

Creme analgésico à base de *capsicum annuum* e outros extratos vegetais

Ana Carolina Grandisolli, Débora de Cássia Ferreira Flores, Mayara Ferreira Mendes, Mariana Cecchetto Figueiredo, Júlia Figueiredo Machado, Renata Pletsch Assunção, César Adriano Ribeiro Nunes, Ana Carolina Antunes Naime*

UniAnchieta - Centro Universitário Padre Anchieta - Curso de Farmácia - Campus Prof. Pedro. C. Fornari - Av. Odila Azalim, 575 - Vila Jundiainópolis - Jundiaí/SP¹

*Autor para Correspondência: Centro Universitário Padre Anchieta, Avenida Doutor Adoniro Ladeira, 94, Km 55,5, Rodovia Anhanguera, Jundiaí, São Paulo, Brasil.

Todos os autores deste artigo declaram que não há conflito de interesses

Artigo Original

Resumo

A dor crônica afeta grande parte da população, em sua maioria, mulheres; podendo ou não vir acompanhada de patologia. São dores persistentes e há o uso frequente de analgésicos para conviver com tal algia, mas é possível encontrar propriedades analgésicas, tópicas oriundas de vegetais, e o uso destas, traz menos efeitos colaterais, reduzindo implicações secundárias, provenientes de tratamentos alopáticos. Sendo assim, o objetivo desta pesquisa é o desenvolvimento de um creme com ativos vegetais, para auxiliar tratamentos de dores crônicas. Para isto, utilizou-se capsaicina, lavanda e gengibre. A capsaicina (*Capsicum annuum*) é um composto encontrado nas pimentas e a capsaicina tópica atua diminuindo a hipersensibilidade cutânea e reduzindo a dor, por meio de um processo descrito como ‘desativação’ das fibras nociceptivas, apresentando resultado em dores crônicas e patologias como dores neuropáticas e distúrbios musculoesqueléticos. A lavanda (*Lavandula angustifolia*) atua em dores de osteoartrite. O gengibre (*Zingiber officinale*) atua em dores inflamatórias crônicas, auxilia no alívio da dor e na melhoria da mobilidade. O gengibre possui efeito analgésico significativo contra estímulos nociceptivos de dor, podendo ser utilizado para tratar a dor e a inflamação crônica, como a artrite reumática. O creme de ativos vegetais passou por testes de qualidade, como viscosidade, centrifugação, espalhabilidade, ensaios organolépticos, determinação de pH e teste de estabilidade em diferentes ambientes. Todos os testes foram realizados com e sem adição do ativo

(creme e placebo). Portanto este trabalho apresenta os resultados dos estudos de formulação e testes físico-químicos de uma formulação com ativos naturais para uso tópico, com *Capsicum annuum* L, *Zingiber officinale* e *Lavandula angustifolia*.

Palavras-chave: dor; dor crônica; capsaicina; gengibre; lavanda.

Analgesic cream based on *capsicum annuum* and other vegetable extracts

Abstract

Pain affects a large part of the population, mostly women; may or may not be accompanied by pathology. They are persistent pain and there is frequent use of analgesics to live with such pain, but it is possible to find topical analgesic properties derived from vegetables, and their use brings less consequential effects, secondary effects, derived from allopathic treatments. Therefore, the objective of this research is the development of a cream with vegetable actives, for auxiliary treatments of chronic pain. For this, capsaicin, lavender and ginger were used. Capsaicin (*Capsicum annuum*) is a compound found in peppers and topical capsaicin works to attenuate skin hypersensitivity and pain through a process described as 'deactivation' of nociceptive fibers, resulting in chronic pain and pathologies such as neuropathic and bioskeletal pain. A lavender (*Lavandula angustifolia*) acts on osteoarthritis pain. Ginger (*Zingiber officinale*) acts on chronic inflammatory pain, helps to relieve pain and improve mobility. Ginger has a significant analgesic effect against nociceptive pain stimuli and can be used to treat pain and chronic inflammation such as rheumatoid arthritis. The vegetable active cream underwent quality tests such as viscosity, centrifugation, spreadability, organoleptic tests, pH determination and stability test in different environments. All testicles were performed with and without the addition of the active ingredient (cream and placebo). Therefore, this work presents the results of the delivery studies and physicochemical tests, of a herbal material for topical use, with *Capsicum annuum*, *Zingiber officinale* and *Lavandula angustifolia*.

Keywords: pain; chronic pain; capsaicin; ginger; lavender.

Introdução

A capsaicina (*Capsicum annuum*) é um composto encontrado nas pimentas, como a pimenta caiena. O ingrediente ativo encontrado é a capsaicina, que está presente tanto no vegetal quanto no tempero seco, e é também o produto químico que trata a dor crônica¹. Esse ativo atua como um agonista ao receptor vaniloide subtipo 1 (TRPV1 - potencial de receptor transiente V1), que é um receptor transmembranar do tipo canal iônico².

Após a exposição a uma dose alta ou repetida de capsaicina, os receptores TRPV1 começam a ficar em um estado denominado dessensibilização, que leva à inibição da função do receptor³. Aumenta o nível de cálcio intracelular por conta do influxo de cálcio/ cascata de despolarização, em excesso causa perda da função da mitocôndria e torna a fibra nervosa aferente inoperante^{2,3}.

Quando aplicada na pele, promove uma resposta analgésica devido à dessensibilização dos neurônios sensoriais causados pelo esgotamento da substância P⁴. A substância P informa ao cérebro que algo doloroso está ocorrendo. A capsaicina causa um aumento na quantidade de substância P liberada, depois é exaurida e outras liberações das terminações nervosas são reduzidas¹. A substância P é um peptídeo secretado principalmente por neurônios e está envolvida em muitos processos biológicos, incluindo nocicepção e inflamação⁵.

A capsaicina tópica atua aplacando a hipersensibilidade cutânea e reduzindo a dor por um processo descrito como 'desativação' das fibras nociceptoras⁶. Para que o nociceptor transmita a informação ao sistema nervoso central, ocorre: a geração de um potencial de ação, a transmissão desse potencial de ação ao SNC, a ativação de neurônios secundários que transmitem informação ao tálamo e por fim neurônios que transmitem a informação ao córtex cerebral, onde o estímulo nociceptivo é interpretado como dor⁷.

Estudos *in vitro* sugerem que a capsaicina é metabolizada muito lentamente na pele, e sua longa permanência representa uma vantagem clínica por permitir sua ação prolongada⁸. Após repetidas aplicações por períodos variáveis, o local apresenta diminuição da sensibilidade e aumento do bloqueio dos estímulos dolorosos, resulta em dessensibilização (reversível com descontinuação do uso) ou lesão reversível da fibra, depende da dose e da duração da exposição⁹. O seu uso tópico auxilia em dores crônicas como: neuropática (Neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, osteoartrite, artrite reumatóide) e distúrbios musculoesqueléticos (artrite, dor nas costas, dor muscular crônica ou fibromialgia)^{5,10}.

A dor neuropática é uma dor crônica que surge como consequência direta de uma lesão ou doença que afeta o sistema somatossensorial¹¹. A neuralgia pós-herpética causa dor persistente por mais de três meses após a resolução das lesões de pele, o herpes-zoster, que é uma erupção cutânea dolorosa na distribuição do dermatomo¹².

A Neuropatia diabética constitui um grupo heterogêneo de manifestações clínicas ou subclínicas, que acometem o sistema nervoso periférico, como complicação do diabetes mellitus. Apresentando diferentes formas clínicas, fisiopatologias, instalação e evolução. Podendo levar a amputações e incapacidade¹³. Em um único ensaio, a capsaicina tópica demonstrou eficácia semelhante à amitriptilina oral em pacientes com neuropatia diabética¹⁴.

Osteoartrite (doença articular degenerativa, artrose) é uma doença crônica, multifatorial, que leva a uma incapacidade funcional progressiva¹⁵. Responsável pela doença multifatorial, que causa danos na cartilagem articular e alterações inflamatórias na articulação. Trata-se de processo lento e gradual, causa dor, perda de função e de qualidade de vida, especialmente em indivíduos idosos e obesos¹⁶.

Artrite reumatoide é uma doença inflamatória, incurável, crônica, sistêmica. Causa inflamação da membrana sinovial, causando danos e destruição das cartilagens e tecido ósseo, que formam as articulações¹⁷.

Fibromialgia é uma síndrome reumatológica, caracterizada principalmente pelo aumento da sensibilidade dolorosa em vários pontos do corpo. Ocasionalmente causa distúrbio do sono, rigidez matinal, fadiga, ansiedade e depressão¹⁸.

A utilização da capsaicina tópica em forma semissólida possibilita uma abordagem natural para pacientes que necessitam de medicamentos constantemente. Os fitoterápicos são medicamentos obtidos de plantas medicinais que possuem propriedades reconhecidas de cura, prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças. Utilizada como terapia adjuvante em dores crônicas e patologias, como neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética e osteoartrite. Os efeitos adversos ocorrem principalmente no local da aplicação e são considerados de leves a moderados e limitados pelo tempo. Uma das principais vantagens é que não é absorvido pela corrente sanguínea. Podendo ser utilizado por pacientes polimedicados, com patologias renais ou hepáticas¹⁹.

O gengibre (*Zingiber officinale*) é usado mundialmente como condimento e também na medicina popular. Seus rizomas possuem gingerol, zingibereno e carboidratos como os principais princípios ativos²⁰.

O gengibre atua na produção de citocinas, que são produzidas e secretadas nos locais afetados pela inflamação, tendo ação analgésica²¹. O gengibre possui efeito analgésico significativo contra estímulos nociceptivos de dor, inibindo significativamente a artrite adjuvante. O uso do gengibre pode ser usado para tratar a dor e inflamação crônica, como a artrite reumática²². Isso se deve à inibição da transmissão da dor, resultante das respostas inibitórias dos neurotransmissores GABA e glicina no cérebro. Os receptores GABA inibem a transmissão da dor aguda e crônica no tronco encefálico e na medula espinhal. O gengibre consiste em gingerol e gingerdionas, que são inibidores potentes da Prostaglandina²³. A atividade anti-inflamatória e analgésica do gengibre inibe as vias da ciclooxigenase e da lipooxigenase, e a síntese de prostaglandina E₂ e leucotrieno B₄, considerados importantes mediadores químicos da inflamação, além da inibição do metabolismo do ácido araquidônico²⁴.

O efeito anti-inflamatório de um componente está relacionado à possibilidade de minimizar ou bloquear um ou mais mecanismos de resposta inflamatória. A eficácia da ação anti-inflamatória dos componentes do gengibre está associada ao efeito analgésico²⁵. Apresenta-se eficaz no alívio da dor, na melhora da rigidez matinal e na melhora do funcionamento físico em pacientes com osteoartrite de joelho²⁶. O tratamento atual para OA é paliativo e se concentra no alívio da dor e na melhoria da mobilidade, incluindo uma combinação de medidas não farmacológicas e farmacológicas²⁷. O uso do extrato de *Z. officinale* pode ser uma terapia alternativa em potencial para melhorar a inflamação e a dor em pacientes que sofrem de doenças crônicas²⁸.

O gengibre possui atividades antioxidantes e anti-inflamatórias, que podem ser ativas na redução dos sintomas de doenças inflamatórias crônicas, em particular, a dor²⁷. Os componentes gingerol e shoagol, encontrados no gengibre, têm apresentado aptidão de agir como efeito antipirético, inibidor da angiogênese, analgésico e atividades imunomoduladoras²⁹.

Lavandula angustifolia, popularmente denominada lavanda comum, lavanda de jardim, reconhecida também como alfazema, faz parte da família das Lamiaceae (Labiatae). As propriedades sedativas são devidas, principalmente, aos constituintes linalol e linalil acetato³⁰. O linalol presente na lavanda inibe a liberação de acetilcolina e a alteração da função do canal iônico na região da conexão neuromuscular e, devido a isso, o acetato de linalila exibe função narcótica, e o linalol também atua como sedativo. Sendo indicado como analgésico, e uma vez que a massagem facilita a absorção do óleo

volátil pela pele, o linalol e o acetato de linalila são rapidamente absorvidos, sua concentração plasmática atinge o máximo após 19 minutos e desaparece em 90 minutos³¹.

Um possível mecanismo pelo qual o extrato de *Lavandula angustifolia* leva ao alívio da dor e da inflamação é por inibição do sistema COX³². O óleo essencial de lavanda teve impacto positivo na redução da dor na coluna de mulheres obesas, bem como em áreas específicas das regiões cervical e lombar³³. A lavanda possui ação no controle da dor musculoesquelética benigna³⁴. Auxilia no alívio da dor em pacientes com osteoartrite de joelho³⁵, tem ação anti-inflamatória e antinociceptiva³⁶.

Os fitoterápicos são medicamentos obtidos de plantas medicinais que possuem propriedades reconhecidas de cura, prevenção, diagnóstico ou tratamento de doenças. A fitoterapia (produtos naturais à base de plantas, extratos) surge como um complemento sinérgico promissor, com vista a impedir a progressão da doença e a reduzir a incidência de efeitos secundários resultantes do tratamento farmacológico³⁷.

A associação de ativos naturais e tratamentos específicos para as patologias podem proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente.

Portanto o objetivo deste trabalho foi desenvolver uma formulação com ativos naturais, para uso tópico. Com a utilização de *Zingiber officinale*, *Lavandula angustifolia* e *Capsicum annuum*. Para auxiliar na diminuição de dores crônicas, bem como no tratamento de outras patologias, possibilitando que haja, desta forma, menos efeitos colaterais. Para tanto, foram realizados testes de estabilidade, para a verificação de possíveis instabilidades.

Método

Preparo da Formulação

Trata-se de uma pesquisa experimental realizada no laboratório de química do Centro Universitário Padre Anchieta. O produto farmacêutico desenvolvido foi formulado em forma semissólida, à base de capsaicina e outros ativos, como extrato de lavanda e extrato de gengibre.

Para obter a formulação ideal, foram realizados diversos testes e mudanças nas formulações, incluindo mudanças na base do produto. Para utilização dos extratos, eles foram adicionados em concentrações maiores. A porcentagem de ativo é de 20%, então para obter 3% de ativo, utilizou-se 15% de extrato; para obter 4% de ativo, utilizou-se

20% de extrato. No extrato de capsaicina, para conter 0,075% do ativo, usou-se 0,375% do extrato.

Formulação 1 - Pomada

Para essa formulação, a base utilizada foi para pomada.

Tabela 1: Formulação 1, base de pomada

<i>Matéria-Prima</i>	<i>INCI</i>	<i>Porcentagem</i>	<i>Quantidade</i>
<i>Extrato glicólico de capsaicina</i>	Capsicum Annuum Fruit Extract	0,375%	0,075 g
<i>Extrato glicólico de gengibre</i>	Zingiber Officinale Extract	20%	4,0g
<i>Extrato glicólico de lavanda</i>	Lavandula Angustifolia Flower Extract	20%	4,0g
<i>Butil-HidroxiTolueno</i>	BHT	0,02%	0,004g
<i>Lanolina</i>	Lanolin	30%	6g
<i>Vaselina Sólida – qsp.</i>	Petrolatum	100%	qsp - 20g

Pesou-se os componentes para fazer a incorporação da base (lanolina e a vaselina sólida). Utilizou-se um gral de vidro para incorporar. Pesou-se o butil-hidroxitolueno e homogeneizou-se na base. Pesou-se os princípios ativos: extrato glicólico de capsaicina, extrato glicólico de gengibre e o extrato glicólico de lavanda. Homogeneizou-se.

A lanolina tem função emoliente, hidratante. A vaselina sólida tem função emoliente, sendo o veículo da formulação. Essas duas matérias-primas compõem a base da pomada. O butil-hidroxitolueno (BHT) age como conservante e antioxidante.

Formulação 2 - Pomada com adição de cera de abelha.

Tabela 2: - Formulação de pomada 2, com cera de abelha.

<i>Matéria-Prima</i>	<i>INCI</i>	<i>Porcentagem</i>	<i>Quantidade</i>
<i>Extrato glicólico de capsaicina</i>	Capsicum Annuum Fruit Extract	0,375%	0,075 g
<i>Extrato glicólico de gengibre</i>	Zingiber Officinale Extract	20%	4,0g
<i>Extrato glicólico de lavanda</i>	Lavandula Angustifolia Flower Extract	20%	4,0g
<i>Butil-HidroxiTolueno</i>	BHT	0,02%	0,004g
<i>Lanolina</i>	Lanolin	30%	6g
<i>Cera de abelha</i>	Cera Alba	5%	1,0g
<i>Vaselina Sólida – qsp.</i>	Petrolatum	100%	qsp - 20g

Pesou-se os componentes para fazer a incorporação da base (lanolina e a vaselina sólida). Utilizou-se um gral de vidro para incorporar. Pesou-se o butil-hidroxitolueno, e homogeneizou-se na base. A cera de abelha foi aquecida e incorporada à mistura.

Pesou-se os princípios ativos: extrato glicólico de capsaicina, extrato glicólico de gengibre e o extrato glicólico de lavanda. Homogeneizou-se.

Formulação 3 - Pomada com adição de Lanette.

Tabela 3: - Formulação da pomada 3, com cera Lanette N.

<i>Matéria-Prima</i>	<i>INCI</i>	<i>Porcentagem</i>	<i>Quantidade</i>
<i>Extrato glicólico de capsaicina</i>	Capsicum Annuum Fruit Extract	0,375%	0,075 g
<i>Extrato glicólico de gengibre</i>	Zingiber Officinale Extract	20%	4,0g

<i>Extrato glicólico de lavanda</i>	Lavandula Angustifolia Flower Extract	20%	4,0g
<i>Butil-HidroxiTolueno</i>	BHT	0,02%	0,004g
<i>Lanolina</i>	Lanolin	30%	6g
<i>Lanette N</i>	Cetearyl Alcohol (and) Sodium Cetearyl Sulfate	5%	1,0g
<i>Vaselina Sólida – qsp.</i>	Petrolatum	100%	qsp - 20g

Pesou-se os componentes para fazer a incorporação da base (lanolina e a vaselina sólida). Utilizou-se um gral de vidro para incorporar. Pesou-se o butil-hidroxitolueno e homogeneizou-se na base. A cera Lanette N foi aquecida e incorporada à mistura. Pesou-se os princípios ativos: extrato glicólico de capsaicina, extrato glicólico de gengibre e o extrato glicólico de lavanda. Homogeneizou-se.

Formulação 4 – Creme Lanette

Tabela 4 – Formulação Creme a base de lanette

<i>Matéria-Prima</i>	<i>INCI</i>	<i>Porcentagem</i>	<i>Quantidade</i>
<i>Lanette N</i>	Cetearyl Alcohol (and) Sodium Cetearyl Sulfate	25%	4g
<i>Nipagin (Metilparabeno)</i>	Methylparaben	0,05%	0,01g
<i>Extrato glicólico de Capsaicina</i>	Capsicum Annum Fruit Extract	0,375%	0,075g
<i>Extrato glicólico de Gengibre</i>	Zingiber Officinale Extract	25%	4g
<i>Extrato glicólico de Lavanda</i>	Lavandula Angustifolia Flower Extract	25%	4g

<i>Vaselina Líquida</i>	Petrolatum	qsp 100%	qsp - 20g
-------------------------	------------	----------	-----------

Pesou-se o lanette, a vaselina líquida e o nipagin em um béquer de 100ml, foi levado para aquecer até ficar líquido. Retirou-se do aquecimento e manteve-se em constante agitação, até esfriar. Em temperatura ambiente, adicionou-se os extratos e homogeneizou-se.

Formulação 5 – Creme Lanette – Teste 2

Tabela 5 – Formulação Creme base de lanette – teste 2

<i>Matéria-Prima</i>	<i>INCI</i>	<i>Porcentagem</i>	<i>Quantidade</i>
<i>Lanette N</i>	Cetearyl Alcohol (and) Sodium Cetearyl Sulfate	14%	5,6g
<i>Vaselina Líquida</i>	Petrolatum	5%	2g
<i>Nipazol</i>	Propylparaben	0,05%	0,02g
<i>Glicerina</i>	Glycerin	5%	2g
<i>Nipagin</i>	Methylparaben	0,1%	0,04g
<i>Extrato glicólico de Capsaicina</i>	Capsicum Annuum Fruit Extract	0,375%	0,075g
<i>Extrato glicólico de Gengibre</i>	Zingiber Officinale Extract	5%	2g
<i>Extrato glicólico de Lavanda</i>	Lavandula Angustifolia Flower Extract	5%	2g
<i>Essência de bamboo</i>	Parfume (Fragrance)	qs	qs
<i>Água deionizada</i>	Aqua	qsp 100%	40g

Pesou-se a fase oleosa (a lanette, a vaselina líquida e o nipazol) em um béquer de 100 ml. Em outro béquer de 100 ml, pesamos a fase aquosa (glicerina, nipagin e a água). Ambos foram colocados em banho-maria, entre 65-75°C. Verteu-se a fase aquosa na

oleosa e manteve-se constante agitação até resfriamento a 35°C. Adicionou-se os extratos e a essência, e homogeneizou-se.

Formulação 6 – Polietilenoglicol

Tabela 6 – Formulação pomada a base de polietilenoglicol

<i>Matéria-Prima</i>	<i>INCI</i>	<i>Porcentagem</i>	<i>Quantidade</i>
<i>Polietilenoglicol 400 (Carbowax 400)</i>	PEG-8	26,6%	5,32g
<i>Polietilenoglicol 4000 (Carbowax 4000)</i>	PEG-75	26,6%	5,32g
<i>Propilenoglicol</i>	Propylene Glycol	26,6%	5,32g
<i>Extrato glicólico de Capsaicina</i>	Capsicum Annuum Fruit Extract	0,375%	0,075g
<i>Extrato glicólico de Gengibre</i>	Zingiber Officinale Extract	10%	2g
<i>Extrato glicólico de Lavanda</i>	Lavandula Angustifolia Flower Extract	10%	2g
<i>Total</i>	-	26,6%	20g

Pesou-se o peg 400, o peg 4000 e o propilenoglicol, adicionou-se em um béquer de 100 ml para formulação da base. Utilizou-se o bico de Bunsen para aquecer até a fusão total. Após ser retirado do aquecimento, foi mantido parado até o resfriamento.

Após o resfriamento, em temperatura ambiente, mexeu-se com o bastão de vidro até obter uma consistência espessa e homogênea. Após pesados, os extratos (capsaicina, lavanda e gengibre) foram adicionados de forma gradativa, com agitação constante.

Formulação 7 – Gel

Tabela 7 – Formulação base de gel

<i>Matéria-Prima</i>	<i>INCI</i>	<i>Porcentagem</i>	<i>Quantidade</i>
<i>Extrato glicólico de Gengibre</i>	Lavandula Angustifolia Flower Extract	5%	2g
<i>Extrato glicólico de Lavanda</i>	Zingiber Officinale Extract	5%	2g
<i>Extrato glicólico de Capsaicina</i>	Capsicum Annuum Fruit Extract	0,375%	0,150g
<i>Propilenoglicol</i>	Propylene Glycol	3%	1,2g
<i>Nipagin</i>	Methylparaben	0,1%	0,04g
<i>Nipazol</i>	Propylparaben	0,05%	0,02g
<i>EDTA dissódico</i>	Disodium EDTA	0,1%	0,04g
<i>Natrosol</i>	Hydroxyethylcellulose	2%	0,8g
<i>Água deionizada</i>	Aqua	qsp 100%	40g

Pesou-se a fase aquosa (EDTA, natrosol e água), foram transferidas para um béquer de 100ml. Pesou-se a fase oleosa (Nipagin, Nipazol e Propilenoglicol) e transferiu-se para um béquer de 100ml. Os dois béqueres foram levados para aquecimento em banho-maria, até atingirem 60°C, onde ficaram solubilizados. Verteu-se a fase aquosa na fase oleosa e manteve-se a agitação até espessar, depois mexeu-se delicadamente até a temperatura ambiente. Foi adicionado os extratos glicólicos e homogeneizou-se delicadamente, para não criar bolhas de ar.

Formulação 8 – Creme Polawax**Tabela 8** – Formulação creme de polawax

<i>Matéria-Prima</i>	<i>INCI</i>	<i>Porcentagem</i>	<i>Quantidade</i>
<i>Polawax NF</i>	Emulsifyng Wax NF	12%	4,8g
<i>Vaselina Líquida</i>	Petrolatum	2%	0,8g
<i>Nipazol</i>	Propylparaben	0,05%	0,02g
<i>Butil-HidroxiTolueno</i>	BHT	0,2%	0,08g
<i>Extrato glicólico de Capsaicina</i>	Capsicum Annuum Fruit Extract	0,375%	0,150g
<i>Extrato glicólico de Gengibre</i>	Zingiber Officinale Extract	5%	2g
<i>Extrato glicólico de Lavanda</i>	Lavandula Angustifolia Flower Extract	5%	2g
<i>Essência Bamboo</i>	Parfume (Fragrance)	qs.	qs.
<i>EDTA dissódico</i>	Disodium EDTA	0,1%	0,04g
<i>Nipagin</i>	Methylparaben	0,1%	0,04g
<i>Glicerina</i>	Glycerin	3%	1,2g
<i>Água deionizada</i>	Aqua	qsp 100%	40g

Pesou-se fase aquosa (água deionizada, EDTA dissódico, nipagin e glicerina) e separou-se em um béquer de 100ml. Pesou-se fase aquosa (polawax, nipazol, vaselina líquida e o BHT) e colocou-se em um béquer de 100ml.

O béquer de fase aquosa foi levado em banho-maria, onde permaneceu até atingir a temperatura de 65°C, quando o béquer com a fase oleosa foi colocado também em banho-maria, até ambos alcançarem a temperatura entre 75°C-80°C. Retirou-se do aquecimento e verteu-se a fase aquosa em oleosa e manteve-se em constante agitação até atingir a temperatura de 40°C-45°C. Nessa fase, a formulação ainda se encontrará em

estado líquido. Misturou-se até atingir temperatura ambiente, fase em que o creme se torna espesso. Adicionou-se, então, os extratos e a essência.

Formulação 9 – Formulação Final - Creme Polawax

Tabela 9 – Formulação final - creme de polawax

<i>Matéria-Prima</i>	<i>INCI</i>	<i>Porcentagem</i>	<i>Quantidade</i>
<i>Polawax NF</i>	Emulsifying Wax NF	12%	4,8g
<i>Vaselina Líquida</i>	Petrolatum	2%	0,8g
<i>Nipazol</i>	Propylparaben	0,05%	0,02g
<i>Butil-HidroxiTolueno</i>	BHT	0,2%	0,08g
<i>Extrato glicólico de Capsaicina</i>	Capsicum Annuum Fruit Extract	0,375%	0,150g
<i>Extrato glicólico de Gengibre</i>	Zingiber Officinale Extract	15%	6g
<i>Extrato glicólico de Lavanda</i>	Lavandula Angustifolia Flower Extract	15%	6g
<i>Essência Bamboo</i>	Parfume (Fragrance)	qs	Qs
<i>EDTA dissódico</i>	Disodium EDTA	0,1%	0,04g
<i>Nipagin</i>	Methylparaben	0,1%	0,04g
<i>Glicerina</i>	Glycerin	3%	1,2g
<i>Silicone DC 245</i>	Cyclopentasiloxane	1%	0,4g
<i>Hidróxido de Sódio 0,5M</i>	Sodium hydroxide	qs	Qs
<i>Água deionizada</i>	Aqua	qsp 100%	40g

Para a formulação final, pesou-se a fase aquosa (água deionizada, EDTA dissódico, nipagin e glicerina) e separou-se em um béquer de 100ml. Pesou-se a fase oleosa (polawax, nipazol, vaselina líquida e o BHT) e colocou-se em um béquer de 100ml.

Colocou-se o béquer de fase aquosa em banho-maria até atingir a temperatura de 65°C. Quando a fase aquosa atinge a temperatura mencionada, o béquer com a fase oleosa é aquecido junto; ambos em banho-maria, até alcançarem a temperatura entre 75°C-80°C. Retirou-se do aquecimento e verteu-se fase aquosa em oleosa e manteve-se em constante agitação até atingir a temperatura de 40°C-45°C. Nessa fase a formulação ainda se encontrará em estado líquido, deixou-se esfriar por completo. Após 24 horas (ou até o creme chegar em temperatura ambiente) incorporou-se os extratos, o silicone e a essência. Ajustou-se o pH utilizando Hidróxido de Sódio 0,5M.

Matéria- Primas e funções

Tabela 10 – Matérias-primas utilizadas

<i>Matéria-Prima</i>	<i>INCI</i>	<i>Função</i>	<i>Marca</i>
<i>Polawax NF</i>	Emulsifyng Wax NF	Emulsificante	UniAnchieta
<i>Vaselina Líquida</i>	Petrolatum	Emoliente	UniAnchieta
<i>Nipazol</i>	Propylparaben	Conservante	UniAnchieta
<i>Butil-HidroxiTolueno</i>	BHT	Conservante	UniAnchieta
<i>Extrato glicólico de Capsaicina</i>	Capsicum Annum Fruit Extract	Ativo	Luna Greentech
<i>Extrato glicólico de Gengibre</i>	Zingiber Officinale Extract	Ativo	Luna Greentech
<i>Extrato glicólico de Lavanda</i>	Lavandula Angustifolia Flower Extract	Ativo	Luna Greentech
<i>Essência Bamboo</i>	Parfume (Fragance)	Aromatizante	UniAnchieta
<i>EDTA dissódico</i>	Disodium EDTA	Agente quelante, antioxidante, conservante	Neon
<i>Nipagin</i>	Methylparaben	Conservante	UniAnchieta

<i>Glicerina</i>	Glycerin	Umectante e emoliente	Dinâmica
<i>Silicone DC 245</i>	Cyclopentasiloxane	Emoliente, lubrificante	UniAnchieta
<i>Hidróxido de Sódio 0,5M</i>	Sodium hydroxide	Corretor de pH	UniAnchieta
<i>Água deionizada</i>	Aqua	Excipiente	-

Estudo de Estabilidade

O estudo de estabilidade acelerada é projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento³⁸.

Os testes tiveram duração de 30 dias, sendo a primeira avaliação realizada no tempo um (T1), que corresponde a 24 horas após a manipulação do produto, para que ele adquira a consistência e viscosidade final.

Produziu-se 1,5kg de creme e 1,5kg de placebo, ou seja, a base do creme sem os ativos, com quantidade de água correta. Para ver possíveis alterações que os ativos podem ocasionar, dividiu-se em amostras para acondicionar em diferentes temperaturas, em triplicata. Todas as amostras foram analisadas em outros testes.

Esse estudo possui duração reduzida, não abrange a vida útil do produto. As amostras são submetidas a condições extremas de temperatura, para acelerar possíveis mudanças no produto por componentes conflitantes e mudanças físicas. Apresentando possíveis mudanças físico-químicas, que pudessem ocorrer em um acondicionamento negligente ao indicado pelo rótulo, como no transporte.

As amostras foram acondicionadas em:

- TA - Temperatura ambiente (25 ± 2 °C)
- ES – Estufa (40 ± 2 °C)
- GE – Geladeira (5 ± 2 °C)
- LI – Luz indireta (temperatura ambiente com luz periódica)

Para isso, separou-se amostras em triplicata para cada temperatura, tanto do creme quanto do placebo. Os testes foram realizados semanalmente durante 15 dias, e após, mais

15 dias. Sendo os primeiros testes no dia 1 (T1), 24 horas após a manipulação do creme, dia 8 (T8), dia 15 (T15) e dia 30 (T30).

As amostras TA, permaneceram em temperatura ambiente durante os 30 dias. As amostras GE, permaneceram em geladeira durante os 30 dias. As amostras LI permaneceram em luz indireta, próximas a janela durante os 30 dias. As amostras ES permaneceram em estufa durante 7 dias, e em temperatura ambiente por 21 dias, totalizando os 30 dias.

Foram analisadas as estruturas físico-químicas e microbiológicas do produto, a partir da coleta deste, para determinação de pH, verificação de viscosidade, teste organoléptico, teste de centrifugação, teste de espalhabilidade e Estudo de estabilidade acelerada e teste de embalagem.

Avaliação Organoléptica

No teste de avaliação macroscópica, observa-se as características organolépticas, como cor, odor e aspecto da formulação. Utilizou-se a amostra em TA do T1 para padrão. Ao decorrer das semanas, as amostras foram analisadas após serem mantidas em temperaturas diferenciadas durante esse período. A análise do placebo e do creme aponta que possíveis alterações podem prever qual tipo de armazenamento seria o adequado. Pode-se verificar alterações como separação de fases, precipitação e turvação, possibilitando o reconhecimento primário do produto, tendo a amostra padrão.

Os testes organolépticos foram realizados a partir de avaliação de parâmetros, levando em conta o aspecto, cor e odor, com o objetivo de verificar alterações como separação de fases, precipitação e turvação, possibilitando o reconhecimento primário do produto³⁹.

Determinação de pH

Para determinar o pH, utilizou-se o pHmetro Ms tecnopon mPA210, que foi calibrado utilizando a solução tampão 4.0 e 7.0. Por ser uma forma semissólida, realizou-se soluções de 1:10, sendo 2g de creme para 20g, solubilizou-se por completo a amostra e introduziu-se o eletrodo. Esse processo foi realizado em triplicata para cada amostra. Efetuando a média dos valores para um resultado mais preciso.

A pele não possui pH neutro, o chamado pH fisiológico da pele é entre 4,5 e 6,0, variando conforme a região do corpo ou a idade. Isso contribui na proteção bactericida e fungicida⁴⁰. O creme deve-se manter entre esse pH.

Teste de centrifugação

O teste de centrifugação verifica a estabilidade do produto. Para a realização deste teste pesou-se 5g de cada amostra em um tubo *falcon*, em triplicata, centrifugando por 30 minutos, em 3000 rpm à temperatura ambiente (25 ± 2 °C).

O teste de centrifugação causa estresse na amostra, simulando um aumento na força de gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis instabilidades. Observadas na forma de precipitação, separação de fases, formação de sedimento compacto e coalescência⁴¹. Utiliza-se uma amostra e centrifuga para análise de instabilidades.

Verificação de viscosidade

Para esse teste, utilizou-se um viscosímetro rotativo/torção, que determina a resistência viscosa e a viscosidade absoluta dos fluidos, modelo Brookfield Q860A21, com o spindle nº4 com velocidade de 30 rpm. A leitura foi feita 5 vezes por amostra e feito uma média do coeficiente. Com unidade de medida de *mPa.s* (Milipascal segundo). O cálculo foi realizado com a fórmula, $n=k.a$, na qual n é a viscosidade absoluta (valor encontrado), k é o coeficiente (para o rotor 4 a 30 rpm, o coeficiente é 200), e a é a leitura indicada pelo viscosímetro.

A viscosidade mede o grau de resistência a um escoamento. Quanto mais viscoso o fluido, maior o atrito entre as camadas adjacentes e, conseqüentemente, mais difícil será o escoamento⁴². Para isso será utilizado um viscosímetro.

Determinação de espalhabilidade

Para este teste, utilizou-se duas lâminas de vidro demarcada em diagonais, formando um “x”, encontrando o centro da lâmina, aplicou-se 0,15g da amostra e posicionou-a em um papel milimetrado. Colocou-se a outra lâmina acima da amostra (aproximadamente 5g), após um minuto, o valor do diâmetro de espalhamento da amostra

foi anotado. Depois disso, um peso de 2g é adicionado, após 1 minuto anotou-se o valor, e isso se repete com mais dois pesos, de 4g e 8g. Os pesos utilizados totalizam 19g:

- Lâmina de vidro 5.0g
- Peso 2g (5g + 2g = 7g)
- Peso 4g (7g + 4g = 11g)
- Peso 8g (11g + 8g = 19g)

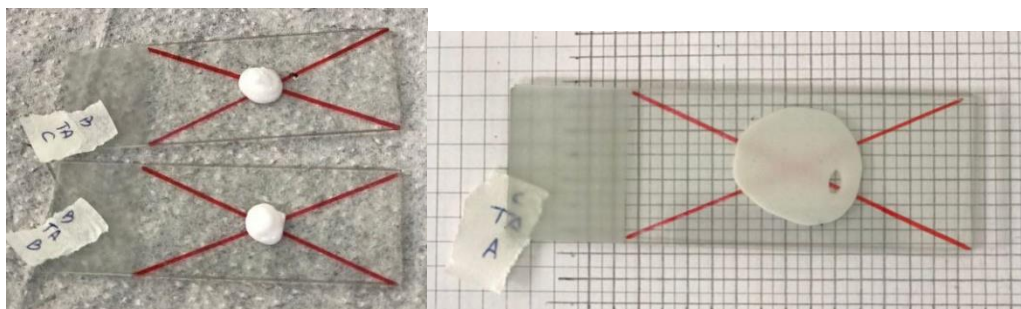


Figura 1 e 2: À esquerda, a placa com a amostra, à direita, com o 1º peso.

Utilizou-se os valores do raio para os cálculos de determinação de área. Sendo,

$$Ei = d^2 \times \frac{\pi}{4}$$

No qual Ei é a espalhabilidade da amostra para um determinado peso i (mm^2); d^2 é o diâmetro médio (mm); $\pi = 3,14$. Utilizando esses valores anotados, encontra-se a média dos diâmetros que foram realizados em triplicata, obtendo um valor médio do diâmetro que é multiplicado ao quadrado, multiplicou-se pelo valor de π , e dividiu-se por 4, encontrando o valor da espalhabilidade. Colocou-se os valores em um gráfico para melhor visualização.

Teste de embalagem

Para esse teste, o produto é envasado na embalagem a partir do dia 1 (T1 - 24horas após manipulação). O produto foi armazenado durante os 30 dias de testes, podendo ser analisados por suas características organolépticas, para observar alguma alteração ocasionada. Avaliou-se possíveis alterações na formulação, aspecto e funcionalidade da embalagem, cor, odor, podendo surgir em razão da interação com a embalagem, utilizando como parâmetro, sempre, a amostra padrão para comparação.

Resultados

Para obter a formulação ideal, foram realizados diversos testes e alterações nas formulações, incluindo mudanças na base do produto.

Formulação 1 - Pomada

A pomada obteve consistência mais espessa, viscosa e oleosa, deixando um residual oleoso na pele, apresentou coloração amarela escura e odor forte da lanolina.

Formulação 2 - Pomada com adição de cera de abelha

Utilizou-se cera de abelha com o intuito de melhorar a textura da formulação com a base de pomada. Porém a pomada ficou engrumada, mostrando que seria inviável.



Figura 3: Formulação 2 – base de pomada com cera de abelha.

Formulação 3 - Pomada com adição de Lanette

Utilizou-se lanette N para melhorar a textura da formulação com base de pomada. Apresentou consistência mais brilhante e menos densa, porém se manteve muito oleosa após aplicação, também notou-se que a absorção do produto na pele é menos eficaz. O cheiro da lanolina ficou predominante.



Figura 4: Formulação 3 – base de pomada com cera lanette.

Formulação 4 – Creme Lanette

Descartou-se a opção de pomada em razão do resíduo oleoso presente na pele após a aplicação. Optou-se por uma formulação com absorção superior, para melhor penetração dos ativos na pele.

O creme com base de cera lanette N (base auto-emulsionante aniônica) se apresentou muito espesso, porém com aplicabilidade melhor que com a formulação de pomada. Não deixando resíduo oleoso, porém ao espalhar ficava esbranquiçado, tornando a absorção lenta.



Figura 5: Formulação 4 – Base de creme com lanette

Formulação 5 – Creme Lanette – Teste 2

Realizou-se outro teste para melhorar a aplicação e espalhabilidade, com outra proporção, e adição de água deionizada.

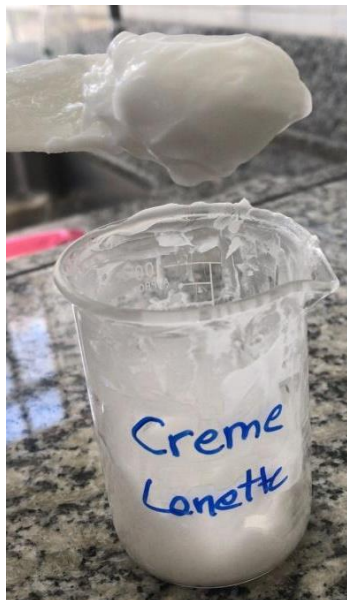


Figura 6: Formulação 5 – Base de creme com lanette – teste 2

A textura ficou espessa e brilhante, a absorção boa, porém mesmo com a incorporação de água deionizada, o creme ficou esbranquiçado ao espalhar.

Adicionou-se em pequenas amostras: glicerina, silicone, vaselina líquida e álcool de cereais, para tentar neutralizar esse esbranquiçamento. Porém as tentativas foram ineficazes.

Optou-se por realizar diferentes bases para verificar a que melhor se adaptaria à formulação tópica.

Formulação 6 – Polietilenoglicol

Preparou-se uma base para pomada de polietilenoglicol, porém com a incorporação dos extratos, a pomada se tornou fluida/líquida, tornando o seu uso inviável. Isso ocorreu pelo ativo estar em forma líquida, por ser um extrato glicólico.



Figura 7: Formulação 6 – Base de polietilenoglicol, antes da incorporação dos ativos.

Formulação 7 – Gel

A formulação do gel ficou estável, porém ao aplicar, mesmo espalhando, a absorção do produto ficou lenta, deixando a pele úmida por um período.

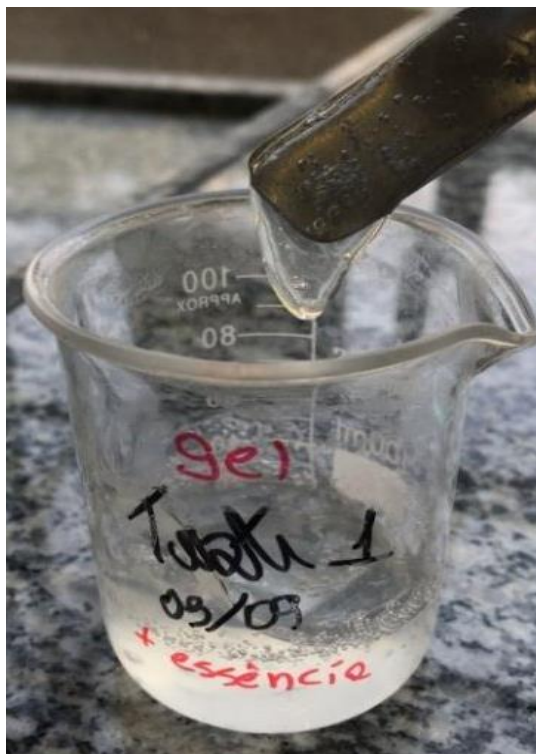


Figura 8: Formulação 7 – Base e gel, após incorporação dos ativos.

Formulação 8 – Creme Polawax

Após a formulação, o creme se encontrava em estado líquido, ao chegar em temperatura ambiente (± 3 horas) tornou-se espesso, com textura densa. O creme se tornou levemente mais fluido, logo após sua formulação sua absorção e espalhabilidade eram inferiores, mas após 24 horas, o creme se tornou espesso, com ótima espalhabilidade.

Após a aprovação da formulação, realizou-se testes em pequenas quantidades para escolher qual seria a concentração de extratos, a fim de verificar se o creme continuaria estável com mais concentração de extrato. Então, realizou-se 3 formulações testes, uma com 15% de cada extrato, uma com 20% e a outra com 30%. Retirando a quantidade de água, compatível com o acréscimo de extrato.

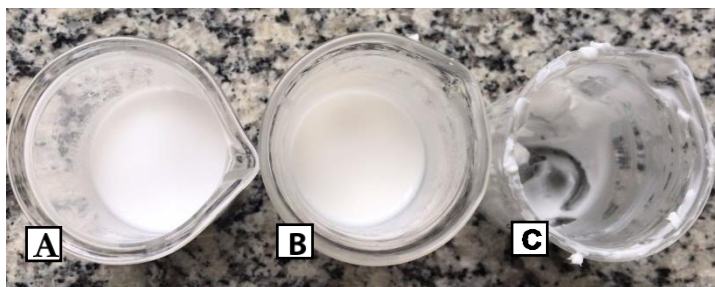


Figura 9: Bases sem incorporação de extratos, A- 15%, B- 20%, C-30%

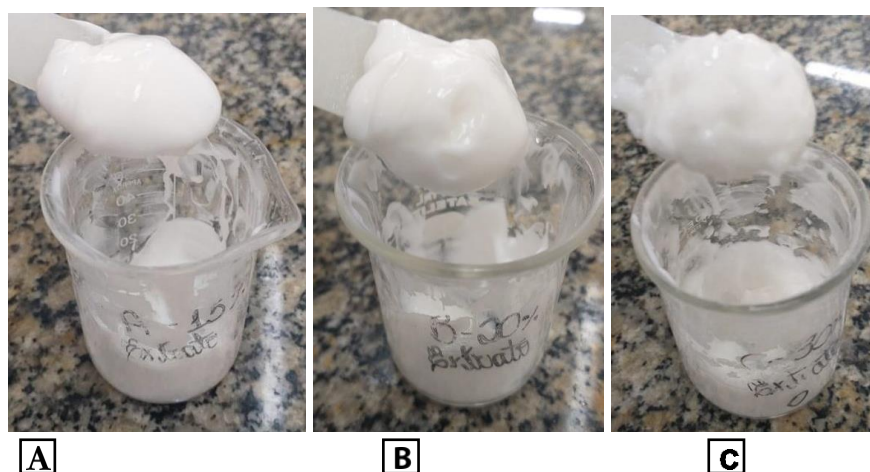


Figura 10, 11 e 12: Bases com incorporação de extratos, (A) 15%, (B) 20%, (C) 30%.

Após incorporação dos extratos, notou-se que na amostra com 30% havia formação de grumos não homogêneos. A de 15% e a de 20% ficaram mais fluidas. A base com 15% de extrato obteve consistência mais lisa e brilhante, enquanto na base de 20%

observa-se a formação de uma película não homogênea. Por estes motivos, optou-se pela formulação com 15% de cada extrato, sendo 15% de lavanda, 15% de gengibre.

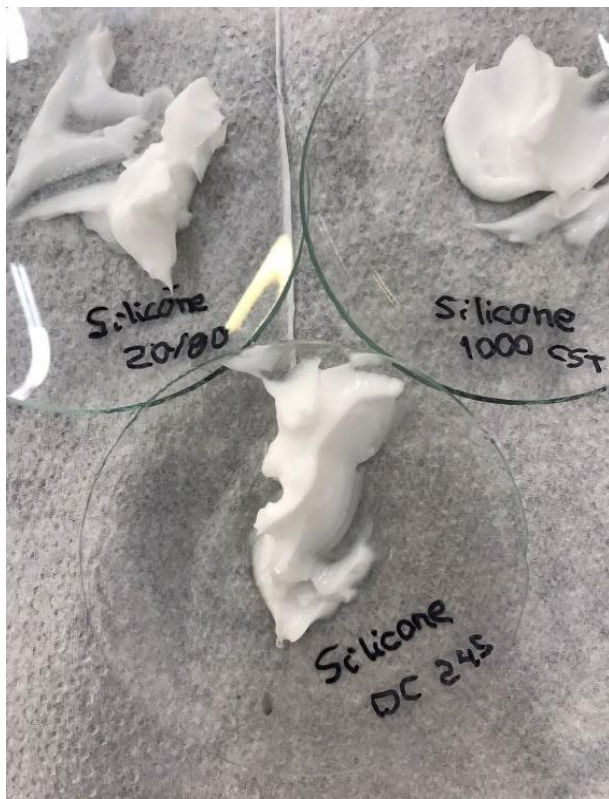


Figura 13: Adição de silicones para aprimorar a textura

Foi adicionado uma pequena quantidade de três tipos de silicone (silicone 20/80, silicone 1000CST, silicone DC245) em amostras, o silicone DC 245 apresentou melhor desempenho, melhorou a textura e espalhabilidade, deixando o creme mais aveludado e sedoso.

Formulação 9 – Formulação Final - Creme Polawax

O creme foi reformulado com os extratos em concentração atualizada e incorporação de silicone DC245. O creme apresentou ótima espalhabilidade, sem esbranquiçamento ao espalhar/friccionar e uma textura aveludada, com rápida absorção, branco, denso, brilhoso, com odor suave e ótima aplicabilidade e absorção. Mediante a tais resultados, seguiu-se com os testes com esta formulação

Medição e ajuste de pH na formulação

Verificou-se o pH=3,90, apresentando-se mais ácido do que o pH ideal da pele, entre 4,5 a 6,0.⁴¹ Para ajustar, utilizou-se Hidróxido de Sódio até obter-se um pH aproximado de 5,0. Tendo uma margem para possíveis alterações durante os testes físico-químicos.



Figura 14: Creme após incorporação dos extratos e silicone.

Avaliação de estabilidade da formulação

Verificou-se sua estabilidade pelo teste de centrifugação. As amostras se mantiveram estáveis, não alteraram suas características organolépticas. Tornando possível dar continuidade aos testes.

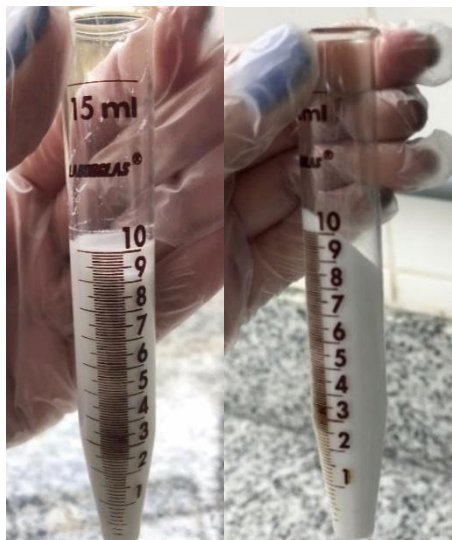


Figura 15 e 16: (esquerda): creme após incorporações dos extratos e do silicone.
(direita): Creme após centrifugação. Não apresentou instabilidades.

Testes de estabilidade

As amostras que foram armazenadas em temperatura ambiente e ao abrigo da luz (TA), foram o padrão para comparação das amostras em estufa, geladeira e luz indireta.

Durante todo o teste também foram avaliados os placebos das formulações testadas, de forma a concluir que as alterações observadas não fossem decorrentes da base em si e/ou do processo de manipulação.

Para realização dos testes, foram separadas três amostras do creme e três do placebo para cada temperatura. Os testes foram realizados após 24 horas (T1), após 8 dias (T8), após 15 dias (T15), após 30 dias (T30).



Figura 17: Amostras para acondicionamento em diferentes temperaturas.

Testes organolépticos

Em temperatura ambiente as amostras se mantiveram intactas, preservando a mesma qualidade da amostra padrão. Uma formulação semissólida, branca, brilhante e aveludada, textura densa, com odor suave e agradável. Sofreram um leve endurecimento, normal, devido a formulação demorar para atingir sua consistência definida.

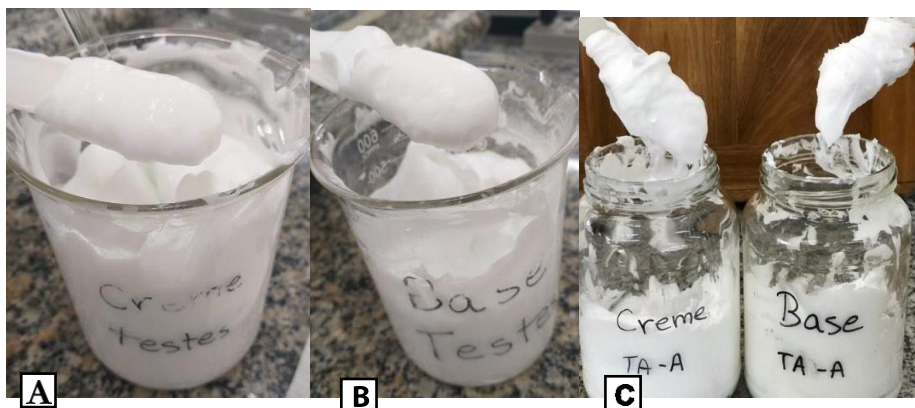


Figura 18, 19 e 20 – (A) creme em T0; (B) base em T1; (C) creme e base em T30. As amostras que foram armazenadas em geladeira se mantiveram brilhosas e levemente mais fluidas, do T8 ao T30.

As amostras de cremes acondicionadas na estufa, entretanto, apresentaram alterações em seu aspecto, durante os 7 dias em estufa, o creme apresentou endurecimento da superfície e gotículas de água. Ao ser homogeneizado, ele voltava ao padrão. Após os 8 dias, as amostras foram acondicionadas em temperatura ambiente e sua textura seguia densa e com grumos, devido a perda de seus componentes hidrofílicos, que evaporaram pelo aquecimento. Embora houvesse presença de umectante na formulação, ocorreu perda de água⁴³.

Devido a sua total descaracterização, ficou inviável a continuação dos testes nessa amostra, logo, para amostras acondicionadas em estufa, não houve prosseguimento. Foi acondicionado em TA, para verificar a estabilização em aspecto, mas não houve melhora.

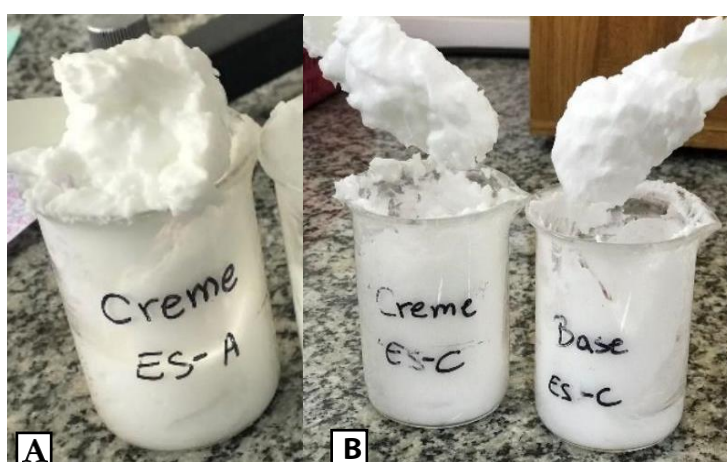


Figura 21 e 22 – (A) creme em T8, após os 7 dias em estufa, misturou-se e a película dissolveu em todo o creme, que se manteve muito denso; (B) creme e base em T30.

Nas amostras acondicionadas em luz indireta, a partir do T1, observou-se um amarelamento das amostras, apenas superficial. No T8, observou-se amarelamento superficial bem mais evidente e um leve amarelamento na amostra total. Em T30, esse amarelamento tornou-se mais forte. Outras características se mantiveram intactas. Mexeu-se e esse amarelamento superficial sumiu, tornando a amostra levemente amarelada. As amostras de base ficaram levemente menos amarelas. Observou-se que os ativos causam um amarelamento maior. As outras características se mantiveram intactas.



Figura 23 e 24 – amostras de luz indireta em T1, com leve amarelamento.

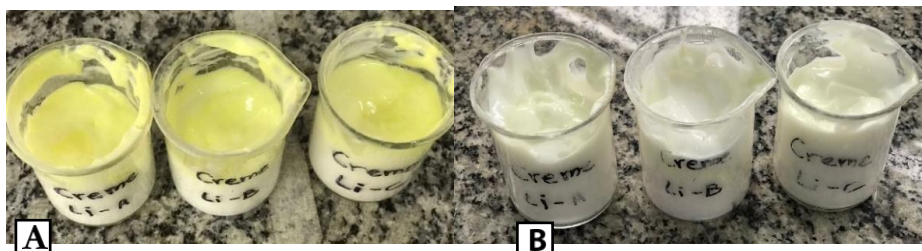


Figura 25 e 26 – (A) creme em T30, com camada superficial amarelada; (B) creme após misturar, cor mais sutil.

Determinação de pH

Observou-se o pH das amostras em todos os tempos (T1-T30), nas quais as três amostras de cada temperatura foram medidas e realizou-se uma média.

Tabela 11 – Resultados de pH dos testes do dia 1 ao 30, nos quais T1 é a amostra após 24 horas, apenas em TA.

<i>Amostra</i>	<i>pH – T1</i>	<i>pH – T8</i>	<i>pH – T15</i>	<i>pH – T30</i>
<i>TA - Creme</i>	4,97	5,32	4,43	4,80
<i>TA - Placebo</i>	4,46	4,61	3,94	4,26
<i>LI - Creme</i>	-	5,36	4,29	4,69
<i>LI - Placebo</i>	-	4,67	3,98	4,24
<i>ES - Creme</i>	-	4,54	-	-
<i>ES - Placebo</i>	-	4,80	-	-
<i>GE - Creme</i>	-	5,19	4,59	5,04
<i>GE - Placebo</i>	-	4,40	4,03	4,42

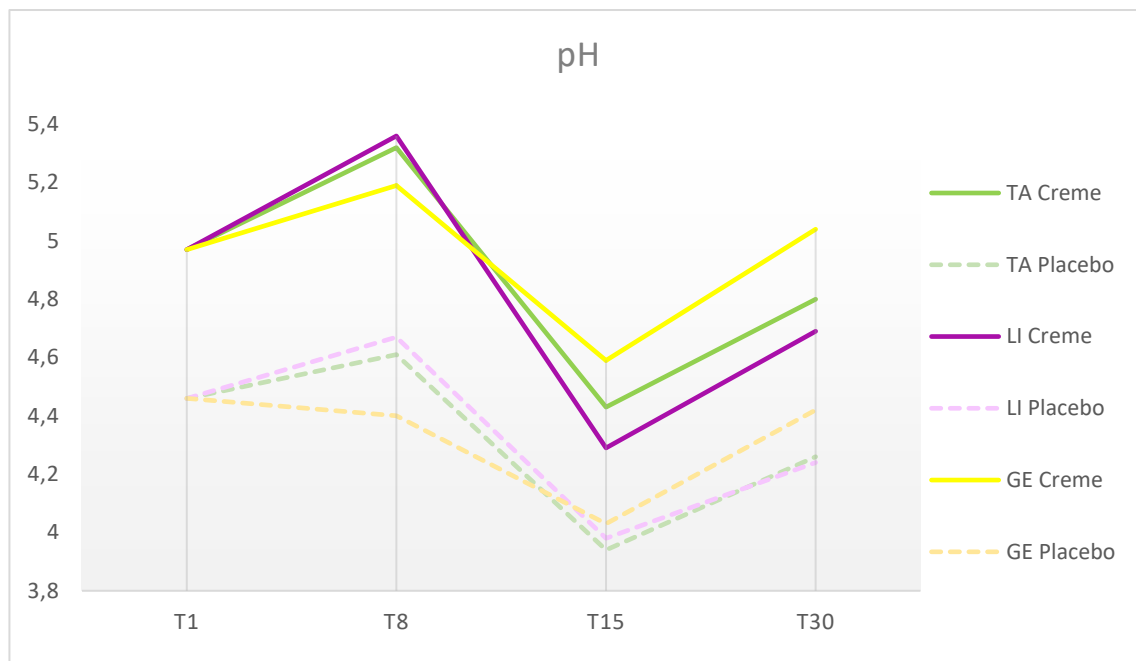


Figura 27 – Gráfico com valores de pH.

Observou-se uma variação no pH, que se manteve dentro da faixa de pH da pele humana, entre 4,5 a 6. O produto se mostrou compatível com pH da pele humana e não alterou as características.

Centrífuga

Analisou-se as características macroscópicas e observou-se todas as amostras do produto (creme) e do placebo, se mantiveram estáveis após centrifugação em todos os testes, até T30. Não houve separação de fases, nem alteração de aspecto.

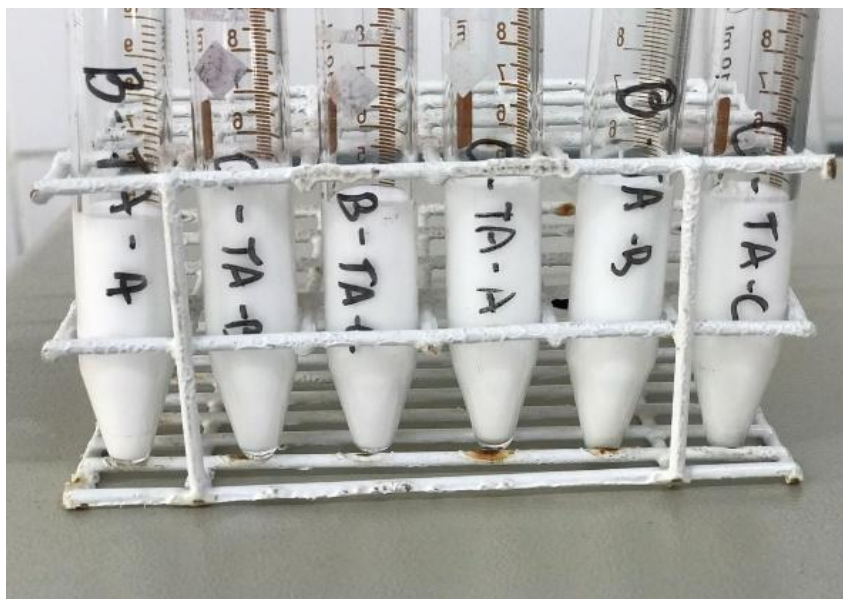


Figura 28 – Amostras sem sinal de instabilidade após centrifugação.

Viscosidade

Tabela 12 – Resultados de viscosidade dos testes do dia 1 ao 30.

	Viscosidade			
	<i>T1</i>	<i>T8</i>	<i>T15</i>	<i>T30</i>
<i>TA – Creme</i>	12.502	11.968	11.540	14.132
<i>TA – Placebo</i>	14.500	18.126	19.852	>20.000
<i>LI – Creme</i>	-	12.982	14.352	12.776
<i>LI – Placebo</i>	-	19.660	>20.000	19.892
<i>ES – Creme</i>	-	>20.000	-	-
<i>ES – Placebo</i>	-	>20.000	-	-
<i>GE – Creme</i>	-	10.700	12.454	9.426
<i>GE – Placebo</i>	-	17.713	19.366	13.818

A viscosidade das amostras TA creme teve uma queda a partir do dia 1, por conta do ativo, pois o placebo encontrou-se em aclave no dia 30. Em T30, a amostra TA creme teve a viscosidade aumentada, normalizando em relação à fluidez que os ativos, em extrato glicólico, oferecem à formulação.

As amostras de LI creme apresentaram um aumento de viscosidade até o dia 15 e perdeu viscosidade no dia 30, após prolongada exposição à luz. Já o placebo aumentou a viscosidade a partir do dia 8.

As amostras de GE creme apresentaram variações e diminuição de viscosidade, o que comprova sua textura mais fluida e menos densa em comparação à amostra padrão. Por não perder umidade como em outras amostras, o creme teve aumento na viscosidade.

Entretanto as amostras ES creme ficaram muito espessas, ultrapassando a capacidade de medição do viscosímetro. Isso ocorreu pela perda de água da amostra, devido à temperatura superior.

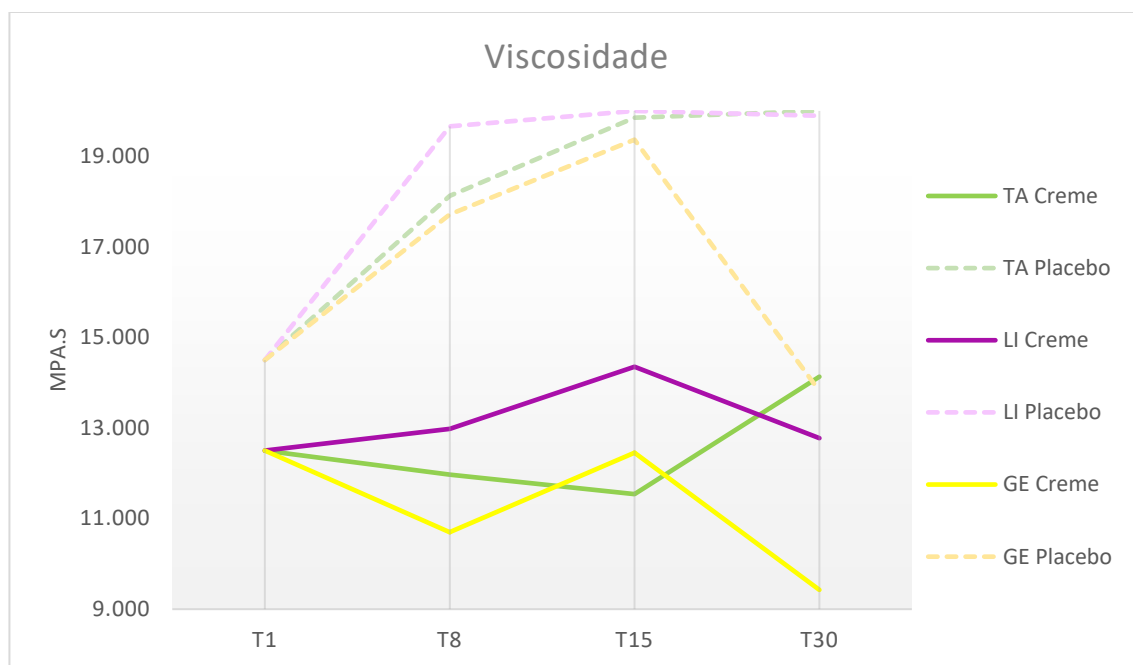


Figura 29 – Gráfico com valores de viscosidade.

Espalhabilidade

É possível analisar pela tabela 12 e pelo gráfico x que com a adição de pesos, a espalhabilidade das amostras aumentou, mostrando linearidade, em todas as amostras de diferentes armazenamentos.

Observou-se que a espalhabilidade da amostra em GE foi maior, confirmando a sua fluidez. Em LI, a espalhabilidade foi parcialmente menor do que em GE e TA.

Tabela 13 – Resultados de Espalhabilidade dos testes do dia 1 ao 30.

Espalhabilidade		TA	TA	LI	LI	ES	ES	GE	GE
		Creme	Placebo	Creme	Placebo	Creme	Placebo	Creme	Placebo
	5g	185,26	101,52	-	-	-	-	-	-
	7g	236,54	126,64	-	-	-	-	-	-
T1	11g	427,77	169,56	-	-	-	-	-	-
	19g	702,59	256,43	-	-	-	-	-	-
	5g	163,54	113,04	126,64	126,64	113,04	113,04	185,26	140,25
	7g	209,59	126,64	185,26	155,95	113,04	113,04	294,11	185,26
T8	11g	294,11	153,86	274,22	220,84	200,96	113,04	428,08	256,43
	19g	382,03	209,59	382,03	294,11	274,22	218,75	516,01	340,16
	5g	169,56	86,08	140,25	78,5	-	-	169,56	169,56
T15	7g	274,22	113,04	185,26	126,64	-	-	236,54	200,96
	11g	335,98	153,86	254,34	185,26	-	-	274,22	238,64
	19g	430,18	200,96	335,98	254,34	-	-	430,18	382,03
	5g	118,76	105,62	138,85	113,04	-	-	226,86	160,52
T30	7g	200,96	153,86	183,76	124,62	-	-	283,38	191,03
	11g	234,94	167,33	234,94	183,76	-	-	390,37	271,57
	19g	346,18	262,88	346,18	243,16	-	-	542,97	366,24

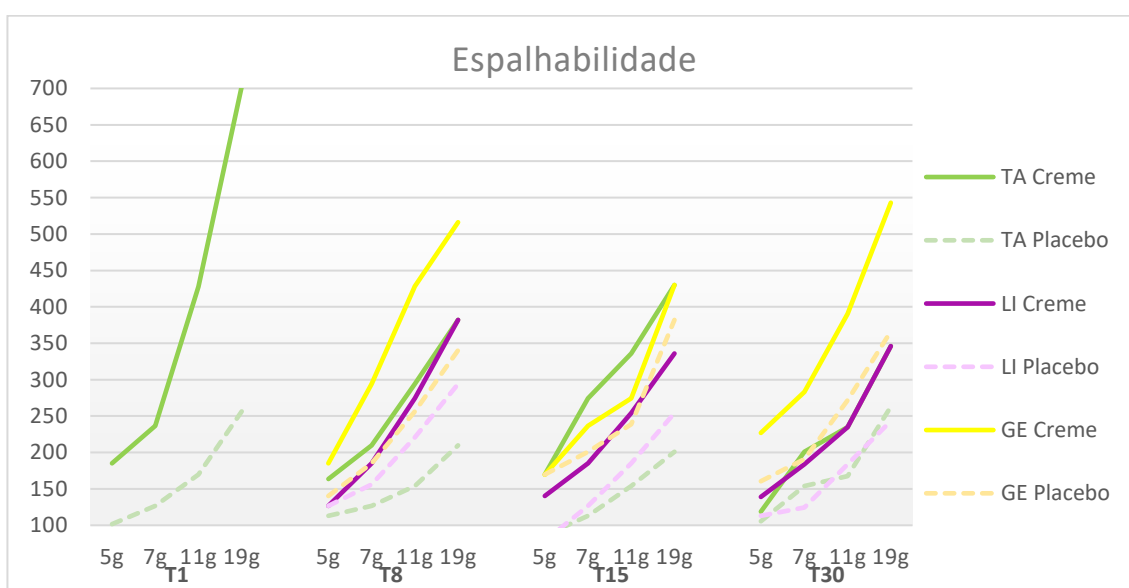


Figura 30 – Gráfico com valores de espalhabilidade, conforme aumento de pesos.

Teste de embalagem

Uma amostra de 50g foi adicionada à embalagem, em bisnaga e pote, ambos fechados, em TA e abrigo de luz. O creme se manteve estável, sem nenhuma alteração de aspecto, cor e odor.



Figura 31 – Amostra armazenada em embalagem.

Discussão

Há diversos estudos sobre o uso da capsaicina para fins internos e externos. A sua utilização em forma tópica tem resultados comprovados, com a associação do gengibre e lavanda, essa ação é potencializada. A forma farmacêutica em creme possibilita uma melhor penetração do ativo, agindo diretamente nos neurônios sensoriais. Não existem estudos da junção desses extratos para formulação, mas possuem eficácia separadamente. A emulsão deve se apresentar estável, sem nenhum sinal de separação ou mudança de textura durante o período armazenado. A partir dos resultados apresentados, é possível concluir que em boas condições de armazenamento e temperatura, o creme se mantém estável. Os dados obtidos no presente estudo e fase de testes comprovam que sua qualidade foi positiva, diante da maioria dos resultados apresentados. Com base nos resultados dos testes, podemos verificar a estabilidade da emulsão. O creme se manteve

estável nos testes de pH, centrifugação, viscosidade, espalhabilidade e estabilidade durante os 30 dias que estiveram em análise. A utilização do ativo como extrato glicólico apresenta a vantagem do resultado farmacológico, por ser um ativo vegetal.

Conclusão

Devido aos resultados obtidos neste trabalho, observando os parâmetros e condições analisadas, conclui-se que o creme obtido de ativos vegetais deve ser mantido em temperatura ambiente, protegido da luz e do calor. A emulsão apresentou boa consistência e se manteve íntegra, armazenada em boas condições.

Referências

1. Altinterim B. Cayenne, Capsaicin and Substance-P. *Jornal of herbal Science*. 2013. [Acesso em 29/03/2021] Disponível em: <https://doi.org/10.13140/2.1.4232.6721>
2. Chang A, Rosani A, Quick J. Capsaicin. StatPearls Publishing 2021 [Internet]. [Acesso em 27/03/2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459168/>
3. Fattori V, Hohmann MSN, Rossaneis AC, Pinho-Ribeiro FA, Verri WA. Capsaicin: Current Understanding of Its Mechanisms and Therapy of Pain and Other Pre-Clinical and Clinical Uses. *Molecules*. 2016. [Acesso em 29/03/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules21070844>
4. Alpiovezza AR, Júnior SLADM, Gonçalves ID, Netto AAL, Marcucci MC. Pimentas do gênero *Capsicum*: ações farmacológicas e propriedades terapêuticas. *Revista de fitoterapia* 2015. 15(2): 121-130. [Acesso em 29/03/2021]. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-147881>
5. Mashaghi A, Marmalidou A, Tehrani M. Neuropeptide substance P and the immune response *Cellular and Molecular Life Sciences* vol 73, 4249-4264. 2016. [Acesso em 29/03/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2293-z>
6. Anand P, Dickenson A, Finco G, Marinangeli F, Polati E, Romualdi P, Tzschentke TM, Canonico PL. Novel insights on the management of pain: highlights from the Science of Relief' meeting. *Pain Manag*. 2019 Nov;9(6):521-533. [Acesso em 29/03/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/pmt-2019-0031>

7. Pinto FRA, Gomes CARV, Pinto AM. Os Mecanismos Fisiopatológicos de Modulação da Dor Crônica. Faculdade de Medicina Universidade Coimbra, 2019. [Acesso em 29/03/2021]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/89619>
8. Lopes LG. Efeito do uso tópico de capsaicina na mucosite intestinal induzida por 5-fluorouracil em camundongos Swiss. 2014. Universidade Federal de Minas Gerais. [Acesso em 29/10/2021]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUOS-9NMGWH>
9. Romero V, Lara JR, Espinar FO, Salgado MH, Modolo NSP, Barros GAM. Creme tópico de capsaicina (8%) para o tratamento da síndrome da dor miofascial. *Brazilian Journal of Anesthesiology*, Volume 69, Issue 5, Set-Out 2019, Pages 432-438. [Acesso em 29/03/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2019.06.008>
10. Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards J. E., McQuay H J. Revisão sistemática da capsaicina tópica para o tratamento da dor crônica *BMJ* 2004. 328 : 991 [Acesso em 29/03/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.38042.506748.EE>
11. Arora V, Campbell JN, Chung MK. Fight fire with fire: Neurobiology of capsaicin-induced analgesia for chronic pain, *Pharmacology & Therapeutics*, Volume 220. 2021. [Acesso em 29/03/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107743>
12. Oliveira CA, Castro APCR, Miyahira SA. Neuralgia pós-herpética. *Rev. Dor* 17 (Suppl1) 52-55 [Internet]. 2016. [Acesso 29/03/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160048>
13. Nascimento OJM, Pupe CCB, Cavalcanti EBU. Neuropatia diabética. *Rev. dor* 17 (Suppl1) 46-51 [Internet] 2016 [Acesso 29/03/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160047>
14. Rains C, Bryson HM. Topical Capsaicin. *Drugs & Aging* 7, 2012. [Acesso 27/03/2021] Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00002512-199507040-00007>
15. Coimbra IB, Pastor EH, Greve JMD, Puccinelli MLC, Fuller R, Cavalcanti FS. Osteoartrite (artrose): tratamento. *Rev. Bras. Reumatol.* 44(6): 450-453. 2004 [Internet]. [Acesso 29/03/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042004000600009>

16. Pacca DM, Campos GC, Zorzi AR, Chaim EA, Miranda JB. PREVALÊNCIA DE DOR ARTICULAR E OSTEOARTRITE NA POPULAÇÃO OBESA BRASILEIRA. ABCD, arq. bras. cir. dig. 31 (1) 2018. [Internet] [Acesso 29/03/2021] Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-672020180001e1344>
17. Andrade TF, Dias SRC. Etiologia da artrite reumatoide: revisão bibliográfica. Brazilian Journal of Health Review. Vol 2. 3698-3718. (2019). [Acesso em 29/03/2021] Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv2n4-132>
18. Souza B, Lautenri C. Uma Interpretação Molar da Dor Crônica na Fibromialgia. Psicol. cienc. prof., Brasília, Vol. 37, n. 2, p. 363-377. 2017. [Acesso em 29/03/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1982-3703001102016>
19. Marques CGM, Varelas CMA, Couto, LMRPSS. Relatório de Estágio e Monografia Intitulada "Potencial da capsaicina no tratamento tópico de patologias associadas a dor neuropática". Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra 2019 [Internet]. [Acesso em 26/04/2021]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/88262>
20. Rodrigues E, Schwan-Estrada KRF, Stangarlin JR, Cruz MÊS, Fiori-Tutida ACG. Avaliação da atividade antifúngica de extratos de gengibre e eucalipto in vitro e em fibras de bananeira infectadas com *Helminthosporium sp.*” *Acta Scientiarum-agronomy* Vol.28 (2008): 123-127. [Acesso em 29/10/2021] Disponível em: <https://doi.org/10.4025/actasciagron.v28i1.1696>
21. Peniche GG. Efeito da aromaterapia no alívio da dor em atletas de alto rendimento: estudo piloto [dissertação]. Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem; 2016 [Acesso em 29/10/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/D.7.2017.tde-15052017-150131>
22. Yongliang J, Junming Z, Linhui Z, Baoshan S, Mengjing B, Fenfen L, Jian S, Huijun S, Yuqing Z. Chinese Herbal Medicines. 2011 Vol. 4, 150-155. [Acesso em 29/10/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-6384.2011.02.011>
23. Azizi M, Yousefzadeh S, Rakhshandeh H, Behnam H, Mirteymouri M. O efeito da massagem nas costas com e sem óleo de gengibre na intensidade da dor na fase ativa do parto em mulheres primíparas. *Jornal de obstetrícia e saúde reprodutiva* Vol.8. 2020. pp. 2033-2040. [Acesso em 29/10/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.22038/JMRH.2019.37166.1408>

24. Naliato RF. Efeitos da inclusão dietética da farinha de gengibre no desempenho produtivo, atividade das enzimas do sistema antioxidante, respostas hematológicas e imunológicas da tilápia-do-Nilo submetida à desafio bacteriano. Universidade Estadual Paulista (Unesp) 2017. [Acesso em 29/10/2021] Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/152350>
25. Souza JP, Sarturi L, Abreu AR, Sousa TA, Geron VLMG. (2019). BREVE RELATO SOBRE OS EFEITOS TERAPÊUTICOS DO GENGIBRE (*Zingiber officinale* Roscoe). Revista Científica Da Faculdade De Educação E Meio Ambiente Vol.10, nº1. 2019. [Acesso em 29/10/2021] Disponível em: <http://dx.doi.org/10.31072/rcf.v10iedesp.785>
26. Dehghan M, Abdoli-Tafti A, Ganji F, Ghaedi R. Comparison the effects of ginger (*Zingiber officinale*) jelly and piroxicam jelly on pain of knee osteoarthritis. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences. Vol.23, No.1, 2018 [Acesso em 29/10/2021] Disponível em: <http://sjku.muk.ac.ir/article-1-3906-en.html>
27. Rondanelli M, Fossari F, Vecchio V, Gasparri C, Peroni G, Spadaccini D, Riva A, Petrangolini G, Iannello G, Nichetti M, Infantino. Ensaios clínicos sobre o efeito do gengibre na redução da dor: uma revisão narrativa. *Phytotherapy Research*. Vol. 34, pg.2843– 2856. 2020. [Acesso 08/05/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.6730>
28. Khalili M, Kiasalari Z, Farhadi E, Agah M. Effects of alcoholic extract of *Zingiber officinalis* rhizome on acute and chronic inflammation and pain in rats. *Koomesh* 2011 Vol.12. [Acesso em 29/10/2021]. Disponível em: <http://koomeshjournal.semums.ac.ir/article-1-1097-en.html>
29. Nichelle AV, Fernanda NT, Gabriella PM, Marília FM, Nicole RL, Gabriela GO, Maria AEW. Efeito anti-inflamatório do gengibre e possível via de sinalização. Vol.35, n.1, p. 149-162. 2014 [acesso 13/07/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.5433/1679-0367.2014v35n1p149>
30. Neuwirth A, Chaves ALR, Bettega JMR. Propriedades dos óleos essenciais de cipreste, lavanda e hortelã-pimenta. Universidade do Vale do Itajaí 2020. [Acesso em 29/10/2021] Disponível em: https://sapiens.univali.br/uploads/r/universidade-do-vale-do-itajai/7/1/d/71dd9301b38d59f663dbc04ab9e25b9326901df990d128f91aeb72ee2c410462/Amanda_Neuwirth_e_Ana_Chaves.pdf

31. Kazeminia M, Abdi A, Vaisi-Raygani A, Jalali R, Shohaimi S, Daneshkhah A, Salari N, Mohammadi M. O efeito da lavanda (*Lavandula stoechas* L.) na redução da dor do parto: uma revisão sistemática e meta-análise. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2020. [Acesso em 29/10/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/4384350>
32. Husseini Y, Sahraei H, Meftah GH, Dargahian M, Mohammadi A, Hatf B, Zardooz H, Ranjbaran M, Hosseini SB, Alibeig H, Behzadnia M, Majd A, Bahari Z, Ghoshooni H, Jalili C, Golmanesh L. Atividades analgésicas e antiinflamatórias do extrato hidroalcoólico de *Lavandula officinalis* em camundongos: possível envolvimento das enzimas ciclooxygenase tipo 1 e 2. *Revista Brasileira de Farmacognosia* Vol.26, pg.102-108. 2016. [Acesso em 29/10/2021] Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.10.003>
33. Cerezer MF, Nedel SS, Christmann M, Nunes LS, Vieira IS, Badke MR, Branco JC. ÓLEO ESSENCIAL DE LAVANDA PARA DOR NA COLUNA VERTEBRAL EM MULHERES OBESAS: UM ENSAIO CLÍNICO. *Coluna* Vol 20. 2021. [Acesso em 29/10/2021] Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1808-185120212003243743>
34. Antonelli M, Donelli D. Eficácia, segurança e tolerabilidade da massagem de aroma com óleo essencial de lavanda: uma visão geral. *International Journal Ther Massage Carroçaria*. Vol. 13, pg.32–36. 2020.[Acesso 08/05/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.3822/ijtmb.v13i1.529>
35. Ahmad N, Mohammad AM, Zohre N. Efeito da massagem de aromaterapia com óleo essencial de lavanda na dor em pacientes com osteoartrite do joelho: um ensaio clínico controlado randomizado. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, Volume 25, Pages 75-80. 2016. [Acesso 08/05/2021]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2016.08.002>
36. Silva GL. Avaliação da atividade antioxidante, antiinflamatória e antioceptica do óleo essencial de lavanda. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. 2009. [Acesso 08/05/2021]. Disponível em: <http://tede2.pucrs.br/tede2/handle/tede/6369>
37. Cró GCF. Fitoterapia aplicada como terapêutica coadjuvante e preventiva da osteoartrose. 2017. Universidade do Algarve. [Acesso em 29/10/2021] Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.1/10572>

38. Mirco J, Rocha MS. Estudo de estabilidade de medicamentos. Centro de Pós Graduação Oswaldo Cruz. 2018. [Acesso em 09/05/2021] Disponível em: https://oswaldocruz.br/revista_academica/content/pdf/Edicao_07_Jessica_mirco.pdf
39. Marafon M, Lopes GLN, Oliveira VMV, Soares LM, Carvalho ALM, Guimaraes SS. Caracterização físico-química e biofarmacotécnica de pomadas orabase de triancinolona. Boletim informativo geum. 2016. [Acesso em 09/05/2021]. Disponível em: <https://docplayer.com.br/65043967-Caracterizacao-fisico-quimica-e-biofarmacotecnica-de-pomadas-orabase-de-triancinolona.html>
40. Rasche WD. Formulação e análise de gel-creme hidratante facial. Centro Universitário UNIVATES, 2014. [Acesso em 09/05/2021] Disponível em: https://www.univates.br/tecnicos/media/artigos/Willian_Rasche.pdf
41. Silva FVF, Santos MC, Neiva LDB, Oliveira MAC, Leal B de S, Moreira FA dos S, Santos PN dos, Cavalcante GL, Sousa JPS, Neto MPL. Desenvolvimento e controle de qualidade de um gel-creme antiacneico a base do óleo da Copaíba officinalis L. (copaíba). Revista Eletrônica Acervo Saúde. n. 30 (2019) [Internet] [Acesso em 09/05/2021]. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/974>
42. Silva REA, Azevedo AVRFB, Caldas AGA, Caldas AMA, Adelino FNA. Determinação experimental da viscosidade cinemática e dinâmica através do viscosímetro de stokes. JOIN – Encontro internacional de jovens investigadores, Edição Brasil. Campina Grande: Realize Editora, 2017. [Acesso em 09/05/2021] Disponível em: <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/49735>
43. Souza VB, Ferreira JRN. Desenvolvimento e estudos de estabilidade de cremes e géis contendo sementes e extratos do bagaço da uva Isabel (*Vitis labrusca* L.) Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. Vol. 31, No. 3, (2010). [Acesso em 02/11/2021]. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/368>