



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS - UFAM  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA – ICET  
CURSO DE FARMÁCIA

RAFAELA ROLIM DA SILVA

**ESTUDO DA ESTABILIDADE PRELIMINAR DE FORMULAÇÕES CONTENDO  
EXTRATO DE MURURÉ (*Brosimum acutifolium*)**

ITACOATIARA

2021

RAFAELA ROLIM DA SILVA

**ESTUDO DA ESTABILIDADE PRELIMINAR DE FORMULAÇÕES CONTENDO  
EXTRATO DE MURURÉ (*Brosimum acutifolium*)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia da Universidade Federal do Amazonas, com o objetivo de obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Giana Thais Kaufmann

## Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Silva, Rafaela Rolim da  
S586e Estudo da estabilidade preliminar de formulações  
contendo extrato de mururé (*Brosimum acutifolium*) /  
Rafaela Rolim da Silva.2021  
32 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Giana Thais Kaufmann  
TCC de Graduação (Farmácia) - Universidade  
Federal do Amazonas.

1. *Brosimum acutifolium* (Mururé). 2. Estabilidade  
preliminar. 3. Incompatibilidade. 4. Gel. I. Kaufmann, Giana  
Thais. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

## **AGRADECIMENTOS**

Meus agradecimentos a minha família que sempre me apoiou, em especial aos meus pais que são as pessoas mais importantes em minha vida, Waldemir Matos da Silva e Raimunda Rolim da Silva.

Agradeço a minha orientadora Giana Thais Kaufmann que me deu as melhores instruções para a realização desse trabalho, e que foi sem dúvidas, fundamental para a conclusão e apresentação deste.

Também agradeço ao senhor Euriberto Caetano Paulino que nos forneceu o material vegetal, para o desenvolvimento de todo esse estudo.

À todos os professores que me passaram conhecimentos neste ciclo acadêmico, sou muito grata de coração.

Também quero agradecer a dois amigos que colaboram não só nos experimentos que realizei para esse trabalho, mas também em todo decorrer do curso, Beatriz Rebelo e Thalison de Castro.

À todos meus amigos e colegas que torceram por mim e que em algum momento deixaram palavras positivas.

## RESUMO

A espécie *Brosimum acutifolium* Huber, conhecida popularmente como “mururé”, é utilizada na cultura nortista brasileira no tratamento de reumatismos, dores musculares e ósseas. A parte utilizada é a casca do tronco, que é cortada em pequenos pedaços, colocados em álcool, e após o líquido é aplicado topicamente. Alguns estudos já comprovaram a atividade antiinflamatória. Portanto, este trabalho teve como objetivo avaliar a viabilidade da veiculação do extrato hidroetanólico de *Brosimum acutifolium* em duas formulações de gel do Formulário nacional da Farmacopéia Brasileira, F1 (gel base carbopol + Extrato) e F2 (gel base carbopol+cânfora+mentol+extrato), através dos ensaios de estabilidade preliminar seguindo os métodos indicados pela ANVISA. A comparação de características macroscópicas do início e final dos ensaios não revelou mudanças físicas que pudessem ser consideradas como instabilidade ou incompatibilidade entre os componentes de ambas formulações. No entanto, após as frequentes exposições ao frio e calor, ambas apresentaram variações estatisticamente significativas quanto aos valores dos parâmetros avaliados. Este fato pode indicar a ocorrência de incompatibilidade entre o extrato e algum componente da formulação, visto que as formulações controle de ambas não apresentaram quaisquer alterações. Dessa forma confirmou-se a inviabilidade de incorporação deste extrato nestas bases com estas formulações.

**Palavras-chave:** *Brosimum acutifolium* (Mururé); estabilidade preliminar; incompatibilidade.

## ABSTRACT

The species *Brosimum acutifolium* Huber, popularly known as “mururé”, is used in northern Brazilian culture to treat rheumatism, muscle, and bone pain. The part used is the bark of the trunk, which is cut into small pieces, put into alcohol for two days, after which the liquid is applied topically. Some studies have already proven an anti-inflammatory. Therefore, this work aimed evaluating the viability of two gel formulations from Brazilian Pharmacopoeia Formulary, F1 (carbopol base gel) and F2 (carbopol base gel + camphor + menthol) on carrying the hydroethanolic extract of *Brosimum acutifolium*, through preliminary stability following the methods indicated by ANVISA. The comparison between initial and after tests macroscopic samples characteristics did not reveal physical changes that could be considered instability or incompatibility among the components of both formulations. However, after the heat/cool cycles, both formulations showed statistically significant variations regarding on pH e viscosity. This fact could indicate the occurrence of incompatibility between the extract and some component of the formulations since both control formulations had remained the same. Thus, the impossibility of incorporating this extract in this base was confirmed.

**Palavras chaves:** *Brosimum acutifolium*; preliminary stability; incompatibility.

## SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO .....	9
2.0 OBJETIVOS .....	10
2.1 Objetivo Geral .....	10
2.2 Objetivos Específicos .....	10
3.0 REVISÃO DA LITERATURA .....	10
3.1 Gel.....	11
3.2 <i>Brosimum acutifolium</i> .....	12
4.0 METODOLOGIA.....	14
4.1 Preparação do extrato .....	14
4.2 Formulação .....	14
4.3 Teste De Centrifugação.....	15
4.4 Avaliação da Estabilidade Preliminar .....	15
4.4.1. Estresse Térmico .....	15
4.4.2. Ciclo Gela E Descongela.....	16
4.4.3. pH.....	16
4.4.5 Viscosidade .....	16
4.5 Análise Estatística .....	16
5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	17
5.1 Análise estatística dos parâmetros, pH e viscosidade .....	21
6.0 CONCLUSÃO.....	27
7.0 REFERÊNCIAS.....	28

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Árvore de <i>Brosimum acutifolium</i> Huber.....	12
<b>Figura 2:</b> 4'-hidroxi,7,8- (2'', 2''-dimetil-pirano)-flavana.....	13
<b>Figura 3:</b> 4'-hidroxi-7,8-(3''-hidroxi-2'',2''-dimetilhidropirano)-flavana.....	13
<b>Figura 4:</b> triplicata de amostras F2 e F1 após teste de centrifugação.F1: formulação 1 (gel de carbopol+extrato); F2: formulação 2 (gel de carbopol+cânfora+mentol+extrato).....	19
<b>Figura 5:</b> amostras submetidas ao estresse térmico. F1: formulação 1 (carbopol+extrato); F2: formulação 2 (carbopol+cânfora+mentol+extrato); F1B: branco formulação 1; F2B: branco formulação 2.....	19
<b>Figura 6:</b> amostras de F1 (A) e F2 (B) após veiculação do extrato de mururé em tempo zero. ....	20
<b>Figura 7:</b> amostras F1 (A) e F2 (B) após ciclo de 12 dias. ....	20



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Formulações de gel cabopol + extrato. F1: formulação 1; F2: formulação 2; .....	15
<b>Tabela 2:</b> avaliação das características organolépticas das formulações no tempo zero. F1: formulação 1( gel de carbopol + extrato ); F2: formulação 2 (gel de carbopol+cânfora+mentol+extrato); F1-B: branco formulação 1; F2-B: branco formulação 2.....	17
<b>Tabela 3:</b> Avaliação do pH das formulações no início (T0) e depois de 12 dias (T12) do ciclo gela/degela. Todos testes foram feitos em triplicata e são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão (DP). Asteriscos (*) apontam diferença significativa ( $p < 0,05$ ).*** bastante significativa; Ns: não significativa.....	22
<b>Tabela 4:</b> Avaliação da viscosidade das formulações no início (T0) e depois de 12 dias (T12) do ciclo gela/degela. Todos testes foram feitos em triplicata e são apresentadas como média $\pm$ desvio padrão, a viscosidade é dada em Milipascal segundo (mPa.s). Asteriscos (*) apontam diferença significativa ( $p < 0,05$ ). * significativo; *** bastante significativo; ns: não significativo.....	23

## 1.0 INTRODUÇÃO

O uso terapêutico de plantas medicinais na saúde humana é historicamente construído por meio da sabedoria do senso comum que articula cultura e saúde. Mesmo com os expressivos avanços científicos da fitoterapia, como é conhecida na linguagem acadêmica e terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas (ABRANCHES, 2012). Frequentemente identificam-se os componentes das plantas medicinais usadas em medicina tradicional e dessa forma são validadas as atividades biológicas dessas plantas (DI STASI, 2007).

Dentre as muitas plantas amazônicas, encontra-se *Brosimum acutifolium* Huber, conhecida popularmente como “mururé”, que é popularmente utilizada na cultura nortista brasileira. Esta espécie é utilizada pela população tradicional no tratamento da sífilis, em desordens gastrointestinais, úlceras gástricas, regulação do sistema nervoso, dores de cabeça, no aperfeiçoamento da capacidade cognitiva, (TAYLOR, 2006), também é utilizada como antiinflamatório e para fins antirreumáticos (BERG, 1982). A parte utilizada para fins caseiros no tratamento de reumatismos, dores musculares e ósseas, é a casca do tronco, que é cortada em pequenos pedaços, colocados em álcool e após o líquido é aplicado topicamente (SHANLEY & ROSA, 2004).

As doenças reumáticas são funções alteradas do sistema músculo esquelético de forma não traumática, tais como a artrite reumatóide, artrose ou osteoartrite, sendo esta última a principal causadora de incapacidade física em adultos, em forma de dor e rigidez articular. Dentre os fatores causadores das incapacidades, as doenças crônicas, em especial os reumatismos ou artropatias, merecem destaque, em virtude da sua alta prevalência na população idosa (MACHADO *et al.*, 2004).

Nesse contexto a incorporação dos extratos vegetais em bases para fins de tratamento é uma prática bastante difundida, sendo de fundamental importância a escolha adequada da base a qual os princípios ativos de uso tópico serão incorporados, garantindo assim, a estabilidade e absorção dos princípios ativos e, conseqüentemente, obtenção de seus efeitos farmacodinâmicos esperados. No cenário industrial, existem várias formas farmacêuticas nas quais podem ser veiculados os extratos vegetais. Dentre as bases para as formas farmacêuticas tópicas estão os géis (BÜHLER & FERREIRA, 2008) que são compostos por uma

parte líquida que está presa em uma matriz polimérica. Essa matriz é composta por substâncias gelificantes. Eles oferecem como vantagem: baixo custo e produção que recorre a equipamentos e técnicas convencionais, pureza e homogeneidade (CORRÊA *et al.*, 2005).

Os estudos de estabilidade devem ser realizados antes de disponibilizar os produtos ao consumo, requisito fundamental à qualidade e à segurança. Produtos expostos ao consumo e que apresentem problemas de estabilidade físico-química e/ou microbiológica, além de descumprirem os requisitos técnicos de qualidade, podem colocar em risco a saúde do consumidor e configurar infração sanitária. Pelo perfil de estabilidade de um produto, é possível avaliar seu desempenho, segurança e eficácia, além da sua aceitação pelo consumidor (BRASIL, 2004).

Desse modo, buscando facilitar o uso do mururé para fins antirreumáticos, buscou-se veicular o seu extrato em formulações semissólidas de gel, com diferentes componentes e realizando o estudo de estabilidade preliminar para avaliar a viabilidade da obtenção destas formulações.

## **2.0 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar a viabilidade da veiculação do extrato hidroetanólico de *Brosimum acutifolium* em duas formulações de gel.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Obter o extrato de mururé.
- Produzir duas formulações de gel com extrato de mururé a 10% (v/p).
- Avaliar a estabilidade preliminar das formulações.

## **3.0 REVISÃO DA LITERATURA**

### 3.1 Gel

Gel é uma forma farmacêutica que consiste em um sistema semi-sólido constituído da dispersão de moléculas grandes ou pequenas em um veículo líquido que adquire consistência semelhante à gelatina pela ação de uma substância a ele adicionada (ANSEL *et al.*, 2007).

Geralmente, as substâncias formadoras de géis são polímeros que, quando dispersos em meio aquoso, assumem conformação doadora de viscosidade à preparação (MAIA, *et al.*, 1999). Logo, pode-se definir o gel como uma preparação semi-sólida composta de partículas coloidais que não se sedimentam, ou seja, ficam dispersas (CORRÊA, *et al.*, 2005).

O tipo de polímero empregado na formulação do gel pode influenciar o comportamento reológico desta e, portanto, pode influenciar a estabilidade física do produto, assim como no seu comportamento sobre a pele (liberação do ativo pelo veículo e formação de filme na pele) resultando em diferentes graus de aceitação do mesmo pelo consumidor. As características reológicas são propriedades importantes a serem consideradas na fabricação, estocagem e aplicação de produtos de uso tópico. Cada categoria de produto deve apresentar, assim, um comportamento reológico adequado à aplicação respectiva, sendo conveniente conhecer as velocidades de deformação das operações a que vão estar sujeitas (LEONARDI, *et al.*, 2001)

A reologia é o estudo do fluxo levando-se em conta as características de viscosidade de pós, líquidos e semi-sólidos. São divididos em duas categorias: newtonianos e não newtonianos. O fluxo newtoniano caracteriza-se por viscosidade constante, independente da velocidade de cisalhamento aplicada. O fluxo não-newtoniano caracteriza-se por mudança de viscosidade com o aumento da velocidade de cisalhamento (ANSEL, *et al.*, 2000).

A viscosidade é a medida da resistência do fluido ao fluxo de um sistema após a aplicação de estresse. Portanto, quanto maior a viscosidade, maior será a resistência e a força a ser aplicada para produzir o fluxo com uma determinada velocidade (THOMPSON, 2006; CORRÊA *et al.*, 2005).

O carbopol 940P é o preferido por produzir géis cristalinos, brilhantes aquosos ou hidroalcoólicos. Quando dispersa em água, a resina de carbopol umecta e forma uma dispersão aquosa (resina/água) (FERREIRA, 2000).

A formulação semi-sólida gel é muito utilizada, pois atua como transportadora para fármacos que são topicamente administrados por meio da pele, córnea, tecido retal, mucosa nasal, vagina, tecido bucal, membrana uretral e revestimento externo da orelha. Devido ao seu comportamento reológico, os semi-sólidos (creme, pomada, pasta, gel) podem aderir à superfície de aplicação por períodos suficientemente longos até serem removidos. Essa propriedade ajuda a prolongar a liberação do fármaco no local de aplicação, apresenta facilidade de aplicação, capacidade de liberação tópica de uma grande variedade de moléculas medicamentosas (GUPTA & GARG, 2002).

### 3.2 *Brosimum acutifolium*

*Brosimum* sp. é um gênero muito conhecido na Amazônia, devido ao seu uso nas indústrias madeireiras e, principalmente pela produção do seu látex (BERG, 1982).

**Figura 1:**Árvore de *Brosimum acutifolium* Huber



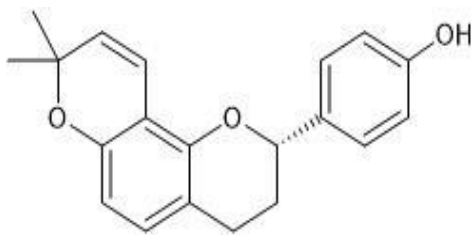
Fonte: OLIVEIRA, 2018.

Dentre suas espécies, *Brosimum acutifolium* é caracterizada pela presença de flavonoides nas cascas do caule e alcalóides no látex (TORRES, *et al* 1997). Os compostos fenólicos presentes nesta espécie possuem eficiência comprovada no combate à doenças inflamatórias e ao estresse celular (TAYLOR, 2006; MAUÉS, 2013; FONSECA, 2014).

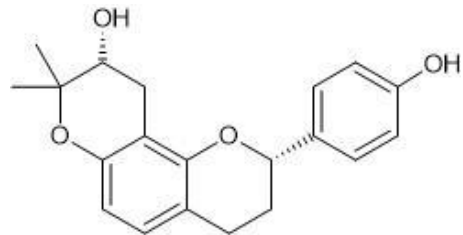
Torres e col. (1997) isolaram e identificaram duas flavanas em extratos diclorometânicos. Em uma nova pesquisa Torres e col. (2000), realizaram novamente estudos na casca do caule da espécie *Brosimum acutifolium*, em que foi demonstrado uma composição ricamente variada de diferentes tipos de flavonóides,

sendo isolados uma flavanona (isobavachina), duas chalconas, cinco flavonas não substituídas no anel heterocíclico (posições 3 e 4), das quais duas ainda não haviam sido citadas na literatura, chamadas de *Brosimum acutifolium* Substância 1 (BAS1 - 4'-hidroxi,7,8- (2'', 2''-dimetil-pirano)-flavana e *Bosimum acutifolium* Substância 2 (BAS2 - 4'-hidroxi-7,8-(3''-hidroxi-2'',2''-dimetilhidropirano)-flavana) (TORRES, *et al.*, 2000).

**Figura 2:**4'-hidroxi,7,8- (2'', 2''-dimetil-pirano)-flavana



**Figura 3:**4'-hidroxi-7,8-(3''-hidroxi-2'',2''-dimetilhidropirano)-flavana



Fonte: TORRES, 2000

Os flavonoides encontrados no extrato etanólico da casca de *Brosimum acutifolium* Huber demonstraram efeitos inibidores da proteína kinase A e C (Ohsaki *et al.*, 2002). A atividade farmacológica já elucidada dos compostos presentes nesta espécie traz reforço à eficiência da planta para fins terapêuticos. Takashima *et al.* (2005) relataram atividade citotóxica dos compostos Brosimacutina K e Luteolina em célula leucêmica P388, conferindo atividade antitumoral. Além disso, de acordo com Moraes (2011), estudos mostraram que o flavonoide 4'-hidroxi,7,8- (2'', 2''-dimetil-pirano)-flavana apresentou atividade anti-inflamatória em diferentes variáveis do processo de inflamação, utilizando modelos *in vivo*. A atividade antibacteriana contra *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* e *Helicobacter pylori*, foi estudada e elucidada estudos realizados por Correia (2008).

O mecanismo de ação antiinflamatória do flavonóide 4'-hidroxi,7,8- (2'', 2''-dimetil-pirano)-flavana, foi avaliada em macrófagos murinos estimulados com LPS e IFN- $\gamma$ , sendo que, anteriormente, o mesmo autor já havia demonstrado que esse flavonoide possui atividade anti-inflamatória. Foi observado que o 4'-hidroxi,7,8- (2'', 2''-dimetil-pirano)-flavana suprimiu significativamente a expressão da enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS) em macrófagos murinos, comparado ao grupo não tratado com o flavonoide, dessa forma um importante mecanismo de ação do 4'-

hidroxi,7,8- (2'', 2''-dimetil-pirano)-flavana é reduzir a síntese de óxido nítrico (MORAES, 2011) que modula reações inflamatórias ou anti-inflamatórias, dependendo do tipo celular e do estímulo (ADAMS, 1996).

Ademais, diferentes concentrações desse flavonoide promoveram considerável redução nos níveis do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e prostaglandina E<sub>2</sub>, quando comparado ao grupo não tratado. Essa redução é importante visto que o TNF- $\alpha$  é um mediador de grande importância no desencadeamento da resposta pró-inflamatória, levando à transcrição gênica de várias moléculas inflamatórias (MORAES, 2011). Isso explica eficácia do uso do mururé em tratamentos reumáticos pela população, visto que as doenças reumáticas se baseiam em processos inflamatórios, como descreve a Sociedade Brasileira de Reumatologia.

## **4.0 METODOLOGIA**

### **4.1 Preparação do extrato**

O material vegetal Foi doado pelo senhor Euriberto Caetano Paulino, que coletou em sua propriedade a casca do caule, triturou e secou.

O extrato de *Brosimum acutifolium* (mururé) foi obtido pela maceração de 300 g de amostra em 600 ml de etanol 70% (v/v). Após dois dias o extrato foi filtrado e o volume completado para 300 ml com o mesmo solvente para obtenção de um extrato a 50% (p/v).

### **4.2 Formulação**

Foram feitas duas diferentes formulações, baseadas no Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira (2011), para verificar a compatibilidade do extrato. Estas foram denominadas F1 e F2, ambas feitas em triplicatas isoladas, bem como suas formulações controles em extrato, que no lugar deste foi empregado álcool 70% (v/v) na mesma proporção de 10% (v/p) (BRASIL, 2011).

**Tabela 1:** Formulações de gel carbopol + extrato. F1: formulação 1; F2: formulação 2;

<b>Gel de Carbopol 2% (p/v) + extrato (F1)</b>	<b>Gel de Carbopol 2% (p/v) + Cânfora + Mentol + extrato (F2)</b>
Carbopol®940 2,0%	Carbopol®940 2,0%
EDTA 0,05 %	Cânfora 1,5 %
BHT 0,05 %	Mentol 1,5 %
Propilenoglicol 5,0%	EDTA 0,05 %
Metilparabeno 0,25%	Propilenoglicol 5%
Água destilada qsp 400 mL	Metilparabeno 0,25 %
Extrato <i>Brosimum acutifolium</i> 10 %	BHT 0,05 %
	Água destilada qsp 400mL
	Extrato <i>Brosimum acutifolium</i> 10%

Fonte: elaborado pela Autora, 2021.

As formulações tiveram seus devidos pH ajustados com agente neutralizante trietanolamina.

### 4.3 Teste De Centrifugação

O teste de centrifugação foi realizado, utilizando 10 g de amostra da formulação, em tubo falcon, 15 ml de dimensão 17 x 120mm. As amostras em triplicata, foram rotacionadas em centrífuga por 15 minutos em 1000 rpm, 2000 rpm e 3000 rpm, sequencialmente (BRASIL, 2004).

### 4.4 Avaliação da Estabilidade Preliminar

Para análise da estabilidade preliminar as amostras foram tratadas em condições que pudessem acelerar mudanças passíveis de ocorrer durante o prazo de validade, baseada no Guia de Estabilidades de Produtos Cosméticos (2004).

#### 4.4.1. Estresse Térmico



O estresse térmico foi realizado em triplicata de cada amostra, inclusive do branco, utilizando 5 g de cada, no material de condicionamento final, visando também verificar a compatibilidade do produto com a embalagem. Estas foram sujeitas a ciclos de 30 minutos nas temperaturas de 30°, 40°, 50° 60° e 70° C, em banho-maria (SL-154, SoLab) como descrito por BRASIL (2004) com adaptações.

#### **4.4.2. Ciclo Gela e Descongela**

Foram pesadas 10 gramas de cada réplica de cada amostra de formulação e o ensaio foi iniciado (T0) na geladeira em temperatura de  $2^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}$  e após 24 horas colocados em estufa (Nova NI 1515 - 150 Litros), à  $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ . Este ciclo se repetiu por 12 dias (T12) (BRASIL, 2004).

#### **4.4.3. pH**

O pH foi determinado em solução à 1% (p/v), sendo 1,0 g de gel para 10 mL de água, utilizando pHmetro (Bel, PHS3 -7lab). Isso foi feito antes e após os 12 dias do ciclo gela e descongela (BRASIL, 2004).

#### **4.4.5 Viscosidade**

O teste de viscosidade foi realizado utilizando viscosímetro rotativo microprocessado (Quimis, Q860M), com *spindle* nº 4, a 6 rpm em solução de 10% (1,0 g de amostra em 10 mL de água) em todas as amostras (BRASIL, 2004).

### **4.5 Análise Estatística**

Os cálculos estatísticos, bem como a elaboração dos gráficos, foram realizados usando o software GraphPadPrism 8, versão 8.4.3. Os dados dos resultados foram submetidos à análise de variância (ANOVA), teste de normalidade de D'Agostino-Pearson e teste Shapiro-Wilk os valores comparados por meio do teste ANOVA múltiplas comparações, a 5% de significância. Todos os valores são representados como média.

## 5.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O extrato de mururé apresentou coloração laranja escuro durante e após todo o tratamento. 24 horas após a veiculação do extrato, as formulações desenvolvidas foram macroscopicamente analisadas quanto as suas características organolépticas.

**Tabela 2:** avaliação das características organolépticas das formulações no tempo zero. F1: formulação 1( gel de carbopol + extrato ); F2: formulação 2 (gel de carbopol+cânfora+mentol+extrato); F1-B: branco formulação 1; F2-B: branco formulação 2.

Amostras	Cor	Características	
		Odor	Aspecto
F1	Laranja	Característico	Gelatinoso
F2	Amarelo claro	Característico	Gelatinoso
F1-B	Transparente	Característico	Gelatinoso
F2-B	Branco neve	Característico	Gelatinoso

Fonte : elaborado pela autora, 2021.

A formulação que continha somente a base de carbopol (F1) apresentou coloração laranja, diferente da que continha além da base de carbopol, o mentol e cânfora (F2) que apresentou tom mais claro, tendendo ao amarelo. Ambas apresentaram aspecto gelatinoso característico de gel e boa espalhabilidade. A literatura descreve que os pacientes geralmente preferem formulações tópicas que sejam fáceis de serem transferidas de recipiente, espalhadas prontamente e com suavidade, que não deixem resíduos detectáveis e sejam aderentes à área tratada sem tornar-se pegajosa ou de difícil remoção (BARRY, 2002).

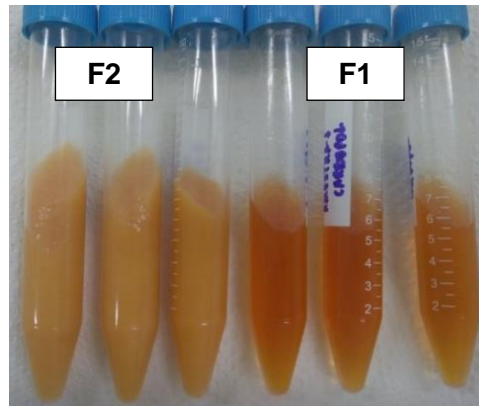
A formulação 2, ao ser aplicada sobre a pele provocou sensação de resfriamento e leve ardor, isso ocorre devido aos componentes cânfora e o mentol que possuem justamente essa finalidade dentro de uma formulação, visto que a cânfora topicamente atua como rubefaciente e analgésico suave (GENNARO, 1995) e o mentol é um antipruriginoso tópico cujas propriedades incluem também um leve efeito anestésico, ocasionando a dilatação dos vasos sanguíneos o que provoca

sensação de frescor (BATISTUZZO, 2006; COSTA, 2010). Considerando que a formulação tinha a finalidade de tratamento em dores reumáticas, esses componentes impactam benéficamente já que poderiam agir sinergicamente com os componentes farmacológicos do extrato.

Após centrifugação, primeiro teste pelo qual as amostras foram submetidas, não foi observada nenhuma alteração física nas formulações. Esse processo é responsável por produzir estresse na amostra simulando um aumento na força de gravidade, aumenta a mobilidade das partículas podendo antecipar possíveis instabilidades, e estas podem ser observadas na forma de precipitação, separação de fases, formação de sedimento compacto e coalescência, entre outras (BRASIL, 2004). Uma vez que não foi observado nenhum destes eventos, foi dado prosseguimento aos testes de estabilidade preliminar.

O estudo de estabilidade preliminar consiste na realização do teste na fase inicial do desenvolvimento de um produto, utilizando-se diferentes formulações de laboratório e com duração reduzida. Empregam-se condições extremas de temperatura com o objetivo de acelerar possíveis reações entre seus componentes e o surgimento de sinais que devem ser observados e analisados conforme as características específicas de cada tipo de produto. Devido às condições em que é conduzido, este estudo não tem a finalidade de estimar a vida útil do produto, mas sim de auxiliar na triagem das formulações (BRASIL, 2004). Dessa forma os testes foram conduzidos sob condições que pudessem permitir o fornecimento de informações sobre a estabilidade do produto em menos tempo possível.

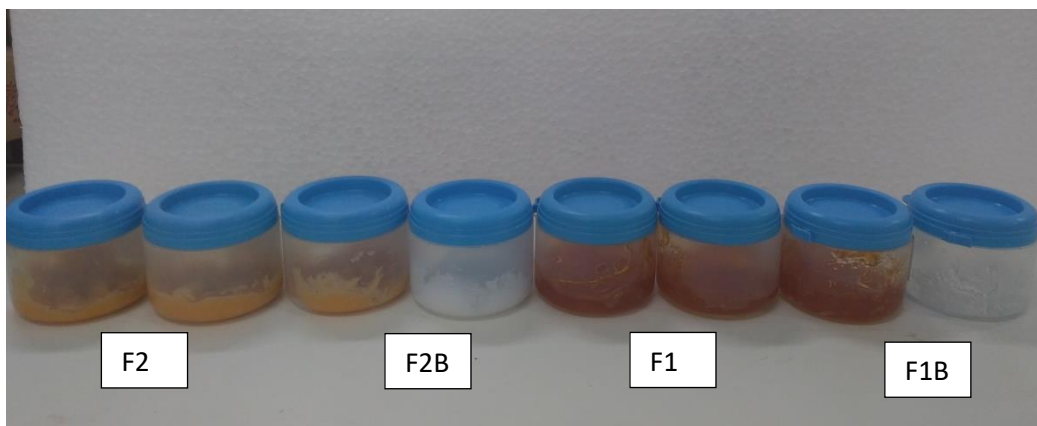
**Figura 4:** triplicata de amostras F2 e F1 após teste de centrifugação. F1: formulação 1 (gel de carbopol+extrato); F2: formulação 2 (gel de carbopol+cânfora+mentol+extrato).



Fonte: Autora, 2020.

Durante o processo de estresse térmico foi observado que, na temperatura de 60°C, a partir de 7 minutos, houve abertura de alguns frascos. Isso se deu por conta do aumento da pressão exercida pelos gases presentes no recipiente fechado, provocada pelo aumento da temperatura, fazendo com que aumente a energia cinética das moléculas gasosas e elas se movimentem em maior velocidade (LEVINE, 1981). E também ao final do ciclo de 30 minutos foi observada a mudança no aspecto físico da amostra. Em 70°C foi visualmente notado que todas as amostras apresentaram mudança razoável no aspecto.

**Figura 5:** amostras submetidas ao estresse térmico. F1: formulação 1 (gel de carbopol+extrato); F2: formulação 2 (gel de carbopol +cânfora+mentol+extrato); F1B: branco formulação 1; F2B: branco formulação 2.

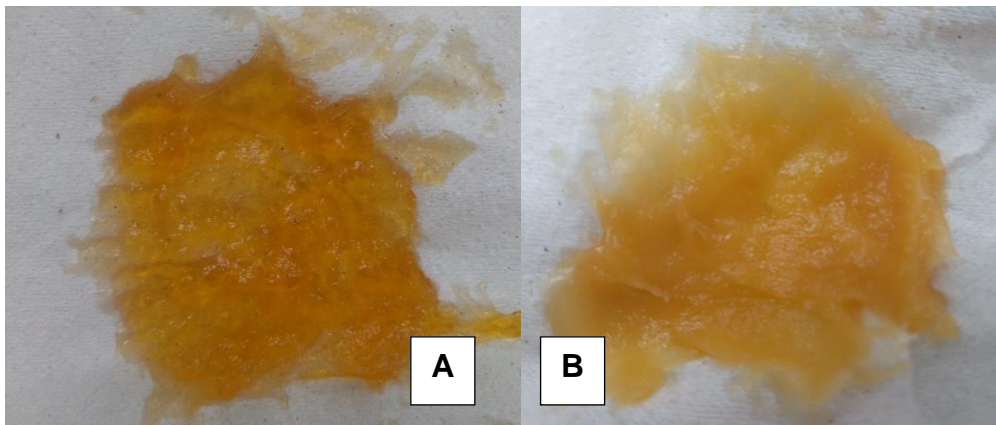


Fonte: Autora, 2020.

No ciclo de gela e descongela, foram observadas que no terceiro dia houve a liberação de gás, o que ocasionou a abertura de alguns frascos, durante a

permanência na estufa. No entanto, nos próximos dias não houve mais tal ocorrência. Após finalizar o ciclo não houve alterações quanto a coloração detectáveis visualmente que pudessem levar a decretar instabilidades. Porém, foi perceptível leves alterações no aspecto de ambas, principalmente em F2 a qual apresentava-se mais úmida quando aplicada como pode ser observado na figura 6. Ainda nesta mesma formulação foi observado que a sensação de ardor ficou ligeiramente mais intensa com o passar dos 12 dias. Sabe-se que a ardência se dá em decorrência da presença dos componentes adicionais cânfora e mentol, logo percebe-se que provavelmente alterações sofridas nestes componentes, devido as mudanças de temperaturas exposta, muito provável a evaporação de etanol e/ou água levando a concentração destes componentes na formulação, o que levou tal intensidade de ardor.

**Figura 6:** amostras de F1 (A) e F2 (B) após veiculação do extrato de mururé em tempo zero.



Fonte: Autora, 2020.

**Figura 7:** amostras F1 (A) e F2 (B) após ciclo de 12 dias.

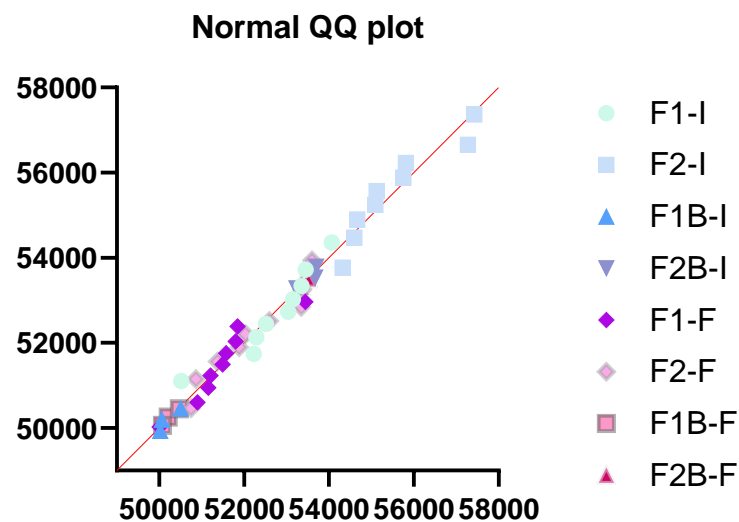


Fonte: Autora, 2020.

## 5.1 Avaliação dos parâmetros pH e viscosidade

Devido as análises serem realizadas em triplicata, admite-se o número amostral  $n=9$  e o branco,  $n=3$ . Considerando-se que a avaliação da normalidade da distribuição dos dados é primordial para a adequada descrição da amostra e sua análise inferencial (NORMAN & STREINER, 2014), avaliou-se esta com auxílio do software GraphPadPrism 8, sendo demonstrada no gráfico a seguir.

**Gráfico 1:** distribuição dos valores de viscosidade quanto a normalidade



Fonte: elaborado pela Autora, 2021.

De acordo com o teste de Shapiro-Wilk os valores de viscosidade estavam dentro da normalidade  $p>0,05$ . O teste D'Agostino-Pearson também confirmou a normalidade dos conjuntos amostrais F1 e F2, os demais conjuntos não foi possível a leitura por conta do tamanho amostral, visto que este teste possui menor sensibilidade para amostras pouco numerosas. O gráfico 1 representa a distribuição dos valores quanto a normalidade, indicando que a distribuição dos valores de viscosidade apresenta simetria quanto a medida central.

**Tabela 3:** Avaliação do pH das formulações no início (T0) e depois de 12 dias (T12) do ciclo gela/degela. Todos testes foram feitos em triplicata e são apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão (DP). Asteriscos (\*) apontam diferença significativa ( $p < 0,05$ ). \*\*\* bastante significativa; Ns: não significativa.

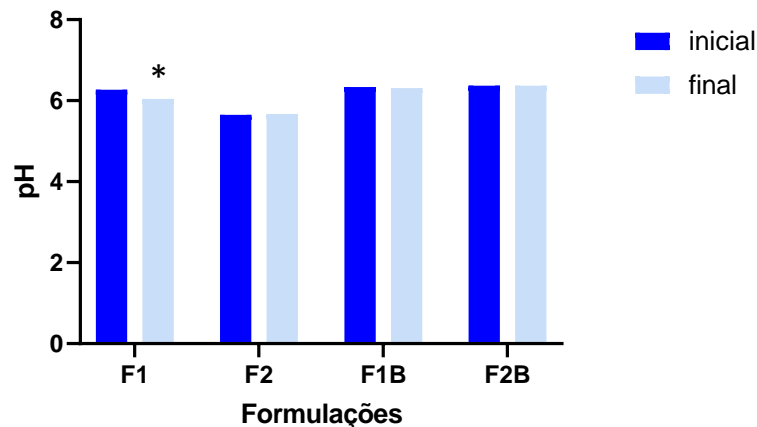
T0 (início do ciclo)			T12 (final do ciclo)		
Amostras	pH	Desvio padrão	pH	Desvio padrão	Significância
F1	6,28	0,0275	6,10	0,0995	***
F1-B	6,36	0,0493	6,33	0,0624	Ns
F2	5,65	0,0206	5,63	0,2177	Ns
F2-B	6,37	0,0100	6,37	0,0200	Ns

Fonte: elaborado pela autora, 2021.

O pH das formulações foi ajustado em valores entre 5,5 e 6,5 pois as formulações são para uso tópico e que a pele possui um pH levemente ácido (4,6-6,5) (LEONARDI *et al.*, 2002, ISAAC *et al.*, 2008).

Analisando os dados do pH foi possível observar que F1 foi a única que apresentou variação significativa quando comparado os valores inicial e final do ciclo gela/descongela de 12 dias. A avaliação do pH é de grande importância no estudo de estabilidade tendo em vista que grandes alterações nesses valores podem ser devido a presença de impurezas, reações de hidrólise, decomposição ou erro no processamento (CUNHA; SILVA; CHORILLI, 2009).

**Gráfico 2:** Avaliação do pH das formulações no início (T0) e depois de 12 dias (T12) do ciclo gela/degela. Todos testes foram feitos em triplicata e são apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão (DP). (Asteriscos (\*) apontam diferença significativa ( $p < 0,05$ ))



Fonte: elaborado pela autora, 2021.

O gráfico 2 representa a diferença entre os valores médios iniciais e finais de pH no ensaio do ciclo gela/descongela. Pode-se observar que a formulação 1 foi aquela que apresentou diferença significativa quanto valor médio de pH ao final do ciclo de 12 dias. A redução de pH de formulações em diferentes condições de armazenamento pode ser decorrente da produção de algum metabólito ácido ou decomposição de um dos excipientes durante o processo de aquecimento (AKHTAR *et al.*, 2011). Tais reações podem levar comprometimento das características iniciais e desejadas da formulação, o que nos leva a considerar como instabilidade. No entanto, somente com essa análise não é suficiente para afirmar tal situação. Por isso a importância de análise de outros parâmetros, como a viscosidade, que foi analisada e os resultados apresentados a seguir.

**Tabela 4:** Avaliação da viscosidade das formulações no início (T0) e depois de 12 dias (T12) do ciclo gela/degela. Todos testes foram feitos em triplicata e são apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão, a viscosidade é dada em Milipascal segundo (mPa.s). Asteriscos (\*) apontam diferença significativa ( $p < 0,05$ ). \* significativo; \*\*\* bastante significativo; ns: não significativo.

Amostras	T0 (Início do Ciclo)		T12 (Final do ciclo)		significância
	Viscosidade (mPa.s)	Desvio padrão	Viscosidade (mPa.s)	Desvio Padrão	
F1	53036	1022	51497	922,1	*
F1-B	50058	270,5	50214	202,1	ns

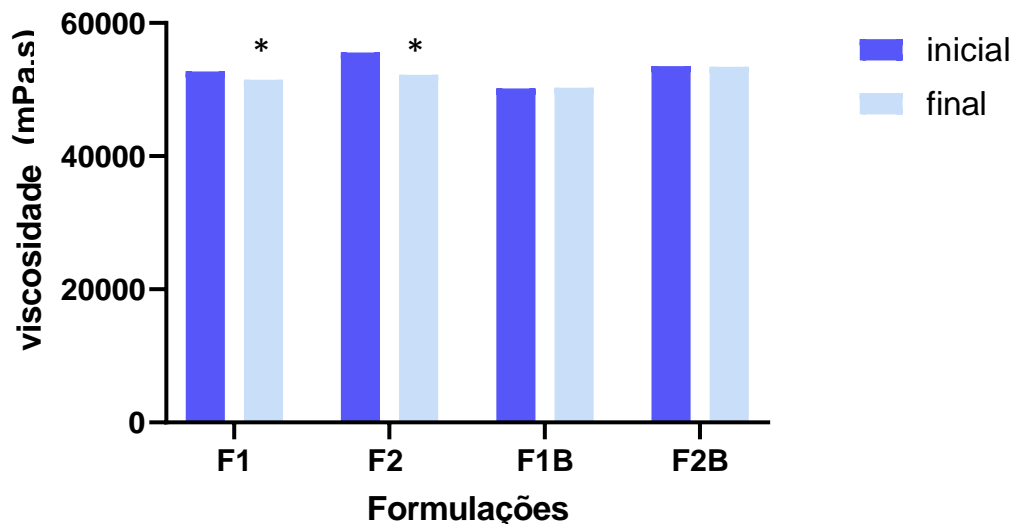


F2	55123	1130	52037	1091	***
F2-B	53674	261,8	53522	100,2	ns

Fonte: elaborado pela autora, 2021.

Na análise do teste ANOVA múltiplas comparações, foi observado que as formulações 1 e 2 apresentaram variações significativas quando comparado os valores médios de viscosidade inicial e final do ciclo de 12 dias, a segunda com maior intensidade. Como também já descrito na análise macroscópica F2 apresentou mudança perceptível visualmente quanto a este quesito. Sabe-se que a viscosidade é uma expressão de resistência do fluido ao fluxo: quanto maior a viscosidade, maior a resistência (ALMEIDA & BAHIA, 2003). Seu estudo indica se os produtos mantêm suas propriedades intrínsecas e de escoamento durante o tempo que permanecem em prateleira (TADROS, 2004). Diante disso, uma alteração significativa neste parâmetro é indicativo de instabilidades, ou seja, a longo prazo essa formulação não manteria suas características iniciais, o que poderia também comprometer ações de eficácia e segurança.

**Gráfico 3:** Avaliação da viscosidade, dada em Milipascal segundo (mPa.s), das formulações no início (T0) e depois de 12 dias (T12) do ciclo gela/degela. Todos testes foram feitos em triplicata e são apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão. Asteriscos (\*) apontam diferença significativa ( $p < 0,05$ ).



Fonte: elaborado pela autora, 2021.

O gráfico 2 reforça que as formulações do branco permaneceram estáveis quanto a este parâmetro mesmo após as exposições de frio e calor. Nesse caso as

formulações que continham o extrato não apresentaram constância nesse aspecto após submetidas ao ensaio gela/degela, o que leva a proposição da inviabilidade das mesmas e complementa a hipótese de que o extrato causou tal instabilidade nas formulações por ser incompatível com algum componente das mesmas. As incompatibilidades em formulações frequentemente ocorrem entre o polímero formador do gel e os outros constituintes da fórmula, principalmente após a incorporação de extratos e tinturas, gerando processos de instabilidade, como turbidez, precipitação, cristalização, alteração da cor, alteração de odor, variação de viscosidade e desestruturação da cadeia polimérica (SOUSA, 2012). Porém, é importante observar que a veiculação de extratos vegetais pode causar a ruptura ou o enfraquecimento de forças intermoleculares dos agentes gelificantes, mudando as características do gel. Contudo, essas mudanças na viscosidade podem não implicar necessariamente na instabilidade química (LIM *et al.*, 2008). No entanto, é descrito no *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2009) que os carbômeros são incompatíveis com polifenóis. O extrato hidroalcoólico de *Brosimum acutifolium* possui uma variedade de componentes fenólicos, de extração favorecida por este solvente (SIMÕES, *et al.*, 2000), preferencialmente as flavonas que são os metabólitos de interesse para emprego na formulação, por serem descritas como responsáveis por suas atividades farmacológicas. Nesse ponto de vista, impõe-se que a instabilidade observada se deu por conta dessas interações, o que inviabiliza a utilização desta base nestas condições para incorporação do extrato, visto que provavelmente essas interações podem implicar nas ações farmacológicas da formulação.

Mas, alguns estudos que utilizaram extrato de espécies, em que os principais metabólitos presentes eram flavonoides, obtiveram bons resultados quanto à estabilidade. Queiroz (2008) que analisou a estabilidade de gel com veiculação do extrato de *Matricaria recutita* para avaliar a atividade antiinflamatória tópica comparada com gel de diclofenaco sódico, os géis de carbopol com extrato (3% e 5%) foram mais estáveis enquanto géis de natrosol e hidroximetilcelulose não mantiveram suas características físico-química em 90 dias de observação.

Oliveira e col. (2021) caracterizaram flavonoides da casca de *Hymenaea martiana* (atestando que essa é a principal classe da composição química do extrato) e desenvolveram uma formulação de um gel fotoprotetor utilizando como

base o polímero de carbopol, apresentando estabilidade e conseqüentemente sendo viável.

No entanto, segundo estudos de Góes, (2011) que veiculou extrato de *Allamanda catártica*, espécie rica em teor de flavonoides, em formas semissólidas, dentre estas gel de carbopol, com concentração de 0,5% de extrato, estas foram estáveis nos estudos de estabilidade preliminar. Porém nos estudos de estabilidade acelerada as formulações de gel carbopol com 0,5 % e 1,0 % de extrato, foram as que sofreram maiores alterações apresentando menor estabilidade quanto ao gel de Aristoflex (também formulado).

Com base nisso, podemos ainda supor que alguns ajustes podem ser realizados nas formulações com extrato de mururé, na concentração de extrato veiculado na formulação, visando frear possíveis reações que levaram a instabilidade na concentração proposta, já que os altos teores de polifenóis podem beneficiar reações que levam a incompatibilidade com a base proposta.

## 6.0 CONCLUSÃO

Considerando que as formulações branco não apresentaram variações significativas quanto aos parâmetros analisados de pH e viscosidade e ambas as formulações veiculados com o extrato de mururé apresentaram variações estatísticas significativas na avaliação da estabilidade preliminar, admite-se que este é incompatível com algum item da formulação e como já descrito provavelmente com o polímero formador do gel. Nesse sentido, visando incorporar este extrato em formulações semissólidas sugere que possam ser utilizadas outras bases que sejam compatíveis ou ainda, propor que sejam utilizadas concentrações menores do extrato, em formulações nas mesmas condições propostas neste estudo.

## 7.0 REFERÊNCIAS

ABRANCHES, M.V. **Plantas Medicinais e Fitoterápicos: abordagem teórica com ênfase em nutrição**. Minas Gerais: A.S Sistema, 2012.

ADAMS, H. R. Physiologic, pathophysiologic, and therapeutic implications for endogenous nitric oxide. **Journal of the American Veterinary Medical Association (USA)**, 1996.

ALLEN JR., L.V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**; tradução Elenara lemos-Senna et al. – 8ª. Edição – Porto Alegre; Artmed, 2007.

ALMEIDA, I. F.; BAHIA, M. F.. Reologia: interesse e aplicações na área cosmético-farmacêutica. **Cosmetics & Toiletries**, v. 15, n. 3 , p.96-100, maio/jun. 2003.

AKHTAR, N., ANWAR, M., KHAN, B.A., MAHMOOD, T., ZAMAN, S.U. Formulation development and pharmaceutical evaluation of a w/o emulsion of Coleus extract. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 45, p. 236-241, 2011.

BATISTUZZO, J. A. O.; ITAYA, M.; ETO, Y. Formulário Médico Farmacêutico, 3ª edição, editora Pharmabooks. **São Paulo**, v. 585, 2006.

BERG, M. E. V. D., Plantas medicinais na Amazônia: contribuição ao seu conhecimento sistemático. In: **Plantas medicinais na Amazônia: contribuição ao seu conhecimento sistemático**. 1982. p. 223-223.

BARRY, B. W. Drug delivery routes in skin: a novel approach. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, Amsterdam, v. 54, supl.1, p. S31–S40, 2002

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. 1. ed., v. 3, Brasília: ANVISA, 2004.

BRASIL. **Formulário de fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira** / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011. 126 p.

Brasil. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 17, de 16 de abril de 2010. **Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. 2010 abr. 19; Seção 1. p 97 (4) ANVISA (BR). Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos. Brasília: ANVISA, 2007.

BUHLER, F. V.; FERREIRA, J. R. N. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de formulações contendo extratos de *Ilex paraguariensis* St. Hil a 5 e 10%. **Revista Perspectiva**, v. 32, p. 47-55, 2008.

CORRÊA, N. M., CAMARGO, F.B., IGNÁCIO R.F., LEONARDI, G.R.. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, p. 73-78, 2005.

CORREIA, A. F. *et al.* Amazonian plant crude extract screening for activity against multidrug-resistant bacteria. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 12, n. 6, p. 369-380, 2008.

COSTA, M. C. C. D., CARRAMÃO, S. S., PINTO, P. C., MILAN, A. L. K., PANNUTI, E. M. B.. Estudo clínico randomizado e aberto para avaliação de eficácia e superioridade dos medicamentos EF028 aerossol, EF028 creme e Andolba® frente ao tratamento controle e comparativo de não inferioridade entre os medicamentos EF028 aerossol, EF028 creme e Andolba® para avaliação de eficácia na redução da sintomatologia dolorosa do pós-operatório de episiotomia em parturientes de parto via vaginal. **RBM rev. bras. med**, 2010.

DI-STASI, L. C. **Plantas medicinais verdades e mentiras: o que os usuários e os profissionais de saúde precisam saber**. Ed UNESP p. 48, 2007.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral. Boas Práticas de Manipulação**. Juiz de Fora, 2000. p. 159-197.

FONSECA, S. S. S. **Efeito protetor da flavana extraída da espécie Brosimum Acutifolium contra danos causados por apóxia em células retinianas: Um estudo in vitro**. 2014. 66 f. Dissertação (Pós- graduação) – Programa de Pós graduação em Neurociências e Biologia Celular. Instituto de Ciências Biológicas. Universidade Federal do Pará. Belém. 2014.

GENNARO, A. R., REMINGTON, J. P.; **Remington: The Science and Practice of Pharmacy** – Nineteenth Edition - Mack Publishing Company – Pennsylvania, Vol. II pg 874 ,1995.

GÓES, J. A. **Preparações semissólidas contendo extrato das flores de *Allamanda cathartica* L. com potencial antioxidante e anti-inflamatório**. 8 f. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Substâncias Bioativas) - Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2011.

GUPTA, P.; GARG, S. Avanços recentes nas formas de dosagem semi-sólidas para aplicação dermatológica. **Pharmaceutical Technology**. v. 6, n. 3, 2002.

ISAAC, V. L. B. CEFALI L.C.; CHIARI, B.G.; OLIVEIRA, C. C. L. G.; SALGADO H. R. N.; CORRÊA, M. A. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n. 1, p. 81-96, 2008.

LEONARDI, G. R.; MAIA CAMPOS, P. M. B. G.. Estabilidade de formulações cosméticas. **Int. J. Pharm. Compounding**,v. 3, n. 4, p.154-156, 2001.

LEOTTI, V. B.; COSTER, R.; RIBOLDI, J.. Normalidade de variáveis: métodos de verificação e comparação de alguns testes não-paramétricos por simulação. **Revista HCPA**. Porto Alegre. Vol. 32, no. 2 (2012), p. 227-234, 2012.

LEVINE, I. N. **Físicoquímica**. Reverte, 1981.

LIM, P.F.C.; LIU, X. Y.; KANG, L.; HO, P.C.L., CHAN, S.Y. Physicochemical effects of terpenes on organogel for transdermal drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 358, p. 102-107, 2008..

MACHADO, G. P. D. M.; BARRETO, S. M.; PASSOS V. M. D. A.; LIMA, C. M. F. F. Projeto Bambuí: prevalência de sintomas articulares crônicos em idosos. **Rev Assoc. Med. Bras**, v. 50, n. 4, p. 367-372, 2004.

MAIA C. P. M. B. G.; BONTEMPO, E. M. B. G.; LEONARDI, G. R. **Formulário Dermocosmético**. São Paulo: Tecnopress Editora e Publicidade, 1999. v. 2, p.37-38.

MAUÉS, L. A. L. **Atividade antiproliferativa e antineoplásica de flavonoides da espécie *Brosimum acutifolium* em modelo de Glioblastoma in vitro**. 2013. 85f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular. Universidade Federal do Pará. Belém. Maio 2013.

MORAES, W. P. **Caracterização do mecanismo de ação anti- inflamatória do flavonóide BAS1 isolado da planta *Brosimum acutifolium***. 2011.90f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular, Universidade Federal do Pará, Belém, 2011.

NORMAN, G., STREINER, D., **Biostatistics: the bare essentials**. 3. Hamilton: B.C. Decker; 2014.

ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E. (2009) **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6th Edition, Pharmaceutical Press, 506-509

SHANLEY, P.; ROSA, N. A. Eroding knowledge: an ethnobotanical inventory in eastern Amazonia's logging frontier. **Economic Botany**, v. 58, n. 2, p. 135-160, 2004..

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMAN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R., **Farmacognosia: da Planta ao medicamento**, Porto Alegre/Florianópolis Editora da UFRGS/Editora da UFSC, 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. **Doenças Reumáticas**, 2021. Página inicial. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/>. Acesso em 20 de abril de 2021.

SOUSA, I. M. O. **Avaliação da estabilidade do extrato seco e formulações de base semisólidas, contendo *Arrabidaea chica* Verlot, para uso em cicatrização**. Dissertação (Mestrado em Biociências e Tecnologia de Produtos Bioativos), Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, 2012.

OHSAKI *et.al*. Structures and biological activities of Constituents from *Brosimum acutifolium*. **Revista de fitoterapia**. 2002. Ed.2. S1.

OLIVEIRA, F. G. S. *et al*. Photoprotective activity and HPLC-MS-ESI-IT profile of flavonoids from the barks of *Hymenaea martiana* Hayne (Fabaceae): development of topical formulations containing the hydroalcoholic extract. **Biotechnology & Biotechnological Equipment**, v. 35, n. 1, p. 504-516, 2021.

OLIVEIRA, L. C. P. G.. **Caracterização parcial de extratos de Mururé (*Brosimum acutifolium* Huber) através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2018.

QUEIROZ, M. B. R. **Desenvolvimento e estudo da estabilidade de gel com extrato de matricaria (L.) e avaliação da atividade antiinflamatória tópica comparada com gel de diclofenaco sódico.** 121 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2008.

TADROS, T.. Application of rheology for assessment and prediction of the long-term physical stability of emulsions. **Advances in Colloid and Interface Science**, p. 108 – 109, 2004.

TAKASHIMA, J.; OHSAKI, A. Acutifolins A–F, a New Flavan-Derived Constituent and Five New Flavans from *Brosimum acutifolium*. **Journal of natural products**, v. 64, n. 12, p. 1493-1496, 2001.

TAYLOR, L. **Tamamuri – *Brosimum acutifolium***. Rainforest-database. 2006. Disponível em: < <http://www.rain-tree.com/reports/tamamuri-tech-report.pdf> >. Acesso em: 20 de março de 2021.

THOMPSON, J. E. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos.** Porto Alegre: Artmed Editora, 2006, p.345–367.

TORRES, S. L.; MONTEIRO, J. C. M.; ARRUDA, M.S. P.; MULLER, A. H.; ARRUDA, A. C. Two flavans from *brosimum acutifolium* . **Phytochemistry**, v. 44, n. 02, p. 347–349, 1997.

TORRES, S. L.; ARRUDA, M.S. P.; MULLER, A. H.; ARRUDA, A. C.; SILVA, S. C. Flavonoids from *Brosimum acutifolium*. **Phytochemistry**, v. 53, p. 1047–1050, 2000.