NOME COMERCIAL	COMPOSIÇÃO	FUNÇÃO FARMACOTÉCNICA
Compose Calêndula e Hamamélis (Dermage ©2004-2023).	Água	Veículo
	EDTA	Agente quelante e regulador de viscosidade.
	Glicirrizato de dipotássio	Calmante e clareador
	Cocamidopropil Betaína	Tensoativo secundário e regulador de viscosidade.
	Lauril Sulfato de sódio	Tensoativo aniônico e desengordurante
	Dietanolamina Cocamida	Tensoativo não-iônico, regulador de viscosidade e espumante
	Poliquarténio 10	Polímero catiônico, umectante
	Extrato da flor de <i>Arnica Montana</i>	Ativo cosmético: emoliente e estimulante
	Extrato de Hamamélis	Ativo cosmético: calmante, cicatrizante e adstringente.
	Extrato da flor de <i>Calendula officinalis</i> L.	Ativo cosmético: emoliente, antisséptico e cicatrizante.
	Sulfonato De Benzotriazolil ButilfenolSódico	Protetor da fotodegradação
	Buteth-3	Emulsificante e estabilizante
	Citrato de Trietila	Fixador de fragrância(desodorizante).
	Metilcloroisotiazolinona	Conservante microbiológico
	Metilisotiazolinona	Conservante microbiológico
	Imidazolidinil uréia	Conservante
	Azul brilhante	Corante cosmético
	Ácido Cítrico	Quelante, tamponante
	DMDM hidantoína	Conservante
	Propilenoglicol	Agente umectante e emulsificante

	Amil cinamaldeído, álcool cinâmílico, d- limoneno, Hexil cinamaldeído, linalol.	Aromatizantes
--	---	---------------

Fonte: Adaptado de Dermage, 2023; RAYMOND, 2009.

Quadro 2 - Sabonete Líquido Dermotivin Original (Galderma SA. © 2023)

NOME COMERCIAL	COMPOSIÇÃO	FUNÇÃO FARMACOTÉCNICA
Dermotivin Original (Galderma SA. © 2023).	Água	Veículo
	Extrato de folha de <i>Aloe barbadensis</i>	Veículo/Ativo cosmético.
	Extrato da flor de <i>Calendula officinalis</i> L.	Ativo cosmético (calmante/antisséptico).
	Azul Brilhante	Corante cosmético
	Dietanolamina de ácidos graxos(Cocamida Dea)	Tensoativo não-iônico
	Cocamidopropil Betaína	Tensoativo anfótero,espessante
	EDTA Dissódico	Agente quelante e regulador de viscosidade
	Lauril sulfossuccinato dissódico	Tensoativo aniônico
	Methyl gluceth-20	Agente umectante
	Metilcloroisotiazolinona	Conservante, biocida
	Metlisotiazolinona	Conservante, biocida
	Perfume/Fragrância (salicilato de benzila, hexil cinamal).	Aromatizante
	Dioleato de metilglicose (PEG-120)	Espessante/Emulsificante.
	Cloreto de sódio	Espessante.
	Sulfonato de Sódio Olefina (C14-16)	Surfactante

Fonte: Adaptado de Site Oficial Galderma S.A., 2023; RAYMOND, 2009.

Quadro 3 - Sabonete facial gel creme Extrato de Camomila & Calêndula (SkinHealth©)

NOME COMERCIAL	COMPOSIÇÃO	FUNÇÃO FARMACOTÉCNICA
Sabonete facial gel creme Extrato de camomila & calêndula (SkinHealth©).	Água	Veículo
	Lauril sulfato de sódio	Veículo/Ativo cosmético.
	Extrato da flor de <i>Calendula officinalis</i> L.	Ativo cosmético (calmante/antisséptico)
	Cocoamidopropil betaina	Tensoativo secundário(espessantamento)
	Dietanolamina de ácido graxo (Cocamida Dea)	Tensoativo não-iônico
	Extrato de camomila	Ativo Cosmético
	Extrato de Calêndula	Ativo Cosmético
	Cocamidopropil Betaína	Tensoativo anfótero,espessante.
	Decil glucosídeo	Tensoativo não-iônico
	Cloreto de sódio	Espessante
	PEG- 150 (Polietileno Glicol)	Emulsificante, regulador de viscosidade
	Óleo de mamona	Umectante, hidratante
	Essência	Aromatizante
	Ácido cítrico	Regulador de pH.
	Metilcloroisotiazolinona, metilisotiazolinona.	Conservantes, biocidas.

Fonte: Adaptado de Site Oficial SkinHealth, 2023; RAYMOND, 2009.

Os Quadros 1, 2 e 3 respectivamente, exemplificam formulações que contêm extrato de calêndula e os excipientes presentes em suas fórmulas, classificados de acordo com sua função farmacotécnica (RAYMOND, 2009). Os produtos cosméticos que possuem o ativo extrato de calêndula em sua formulação se intitulam como produtos com ação calmante, pode ser associada as propriedades terapêuticas do extrato da flor de calêndula.

2.3 GEL FACIAL

A forma farmacêutica semissólida, com agente gelificante e com objetivo de conferir firmeza a uma solução ou dispersão, caracteriza-se por gel (MELO. *et al.*, 2018). O gel possui inserção de um ou mais ativos em sua formulação, conferindo propriedades funcionais a formulação.

Existem variedades de materiais primas disponíveis para preparação de géis, a seleção adequada para o princípio ativo que se deseja formular, está associada aos critérios necessários para estabilidade da formulação, liberação, absorção e eficácia do ativo incorporado a preparação (MELO. *et al.*, 2018).

O gel de carbopol, possui dentre suas propriedades, a característica não-iônica, apresentando um equilíbrio entre as porções hidrofóbicas e hidrofílicas das moléculas presentes nas formulações que é inserido. Apresenta pH estável entre 5,5 a 7,3 (BRASIL, 2012).

Considerando as formas farmacêuticas utilizadas na indústria cosmética e associando as propriedades da calêndula, a forma farmacêutica gel, destaca-se por sua estabilidade físico-química, como uma boa escolha para incorporação de ativos hidrofílicos e desenvolvimento de uma formulação.

2.4 LEGISLAÇÃO COSMÉTICA

Os produtos cosméticos comercializados, devem seguir legislações e normas que preconizam a classificação de risco do produto e os parâmetros que devem ser seguidos. As formulações cosméticas estão sujeitas às normas de vigilância sanitária instituídas legalmente, dentre elas, a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Esta legislação dispõe no Art. 3º, no inciso V a definição de cosméticos como:

“Produtos para uso externo, destinados à proteção ou ao embelezamento das diferentes partes do corpo, tais como pós faciais, talcos, cremes de beleza, creme para as mãos e similares, máscaras faciais, loções de beleza, soluções leitosas, cremosas e adstringentes, loções para as mãos, bases de maquiagem e óleos cosméticos. [...]” (BRASIL,1976).

Seguindo o pressuposto de que as formulações cosméticas devem se submeter a parâmetros de controle de qualidade, a estabilidade têm por objetivo avaliar a capacidade de um produto manter as características organolépticas, físico-químicas, microbiológicas e de segurança e eficácia (BRASIL, 2004).

Sobre as formas farmacêuticas que podem ser utilizadas em cosméticos, os géis apresentam características que permitem veicular princípios ativos hidrossolúveis e lipossolúveis (MELO. *et al.*, 2018). Sendo uma forma farmacêutica semissólida, o gel é um excelente veículo para incorporação de ativos e pode ser uma base para o desenvolvimento de uma formulação cosmética (BRASIL, 2012).

A inovação dos produtos cosméticos, pode ser feita a partir de combinações de ativos com propriedades terapêuticas e diferentes formas farmacêuticas. Uma das características que cosméticos de limpeza facial podem possuir são as micelas, formadas a partir de agregação de tensoativos em meio aquoso (MANIASSO, 2001.)

Conhecendo sobre a Calêndula e suas aplicações cosméticas, propõe-se a elaboração de um gel que será submetido a testes de controle de qualidade, evidenciando metodologias padrões e propiciando uma sugestão de desenvolvimento de formulação baseado na literatura mencionada.

3 JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos, o desenvolvimento de produtos cosméticos, em especial, com uso de insumos ativos de origem natural, têm sido cada vez mais valorizado e alvo de inovação mercadológica. Propõe-se a elaboração de um cosmético acessível e inovador incorporando o extrato da flor de calêndula.

O uso de cosméticos de origem natural têm-se intensificado devido ao uso de compostos ativos de origem natural, desta forma o uso de ativos de origem vegetal tem sido comumente utilizados como ativo de produção de formulações cosméticas faciais.

4 OBJETIVO

4.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho, consiste no desenvolvimento de uma formulação cosmética facial na forma farmacêutica de gel, contendo o extrato de *Calendula officinalis* L., contemplando suas propriedades terapêuticas.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudo da composição de cosméticos faciais presentes no mercado e que contem extrato de *C. officinalis*.L
- Elaborar formulação a base de gel de carbopol com o extrato de *C. officinalis* L.
- Avaliação da qualidade físico-química e microbiológica do produto elaborado.
- Elaboração de formulação em gel com fitoingrediente microestruturado.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento do trabalho inicialmente, foi feita pesquisa de revisão de literatura em bases de dados científicas: Biblioteca virtual em saúde (BVS), PubMed/Medline, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scielo, CAPES.

A busca de literatura foi realizada com uso dos descritores Calendula; Indústria Cosmética e Excipientes.

Foram selecionados os trabalhos na língua inglesa e portuguesa, que apresentem a *C. officinalis* L. como insumo ativo para aplicação tópica. Os insumos utilizados também foram avaliados para possível aplicação na formulação de gel facial a ser desenvolvido.

Foi elaborada uma formulação de gel, contendo um extrato de Calêndula e um formador de gel cabopol. A formulação de Mistura A (base de gel) e Mistura B (Fase de solução aquosa com o extrato) e Mistura C (reguladora de pH) foram determinadas.

Foram mantidos constantes a qualidade de acordo com os testes relacionados propostos para fitocosméticos (ISAAC, 2008). A quantidade dos demais insumos escolhidos são: veículo aquoso, conservante microbiológico, conservante químico, conservante físico e aromatizante.

5.1 FORMULAÇÃO

Os materiais escolhidos para desenvolvimento da formulação, foram adquiridos do fornecedor Engenharia das Essências, Casa da Química e insumos fornecidos diretamente pela Universidade de Brasília.

5.1.1 Água Destilada

A água destilada foi escolhida por possuir carência de íons, compostos orgânicos e inorgânicos. A água utilizada foi pelo Sistema de purificação de água ultrapura e pura Milli-Q®, que consiste na purificação de água com maior qualidade possível, possuindo a mais elevada pureza, estando livre de coloides iônicos dissolvidos ou contaminantes orgânicos (MACÊDO, 2004; CEM, 2023.)

5.1.2 Conservante Bioduo

O conservante Bioduo, é uma mistura de ingredientes multifuncionais que inclui a glicerina, o álcool benzílico, que possui propriedades antimicrobianas e também, o ácido caprilhidroxâmico, um agente quelante. A dose de aplicação indicada pelo fornecedor aplicada em formulações é de 1,00 a 1,50 % e a sua faixa de pH varia entre 4,0 e 8,8 (EDE, 2023).

5.1.3 Conservante Livre

O conservante Livre de parabenos e formaldeídos é composto por ácido benzóico, ácido hidroacético e álcool benzil. A dose de aplicação indicada pelo fornecedor aplicada em formulações é de 0,6 a 1,2% (EDE, 2023).

5.1.4 Base gel de Carbopol

É um polímero acrílico utilizado como formador de gel aniônico e espessante. Foi escolhido para o desenvolvimento desta formulação por sua característica de alta viscosidade e por característica de cor incolor (CASA DA QUÍMICA, 2019).

5.1.5 Essência de Calêndula

A Essência de calêndula é da família olfativa de Floral Verde Amadeirado, não possui propriedades de atividades farmacológicas (EDE, 2023).

5.1.6 Extrato de Calêndula ZEA

O extrato de Calêndula ZEA, possui cor e odor característicos, foi escolhido para a formulação por sua fácil dispersão em meio aquoso. É derivado de um processo sustentável de fermentação do milho e possui concentração do extrato da flor de calêndula em 20% (EDE, 2023).

5.1.7 Propileno Glicol (USP)

O Propileno Glicol é muito utilizado em formulações cosméticas e no desenvolvimento desta formulação, foi utilizado como solvente para a essência, antioxidantes e por sua função de umectante, bacteriostático (CASA DA QUÍMICA, 2019).

5.1.8 Sorbato de Potássio

O conservante de sorbato de potássio é a base de um sal, derivado do ácido sórbico, encontrado em frutas cítricas. A função dele em formulações cosméticas é inibir o desenvolvimento de bolores e leveduras, além de ação bactericida e fungicida. A dose de aplicação está entre 0,05 e 0,2% (EDE, 2023).

5.1.9 Trietanolamina

A trietanolamina (TEA), comercialmente tratada como trieta, é um composto químico orgânico. Foi utilizada na formulação por sua função como reguladora de pH em formulações cosméticas e aplicações industriais (FIDELIS, 2020).

5.2 ELABORAÇÃO DO GEL FACIAL DE *C. OFFICINALIS* L.

Para obtenção do produto cosmético foram elaboradas três misturas, A, B e C. Para a obtenção da mistura A (cf. Figura 1) foram utilizados os insumos apresentados no quadro 4.

Quadro 4 – Ativos componentes da mistura A.

MISTURA A
Carbopol 2g Água destilada qsp. 100mL

Fonte: Autora, 2023

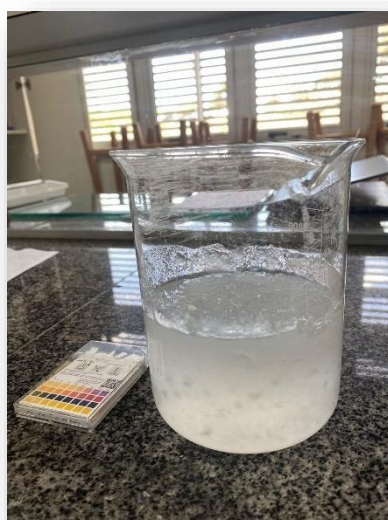


Figura 1 – Mistura A
Fonte: Autora, 2023.

O preparo da mistura A, seguiu a metodologia para elaboração de géis. Conforme Quadro 4, foram dispersos 2 g de Carbopool (sob agitação manual, em 100 mL de água destilada contidos em um Becker, até homogeneização da mistura (MELO. *et al.*, 2018).

O Quadro 5 apresenta a composição da mistura B (*cf.* Figura 2).

Quadro 5 – Ativos componentes da formulação na Fase B:

MISTURA B	
Propilenoglicol	10%
Sorbato de potássio	0,1%
Conservante Bioduo.....	1%
Conservante Livre.	0,6%
Água destilada	20MI
Extrato calêndula (ZEA)	2%
Essência calêndula	qsp. MI

Fonte: Autora, 2023.

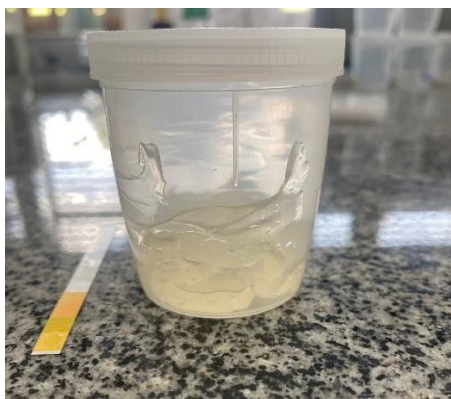


Figura 2 – Mistura B

Fonte: Autora, 2023.

Para a Mistura B, em um béquer foram adicionados os conservantes da formulação, previamente pesados em balança analítica nas quantidades estipuladas. Após a adição dos conservantes, foram adicionados 10 ml de Propileno Glicol, 2 ml de extrato de calêndula ZEA e 20 ml de água destilada.

Após a adição de todos os insumos foi feita homogeneização manual com bastão de vidro até que todos os excipientes apresentassem uma única fase. Para obtenção da mistura C foram utilizados os excipientes descritos no Quadro 6.

Quadro 6 – Ativos componentes da formulação na Fase C:

MISTURA C
Trietanolamina 1% Água destilada qsp 100ml

Fonte: Autora, 2023.

Para obtenção do gel facial (cf. Figura 3) objeto de estudo, as misturas A, B e C foram unidas, sob agitação manual.



Figura 3 – Fotografia das amostras em triplicata do gel facial contendo extrato de calêndula

Fonte: Autora, 2023..

5.3 CARACTERIZAÇÃO DO GEL FACIAL COM EXTRATO DE CALÊNDULA

Para a caracterização do gel facial obtido foram realizados os ensaios físico-químicos (pH, viscosidade e características organolépticas), microbiológico (desafio conservante) e estudo de estabilidade.

5.3.1 Estabilidade Preliminar

No método utilizado para determinação da estabilidade preliminar, a amostra em triplicata foi submetida a ciclos de 24 horas em um período de 12 dias, além de uma amostra sem o extrato de Calêndula. Os ciclos foram de 24 horas a $45^{\circ}\pm 2^{\circ}$ C, e 24 horas a $-5 \pm 2^{\circ}$ C (BRASIL, 2004; BRASIL, 2008; ISAAC;2008). As amostras foram submetidas a aquecimento em banho-maria termostatzado e para resfriamento em freezer.

5.3.2 Estresse Térmico

Para o Estresse Térmico, as amostras foram submetidas a temperatura inicial de (T1) $\pm 45^{\circ}$ C , (T2) $\pm 55^{\circ}$ C e (T3) 65° C durante ciclos de 30 minutos no período de 15 dias (BRASIL, 2008).

5.3.3 Determinação de pH

O pH da amostra de água destilada que foi utilizada para desenvolvimento da formulação foi analisado através de pHmetro (cf. Figura 4).



Figura 4 - pHmetro em análise de água destilada
Fonte: Autora, 2023.

5.3.4 Determinação de Viscosidade

Para a realização do teste de viscosidade, as amostras foram submetidas em triplicata ao viscosímetro Digital Marte (MDV- 08) em 03 rotações diferentes e foram avaliados os resultados obtidos. A Viscosidade é a resistência que o produto oferece a defloração ou ao fluxo. A Viscosidade depende das características físico-químicas e das condições de temperatura da amostra (BRASIL, 2008).

5.3.5 Características Organolépticas

Para determinação das características organolépticas a amostra foi analisada de acordo com suas características organolépticas e foram avaliados os aspectos de odor, cor, precipitação e turbidez (ISAAC, 2008).

5.3.6 Determinação do Desafio Conservante

Para as determinações microbiológicas as amostras serão avaliadas pelo teste Desafio Conservante, sendo submetidas a parâmetros microbiológicos de avaliação na estabilidade. O Desafio do sistema Conservante tem como objetivo final verificar a resistência de um produto ou material à contaminação microbiana, refletindo diretamente a eficácia do sistema conservante (GRADIN & ANJOS, 2015).

O uso de conservantes antimicrobianos em formulações cosméticas, têm a finalidade de protegê-las de quaisquer crescimentos microbianos. Considerando esta informação, de acordo com a ANVISA, a eficácia antimicrobiana, precisa ser demonstrada para produtos tópicos (BRASIL, 2010).

A metodologia utilizada para o Desafio Conservante, foi adaptada da Farmacopéia Brasileira. Foi feita a utilização de cepas ATCC de microrganismos, nas condições a seguir:

5.3.6.1 Caracterização Inicial

Quadro 7 – Microrganismos utilizados no teste de Desafio Conservante

Microrganismos	
Cepas ATCC	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Candida albicans</i>

Fonte: Autora, 2023.

As cepas utilizadas, foram dos microrganismos *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*. Em T0 (Primeiro dia), foi feita a diluição da cepa ATCC no espectrofotômetro em caldo LB para 0,08-0,10 nm ($1,0 \times 10^8$ UFC/mL).

Foi feita pesagem de 10 gramas da formulação em tubo Falcon de 50 ml estéreis. Foram inoculados as formulações com as suspensões dos micro-organismos padrão, transferindo-se 0,1 ml do inóculo para 10 gramas da formulação e posteriormente, feita a homogenização.

5.3.6.2 Diluições da Amostra

Para a diluição de diluição de 10^{-1} 1 grama da amostra, foram adicionados no tubo de ensaio, 9 ml de água estéril e homogeneização. Na segunda diluição de 10^{-2} , foram pipetados 1 ml desta amostra anterior para o tubo de ensaio 2 com 9 ml de água estéril e para a terceira diluição de 10^{-3} , foram repetidos respectivamente os passos anteriores com a amostra da segunda diluição (GRADIN, 2015).

5.3.6.3 Técnica de Semeadura por Espalhamento

Com auxílio de pipeta automática foram transferidos 0,1 ml das diluições para a placa com meio de cultivo e posteriormente, desembalada a alça de Drigalsky e feito o espalhamento da suspensão sobre toda a superfície da placa. As placas foram incubadas invertidas, em estufa bacteriológica por 48 horas a 35-37 °C.

5.3.6.4 Classificação dos Resultados

Para contagem da colônias, deve-se multiplicar o resultado por 10 para levar em conta o volume 10 vezes menor (0,1 ml) inoculado na placa. As contagens são realizadas em amostras retiradas após 7, 14, 21 e 28 dias e, o sistema conservante desafiado é considerado eficiente se houver uma redução de no mínimo dois ciclos logarítmicos do crescimento microbiano (BRASIL, 2022).

Na RDC nº 752, de 19 de Setembro de 2022, está delimitando os “parâmetros para controle microbiológico de produtos cosméticos” e após o teste do Desafio Conservante, os resultados serão avaliados de acordo com o que a legislação preconiza. (BRASIL, 2022). O limite máximo para produtos que não entram em contato com a mucosa, são de $5,0 \times 10^3$ UFC de bactérias/g ou mL demais produtos susceptíveis à contaminação microbiológica.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE

6.1.1 Estabilidade Preliminar

Após as amostras serem submetidas a condições de temperaturas extremas de acordo com a metodologia escolhida e não apresentaram alterações de cor e odor, mantiveram as características de consistência iniciais do gel.

6.1.2 Estresse Térmico

O estresse térmico das amostras do gel facial desenvolvido foi realizado sob aquecimento (45° C, 55° C e 65° C) em banho-maria (*cf.* Figura 5) e resfriamento em banho de gelo (*cf.* Figura 6), durante ciclos de 30 minutos. BRASIL, 2008).

Posteriormente, as amostras foram submetidas as avaliações físico-químicas e organoléticas, seguida de comparação com as respectivas características iniciais, que foram mantidas.



Figura 5 – Fotografia ilustrativa do estresse térmico em gel facial desenvolvido, realizado em banho-maria.

Fonte: Autora, 2023.



Figura 6 - Amostras submetidas à temperatura média de 2° C durante 30 minutos.
Fonte: Autora, 2023.

6.1.3 Características Organolépticas

Dentre o prazo de preparação da formulação e o período de 24 Horas, as amostras foram analisadas em triplicata com base em suas características iniciais (T0). A formulação apresentou característica visual “marrom claro”, que está associada à coloração marrom do Extrato de Calêndula ZEA utilizado na formulação, sem formação de precipitado e com odor característico do extrato de calêndula e essência de Calêndula utilizados na formulação.



Figura 7 - Caracterização da Formulação Gel com Extrato de Calêndula

Fonte: Autora, 2023.

6.1.4 Determinação de pH

A determinação do pH é de suma importância, em concomitância com os testes de caracterização físico-química. O desenvolvimento da formulação foi feita para uso facial com pH ácido variando entre 4,6 a 5,8 (LEONARDI, 2002). A formulação apesar de pH recomendado para uso tópico da forma farmacêutica em gel entre 5,5 e 7,3 (BRASIL, 2012), teve seu pH corrigido em pHmêtro Digital e de fitas físicas com o uso do excipiente Trietolamina até chegar ao pH desejado de 5,5.

A formulação foi considerada aceitável para os parâmetros físico-químicos, pois estava dentro do pH sugerido em literatura para formulações de gel carbopol pHentre 5,5 – 7,3 (BRASIL, 2012).

Considerando as amostras submetidas a avaliação de pH, observou-se que a formulação sem Extrato de Calêndula ZEA (Branco), apresentou pH visivelmente mais básico em relação as amostras em triplicata com o Extrato de Calêndula ZEA, este resultado pode ter ocorrido pela presença de fermentação ZEA, que apresenta pH ácido, reduzindo o pH da formulação com o extrato.

6.1.5 Viscosidade

O teste de viscosidade caracteriza reologicamente um sistema, ou seja, a avaliação desse parâmetro, ajuda a determinar se um produto apresenta consistência ou fluidez apropriada (BRASIL, 2004). Com a análise obtida em Viscosímetro Digital, a fórmula apresentou alta viscosidade considerando os parâmetros de velocidade 3,0 rpm em diferentes rotações no Viscosímetro Marte (MVD – 8), no spindle número 01, obtendo o seguinte resultado:

A fórmula apresentou de 2.166,3 Pa. S, por média em diferentes rotações na velocidade de 3,0 rpm, com característica hidrofílica do extrato de calêndula incorporado na formulação.



Figura 8 – Fotografia ilustrativa da avaliação da viscosidade do gel facial desenvolvido em viscosímetro Marte Digital (MDV-8)

Fonte: Autora, 2023.

6.2 ANÁLISE MICROBIOLÓGICA

6.2.1. Desafio Conservante

A análise microbiológica de formulações cosméticas é uma característica importante para avaliação da qualidade da formulação, em relação a eficácia,

aceitabilidade e segurança dos produtos (SILVA, 2019).

Placas contendo meio Ágar Mueller Hinton (MH) com as cepas de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*, nas diluições de 10^{-2} e 10^{-3} e (cf. Figura 9).

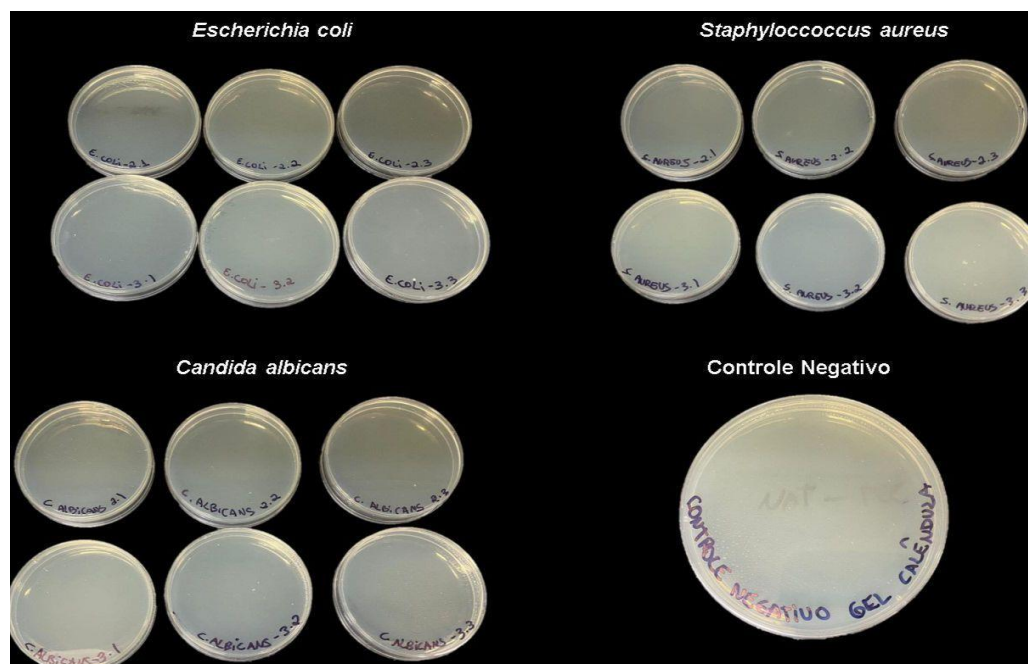


Figura 9 - Placas em meio MH (Mueller Hinton) contaminados com cepas de bactérias e fungo.
Fonte: Autora, 2023.

Para as placas contaminantes, foram analisadas no dia (T0), (T07) e (T15), respectivamente e não houve presença de crescimento de nenhuma colônia nas contaminações. Os conservantes propostos na formulação inibiram o crescimento bacteriano e fúngico das amostras contaminadas nas diluições de 10^{-2} e 10^{-3} respectivamente, resultando na conclusão da eficácia de conservação da amostra e das concentrações dos conservantes utilizados.

Após o sétimo dia, com a metodologia proposta o conservante mostrou-se eficaz contra os microrganismos testados, e não houve crescimento de colônias em nenhuma das placas, atendendo à especificação de redução de 99,9% do número de células viáveis, estabelecida em legislação, desta forma os resultados para o nosso estudo (BRASIL, 2022).

7 CONCLUSÃO

Conclui-se que fórmula desenvolvida neste trabalho, contribui para o incentivo do uso de ativos de origem vegetal com propriedades terapêuticas com novas formas farmacêuticas e diferentes tipos de incorporações. Mediante a formulação de gel facial com extrato de Calêndula, considerando os testes realizados para avaliação de controle de qualidade estabelecidos no produto, os testes apresentaram resultados satisfatórios nas análises realizadas e os testes de estabilidade acelerada foram efetivos para considerar a estabilidade da fórmula.

A formulação após submissão aos testes propostos em metodologia, não teve variância significativa em suas características físico-químicas, como cor, odor, viscosidade e pH. A partir dos resultados obtidos, pode-se considerar a formulação, como dentro dos padrões estabelecidos em literatura, quanto ao controle de qualidade. O extrato de calêndula inserido na formulação de gel carbopol, manteve suas propriedades organolépticas de acordo com os testes propostos.

Concluiu-se que o desenvolvimento da formulação gel facial com extrato de calêndula ZEA, obteve os resultados esperados com a metodologia escolhida. O uso do extrato de calêndula em formulões cosméticas incentiva o uso de ativos de origem vegetal e a formulação proposta, foi promissora nos resultados e pode contribuir e direcionar profissionais na área de cosmetologia farmacêutica para o desenvolvimento de formulações e a otimização para aplicação em larga escala.

REFERÊNCIAS

- ABDELWAHAB, S. *et al.* Fifty-year of global research in *Calendula officinalis* L. (1971–2021): A bibliometric study. **Clinical complementary medicine and pharmacology**, v. 2, n. 4, p. 100059, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772371222000390#bib0037>
Acesso em: 06 mai. 2023
- BALLESTRERI, E. *et al.*. Recursos estéticos manuais. **Editora SAGAH**. p.37-189, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Formulário de fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2021. 2. ed. 223 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Farmacopeia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA. volume 1. 5ª Ed. Brasília, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA. 2ª edição 2004, vol. 1. Brasília, 2004. 52 p.
- BRASIL. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sanitária. 2ª edição, revista – Brasília : Anvisa, 2008.
- BRASIL. **Memento Fitoterápico: Farmacopeia Brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA, 1ª ed., 2016. 115 p.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RDC nº 752, de 19 de Setembro de 2022**. Ministério da Saúde, Brasil, 2022.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia de Controle de qualidade de produtos cosméticos**. 2ª edição, revista – Brasília: Anvisa, 2008.
- BRASIL. Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e da outras providências. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Pág, 12647 Seção1. Brasília: 1976.
- BORELLA, J.C.; RIBEIRO, N.S.; TEIXEIRA, J.C.L.; CARVALHO, D.M.A. Avaliação da espalhabilidade e do teor de flavonoides em forma farmacêutica semissólida contendo extratos de *Calendula officinalis* L. (Asteraceae). **Revista Ciências Farmacêuticas Básica Apl.**, v. 31, n. 2, p. 193-197, 2010.
- CEM. Centrais Experimentais Multiusuários. **Regras – CEM**. Disponível em: <https://cem.propes.ufabc.edu.br/equipamentos-e-agendamento/sistema-de-purificacao-milli-q-direct-8/regras/>. Acesso em: 05 nov. 2023.

CEPLAMT. Centro especializado em Plantas Aromáticas, Medicinais e Tóxicas. **Plantas medicinais e fitoterápicos: Calêndula (Flores)**, 2016. Disponível em: <https://www.ufmg.br/mhnbj/ceplamt/bancodeamostras/calendula/#:~:text=Hist%C3%B3ria%3A%20A%20planta%20%C3%A9%20cultivada,em%20crian%C3%A7as%20e%20candid%C3%A> Dase%20vaginal. Acesso em 05 mai. de 2023.

CORRÊA, N. M. *et al.* Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, p. 73–78, 2005.

DE MENECH, L.V.; Controle de qualidade microbiológico em uma indústria de cosméticos / Controle de qualidade microbiológico em uma indústria de cosméticos. *Revista Brasileira de Desenvolvimento*, [S. l.], v. 4, pág. 40109–40123, 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/28465>. Acesso em: 15 dez. 2023.

Diretrizes orgânico e natural para produtos cosméticos e higiene pessoal e ingredientes certificados como natural e orgânico. 6a ed. 52p. (2019). Acesso em: 29 abr. 2023. Disponível em: https://www.ibd.com.br/wp-content/uploads/2019/10/8_1_2_C_Diretrizes_IBD_Cosmeticos_17102019_V.pdf. Acesso em: 29 abr. 2023.

GAZIM, Z. C. *et al.* Identificação dos constituintes químicos da fração volátil da *Calendula officinalis* produzida no Paraná. **Horticultura brasileira**, v. 25, n. 1, p. 118–121, 2007.

GRADIN, A. J., ANJOS, M. Controle Microbiológico na Indústria de Higiene, perfumaria e Cosméticos. **Guia de Microbiologia**. 1ª Ed., p. 68, 2015.

GREGOLIN, MT *et al.* Caracterização reológica de géis hidrofílicos. In: 25º **Congresso Brasileiro de Cosmetologia**; 2008 mai 27-9; São Paulo, Br. São Paulo: 2008.

Farmacopéia Americana (United States Pharmacopeial – USP, 2016).

FIDELIS, L., M., **Desenvolvimento, avaliação e classificação de emulsões cosméticas Óleo/Água**. Trabalho de Conclusão de Bacharel em Química industrial. **Repositório UFU**, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, 2020. 73 p.

ISAAC, V. *et al.* Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. p.29, 2009.

MACEDO, J., A., **Águas & Águas** 2ªed – CRQ-MG, B. Horizonte/MG, 2004 p. 379- 501.

MANIASSO, N.. **Ambientes micelares em química analítica**. **Química Nova**, v. 24,n. 1, p. 87– 93, jan. 2001.

NETO, E.M.R.; BARROS, K.B.N.T.; GIRÃO, F.J.J.; LOBO, P.L.D.; FONTELES, M.M.F. **Abordagem terapêutica da acne na clínica farmacêutica**. Boletim Informativo Geum, v. 6, 2015.

NUNES, K.M *et al.* **Padronização da Tintura de *Calendula officinalis* L. para seu Emprego em Formulações Semi-sólidas Fitoterápicas**. **Lat. Am. J.**

Pharm. 28 (3): 344-50 (2009). Disponível em:
http://www.latamjpharm.org/trabajos/28/3/LAJOP_28_3_1_4_9I8E24E87O.pdf Acesso
 em 24 abr. 23

MELO *et al*, . Elaboração de Géis e Estabilidade de Medicamentos. **Eduapa- Editora da Universidade do Pará**, 2018. 53 p.

PARENTE, L. M. L. et al. Efeito cicatrizante e atividade antibacteriana da *Calendula officinalis* L. cultivada no Brasil. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 11, n. 4, p. 383–391, 2009.

RAYMOND, C. R. et al. **Handbook of pharmaceutical excipientes**. 5. Ed. Washington: Pharmaceutical Press, 2009. 945 p.

RODRIGUES, P. O.; GONÇALVES, T. C.; SILVA, W. B. Influência de diferentes sistemas de solventes no processo de extração de *Calendula officinalis* L. (Asteraceae). **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 23, n. 1, p. 27-31, 2004. Acesso em 24 abr. 23. Disponível em:
http://www.latamjpharm.org/trabajos/23/1/LAJOP_23_1_1_4_29V9O46162.pdf

SILVA, Fábio Vinícius et al, Desenvolvimento e controle de qualidade de um gel-creme antiacneico a base de óleo *Copaífera officinalis* L. (copaíba) . **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 30 p. e974-e974, 2019. Disponível em:
<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/974>

SIMÕES, C.M.O. et al. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5.ed. **rev. ampl.** PortoAlegre: UFRGS, 2003. 1102 p.

SOUZA, G. H. B. de; MELLO, J. C. P. de; LOPES, N. P. (Orgs.). **Farmacognosia: coletânea científica**. Ouro Preto: Editora UFOP, 2011. 372 p.