

UNIVERSIDADE TIRADENTES

CURSO DE FARMÁCIA

DÉBORA TIMÓTIO PAIXÃO

JOSÉ LUCAS DE AQUINO SANTOS

**PRODUÇÃO E AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE
PRELIMINAR DE UM GEL CONTENDO ÁCIDO ALFA
LIPÓICO**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso de Farmácia, da Universidade Tiradentes SE, como parte dos requisitos para conclusão do curso de graduação de Farmácia, sob orientação da Prof. Dr.^a Cintia Meireles Batista.

ARACAJU-SE

2021

DÉBORA TIMÓTIO PAIXÃO
JOSÉ LUCAS DE AQUINO SANTOS

**PRODUÇÃO E AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE
PRELIMINAR DE UM GEL CONTENDO ÁCIDO ALFA
LIPÓICO**

ARACAJU-SE

2021

PRODUÇÃO E AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE PRELIMINAR DE UM GEL CONTENDO ÁCIDO ALFA LIPÓICO

Débora Timóteo Paixão¹, José Lucas de Aquino Santos¹, Cintia Meireles Batista ²

¹ Discentes do Curso de Farmácia da UNIT

² Professora Assistente de do curso de Farmácia da UNIT

RESUMO

O fotoenvelhecimento ocorre devido à exposição solar, ele acelera e intensifica os danos celulares e de moléculas, promovendo a degradação do tecido cutâneo através do estresse oxidativo. A indústria cosmética busca por formulações com substâncias antioxidantes que tem como efeito retardar o processo oxidativo através de radicais livres. Com isso, o objetivo deste trabalho foi produzir formulações tópicas de ácido α -lipóico (ALA) e avaliar a sua estabilidade preliminar, através de testes de centrifugação, análise de pH, características macroscópicas, estresse térmico e teste de espalhabilidade.

Palavras-Chave: Estresse oxidativo, Antioxidante, Ácido alfa-lipóico, estabilidade.

ABSTRACT

Photoaging occurs due to sun exposure, it accelerates and intensifies cell and molecule damage, promoting the degradation of skin tissue through oxidative stress. The cosmetic industry is looking for formulations with antioxidant substances that have the effect of slowing down the oxidative process through free radicals. Thus, the objective of this work was to produce topical formulations of α -lipoic acid (ALA) and evaluate its preliminary stability, through centrifugation tests, pH analysis, macroscopic characteristics, thermal stress and spreadability tests.

Key words: Oxidative stress, Antioxidant, Alpha lipoic acid, stability.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento cutâneo é um processo natural, cronológico e inevitável, sendo classificado como envelhecimento intrínseco, e está envolvido com a senescência celular. Por ser um órgão exposto, está sujeito a danos como radiação ultravioleta (UV). (SANTOS *et al.*, 2018).

Oxidações químicas e enzimáticas envolvendo a formação de radicais livres aceleram o fenômeno do envelhecimento por danos ao DNA e por atuarem na desidrogenação, hidroxilação e na glicação proteica. A última reação envolve a perda das funções biológicas de proteínas, como o colágeno e proteoglicanas, que resultam em alterações da estrutura da membrana e aumento da flacidez da pele. (ALMEIDA *et al.*, 2017)

A alteração no equilíbrio entre esses níveis de oxidantes e antioxidantes, com favorecimento no aumento da quantidade de oxidantes, denomina-se estresse oxidativo e esta alteração pode surgir a partir do excesso de produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) por reações metabólicas que usam oxigênio, alterando o equilíbrio entre oxidantes e antioxidantes (BUCIOLI *et al.*, 2019). Entre as espécies dos radicais livres mais prejudiciais a pele estão os superóxidos (O_2^-), radicais peróxil (ROO^*), radical tiol (SH), radical peróxido tiol (RSOO) que em níveis superiores podem promover danos a diversas moléculas contidas no DNA. (FERRAZ *et al.*, 2021).

Com isso, o interesse das indústrias cosméticas em buscar novas formulações contendo substâncias antioxidantes. Essas substâncias são capazes de retardar o processo oxidativo gerado pelos radicais livres (RODRIGUES *et al.*, 2018).

Muitos estudos têm demonstrado que o ALA, tem atividade antioxidante multifuncional com as seguintes características: Primeiro, o ALA é anfifílico e facilmente atravessa as membranas celulares; em segundo lugar, possui atividade quelante para metais; E terceiro, o ALA é reduzido para o DHAL por várias enzimas antioxidantes que são expressas constitutivamente na maioria dos tecidos. Além disso, devido ao seu forte potencial redox, o DHAL pode reciclar outros antioxidantes, a saber: vitamina C, vitamina E, glutatona. (PORTARI *et al.*, 2017)

Um grande número de evidências científicas demonstra que o estresse oxidativo é um dos elementos patogênicos relacionados de forma importante em várias patologias. Estudos anteriores sugerem que o ALA pode reduzir o estresse oxidativo e é particularmente adequado para a prevenção e/ou tratamento dessas complicações patológica. sua capacidade antioxidante é possível graças ao grupamento tiol presente em sua estrutura que reage de forma direta com os agentes oxidantes, sendo eficaz na eliminação dos radicais hidroxila, oxigênio singlete e óxido nítrico (SCHÜLLER,2016).

O objetivo deste trabalho foi produzir géis contendo ALA em diferentes concentrações e avaliar a estabilidade preliminar das formulações.

2.MATERIAL E MÉTODOS

2.1 MATERIAIS

Os materiais utilizados para o desenvolvimento das formulações e caracterização foram: Aristoflex AVC® (lote 335383-60- 3); Ácido alfa lipóico (lote 090742C-4), Metilparabeno(20110412); EDTA-Na;(180955B) Propilenoglicol (A955L72L11); Água Destilada.

2.2 MÉTODOS

2.2.1 Desenvolvimento do gel de ALA

Para o desenvolvimento do gel contendo ALA, foi utilizado o Aristoflex® AVC (INCI: *Ammonium Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymer*), inicialmente foi preparada a base gel Aristoflex® a 2,5%. O polímero foi hidratado em água destilada, sob agitação, até a formação do gel. Em seguida, foram adicionados o metilparabeno e o EDTA-Na previamente dissolvidos em água. Foram desenvolvidos géis contendo ALA nas concentrações de 3% (F1), 5% (F2) e 7%(F3). Para a aditivação nas três formulações, o ALA foi solubilizado em propilenoglicol e posteriormente adicionado ao gel sob constante agitação até sua completa homogeneização. Após a manipulação, as formulações foram embaladas e armazenadas sob refrigeração e

ao abrigo da luz. A Tabela 1 apresenta a composição quali-quantitativa das formulações desenvolvidas.

Tabela 1 - Composição quali-quantitativa das formulações contendo ALA.

COMPONENTE	F1(%)	F2(%)	F3(%)	FUNÇÃO
ALA	3	5	7	Ativo
Aristoflex AVC®	2,5	2,5	2,5	Agente espessante
Metilparabeno	0,18	0,18	0,18	Conservante microbiológico
EDTA-Na	0,1	0,1	0,1	Sequestrante
Propilenoglicol	1	1	1	Solvente
Água destilada	Qsp	qsp	qsp	Veículo

2.3 Caracterização das formulações contendo ALA

2.3.1. Teste de centrifugação

Para a realização do teste, empregou-se 5 g de amostra, em triplicata, e centrifugou-se a 300 rpm por 30 minutos em temperatura ambiente. Em seguida, procedeu-se à avaliação visual para análise macroscópica, para a verificação da ocorrência de instabilidade física, como separação de fases ou cremeação (SILVA, *et al.*, 2019).

2.3.2. Estabilidade preliminar

A amostra foi submetida a condições extremas de temperaturas com o intuito de simular o armazenamento doméstico, em um período de 0, 7, 15, 30 dias, onde foram avaliadas nos tempos 0 e 30 dias após a produção as propriedades

organolépticas e físico-químicas (OLIVEIRA, *et al.*;2021).

2.3.2.1. Avaliação do pH

Para análise do pH, foram feitos testes em triplicata, com intervalos de sete dias. Para a verificação do pH foram feitas diluições 1:10 de cada amostra em água destilada. As amostras foram submetidas à análise potenciométrica, com auxílio de um pHmetro (LINE LAB®) previamente calibrado. (FARMACÓPÉIA,2019).

2.3.2.2 Teste de Estresse de Térmico

No teste de estresse térmico, as formulações foram submetidas a diferentes temperaturas em banho termostatizado (FISATOM®) com temperatura inicial de 40°C. Realizou-se a elevação da temperatura de 10 em 10°C até que fosse atingida a temperatura final de 80°C. As amostras foram mantidas por trinta minutos em cada temperatura. A avaliação das características organolépticas (aspecto, cor e odor) foi feita ao término do teste (80°C), sendo avaliada após a amostra retornar à temperatura ambiente (OLIVEIRA, *et al.*;2021).

2.3.2.3 Características Organolépticas

Após as amostras passarem pelos ensaios de estabilidade preliminar, foram avaliadas o seu aspecto, cor e odor, e a homogeneidade das amostras identificando possíveis instabilidades macroscópicas. Os critérios para classificação da análise macroscópica estão apresentados na Tabela 3. As amostras que não apresentaram alterações em seu aspecto foram consideradas aptas para serem submetidas aos ensaios de estabilidade acelerada (DAMAS, 2019).

Quadro 1 – Classificação da análise macroscópica das formulações realizada após os ensaios de estabilidade tabela adaptada (BATISTA, 2018).

CLASSIFICAÇÃO	DESCRIÇÃO
N – Normal	Sem alterações quanto ao aspecto
LM - Levemente Modificada	Apresentação de leve separação de fases

M – Modificada	Apresentação de separação total de fases
IM – Intensamente Modificada	Apresentação de separação total de fases, alterações nas características organolépticas e a consistência

2.3.3. Teste de Espalhabilidade

A determinação da espalhabilidade das amostras baseou-se na metodologia descrita por Knorst (1991). A amostra foi introduzida em um molde circular, (1,2 x 1,0 cm) tendo como base uma placa-suporte (20x20 cm) sobre um papel milimetrado. Após retirar o molde, placas de vidro menores com peso conhecido foram colocadas sobre a amostra e após três minutos foi realizada a leitura da altura/largura de espalhamento da amostra para determinação do diâmetro médio (BATISTA,2018). Foram adicionadas 9 placas, sendo o valor da espalhabilidade (Ei) calculado por meio da Equação 1 para cada medida de diâmetro (n=3):

$$Ei = [(d2^2) \cdot \pi] / 4$$

Na qual:

Ei: espalhabilidade (mm²)

d2: diâmetro médio (mm)

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Desenvolvimento do gel contendo ALA

As características das formulações preparadas à base de Aristoflex AVC[®] contendo ALA nas concentrações de 3%, 5% e 7%. Os veículos em gel têm ganhado mais notoriedade e tem sido uma boa escolha no ramo da cosmetologia dessa forma a escolha do gel, devido ao bom aspecto sensorial e boa estabilidade, dessa forma a escolha do gel Aristoflex AVC[®] (INCI: *Copolímero de acriloidimetiltaurato de amônio / VP*). É um polímero sintético usado como agente

gelificante para sistemas aquosos e como texturizante e espessante para emulsões de óleo em água. É pré-neutralizado, fácil de usar e fornece formulações com excelente valor de rendimento, correspondendo a estabilidade superior mesmo na ausência de emulsionante adicional. Este produto tem uma boa compatibilidade com solventes orgânicos (etanol, acetona) e é estável à radiação UV e alta tensão de cisalhamento. Sua concentração usual é de 0,5 a 5%, dependendo da viscosidade desejada e dos ativos a serem incorporados.

As concentrações dos géis contendo ALA foram definidas de acordo com revisões literária de estudos posteriores, assim como livros de formulação magistral onde demonstra que a concentração mínima para ação antioxidante e de 3% a ideal e mais usual fica nos 5%, e, a máxima ficaria nos 7%, passando dessas concentrações a margem de segurança diminuir drasticamente.

No laboratório, foi pesado o ativo, assim como o gel e a quantidade de água a ser diluída, o ativo em pó foi macerado no grau até se torna fino o suficiente para a incorporação do solvente para solubilização prévia, seguindo as recomendações literárias o solvente escolhido foi o propilenoglicol. que após ser solubilizado totalmente o ativo, ficou pronto para receber o gel, previamente diluído nas concentrações corretas, manualmente foi feito a homogeneização até o gel obter um aspecto uniforme, sem quebra ou separação de fase. As características organolépticas das amostras estão apresentadas na tabela 4.

Quadro 2 – Características organolépticas das formulações preparadas à base de gel de Aristoflex AVC[®] contendo ALA.

Avaliação	ALA 3%	ALA 5%	ALA 7%
Odor	Sem cheiro	Sem cheiro	Sem cheiro

Cor	Amarelo claro	Amarelo claro	Amarelo intenso
Consistência	Fluido	Fluido	Levemente fluido

3.2 Teste Centrifugação

O teste centrifugação produz estresse na amostra, simulando um aumento na força de gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis instabilidades. Estas poderão ser observadas na forma de precipitação, separação de fases, formação de sedimento compacto (*caking*) e coalescência, entre outras, para isso foram pesados e transferidos para tubos de ensaio 5g de cada amostra em triplicata, e levada até o equipamento de centrifugação onde ficou por 30 minutos a 3000 rpm. Em seguida, as amostras foram visualmente analisadas em relação ao seu aspecto de separação de fases, possibilitando observar se houve algum tipo de instabilidade nas amostras. As amostras que permaneceram estáveis à aplicação da força centrífuga foram acondicionadas, e submetidas ao teste de estabilidade preliminar.

3.3 Testes de estabilidade preliminar

A análise preliminar da estabilidade da formulação contendo ácido alfa lipóico através do teste de centrifugação ambas se apresentaram estáveis, não sendo necessária a reformulação para a continuidade do estudo.

Quadro 3 – Resultados dos testes de centrifugação e de estabilidade preliminar das formulações contendo ALA.

FORMULAÇÕES	CENTRIFUGAÇÃO	ESTRESSE TÉRMICO	pH
--------------------	----------------------	-------------------------	-----------

			0 dias	7 dias	15 dias	30 dias
F3	N	N – Normal	3,7	3,8	3,9	3,7
F5	N – Normal	LM - Levemente Modificada	3,4	3,5	3,4	3,7
F7	N – Normal	LM - Levemente Modificada	3,5	3,8	3,8	3,8
FC3	N – Normal	M – Modificada	4,2	4,5	4,7	4,7
FC5	N – Normal	IM – Intensamente Modificada	4,5	4,4	4,6	4,8
FC7	N – Normal	M – Modificada	4,7	4,5	4,9	5,0

Legenda: N – Normal; M- Moderada; LM - Levemente Modificada; IM - Intensamente Modificada

3.3.1 Teste Estresse térmico

O estresse térmico tem como função avaliar a estabilidade preliminar, tendo em vista que esse teste visa acelerar processos de instabilidade, como a degradação de componentes da formulação, mediante a aumento de temperatura o teste foi desenvolvido no equipamento de banho maria (Fisatom), onde foram pesados em beker individuais, 5 gramas de cada amostra, em triplicata. As amostras não apresentaram mudança de fase ou separação, ou mudança de cor sobre 40°C, durante 30 minutos, a 50°C não houve alteração em nenhuma das amostras contendo ALA, a 60°C as amostras contendo 7% de ALA foi a única que apresentou de forma leve alteração na coloração, passando do amarelo para o amarelo pastel. Já nas amostras submetidas a 80°C, sendo as amostras 3% apresentado degradação total e as outras perdas consideráveis na quantidade total, as amostras contendo ALA a 7% apresentou mudança de coloração leve, sem sinais de

degradação. as amostras a 3% e 5% apresentaram leve mudança em relação a fluidez, mas sem alteração de cor ou de degradação.

3.3.2 Testes organolépticos

Os testes organolépticos tem como intuito avaliar as condições sensoriais das amostras, ou seja, um processo de avaliação criterioso visando suas características, odor, cor e textura. Dentre as amostras analisadas todas apresentaram características organolépticas aceitáveis pelo mercado consumidor assim que foram elaboradas e se manteve nesses parâmetros até os dias de estresse térmico onde as amostras contendo 7% ALA, já as amostras de 3% 5% não apresentou alterações visuais ou odor desagradável, mostrando-se adequadas para sua finalidade.

3.3.3 Avaliação do pH

A determinação do pH foi realizada através do método potenciométrico, utilizando pH-metro digital (*LineLab*). Antes da verificação do valor de pH, as amostras foram diluídas na proporção de 1:10 em água destilada, conforme orientação da Anvisa para produtos semissólidos. Após a preparação das amostras, o eletrodo foi imerso diretamente na solução preparada, sendo consideradas três leituras sucessivas (triplicata). utilizando três amostras dos ativos Ácido alfa lipóico(ALA) , nas concentrações de 3%, 5% e 7%, elaboramos em quatro etapas, nos intervalos de 0, 7,15 e 30 dias.

No primeiro teste realizado para formulação em gel contendo o ativo ALA a faixa de pH variou entre (3,7 - 3,8).

O segundo teste de pH obteve resultados de (3,4 - 3,8) ,No terceiro teste a avaliação das amostras de ALA obteve resultados (3,5 - 3,9), E no último teste a avaliação apresentou médias entre (3,5 - 3,7).

Dessa forma, o ALA se manteve no parâmetro do pH fisiológico da pele, entre (3,4 - 3,9). Após o resultado da avaliação, concluímos que o gel contendo o ativo ALA não obteve alterações significativas no seu pH, continuando então ácido.

3.4 Espalhabilidade

A capacidade que uma formulação tem de se espalhar, quando é submetida a uma determinada força, é determinada pelo teste de espalhabilidade, onde procura-se reproduzir as condições de esforço necessárias para aplicação na pele, e está relacionado com a viscosidade, os testes foram realizados com pesos de vidro, valores de 368, 734, 1,095, 1.461, 1.822, 2.182, 2.548, 2.914, 3.279. sobre um papel milimetrado, com intervalos de 3 minutos entre cada peso.foi realizada a leitura da altura/largura de espalhamento da amostra para determinação do diâmetro médio.

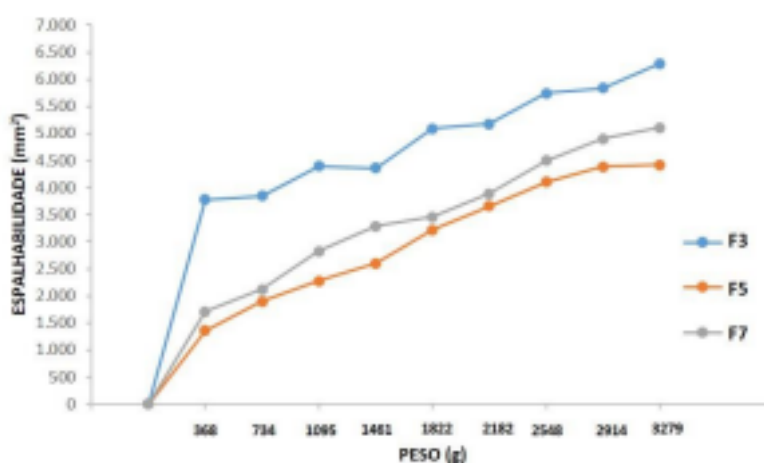


Figura 1 – Espalhabilidade (mm²) das formulações F3, F5 e F7.

4.CONCLUSÃO

Após todas as análises realizadas, concluiu-se que o ácido alfa lipóico apresenta estabilidade quando submetidas a temperaturas acima dos 50°C. Em relação ao pH, as amostras permaneceram na faixa aceitável durante a realização de todos os testes, tendo uma baixa variação sobre as mesmas condições de análise se mantendo entre 3,4 a 3,9. Na avaliação da espalhabilidade das três amostras do ácido alfa lipóico ambas as formulações, no decorrer dos 30 dias, a formulação a 3% e 7% apresentou maiores valores de espalhabilidade. As análises

demonstraram que as formulações produzidas com diferentes concentrações de ALA apresentaram estabilidade frente aos testes realizados.

Diante dos resultados, conclui-se que a partir do veículo gel Aristoflex pode-se produzir formulações cosméticas contendo ALA em diferentes concentrações com boas características de estabilidade. resultados satisfatórios em todos os critérios organolépticos e físico-químico analisados, além de ser um produto que possui bom custo benefício para o consumidor final. Vale ressaltar que os testes e análises desenvolvidos nesse projeto são aqueles que se encontravam disponíveis em tempo hábil, mas que não são os únicos, e que muitos outros testes podem ser feitos durante um período mais extenso, que pode gerar uma busca pelo desenvolvimento de um produto seguro, eficaz e acessível.

5.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária SIA Trecho 5, Área Especial 57, Lote 200 71205-050 Brasília – DF. **Farmacopeia Brasileira**, 6ª edição. Disponível em :< <http://portal.anvisa.gov.br> >. Acessado em: 21 de out.2021.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária—ANVISA. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**; ANVISA: Brasília, DF, Brasil, 2005; Volume 1. Disponível em : < <https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/cosmeticos.pdf>> Acessado em : 05 de set.2021.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Controle de qualidade de produtos cosméticos**. 2a edição, revista - Brasília: Anvisa ,2008. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-controle-de-qualidade-de-produtos-cosmeticos.pdf/view> > Acessado: 12 de out.2021.

ALVES, et al. **Métodos para determinação de atividade antioxidante in vitro em substratos orgânicos**. Vol 33. Revisão de literatura 2018. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/qn/a/XS9CsdV86YbjrxfMjLGmXVL/abstract/?lang=en> > Acessado: 10 de out.2021.

AMARAL, Karina Fabrícia Vaz; SOUZA, Rafaela Brito Arêas. **A Importância da**

Hidratação Cutânea para melhor tratamento das Disfunções Estéticas. Revista Multidisciplinar e de Psicologia, Vitória da Conquista- Bahia., ano 2019, v. 13, n. 48, p. 763-770, 1 dez. 2019.

BATISTA, Cinthia Meireles B333a. **Avaliação da eficácia fotoprotetora e desenvolvimento de formulações tópicas contendo extrato de própolis vermelha.** Orientadora [de] Prof.^a Dr.^a Juliana Cordeiro Cardoso, Prof.^o Dr.^o Ricardo Luiz de Albuquerque Júnior– Aracaju: UNIT, 2018.

16

BUCIOLI, Sérgio Antônio; BRITO, José Guilherme Viana; ASSAGRA, Ygor Alexander Olivato; CARLOS, Ediele Aparecida; MÉLLO, Márcio Henrique Gomes; MELO, Fabíola Rainato Gabriel. **Efeito dos agentes antioxidantes para manutenção saudável do organismo.** Medicina e Saúde, Rio Claro, ano 2019, v. 2, n. 1, p. 9-22, 1 jun. 2019.

CABRAL, Lorena Dias da Silva; PEREIRA, Samara de Oliveira; PARTATA, Anette Kelsei. **Filtros solares e fotoprotetores** – uma revisão. Infarma Ciências Farmacêuticas, Tocantins, ano 2013, v. 25, n. 2, p. 107-110,. 2013.Disponível em :< evistas.cff.org.br/infarma/article/view/447> . Acessado em : 18 de out.2021.

CÂMARA, M. E. L.; TAVARES, MARIA IZABEL LEITE. **Análise da Utilização Da Vitamina C em Formulações Cosméticas no Combate aos Radicais Livres.** 2019. 30 p. Tcc (Bacharel em Nutrição) - FACULDADE PERNAMBUCANA DE SAÚDE, Recife, 2019.

CICHEWICZ, Allie; PACLEB, Chelsea; CONNORS, Ashley; HASS, Martha A.; LOPES, Luciana B. **Entrega cutânea de a-tocoferol e ácido lipóico usando microemulsões:** influência da composição e carga. Ournal of Pharmacy and Pharmacology, NY, ano 2015, p. 817-826, 15 jan. 2015.

CHIANG;, Nicole Yi Zhen. **Vitamina C tópica e a pele: mecanismo de ação e aplicações clínicas.** Revista de Dermatologia clínica e estética, Reino Unido, ano 2017, v. 10, n. 7, p. 14-17, 1 jul. 2017.

Cutâneas de Ratos. **Artigo original cura de feridas**. Tocantins, ano 2013, v. 28, p. 708-715. 2013. Disponível em : <<https://www.scielo.br ›FhZqjNtYmWsBgZqjsGzYqrH>>. Acessado em : 01 de nov.2021.

DAVID, Clayton Q. Alves e Jorge M.; DAVID, Juceni P.; BAHIA, Marcus V.; AGUIAR, Rosane M. **Métodos para determinação de atividade Antioxidante in vitro em substratos orgânicos**. Revisão, Salvador – BA, ano 2010, v. 33, n. 10, p. 2202-2210. 2010.

FREITAS, Isabelle Cândido de. **Obtenção do Propilenoglicol a partir do Glicerol utilizando Hidrogênio gerado**. Rio de Janeiro – RJ – Brasil outubro de 2013. Disponível em : < [http://186.202.79.107/download/obtencao-do-propilenoglicol a-partir-do-glicerol.pdf](http://186.202.79.107/download/obtencao-do-propilenoglicol-a-partir-do-glicerol.pdf) >. Acessado em: 17 de nov.2021.

FIDELIS, L.M. **Desenvolvimento, avaliação e classificação de emulsões cosméticas Óleo/Água**. Universidade Federal de Uberlândia.2020. Disponível em : < <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/31031/4/DesenvolvimentoAvalia%C3%A7%C3%A3oE.pdf> > Acessado em : 14 de set.2021.

GATTO, Marcos Antônio; OBARA, Francis W. Hiroito; AVILA, Renato N. Perez. **Uma Análise da Utilização de Vitamina C no combate do envelhecimento humano**. Artigo, [S. /], ano 2019, p. 15. 2019.

GUERREIRO, Irene Clemes Kulkamp; SOUZA, Marielly Nunes; BIANCHIN, Mariana Domingues; ISOPPO, Mateus; FREITAS, Joana Sachetti; ALVES, João Alex; PIOVEZAN, Anna Paula; POHLMANN, Adriana Raffin; GUTERRES, Sílvia Stanisçuaski. **Avaliação da aplicação tópica de ácido lipóico na cicatrização de feridas**.

KNORST, M. T. **“Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de Achyrocline satureioides (Lom) DC. Compositae (Marcela)”**. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal Rio

Grande do Sul, Porto Alegre, 1991.

KRAMBECK, Karolline. **Desenvolvimento de Preparações Cosméticas contendo Vitamina C**. Universidade Porto 2009. Disponível em:<

<https://repositorioaberto.up.pt/bitstream/10216/20766/2/DISSERTA%C3%83O.pdf> >.

Acessado em: 24 de nov.2021.

MAHMOOD, T.; AKHTAR, N.; ALI KHAN, B.; RASUL, A.; KHAN, H. M. S.

Fabrication, physicochemical characterization and preliminar efficacy evaluation of a W/O/W multiple emulsion loaded with 5% green tea extract.

Braz. J. Pharm. Sci., 49(2), 341-349. 2013.

MAIA, Adriano Moura. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de formulações cosméticas contendo ácido ascórbico**. Orientador: Prof. Dra. Maria Valéria Robles Velasco. 2002. 117 p. Tcc. Disponível em :<

<https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-14012015-150722/pt-br.php> >

Acessado em :14 de nov.2021.

MELO, et al. **Elaboração de Géis e Análise de estabilidade de**

medicamentos.2018. Disponível em: < <https://paginas.uepa.br/eduepa/wp->

18

[content/uploads/2019/06/MANUAL-BASICO-GEIS.pdf](https://paginas.uepa.br/eduepa/wp-content/uploads/2019/06/MANUAL-BASICO-GEIS.pdf) > Acessado em: 10 de nov.2021.

MORAES, Jemima Daniela Dias. **Desenvolvimento de Cosmético Contendo Ácido Alfa-Lipóico para a Prevenção de alterações da Pele e do envelhecimento cutâneo**. Orientadora: Profa Dra . Vera Lucia Borges Isaac. 2011. 180 p. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual Paulista, Araraquara - SP, 2011.

MOSCA, Sabrina Secundina; SANCHES, Rosely Alves Sanches; COMUNE, Ana Carla Comune. **A importância dos Antioxidantes na neutralização dos Radicais Livres: uma revisão**. Revista Saúde em Foco, [S. l.], n. 9, p. 563-574. 2017.

OLIVEIRA, Ângela Zélia Moreira. **Desenvolvimento de Formulações Cosméticas**

com Ácido Hialurónico. Orientador: Dr. Maria Helena dos Anjos Rodrigues Amaral. 2009. 100 p. Tcc (Mestrado em Tecnologia Farmacêutica) - Faculdade de Farmácia Universidade do Porto, Porto, 2009.

OLIVEIRA, Fabiana Cristina Sales; CABARAL, Gisele Martins; SILVA, Natália Cristina Sousa; PIMENTEL, Salatiel José; PARANHOS, Weber José; PEIXOTO, Vladas Romaskevis. **Análise de características Organolépticas e PH de Shampoos Líquidos.** Journal of Exact Sciences, Minas Gerais, ano 2021, v. 30, n. 1, p. 5-7, 21 jun. 2021.

PAZ, Thaiana da Silva; VARGAS, Ana Paula Carvalho; CASTRO, Andriele Batista; SANTOS, Tainá Maiara; BORBA, Tainá Tolentino; DEUS CHLE, Viviane Nunes. **Ativos Hidratantes e suas funções.** XX Seminário Interinstitucional de Ensino, pesquisa de extensão, [S. /], p. 1-4. 2014.

PERRICONE, Nicholas V. **Creme de ácido alfa lipóico tópico 5% em o tratamento de ríides cutâneas.** Um jornal de Cirurgia Estética, [S. /], ano 2000, v. 20, n. 3, p. 218-222, 17 mar. 2000.

PHARMASPECIAL. Informativo Técnico do ARISTOFLEX® AVC. Disponível em: https://www.pharmaspecial.com.br/media/produtos/4_lit_aristoflex_avc.pdf. Acesso em: 25/11/2021.

PINTO, Evanilson Gomes; SANT, Felipe; CAVALCANTE, Anna; LIMA, Renato Abreu. 19

A fitoterapia no tratamento de pele: um estudo bibliográfico. Biodiversidade, Teresina-PI, ano 2019, v. 19, n. 3, p. 188-197, 26. 2020.

PORTELA, Alyne da Silva; NETO, Asdrúbal Nóbrega Montenegro; SILVA, Paulo César Dantas; SIMÕES, Mônica Oliveira da Silva Simões; ALMEIDA, Maria das Graças. **Estatinas x ácido lipóico na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares.** 2013. Tcc (Farmácia) – Revist.de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, Rio Grande do Norte, 2014. p. 15.

PORTARII, Guilherme Vannucchi; MORAES, Ruan Carlos Macêdo; DEMINICE, Rafael; ORSATTI, Fábio Lera; MERINO, Susana. **Efeitos da suplementação com ácido alfa-lipóico sobre biomarcadores antioxidantes musculares de camundongos treinados.** Medical Express, Ribeirão Preto, SP, ano 2017, p. 1-6. 2017.

RODRIGUES, Camila Zimbicki; SANTOS, Luciana Ferrancini. **Substancias Antioxidantes Cosméticas: Composição Química e ação no Retardamento do Envelhecimento Cutâneo.** Revista Científica FHO, Rio de Janeiro, ano 2018, v. 6, n. 1, p. 28-36. 2018.

SANTOS, Sandra Oliveira; SOBRINHO, Raimaria Rodrigues; OLIVEIRA, Thainara Alves. **Importância do uso de protetor solar na prevenção do câncer de pele e análise das informações desses produtos destinados a seus usuários.** Artigo. Goiânia, ano 2018, v. 6, n. 3, p. 279-285, 2018.

SANTOS, Jenifer Brasil Dos; MARTINS, Daniele Lima; IZOLANI, Alan Fernandes; NETO, Orlando IzolanI; VIEIRA, Robson Luiz Santana. **Tratamento de Cicatrizes Atróficas de Acne com a técnica de Microagulhamento e Drug delivery: Relato de Caso.** Revista Brasileira de cirurgia e pesquisa clínica, Rio de Janeiro, ano 2018, v. 21, n. 2, p. 94-100, 1 fev. 2018.

SCHÜLLER, Ártur Krumberg. **Antioxidantes restauram alterações provocadas pela Ovariectomia no fígado de ratas.** 2016. 132 p. Pós-Graduação em Biologia Celular (Dissertação de Mestrado) - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, Porto Alegre, 2016.

20

SILVA, Enara Cristina Damas. **Caracterização e eficácia de formulações de Álcool gel Magistrais e Industrializados.** Disponível em :< <https://repositorio.uniube.br/handle/123456789/848>>. Acessado em: 05 de out.2021.

SILVA, F. V. F.; SANTOS, M. C.; NEIVA, L.D. B.; OLIVEIRA, M. A. C. O.; LEAL, B. S. L.; MOREIRA, F. A. S. M.; SANTOS, P. N. dos S.; CAVALCANTE, G. L. C.; SOUSA,

J. P. S. S.; NETO, M. P. L. N.. **Desenvolvimento e controle de qualidade de um gel-creme antiacneico a base do óleo da *Copaífera officinalis* L. (copaíba).**

Revista Eletrônica Acervo Saúde, Teresina-PI, v. 30, n. 974, p. 1-10, 1, 2019.

SILVA, E, C,D. **Caracterização e eficácia de formulações de álcool gel**

magistrais e industrializados. Universidades de Uberaba. Uberaba- MG.2019.

Disponível em :< <https://repositorio.uniube.br/handle/123456789/848> >. Acessado em : 06 de nov.2021.

SIQUEIRA, Jaqueline Cardoso. **Avaliação da Estabilidade de uma Emulsão**

Cosmética Cold Cream contendo diferentes tipos de Ceras. Orientador: Prof.a

Dra. Cleide Borsoi. 2016. 26 p. Tcc (Bacharela em Química Industrial) - Centro Universitário Univates.

SIQUEIRA ,J,C. **Avaliação da estabilidade de uma emulsão cosmética cold cream contendo diferentes tipos de ceras.** Lageado. 2016. Disponível em:<

<https://www.univates.br/bdu/bitstream/10737/1423/1/2016JaquelineCardosodeSiqueira.pdf> > Acessado em : 16 de set.2021.

SOUSA, Ana Laura Vasconcelos. **Modulação da permeação cutânea de substâncias ativas a partir de produtos tópicos: Experiência Profissionalizante na vertente de Stocco,** Disponível em :<

https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/7719/1/5017_9884.pdf >. Acessado em: 04 de out.2021.

LAYANE S; FARIA, Luciane G. **Estudo da estabilidade físico-química do creme lanette em embalagens primárias diferentes.** III Simpósio de Assistência

Farmacêutica, São Camilo, ano 2015, n. 1, p. 1-3, 23 maio 2015.Disponível em:<

http://www.saocamilo-sp.br/novo/eventos-noticias/saf/2015/SAF031_15.pdf > .

Acessado em : 08 de nov.2021.