

1 **Desenvolvimento Farmacotécnico e Avaliação da Estabilidade de Pomada**

2 **Tópica de *Calendula officinalis* L.**

3 **Development Pharmacotechnical and Topical Ointment Stability Assessment**

4 ***Calendula officinalis* L.**

5 Maria Angélica Dos Santos^{1*}; Daniela Marcos Silva¹; Luiza Fernanda Bezerra Da Silva¹ & Ellison

6 Neves De Lima²

7
8
9
10
11 ¹Graduandas do curso de Bacharel em Farmácia, ASCES-UNITA.

12 ²Orientador e Mestre do curso de Bacharel em Farmácia, ASCES-UNITA.

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23 **Autor correspondente:** Maria Angélica dos Santos. Graduanda do curso de Bacharel em Farmácia,

24 ASCES-UNITA. Rua Chã de Alegria, 96, Bia Vista I. CEP: 55038340, Caruaru-PE. E-mail:

25 angelicasantosverissimo@hotmail.com.

RESUMO

26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51

A progressão das patologias de baixa complexidade e a busca de medicamentos que possuam mínimos efeitos adversos intensificam a procura por fontes alternativas de tratamento principalmente as derivadas de produtos naturais através do uso das plantas medicinais. A *Calendula officinalis* L. da família Asteraceae, conhecida como Calêndula é uma planta herbácea, e seus principais constituintes fitoquímicos responsáveis pela ação antiinflamatória são as saponinas e flavonóides. O objetivo do estudo foi o desenvolvimento farmacotécnico de pomada tópica a partir de extrato de *Calendula officinalis* L. e a avaliação de sua estabilidade. Foram desenvolvidas quatro formulações de 10%, 15%, 20% e 25%, variando-se apenas a concentração dos polietilenoglicóis 4000 e 400 na avaliação da estabilidade utilizou-se o Guia de Estabilidade de Produtos cosméticos da ANVISA como metodologia para parâmetros organolépticos (aspecto, cor, odor) e físico-químicos (pH, viscosidade, densidade). Os resultados obtidos revelam que das formulações testadas apenas a concentração de 25% apresentou sinal de estabilidade mesmo após altas temperaturas, os valores de pH estavam dentro do limite tolerável a pele humana (6,13-7,89), a viscosidade e a densidade variaram conforme a concentração e temperatura. Concluiu-se que o produto avaliado apresenta características satisfatórias para se tornar um possível novo produto para o mercado.

Palavras-chave: Calendula, Fitoterapia, Preparações Farmacêuticas, Bases para Pomadas, Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77

The progression of the diseases and low complexity search for drugs having minimal adverse effects intensified the search for alternative sources treatment mainly derived from natural products through the use of medicinal plants. *Calendula officinalis* L. Asteraceae family, known as Calendula is a herbaceous plant, and its main constituent phytochemicals responsible for anti-inflammatory action are the saponins and flavonoids. The aim of the study was the pharmaceuticals development of topical ointment from *Calendula officinalis* L. extract and evaluation of its stability. We developed four formulations 10%, 15%, 20% and 25%, varying only the concentration of the polyethylene glycols 4000 and 400 in the evaluation of the stability used the cosmetics Stability Guide ANVISA as a methodology for organoleptic parameters (appearance, color, odor) and physico-chemical (pH, viscosity, density). The results show that only the formulations tested at concentration of 25% was stable signal even after high temperatures, pH values were within tolerable human skin (6,13 – 7,89), the viscosity and density they varied according to the concentration and temperature. It was concluded that the product has rated satisfactory characteristics to become a possible new product to market.

Keywords: Calendula, Phytotherapy, Pharmaceutical Preparations, Ointment Bases, Unified Health System.

78 INTRODUÇÃO

79 As plantas medicinais podem atuar como forma opcional de terapêutica levando em
80 consideração o baixo custo, e cujos benefícios adicionam-se aos da terapia convencional (Santos,
81 Nunes & Martins, 2012). A *Calendula officinalis* L. (Asteraceae), ou Calêndula, é uma planta
82 herbácea que tem sido utilizada para tratar feridas desde o século XIX na Europa (Parente *et al.*,
83 2012). É uma erva anual amarelada de flores da cor laranja, nativa da região mediterrânea onde era
84 usada pela civilização antiga como planta medicinal bem como corante têxtil, corante alimentar e em
85 cosméticos (Gazim *et al.*, 2008).

86 E hoje em dia é usada praticamente em todo o mundo, explorada como uma cultura industrial
87 por causa do elevado teor de óleo nas suas sementes cerca de 20% (Dulf *et al.*, 2013). Esta planta
88 possui várias propriedades biológicas, tais como antimicrobiana (Faria *et al.*, 2011), antimetastática
89 (Preethi *et al.*, 2010), antiparasitária (Szakiel *et al.*, 2008) e tem como principal atividade anti in-
90 flamatória (Parente *et al.*, 2012).

91 Seus principais constituintes químicos são saponinas triterpênicas, flavonoides,
92 hidroxycumarinas, carotenoides, triterpenos pentacíclicos trihidroxialcoois, taninos, poliacetilenos,
93 esteróis; sesquiterpenos, glicosídeos e um óleo volátil (0,1-0,2%) muito abundante em sesquiterpenos
94 hidrocarbonetos e álcoois (Gazim *et al.*, 2007). O efeito antiinflamatório neste extrato é
95 principalmente devido à presença de ésteres de ácidos gordos de triterpenos pentacíclicos (Neukirch
96 *et al.*, 2005).

97 Tem sido usada rotineiramente em aplicações tópicas sendo ainda utilizadas em equimoses,
98 erupções e em outras lesões da pele (Parente *et al.*, 2009). Na verdade, o extrato de Calêndula possui
99 ingredientes comuns de formulações para uso externo da pele e da mucosa (D'Ambrosio *et al.*, 2015).
100 Foi observada em animais e em testes clínicos, a utilização como cosmético e produtos de cuidados
101 pessoais para o tratamento de feridas (Okuma *et al.*, 2015). Metabólitos secundários, tais como
102 flavonoides, taninos, saponinas, terpenoides, cumarinas e outros (Santos *et al.*, 2006; Schmidt *et al.*,
103 2009), isoladamente ou em associação estão diretamente associados a essas propriedades.

104 As soluções extrativas mais comumente utilizadas para veicular estes princípios ativos são as
105 tinturas de extratos hidroalcoólicos, extratos glicólicos ou hidroglicólicos. Esses extratos podem ser
106 veiculados em formas farmacêuticas tópicas, como pomadas. As pomadas se constituem em
107 preparações semissólidas, de consistência mole, destinadas ao uso na pele e mucosas. Devem ser
108 plásticas para que modifiquem sua forma com pequeno esforço mecânico e se adaptem ao relevo do
109 local onde estão sendo aplicadas. (Borella *et. al*, 2010).

110 As bases de pomadas são utilizadas por suas propriedades físicas, como emolientes, protetoras
111 e oclusivas. São utilizadas também por serem veículos anidrosos, ou seja, não contêm grande
112 quantidade de água e possuem altas concentrações de ceras e outros espessantes gordurosos, o que
113 leva a formação de um filme espesso sobre a pele, protegendo a mesma de agentes externos
114 agressivos, como sujidades (Allen, Popovich & Ansel, 2007; Santos, Vianna & Gamba, 2007). Em
115 geral, as pomadas proporcionam uma boa hidratação da pele e subsequentemente aumentam a
116 penetração cutânea de princípios ativos veiculados nas pomadas.

117 A estabilidade de uma formulação cosmética é definida como o intervalo de tempo que a
118 formulação é capaz de manter sua integridade em termos de quantidade e identidade química. Assim
119 os testes de estabilidade são cruciais, uma vez que a instabilidade de uma formulação modifica três
120 requisitos essenciais, que são segurança, qualidade e eficácia. O conjunto de testes de estabilidade
121 permite obter informações sobre os produtos, desde sua fabricação até o término do prazo de validade
122 e qual será período de utilização em embalagens e condições de armazenamento especificadas (Brasil,
123 2004).

124 Os produtos são submetidos a condições que acelerem mudanças passíveis de ocorrer durante
125 o prazo de validade. Permitindo conhecer quais formulações são insatisfatórias para eliminá-las. A
126 avaliação da estabilidade das formas farmacêuticas pode ser realizada através do teste de estabilidade
127 preliminar, ciclos de temperaturas, estabilidade acelerada e estabilidade de longa duração (Lucena,
128 Mendes & Brandeburgo, 2009).

129 O Ministério da Saúde publicou na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao
130 SUS (RENISUS), que lista 71 ervas tradicionalmente utilizadas no Brasil, que podem resultar em
131 fitoterápicos a serem dispensados pelo programa de saúde do governo (Brasil, 2009). A *Calendula*
132 *officinalis* L. é a 13^a planta que consta na lista (Veríssimo *et al.*, 2011) é citada também na Lista de
133 Registro Simplificado de Fitoterápicos (RENAME), que é uma relação geral sobre a disponibilidade
134 de medicamentos no sistema de saúde. Diante disto, este estudo teve o objetivo desenvolver
135 farmacotecnicamente pomada tópica hidrofílica a partir de extrato de *Calendula officinalis* L. e
136 avaliar a sua estabilidade em diferentes concentrações destinadas ao uso tópico de baixo custo.

137

138 **METODOLOGIA**

139 Consiste de um estudo do tipo experimental, realizado nos laboratórios do Centro
140 Universitário Tabosa de Almeida, na cidade de Caruaru-PE, executado entre os meses de maio a
141 setembro de 2016, utilizando como metodologia de referência o Guia de Estabilidade de Produtos
142 Cosméticos (2004) e o Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos (2008) ambos da
143 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). As flores foram a parte utilizada para a
144 obtenção do extrato glicólico de Calêndula, onde foi adquirido em uma farmácia de manipulação do
145 município de Caruaru de lote 15031926A de origem Brasileira, com validade 09/2016, distribuidora
146 Fagron e o software utilizado para elaboração das tabelas e tabulação dos resultados encontrados foi
147 o Microsoft Excel versão 2013, descrevendo os valores para cada concentração das formulações,
148 ambiente, período e tipo de análise, separadamente.

149 As matérias-primas e suas concentrações utilizadas na formulação estão descritas na tabela 1.

150

151 **Tabela 1. – Componentes e Concentrações para Preparação das formulações**

152

153

154

155 **Preparação Magistral de Pomada Tópica**

156 A manipulação das matérias-primas foi realizada pesando-se todo o material seguindo a tabela
157 1, em uma balança analítica (Adventurer AR 3130 / Ohaus). Para a incorporação dos componentes
158 da base da pomada foi necessário a fusão do Polietilenoglicol 4000 (Vetec Química Fina LTDA,
159 Brasil), em chapa de aquecimento (modelo 258 / Fanem) em seguida realizou-se a adição do
160 Polietilenoglicol 400 (Fagron, Brasil), adicionando-se logo após o Propilenoglicol (Fagron, Brasil),
161 prontamente seguido do Metilparabeno (AllChemistry, Brasil). Durante o resfriamento da base fez-
162 se necessário à homogeneização e por fim a incorporação do extrato hidroalcoólico de Calêndula à
163 base para pomada. As formulações foram armazenadas em embalagem plásticas hermeticamente
164 fechadas e ao abrigo da luz, contendo uma quantidade suficiente para a realização de todos os testes
165 em triplicata.

166

167 **Testes de Estabilidade**

168 Para avaliar a estabilidade das formulações manipuladas foram analisados parâmetros
169 organolépticos como, aspecto, cor, odor e parâmetros físico-químicos como valor de pH, viscosidade
170 e densidade das pomadas através de metodologia de avaliação da estabilidade apresentada pelo Guia
171 de Estabilidade de Produtos Cosméticos (2004), neste estudo foram avaliadas apenas a estabilidade
172 preliminar, e estabilidade acelerada de cada formulação.

173 Os critérios para classificação da estabilidade dos produtos foram considerados de acordo com
174 o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, sendo eles: para o Aspecto foram considerados
175 estáveis aqueles produtos que se mantiveram íntegros durante todo o teste mantendo seu aspecto
176 inicial em todas as condições, exceto em temperaturas elevadas, freezer ou ciclos em que pequenas
177 alterações são aceitáveis. As amostras podem ser classificadas em: normal; sem alteração; levemente
178 separado, levemente precipitado ou levemente turvo; e em separado, precipitado ou turvo (Brasil,
179 2004).

180 Para a cor e odor foram considerados estáveis aqueles produtos que permaneceram da mesma
181 forma inicial por, no mínimo, 15 dias, onde pequenas alterações são aceitáveis em temperaturas
182 elevadas. As amostras podem ser classificadas em: normal, sem alteração; levemente modificada;
183 modificada; e intensamente modificada (Brasil, 2004).

184 Para a viscosidade foram considerados estáveis aqueles produtos cujos limites de aceitação
185 são definidos pelo formulador considerando-se a percepção visual e sensorial decorridas de
186 alterações. Devendo-se levar em conta a possibilidade do consumidor também reconhecê-las (Brasil,
187 2004).

188 Antes de iniciar os testes de estabilidade o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos
189 recomenda submeter o produto ao teste de centrifugação, nesta etapa as amostras foram colocadas
190 em eppendorfs de 2mL safe-lock microcentrifuge tubes como comporta a centrífuga (Microhemato
191 mod. 2410/Fanem), a 3.000 rpm durante 30 minutos, este teste de centrifugação foi realizado em
192 triplicata para cada formulação.

193

194 **Estabilidade Preliminar**

195 A estabilidade preliminar consiste na realização do teste na fase inicial do desenvolvimento
196 do produto com finalidade de auxiliar na triagem das formulações e não de estimar a vida útil do
197 produto. Utilizaram-se diferentes formulações e o tempo de duração deste teste é reduzido sendo
198 geralmente realizado em 15 dias, avaliando as características organolépticas e físico-químicas no
199 tempo zero e no 15º dia. Foram empregadas condições extremas de temperatura de 40 ± 2 °C,
200 utilizando a Estufa microprocessadora de cultura bacteriológica – Q316M de marca Quimis onde as
201 amostras em triplicata permaneceram por 15 dias com o objetivo de acelerar possíveis reações entre
202 seus componentes e o surgimento de sinais que devem ser observados e analisados conforme as
203 características específicas de cada tipo de produto, simultaneamente outras 3 amostras pertenceram
204 em baixas temperaturas de -5 ± 2 °C utilizando o Refrigerador ER31, 280 Litros Branco de marca

205 Esmaltec, por 15 dias. Além disso, outras 3 amostras foram expostas a temperatura ambiente de 23
206 ± 2 °C onde foram permanecidas na bancada também por 15 dias (Brasil, 2004).

207 A estabilidade preliminar apresenta também os Ciclos gelo-degelo como parte integrante deste
208 estudo. Eles auxiliam na triagem das formulações submetendo-as a condições de estresse visando
209 acelerar o surgimento de possíveis sinais de instabilidade, nesta condição as amostras são
210 armazenadas em temperaturas alternadas (estufa/freezer) anteriormente citadas, em intervalos
211 regulares diários de tempo de 24 horas durante 12 dias obtendo-se assim 6 ciclos (Brasil, 2004).

212

213 **Estabilidade Acelerada**

214 A estabilidade acelerada tem como objetivo fornecer dados para prever a estabilidade do
215 produto, tempo de vida útil, vulgo prazo de validade e compatibilidade da formulação com o material
216 de acondicionamento. Este teste é empregado também na fase de desenvolvimento do produto
217 utilizando-se lotes produzidos em escala laboratorial e piloto de fabricação com duração geralmente
218 de 90 dias e as amostras devem ser avaliadas nos parâmetros organolépticos e físico-químicos nos
219 tempos 0 hora, 24 horas, 7 dias, 15 dias, 30 dias, 60 dias e 90 dias. Empregando-se as mesmas
220 condições de temperatura do teste preliminar com exceção da realização dos ciclos de gelo-degelo.
221 Em alguns casos, a duração deste teste pode ser estendida por seis meses ou até um ano a depender
222 do tipo de produto avaliado.

223

224 **Ensaio Analítico**

225 Os parâmetros analisados neste estudo correspondem aos parâmetros organolépticos e
226 parâmetros físico-químicos, utilizando-se além do Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos
227 (2004) o Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos (2008) como referência para
228 metodologia de técnica utilizada. Os parâmetros organolépticos compreendem o aspecto, cor e odor,
229 sendo estes identificados visualmente, para o aspecto verificou-se também se houve separação de
230 fases, precipitação e/ou turvação; e para o odor, foi utilizado o olfato como sentido. Os parâmetros

231 físico-químicos por sua vez consistem na densidade, viscosidade e valor de pH. Todos estes
232 parâmetros foram avaliados conforme o tempo de duração de cada tipo de estudo de estabilidade.

233

234 **pH**

235 O pH foi determinado por potenciometria, pela determinação da diferença de potencial entre
236 dois eletrodos – o de referência e o de medida – imersos na amostra a ser analisada, dependendo da
237 atividade dos íons de hidrogênio na solução. Antes do uso, foi necessário verificar a limpeza e
238 determinar a sensibilidade do eletrodo, utilizando-se soluções tampão de referência e, quando
239 aplicável, ajustando-se o equipamento. Como o produto deste estudo é semissólido, é recomendado
240 a preparação de uma solução/ dispersão/suspensão aquosa da amostra em uma concentração
241 preestabelecida e determinar o pH da mistura com o eletrodo apropriado. Em alguns casos, a medição
242 pode ser feita diretamente na amostra.

243 O teste do pH foi realizado em pHmetro de Bancada (Q400AS/Quimis). Foi pesado 1g da
244 amostra e fez-se uma diluição de 1:10 com água destilada medida em uma bureta e transferida para o
245 béquer onde se encontrava a amostra para homogeneização e em seguida medição.

246

247 **Densidade**

248 A Densidade se caracteriza como a relação entre a massa e o volume, baseando-se na razão
249 entre a massa e o volume de uma dada amostra. Existem várias formas de densidade e para este estudo
250 a densidade avaliada foi a densidade aparente que é a relação direta entre a massa de uma amostra e
251 seu volume específico, medido em proveta graduada.

252 A avaliação da densidade das preparações foi realizada utilizando-se uma seringa hipodérmica
253 descartável de 5mL de marca SR em lugar da proveta onde esta já estando tarada na balança analítica
254 fora preenchida até 2mL pela amostra, e o resultado da massa obtida é dividido por dois (valor do
255 volume) segundo a fórmula da densidade absoluta.

256

257 **Viscosidade**

258 A Viscosidade consiste na resistência que o produto oferece a deformação ou ao fluxo
259 medindo-se esta resistência de um material ao fluxo por meio da fricção ou do tempo de escoamento,
260 ela depende das características físico-químicas e das condições de temperatura do material tendo
261 como unidade fundamental de medida o poise. Existem vários métodos para se determinar a
262 viscosidade. Os mais frequentes utilizam viscosímetros rotativos, de orifício e capilares.

263 A determinação por viscosímetro rotativo que consiste na medição do torque requerido para
264 rodar um fuso imerso em um dado fluido foi o método escolhido, por ser o método mais adequado
265 para determinação da viscosidade de produtos semissólidos. Onde dependendo da faixa de
266 viscosidade da amostra, seleciona-se o fuso (spindle) adequado. A seguir, mergulhando-se o fuso
267 diagonalmente na amostra com temperatura estabilizada, conforme especificado, isenta de bolhas, até
268 a marca (sulco) da haste do fuso, e nivela-se o aparelho. Verificada a ausência de bolhas junto ao
269 fuso, procede-se a leitura da viscosidade, de acordo com o procedimento operacional do aparelho.

270 Foi utilizado o viscosímetro rotativo analógico (Q860A/Quimis), que ao depende da faixa de
271 viscosidade da amostra, foi selecionado o fuso (spindle) de 4, houve a necessidade de variação da
272 rotação de 6 para 60 em algumas amostras como a F3 e F4 que ficaram mais viscosas.

273

274 **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

275 Todas as formulações após seu preparo foram submetidas ao teste de centrifugação. Uma vez
276 que a força da gravidade atua sobre a amostra fazendo com que suas partículas sofram estresse
277 simulando um aumento na força de gravidade, aumentando a mobilidade das partículas no seu interior
278 e antecipando possíveis instabilidades (Brasil, 2004). As amostras foram avaliadas visualmente,
279 sendo observado que todas elas permaneceram estáveis, ou seja, não houve formação de precipitação,
280 separação de fases, formação de *caking*, coalescência e/ou a qualquer sinal de instabilidade. De modo
281 que a aprovação neste teste é um indicativo de estabilidade das preparações avaliadas.

282 Conforme preconizado pelo Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (2004) após a
283 realização do teste de centrifugação nenhuma das amostras apresentaram qualquer sinal de
284 instabilidade, desta forma não houve a necessidade de reformulação podendo-se prosseguir com os
285 estudos de estabilidade propriamente ditos. Sendo assim, pode-se entender que a incorporação a frio
286 de extratos hidroalcoólicos de *Calendula officinalis* L. em preparações semissólidas pode ser
287 indicadas como melhor conduta para manipulação no sentido de preservar os princípios ativos na
288 formulação e de lhes dar melhores características de uniformidade de conteúdo.

289 No teste de estabilidade preliminar, empregando condições extremas de temperaturas com o
290 objetivo de acelerar possíveis reações entre os componentes da formulação e o surgimento de sinais
291 que devem ser observados e analisados conforme características específicas de cada produto (Brasil,
292 2004), as formulações F1, F2 e F3 apresentaram separação de fases após os 15 dias, ou seja, após o
293 teste já ter sido concluído.

294 Os valores médios de viscosidade obtidos com uma velocidade de rotação entre 6 e 60 rpm
295 nas formulações no início dos estudos de estabilidade foram de F1=29000 Pa.s; F2=56000 Pa.s;
296 F3=84000 Pa.s; F4=85000 Pa.s e ao final valores médios encontrados foram de F1=17500 Pa.s;
297 F2=39500 Pa.s; F3= 3400 Pa.s; F4=83500 Pa.s, junto a isso também foi observado a separação de
298 fases demonstrando instabilidade das formulações, com exceção da formulação F4 todos tiveram
299 decréscimo nos valores finais de viscosidade e permaneceram estáveis quanto a separação de fase.
300 As temperaturas elevadas interferem em parâmetros físico-químicos incluindo a viscosidade (Brasil,
301 2004). A manutenção dos valores de viscosidade irá influenciar tanto na aceitação de uso pelo
302 paciente quanto na taxa de liberação de um ativo (Loch *et al.*, 2011).

303 Para os parâmetros organolépticos tanto do teste de estabilidade preliminar como da
304 estabilidade acelerada o único parâmetro que apresentou mudanças significativas diz respeito ao odor
305 e viscosidade que para as amostras que permaneceram em estufa ficaram com odor bastante
306 acentuado, sendo estas amostras classificadas como modificadas e com baixa viscosidade.

307 No teste de estabilidade acelerada no tempo de 30 dias as formulações que permaneceram em
308 temperatura ambiente apresentaram-se mais claras e o odor característico permaneceu o mesmo,
309 sendo as amostras classificadas em normal, sem alteração. Enquanto que as amostras que foram
310 expostas a alta temperatura na estufa apresentaram-se mais escuras e com odor característico mais
311 acentuado sendo as amostras classificadas como modificadas, além de ficarem menos viscosas.

312 Esta mudança na viscosidade pode ocorrer, pois a viscosidade de uma preparação tópica pode
313 ser modificada por fatores como a composição de lipídios, a proporção entre fase aquosa e a oleosa,
314 e pela concentração dos emulsionantes assim como pela adição de polímeros (Lachman, Lieberman
315 & Kaning, 2001). Contudo as amostras testadas demonstraram que quanto maior a viscosidade menor
316 a probabilidade de ocorrerem separação de fases.

317 Diante do conjunto de resultados de viscosidade obtidos é importante salientar que a
318 temperatura é um fator relevante na instabilidade de emulsões e pomadas, pois, quando há um
319 aumento na temperatura, quebram-se as pontes de hidrogênio e os tensoativos perdem suas
320 propriedades hidrofílicas, levando a instabilidade. Assim, as pomadas devem ser armazenadas em
321 locais frescos para evitar a separação do produto por calor (Allen, Popovich & Ansel, 2007; Singh &
322 Chaves, 2006).

323 A estabilidade é a capacidade de uma formulação manter-se dentro das especificações físico-
324 químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas ao longo do tempo (Brasil, 2005). Vários
325 fatores, como temperatura, umidade, radiação, luz, ar (especificamente oxigênio, dióxido de carbono
326 e vapor de água), pH, propriedades dos solventes, recipientes (frascos de acondicionamento) e a
327 presença de outras substâncias químicas contaminantes podem afetar os componentes de uma fórmula
328 farmacêutica, influenciando assim na sua estabilidade (Lucena, Mendes & Brandeburgo, 2009). Dentre
329 esses, temperatura e umidade são os principais fatores de instabilidade das formulações, pois podem
330 facilmente induzir a degradação das substâncias, mesmo em curto prazo (Brasil, 2005).

331 Dessa forma, as informações obtidas no estudo de estabilidade são particularmente
332 importantes para os produtos, pois quando estocados os produtos podem fornecer sinais de

333 desestabilização como, por exemplo, separação das fases, inativação de substâncias ativas e ineficácia
334 do produto (Baby *et al.*, 2008; Singh & Chaves, 2008).

335 Para a avaliação do valor de pH de todas as amostras foram encontrados valores que
336 permaneceram dentro da faixa do limite tolerável pela pele humana (6,13 – 7,89) e, portanto, não
337 oferecem nenhum risco para saúde da pele (Duncan *et al.*, 2013). O pH da pele é, a concentração
338 hidrogeniônica da superfície cutânea é percebido por alguns autores como um importante indicador
339 funcional da pele, devendo-se à produção de ácido láctico e atribuindo à superfície cutânea aquilo
340 que se entende por “manto ácido cutâneo” (Jungersted *et al.*, 2010). A pele apresenta pH ligeiramente
341 ácido (4-7), o que lhe confere uma proteção bactericida e fungicida em sua superfície. Manter este
342 pH do ponto de vista cosmético e/ou dermatológico, são de extrema utilidade, uma vez que o contato
343 com substâncias agressivas, como detergentes, produtos tópicos inadequados podem alterá-lo
344 (Duncan *et al.*, 2013).

345

346 CONCLUSÃO

347 O estudo permitiu o desenvolvimento farmacotécnico e a avaliação da estabilidade das
348 formulações de pomada utilizando como ativo o extrato de *Calendula officinalis* L.

349 Das formulações desenvolvidas três apresentaram sinais de instabilidade ao decorrer do
350 estudo, a formulação 4 permaneceu estável, frente aos parâmetros físico-químico e organolépticos,
351 diante dos ambientes submetidos.

352 Considera-se este resultado como forte potencial para produção de produto tecnicamente
353 elaborado, acrescentando ao mercado um produto com características satisfatórias no qual se insere
354 no Sistema Único de Saúde e que principalmente beneficiará a população, que venha a fazer uso deste
355 produto natural e de baixo custo.

356

357

358

359 **REFERÊNCIAS**

360

361 Allen JRLV, Popovich NG & Ansel HC. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de
362 fármacos. *Artmed*, 8. ed. Porto Alegre, RS. 2007.

363

364 Baby AR, Haroutiounian-Filho CA, Sarruf FD, Tavante-Júnior CR, Pinto CASO, Zague V, Arêas
365 EPG, Kaneko TM, Velasco MVR. Estabilidade e estudo de penetração cutânea in vitro da rutina
366 veiculada em uma emulsão cosmética através de um modelo de biomembrana alternativo. *Rev.*
367 *Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 44, n. 2, p. 233-248, jun. 2008.

368

369 Borella JC, Ribeiro NS, Teixeira JCL, Carvalho DMA. Avaliação da espalhabilidade e do teor de
370 flavonoides em forma farmacêutica semissólida contendo extratos de *Calendula officinalis* L.
371 (*Asteraceae*). *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*;31(2):193-197. 2010.

372

373 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos.
374 Brasília, DF, 2004.

375

376 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia Para Realização de Estudos de Estabilidade.
377 Brasília, DF, 2005.

378

379 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de controle de qualidade de produtos
380 cosméticos – uma abordagem sobre os ensaios físicos e químicos. 2ª ed. Brasília, DF, 2008.

381

382 Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único
383 de Saúde (RENISUS). Brasília, DF, 2009.

- 384 D'Ambrosio M, Ciocarlan A, Colombo E, Guerriero A, Pizza C, Sangiovanni E, Dell'Agli M.
385 Structure and cytotoxic activity of sesquiterpene glycoside esters from *Calendula officinalis* L.:
386 Studies on the conformation of viridiflorol. *Phytochemistry* 117 1–9. 2015.
387
- 388 Dulf FV, Pamfil D, Baciú AD, Pinteá A. Fatty acid composition of lipids in pot marigold
389 (*Calendula officinalis* L.) seed genotypes. *Chem. Cent. J.* 7-8. 2013.
390
- 391 Duncana CN, Riley TV, Carson KC, Budgeon CA, Siffleet J. The effect of an acidic cleanser versus
392 soap on the skin pH and micro-flora of adult patients: A non-randomised two group crossover study
393 in an intensive care unit. *Intensive and Critical Care Nursing* 29, 291—296. 2013.
394
- 395 Faria RL, Cardoso LM, Akisue G, Pereira CA, Junqueira JC, Jorge AO, Santos Júnior PV.
396 Antimicrobial activity of *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis* and chlorhexidine against the
397 adherence of microorganisms to sutures after extraction of unerupted third molars. *J. Appl. Oral Sci.*
398 19 (5), 476–482. 2011.
399
- 400 Gazim ZC, Ferreira GA, Rezende CM, Nakamura CV, Dias Filho BP, Cortez DAG. Identificação
401 dos constituintes químicos da fração volátil da *Calendula officinalis* produzida no Paraná.
402 *Horticultura Brasileira* 25:118-121, 2007.
403
- 404 Gazim ZC, Rezende CM, Fraga SR, Svidzinski TIE, Cortez DAG. - livro: *Braz. J. Microbiol.* São
405 Paulo Jan./Mar. vol.39 no.1. 2008.
406
- 407 Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, Baurecht H, Cifuentes L, Høgh JK, Hellgren LI, Jemec GB
408 E, Agner T, Weidinger S. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in
409 patients with atopic eczema. *Allergy*, 65: 911–918. 2010.

410 Lachman L, Lieberman JA & Kaning JL. Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica. *Editora*
411 *Fundação Calouste Gulibenkian*. Lisboa Vol.1, 505p. 2001.

412

413 Loch CR, Marco MG, Schwedersky MB, Haas SE. Avaliação físico-química e determinação do
414 comportamento reológico de emulsões de Cetoconazol 2% comercializados em farmácias
415 magistrais no município de Erechim/RS. *Rev. Bras. Farm.* 92(4):299-305, 2011.

416

417 Lucena MN, Mendes MM, Brandeburgo MIH. Avaliação da estabilidade da pomada à base de
418 *Stryphnodendron Adstringens* (Mart.) Conville e sua eficácia na neutralização dos efeitos locais
419 induzidos pela peçonha de *Bothrops Pauloensis*. *Revista Horizonte Científico, Vol 3, Nº 1 Biologia*
420 *Animal*. Dez. 2009.

421

422 Neukirch H, D'Ambrosio M, Sosa S, Altinier G, Loggia RD, Guerriero A. Improved anti-
423 inflammatory activity of three new terpenoids derived, by systematic chemical modifications, from
424 the abundant triterpenes of the flowery plant *Calendula officinalis*. *Chem. Biodivers.* 2, 657–671.
425 2005.

426

427 Okuma CH, Andrade TAM, Caetano GF, Fincic LI, Maciel NR, Topan JF, Cefali LC, Polizello
428 ACM, Carlo T, Rogerio AP, Spadaro ACC, Isaac VLB, Frade MAC, Rocha-Filho PA.
429 Development of lamellar gel phase emulsion containing marigold oil (*Calendula officinalis*) as a
430 potential modern wound dressing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015.

431

432 Parente LM, Lino Júnior RS, Tresvenzol LM, Vinaud MC, Paula JR, Paulo NM. Wound healing
433 and anti-inflammatory effect in animal models of *Calendula officinalis* L. growing in Brazil. *Evid.*
434 *Complement. Altern. Med.*, 375-671. 2012.

435

- 436 Parente LML, Silva MSB, Brito LAB, Lino-Júnior RS, Paula JR, Trevenzol LMF, Zatta DT, Paulo
437 NM. Efeito cicatrizante e atividade antibacteriana da *Calendula officinalis* L. cultivada no Brasil.
438 *Rev. Bras. Pl. Med.*, Botucatu, v.11, n.4, p.383-391, 2009.
- 439
- 440 Preethi KC, Siveen KS, Kuttan R, Kuttan G. Inhibition of metastasis of B16F-10 melanoma cells in
441 C57BL/6 mice by an extract of *Calendula officinalis* L. flowers. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 11 (6),
442 1773–1779. 2010.
- 443
- 444 Santos MJ, Vianna LAC, Gamba MA. Avaliação da eficácia da pomada de própolis em portadores
445 de feridas crônicas. *Acta paul. enferm.*, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 199-204, jun. 2007.
- 446
- 447 Santos MM, Nunes MGS, Martins RD. Uso empírico de plantas medicinais para tratamento de
448 diabetes. *Rev. bras. plantas med.* [online]. v..14, n.2, p.327-334, 2012.
- 449
- 450 Santos ODH, Camargo MFP, Andrade FF, Rocha-Rocha PA. Study of liquid-crystalline phase
451 changes during evaporation in vegetable oil emulsions. *J. Dispers. Sci. Technol.* 27 (7), 997–1001.
452 2006.
- 453
- 454 Schmidt C, Fronza M, Goettert M, Geller F, Luik S, Flores EMM, Bittencourt CF, Zanetti GD,
455 Heinzmann BM, Laufer S, Merfort I. Biological studies on Brazilian plants used in wound healing.
456 *J. Ethnopharmacol.* 122 (3), 523–532. 2009.
- 457
- 458 Singh MV & Chaves FMS. Avaliação da estabilidade físico-química de emulsões tópicas
459 magistradas com hidroquinina, adicionadas ou não de 10% de ácido glicólico. *Bio Farma – Rev.*
460 *Téc. Cient. Farm. Bioquím. Análi. Clín. Toxicol.*, v. 1, n. 2, p. 89-95, 2006.
- 461

- 462 Szakiel A, Ruszkowski D, Grudniak A, Kurek A, Wolska KI, Doligalska M, Janiszowska W.
463 Antibacterial and antiparasitic activity of oleanolic acid and its glycosides isolated from marigold
464 (*Calendula officinalis*). *Planta Med.* 74 (14), 1709–1715. 2008.
- 465
- 466 Veríssimo LF, Bacchi AD, Zaminelli T, Paula GHO, Moreira EG. Herbs of interest to the Brazilian
467 Federal Government: female reproductive and developmental toxicity studies. *Revista Brasileira de*
468 *Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy* 21(6): 1163-1171, Nov./Dec. 2011.