



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**



MARINNA DE ASSIS FERNANDES

**DESENVOLVIMENTO DE HIDROGEL CONTENDO O EXTRATO
ETANÓLICO BRUTO DE *Erythrina mulungu***

OURO PRETO/MG

2022

MARINNA DE ASSIS FERNANDES

**DESENVOLVIMENTO DE HIDROGEL CONTENDO O EXTRATO
ETANÓLICO BRUTO DE *Erythrina mulungu***

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos para
obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela
Escola de Farmácia da Universidade Federal de
Ouro Preto, Minas Gerais /Brasil

Orientador: Prof. Dr. Orlando David
Henrique dos Santos

Co orientadora: Profa. MSc. Juliana
Cristina dos Santos Almeida Bastos

OURO PRETO/MG

2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

F363d Fernandes, Marinna de Assis.
Desenvolvimento de hidrogel contendo o extrato etanólico bruto de
Erythrina mulungu. [manuscrito] / Marinna de Assis Fernandes. - 2022.
53 f.

Orientador: Prof. Dr. Orlando Santos.
Coorientadora: Profa. Dra. Juliana Bastos.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola
de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Cosméticos. 2. Hidrogéis. 3. Controle de qualidade. 4. Erythrina. 5.
Antioxidantes. I. Bastos, Juliana. II. Santos, Orlando. III. Universidade
Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 687.55

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Marinna de Assis Fernandes

Farmacêutica

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Farmacêutica

Aprovada em 03 de junho de 2022

Membros da banca

Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos - Orientador - Universidade Federal de Ouro Preto
Dra Juliana Cristina dos Santos Almeida Bastos - Co-orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Prof. Dr. Gustavo Henrique Bianco de Souza - Universidade Federal de Ouro Preto

Prof. Dr. Orlando David Henrique dos Santos, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 24/06/2022



Documento assinado eletronicamente por **Orlando David Henrique dos Santos, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 24/06/2022, às 16:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0351392** e o código CRC **4D1E5418**.

Referência: Caso responda este documento, indicar expressamente o Processo nº 23109.008372/2022-95

SEI nº 0351392

R. Diogo de Vasconcelos, 122, - Bairro Pilar Ouro Preto/MG, CEP 35400-000
Telefone: (31)3559-1069 - www.ufop.br

Dedico este trabalho

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por todo apoio e motivação de sempre correr atrás dos meus sonhos.

Aos meu orientadores por toda ajuda, suporte, amizade e paciência.

Ao laboratório de Fitotecnologia por ter me acompanhado nessa jornada.

Ao meu namorado por toda ajuda, carinho, companheirismo.

A Isadora por sua grande ajuda.

Muito obrigada!

RESUMO

Com a grande demanda na busca por formulações com ação antienvhecimento, os hidrogéis têm sido uma ótima alternativa como carreador de ativos, sendo utilizados não só para cosméticos como também em formulações farmacêuticas, devido a suas características de baixa toxicidade e alta biocompatibilidade, tornando-se um grande atrativo para indústria. Além disso a incorporação de ativos naturais também vem sendo procurada e o Brasil por ser um país que possui uma vasta diversidade em fauna e flora, torna-se uma grande fonte de abundância para produtos naturais. Desta forma o presente estudo terá enfoque na elaboração do hidrogel, devido as suas características de alta biocompatibilidade, baixa toxicidade, sua formação de filme que aumenta o potencial de hidratação e por ser um bom carreador de ativos. Incorporado com o extrato etanólico bruto de *Erythrina mulungu*, que por possuir flavonoides em sua composição apresenta atividade antioxidante. Avaliando assim, nesta pesquisa, o potencial de hidratação e a atividade antioxidante da formulação com aplicação da metodologia *Quality by Design*. Para o desenvolvimento da formulação e cumprimento dos objetivos, diversas etapas da pesquisa tiveram que ser executadas. Cumpridas as etapas, pode-se inferir que por meio dos objetivos estabelecidos foi possível realizar a elaboração do hidrogel contendo extrato etanólico de *E.mulungu.*, que por meio dos estudos apresentou resultados satisfatórios na sua caracterização em que a formulação apresentou estável em todos os testes e atividade antioxidante nas concentrações 2500 µg/mL e 1250 µg/mL. Assim, pode-se considerar que esta formulação tem potencial para que, com estudos futuros, seja inserida no mercado de cosméticos

Palavras-chave: hidrogel; antioxidantes; hidratação; *Quality by design*; *E.mulungu*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Estrutura da pele	13
Figura 2- Camadas da epiderme	14
Figura 3- Erythrina mulungu	19
Figura 4- Estruturas químicas dos Alcaloides e Flavonoides presentes no Mulungu	21
Figura 5- Estrutura Kolliphor® P40	24
Figura 6- Gráfico do comportamento do Poloxamer perante as temperaturas	25
Figura 7- Processo para a realização do hidrogel.....	30
Figura 8- Zetasizer Malvern modelo PN3702 utilizado no experimento	32
Figura 9- Reômetro do Laboratório Multiusuário da Escola de Farmácia	34
Figura 10- Teste solubilização do extrato	35
Figura 11- Teste de solubilização do extrato.....	35
Figura 12- Gráfico de superfície PDI x DMSO x Poloxamer.....	38
Figura 13- Gráfico superfície Tamanho x DMSO x Poloxamer	39
Figura 14- Gráfico de otimização do Delineamento experimental	40
Figura 15- Eppendorf com hidrogel após centrifugação	41
Figura 16- Amostras do hidrogel após centrifugação	41
Figura 17- Amostras hidrogel após gelo-degelo	42
Figura 18- Gráfico Potencial de hidratação formulação base vs formulação com extrato	44
Figura 19- Gráfico reologia formulação com extrato	45

LISTA DE ABREVIATURAS

CMA - *Critical Material Attributes*

CPP - *Critical Process Parameters*

CQA- *Critical quality attributes*

DMSO- Dimetilsulfóxido

DoE - *Design of Experiments*

DPPH- 2,2-difenil-1-picrilhidrazil.

DS - *Design Space*

CE50- Concentração necessária para atingir 50% do efeito máximo

ELISA- *Enzyme Linked. Immunosorbent Assay*

ERMO- Espécies reativas do metabolismo do Oxigênio

EtOH- etanol

IPD- Índice de polidispersão

PAT - *Process Analytical Techniques*

PDI- *Polydispersity index*

QBD - Quality by Design

RA - *Risk Assessment*

RPM- Rotação por minuto

Sol estoque- Solução estoque

UV- Ultravioleta

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Número de formulações realizadas no experimento.	29
Tabela 2- Delineamento experimental.....	36
Tabela 3- Leituras Tamanho de partícula e PDI formulações com extrato	37
Tabela 4- Valores EC50 teste antioxidante	43

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	12
2.1 Objetivo geral	12
2.2 Objetivos específicos	12
3. REVISÃO DA LITERATURA	13
3.1 Pele	13
3.1.1 Epiderme	13
3.1.2 Derme	15
3.1.3 Hipoderme	15
3.1.4 Hidratação da pele	15
3.1.5 Envelhecimento	16
3.1.6 Radicais livres	17
3.1.7 Ação dos antioxidantes no envelhecimento da pele	18
3.1.8 Ação dos Flavonoides no envelhecimento da pele	19
3.2 <i>Erythrina mulungu</i>	19
3.3 Hidrogel	22
3.4 Quality by design	26
4. METODOLOGIA	28
4.1 Estudo da solubilidade do extrato etanólico bruto das cascas do caule da <i>Erythrina mulungu</i>	28
4.2 Desenvolvimento do delineamento experimental da formulação do hidrogel com extrato	29
4.3 Desenvolvimento do hidrogel com extrato	29
4.4 Caracterização do hidrogel	30

4.4.1 Avaliação do tamanho da partícula e índice de polidispersão	30
4.4.2 Teste de Centrifugação	32
4.4.3 Ciclo gelo - degelo	32
4.5 Estudo de atividade antioxidante do hidrogel com extrato etanólico bruto de <i>Erythrina mulungu</i>	32
4.6 Estudo do potencial de hidratação do hidrogel com extrato etanólico bruto de <i>Erythrina mulungu</i> -.....	33
4.7 Determinação do comportamento reológico	34
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1 Estudo da solubilidade do extrato etanólico bruto das cascas <i>Erythrina mulungu</i>	35
5.2 Desenvolvimento do delineamento experimental da formulação do hidrogel com extrato	36
5.3 Caracterização do hidrogel	36
5.3.1 Avaliação do tamanho da partícula e índice de polidispersão	36
5.3.2 Avaliação teste centrifugação do hidrogel com extrato etanólico bruto de <i>Erythrina mulungu</i>	40
5.3.3 Avaliação teste gelo - degelo do hidrogel com extrato etanólico bruto de <i>Erythrina mulungu</i>	41
5.4 Avaliação da atividade antioxidante do hidrogel com extrato etanólico bruto de <i>Erythrina mulungu</i>	42
5.5 Avaliação do potencial de hidratação do hidrogel com extrato etanólico bruto de <i>Erythrina mulungu</i>	43
5.6 Avaliação do comportamento reológico do hidrogel com extrato etanólico bruto da <i>Erythrina mulungu</i>	44
6. CONCLUSÃO	46
7. PERSPECTICAS FUTURAS	47

1. INTRODUÇÃO

De acordo com Ricci Leonardi (2005) a pele é o maior órgão do corpo humano, sendo este órgão composto por 3 camadas: epiderme, derme e hipoderme. Uma das maiores funções deste órgão é a proteção impedindo a entrada de diversas substâncias, bem como a saída de forma excessiva de água, ou seja, a pele funciona como uma barreira para o corpo. Sendo a epiderme a camada mais externa e a mais importante para o trabalho que será realizado, pois é nesta camada da pele que a formulação produzida será aplicada.

A epiderme não só é a camada mais externa da pele, mas ela também é composta por outras camadas como: estrato basal, o estrato espinhoso, o estrato granuloso, estrato lúcido e o estrato córneo (BOHJANEN,2017).

A camada mais importante da pele do presente estudo é o estrato córneo sendo também a camada mais superficial da epiderme. Além de ser o menos permeável devido a sua rica constituição em queratina e a alta concentração de lipídeos, esta camada também responsável pela manutenção da hidratação da pele, visto que são estes lipídeos dispostos no estrato córneo que irão impedir a saída de água da pele evitando assim a desidratação, mantendo a saúde da pele. Para que a mesma seja mantida, podemos utilizar diversas formas cosméticas que podem ser aplicadas na pele como por exemplo os géis (RICCI LEONARDI, 2005; ANDRADE, 2008; MASSON, 2005).

Com a grande demanda na busca por formulações com ação antienvelhecimento, os hidrogéis têm sido uma ótima alternativa como carreador de ativos, sendo utilizados não só para cosméticos como também em formulações farmacêuticas, devido a suas características de baixa toxicidade e alta biocompatibilidade,tornando-se um grande atrativo para indústria. Os hidrogéis são géis que possuem alta concentração de água em sua composição juntamente com algum polímero que possui caráter hidrofílico, sendo este capaz de criar um filme quando entra em contato com a pele devido a sua temperatura (36 °C) (KATE; KATHPALIA, 2017; PATEL; JOSHI, 2019).

Por ser um país que possui uma vasta diversidade em fauna e flora, o Brasil torna-se então uma grande fonte de abundância para produtos naturais. Desta forma, neste estudo o extrato da planta utilizado pertence ao gênero *Erythrina*, espécie *Erythrina mulungu*, da família *Fabaceae*, de sinônima botânica: *Chirocalyx velutinus* Walp., *Corallodendron velutinum* (Willd.) Kuntze, *Erythrina aculeatissima*. É conhecida popularmente como mulungu, apesar de possuir outros nomes vulgares como: suinã e canivete de acordo com artigo escrito por Camargo (1997) e que também descreve que o termo mulungu em 25 línguas e dialetos do leste africano significa ser supremo.

A espécie pode ser encontrada nas zonas semiáridas do país e geralmente pode ser caracterizada como árvore pequena de casca espessa, florífera e ornamental (PALUMBO et al., 2016).

Em seu aspecto fitoquímico, a espécie apresenta como principais compostos os alcaloides, flavonoides e terpenos. Sendo a presença deles responsável por diversas atividades farmacológicas que a planta possui como atividade antibacteriana, atividade ansiolítica, dentre outras propriedades. Neste trabalho o intuito de usar o mulungu vem devido a presença de flavonoides em sua composição, composto este que apresenta uma alta atividade antioxidante combatendo assim os radicais livres e conseqüentemente agindo na prevenção do envelhecimento (BONA; BATITUCCI; ANDRADE; RIVA; PERDIGÃO, 2012; Palumbo et al., 2016; HENRIQUE; LOPES, 2017).

Desta forma a presente pesquisa terá enfoque na elaboração do hidrogel devido as suas características de alta biocompatibilidade, baixa toxicidade, sua formação de um filme que aumenta o potencial de hidratação e por ser um bom carreador de ativos. Incorporado com o extrato etanólico bruto de *Erythrina mulungu*, que por possuir flavonoides em sua composição apresenta atividade antioxidante. Avaliando assim neste trabalho o potencial de hidratação e a atividade antioxidante da formulação com aplicação da metodologia *Quality by Design* (HENRIQUE; LOPES, 2017; MOMESSO et.al, 2014).

O *Quality by Design* ou Qualidade baseada no projeto (tradução em português) consiste em uma metodologia que a qualidade do produto deve ser garantida do início ao fim da produção do produto, ou seja, desde o seu planejamento até obtenção do produto acabado e não somente por meio de testes realizados ao final da produção como é comumente realizado em grande parte dos projetos realizados. Este método criado por Dr. Joseph Moses Juran em 1950 é composto por vários elementos sendo eles: perfil do produto, atributos críticos da qualidade, atributos críticos do material, parâmetros críticos do processo e espaço do projeto. (BEZERRA; RODRIGUES, 2017).

No presente estudo será aplicada o princípio da metodologia QbD utilizando as ferramentas: espaço do projeto e planejamento experimental. Ferramentas estas que são fundamentadas no desenho do desenvolvimento do produto que é embasada no seu objeto de estudo identificando suas variações e interações entre as mesmas que irão acarretar na performance do produto. Estas variações são diferentes parâmetros de processos que podem ser utilizados na fabricação do produto, diferentes concentrações de ativos ou até mesmo diversas matérias primas que podem ser utilizadas para a sua formulação. Isto faz com que seja definido o melhor modelo para o produto final por meio de uma prospecção estatística através de softwares, como por exemplo o Minitab em que irá definir o modelo no qual o produto irá apresentar seu melhor desempenho (YU et al., 2014)

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Usar a ferramenta de *Quality by Design* para desenvolver o hidrogel contendo extrato etanólico de *E.mulungu*.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar o estudo da solubilidade do extrato etanólico bruto
- Delinear os experimentos com base no princípio do Quality by design
- Desenvolver o hidrogel base
- Desenvolver o hidrogel com extrato etanólico bruto de cascas *Erythrina mulungu*
- Caracterizar o hidrogel
- Estudar a atividade antioxidante e o potencial de hidratação do hidrogel com extrato etanólico bruto de *Erythrina mulungu*.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Pele

A pele é o maior órgão do corpo humano no qual sua função vai além de proteção contra agentes físicos e químicos, como também é responsável pelo equilíbrio interno e externo. Ela é composta por 3 camadas: epiderme, derme e hipoderme. Figura 1 (BARBOSA, 2011).

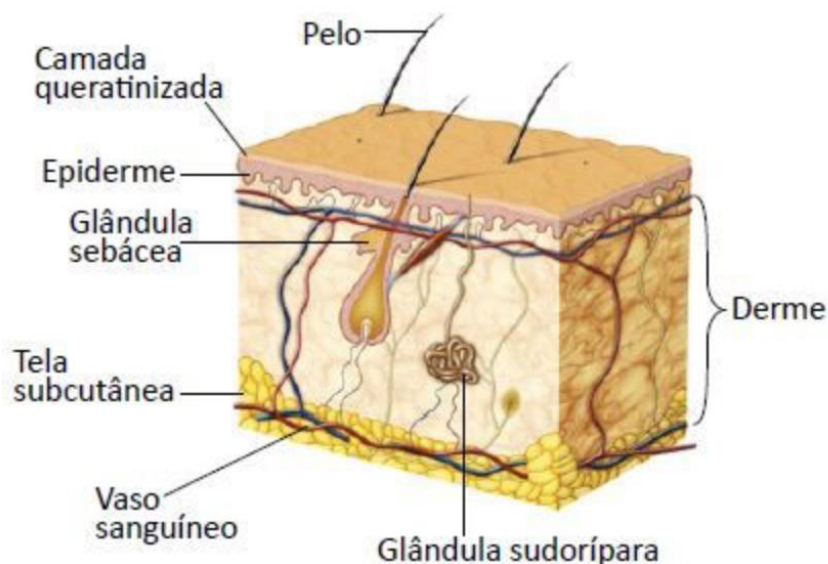


Figura 1- Estrutura da pele (<https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/pele-e-anexos/>)

3.1.1 Epiderme

A epiderme é a camada mais externa e também é composta por outras camadas, sendo elas: estrato córneo, camada lúcida, camada granulosa, camada espinhosa e camada basal. Como pode ser observado na figura 2. Esta camada é responsável pelo revestimento epitelial da pele, além de ser moderadamente permeável a água e alguns lipídeos específicos (MEZADRI, 2010).

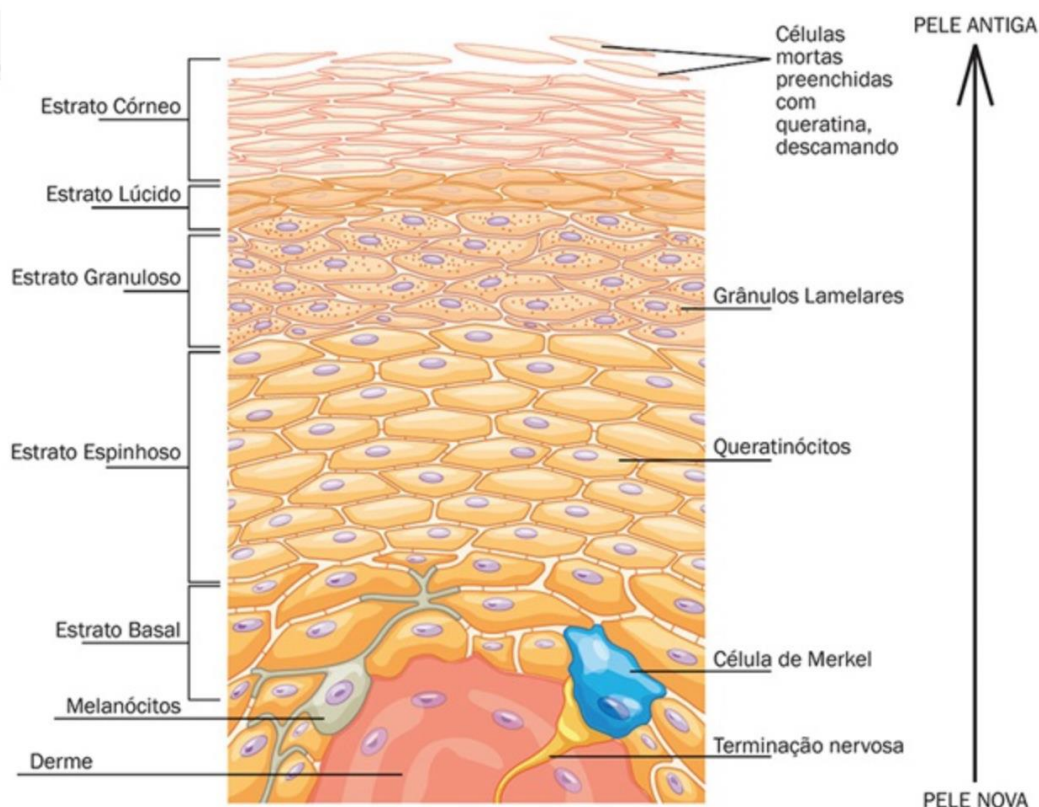


Figura 2- Camadas da epiderme (<https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/pele-e-anexos/>)

O estrato córneo é a primeira barreira em que as substâncias que entram em contato com a pele terão que atravessar, essa camada é altamente queratinizada e além disto, possui característica altamente lipídica por acumular lipídeos tanto das células que saem da camada basal, mas também pela síntese dos queratinócitos, sendo estas células as mais abundantes presentes na epiderme (MEZADRI, 2010; BARONI; BUOMMINO; GREGORIO; RUOCCO; RUOCCO; WOLF, 2012).

Esta camada também é responsável pela formação da barreira física e química, sendo a física feita pelas junções celulares associada a proteínas do citoesqueleto e a barreira química formada pelos lipídeos, ácidos, enzimas hidrolisadas e macrófagos (BARONI; BUOMMINO; GREGORIO; RUOCCO; RUOCCO; WOLF, 2012).

Considera-se o estrato córneo uma das camadas mais importantes em relação à hidratação da pele, fator importante para a renovação da epiderme. Para que a pele se mantenha hidratada, ela deve se manter de forma íntegra e o processo de hidratação é realizado por meio da oclusão, ou seja, forma-se uma fina camada sob a pele que irá impedir a saída de água da pele por meio de substâncias higroscópicas ou substâncias lipídicas que possam interagir com o estrato córneo (BARBOSA, 2011).

3.1.2 *Derme*

Localizada abaixo da epiderme a segunda camada mais profunda da pele, a mesma é formada por um tecido conjuntivo, ou seja, colágeno e elastina, sendo estes os principais compostos da derme que é um tecido de sustentação. Além da elastina e colágeno esta camada possui também em sua estrutura vasos sanguíneos de menor calibre e uma substância amorfa inerte, chamada de ácido hialurônico que é altamente higroscópico devido a capacidade de formar um gel em que são distribuídos os fibroblastos (CESTARI, 2018; BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

Além disso a derme pode ser dividida em duas partes: papilar e reticular. A derme papilar se encontra em contato com a epiderme e é altamente vascularizada, tem como função favorecer nutrientes e ela preenche as concavidades entre as cristas epidérmicas originando as papilas dérmicas. Já a derme reticular situa-se sob estas cristas dérmicas (CESTARI, 2018; BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

3.1.3 *Hipoderme*

A hipoderme fica localizada abaixo da derme, ela é a camada mais profunda da pele e também pode ser considerada um órgão endócrino. É formada por um tecido adiposo que tem função como reserva energética e também atua como uma manta térmica, esta camada possibilita a união da derme aos outros órgãos permitindo um certo grau de deslizamento (CESTARI, 2018; BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019; TASSINARY *et al.*, 2019).

3.1.4 *Hidratação da pele*

A pele em sua camada córnea possui o valor aproximado de 10% a 20% de água em sua composição, e para que este valor seja mantido é importante mantê-la hidratada, que seria manter a água presente no interior destas células presentes no estrato córneo. Mantendo também suas propriedades mecânicas como: plasticidade, elasticidade e flexibilidade. É importante enfatizar que a hidratação da camada córnea é dada pelo equilíbrio entre a perda da água ocasionada pela evaporação e água que

é fornecida e que é esta camada que é responsável por manter a pele hidratada em todos os níveis (WANCZINSKI; BARROS; FERRACIOLI, apud BARATA, 2007).

Para manter a pele hidratada pode se obter água de duas formas: a endógena, ou seja, com a ingestão de água onde que por meio da difusão celular esta passa da derme até sua camada mais superficial e de forma exógena que é quando obtém-se a hidratação através do contato com o meio ambiente (alta concentração de umidade) ou então com a aplicação de formulas cosméticas que podem possuir o poder de oclusão mantendo a água na pele, ou poder higroscópico que prende a água na superfície da pele por ligação de hidrogênio (WANCZINSKI; BARROS; FERRACIOLI, apud, PRISTA; ALVES; MORGADO, VELASCO, 2007).

3.1.5 Envelhecimento

O envelhecimento da pele ocorre devido a alterações biológicas, bioquímicas e morfológicas de forma irreversível via dois mecanismos, o envelhecimento intrínseco que também pode ser chamado de envelhecimento cronológico que acontece por meio do tempo em que a pele vai perdendo suas propriedades como a elasticidade, colágeno e observa-se também a redução na hidratação devido a modificação do material genético que por meio de enzimas façam com que ocorram alterações morfológicas levando a morte de algumas células responsáveis pela produção de compostos que ajudam a manter as propriedades da pele (HIRATA et al., 2004). Na via extrínseca acontece a mesma perda das propriedades da pele como na via intrínseca, porém este envelhecimento é influenciado através de fatores externos como estresse e principalmente a radiação ultravioleta (UV), sendo que também pode ser chamado de fotoenvelhecimento, e estes fatores externos se sobrepõe os fatores cronológicos. (HIRATA et al., 2004). Ou seja, o envelhecimento via extrínseca vai depender do quanto a pessoa se expõe a este fatores externos acelerando ou não o processo de envelhecimento da pele (HENRIQUE & LOPES, 2017).

É importante enfatizar que no processo de envelhecimento tanto intrínseco como extrínseco ocorre a formação de radicais livres, que são formados devido as reações oxidativas. E na presença de uma alta concentração destes radicais juntamente com diminuição da defesa antioxidante ocorre a morte das células

presente no tecido cutâneo, conseqüentemente levando ao envelhecimento da pele (HIRATA et al., 2004).

Desta forma, assim como todos os órgãos do corpo, a pele também passa pelo processo de envelhecimento, que pode ser observado por meio das alterações cutâneas como as rugas, flacidez e um aspecto de uma pele mais ressecada (HENRIQUE; LOPES, 2017).

3.1.6 Radicais livres

Radical livre possui como definição um átomo ou uma molécula que é altamente reativo, que possui em sua última camada eletrônica o número ímpar de elétrons (FERREIRA; MATSUBARA, 1997).

A formação deste radical livre ocorre por meio de reações oxidativas que podem ser endógenas, devido as reações metabólicas que já ocorrem em nosso corpo, e exógenas, devido às radiações UV como também outros fatores ambientais como poluição, cigarro, hábitos de vida não saudáveis. Com a formação dos mesmos implica-se que ocorre o envelhecimento da pele, teoria criada por Denham Harman em 1956 (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; HIRATA et al., 2004)

Ao analisar os mecanismos da formação dos radicais livres, nota-se que a grande maioria dos radicais são formados através das reações metabólicas do oxigênio, nas quais o composto sofre metabolização até ser transformado em água, e para isto ocorrem diversas reações (SCHNEIDER; OLIVEIRA, 2004).

Além disto, é importante enfatizar o que a autora FERREIRA; MATSUBARA, 1997 cita em seu artigo que o termo radical livre não é o ideal e sim o termo ERMO que significa espécies reativas do metabolismo do oxigênio, na qual ela explica que nem todo radical livre formado possui em sua última camada eletrônica elétrons desemparelhados, diferentemente da definição tradicional. Concluindo que assim o ERMO seria a espécie altamente reativa. Outro fato importante é que o ERMO por ser encontrado em diversas reações biológicas em que o O₂ sofre uma reação na qual é transformado em H₂O que conseqüentemente forma intermediários reativos

que irão iniciar a oxidação dos ácidos graxos presentes nas membranas celulares levando a morte celular.

Por conseguinte, a pele sendo um órgão externo e exposto aos fatores ambientais que influenciam na formação destes ERMOs, os efeitos podem ser observados de forma visual, mas para que ocorra a redução destes danos é importante fazer a utilização de antioxidantes que, em sua maioria, estão presentes em diversos dermocosméticos que visam a prevenção de danos que podem ser causadas por estas reações (JASKI; LOTÉRIO; SILVA,2014).

3.1.7 Ação dos antioxidantes no envelhecimento da pele

Os antioxidantes são grandes aliados na inibição ou na redução do desenvolvimento de reações de oxidação. Desta forma estas moléculas inibindo estas reações faz com que ocorra a diminuição de morte e lesão celulares que consequentemente podem influenciar no envelhecimento cutâneo (JASKI; LOTÉRIO; SILVA,2014; SOARES, 2002).

A fim de evitar com que o envelhecimento possa ocorrer de forma acelerada, principalmente por fatores externos como os raios ultravioleta que ao incidirem na pele também são desencadeadores da formação de radicais livres, nota-se então a importância da prevenção aos danos causados pela exposição a estes raios e desta forma é recomendado a aplicação tópica de antioxidantes (SCOTTI et al., 2007).

Com o crescimento diário da busca por cuidados com a pele a fim de prevenir o envelhecimento, no mercado de cosméticos alguns antioxidantes já vêm sendo bastante utilizados como: Carotenoides, Vitamina C, Glutathione, Vitamina E, Dimetilaminoetanol, Ácido A-Lipóico, Coenzima Q e Extratos Vegetais. Os extratos vegetais possuem em sua composição uma rica concentração de antioxidantes sendo os compostos presentes nestes extratos: polifenóis, os flavonóides, os organossulfídeos e os indóis. Os compostos fenólicos são considerados como grupo majoritário de antioxidantes presente nestes extratos (SCOTTI et al., 2007).

3.1.8 Ação dos Flavonoides no envelhecimento da pele

Os flavonoides são um tipo de composto fenólico que pode ser facilmente encontrado em vegetais. Além de serem compostos antioxidantes fortes, possuem ação anti-inflamatórias, anti-hepatotóxicas, antivirais, antimicrobiana e antitumorais. A ação antioxidante dos compostos fenólicos é dada devido a sua estrutura que possuem hidroxilas que podem doar elétrons podendo suportar a deslocalização que ocorre em torno do sistema aromático (HENRIQUE; LOPES, 2017).

3.2 *Erythrina mulungu*

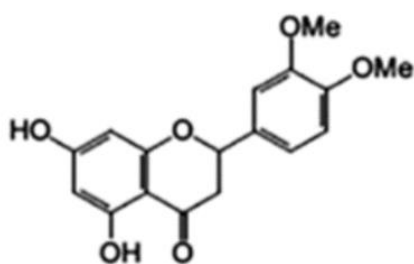
A espécie *Erythrina mulungu* pode ser classificada como, arbórea nativa de médio porte de 5 a 10m de altura, cujo tronco apresenta cerca de 40-70 cm de diâmetro, além de possuir flores vermelhas em determinadas épocas do ano e também possui frutos que tem como característica de serem alongados e sementes de coloração avermelhada, representado na figura 3 (BARROS; SILVA; NEVES, 2013).



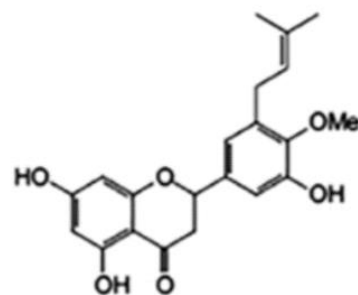
Figura 3- *Erythrina mulungu* (<http://www.seedvendedor.com/5seervesemus.html>)

O mulungu pode ser encontrado nas zonas semiáridas do Brasil. Sendo essas regiões: Ceará, Rio Grande do Norte, a maior parte da Paraíba e Pernambuco, Sudeste do Piauí, Oeste de Alagoas e Sergipe, região central da Bahia e uma faixa em Minas Gerais, em que a planta é utilizada popularmente para a diminuir o nervosismo (cura de nervos), insônia, pressão alta e dores de cabeça, bem como para práticas de rituais religiosos tanto indígenas quanto afro-brasileiros (PALUMBO et al., 2016; CAMARGO, 1997).

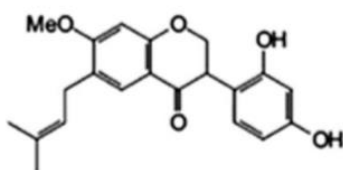
Em relação ao seu aspecto fitoquímico da *Erythrina mulungu*, compostos como: alcalóides, flavonoides, esteroides, triterpenoides, fenóis, taninos catéquicos e pirogáticos e saponinas podem ser encontrados em suas folhas. Já na casca, parte da planta utilizada neste trabalho, encontram-se alcalóides, taninos e glicosídeos antraquinônicos. Sendo, os taninos grandes responsáveis pela ação antioxidante. As estruturas presentes nessas partes da planta, estão representadas na figura 4 (BONA; BATITUCCI; ANDRADE; RIVA; PERDIGÃO, 2012).



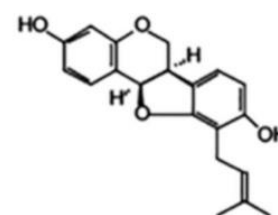
1) Homohesperetina



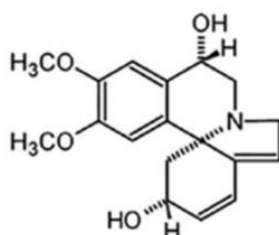
2)- 4'-O-metil-sigmoidina



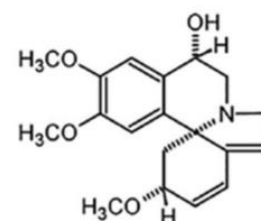
3) Erivelutinona



4) Faselodina



5) Erithravina



6) 11-hidroxi-erithravina

Figura 4- Estruturas químicas dos Alcaloides e Flavonoides presentes no Mulungu (BONA, A.p de; BATITUCCI, M.c.p; ANDRADE, M.a.; RIVA, J.a.r.; PERDIGÃO, T.I. Estudo fitoquímico e análise mutagênica das folhas e inflorescências de *Erythrina mulungu* (Mart. ex Benth.) através do teste de micronúcleo em roedores. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*) (Imagem adaptada); 1 ao 4 Flavonoides, 5 e 6 Alcaloides.

Por possuir diversos compostos químicos em diferentes partes de sua estrutura, o mulungu apresenta várias atividades farmacológicas, são elas: atividade ansiolítica, detectadas em algumas plantas do gênero que se comparadas se assemelham aos benzodiazepínicos; atividade antibacteriana e até mesmo anticonceptiva (PALUMBO et al, 2016).

3.3 Hidrogel

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019), os géis podem ser definidos como:

Forma farmacêutica semissólida de um ou mais princípios ativos que contém um agente gelificante para fornecer firmeza a uma solução ou dispersão coloidal (um sistema no qual partículas de dimensão coloidal – tipicamente entre 1 nm e 1 mm – são distribuídas uniformemente através do líquido) e pode conter partículas suspensas (BRASIL, 2019).

Já os hidrogéis podem ser definidos como géis que possuem em sua composição uma alta concentração de água juntamente com algum polímero que possui característica hidrofílica (KATE; KATHPALIA, 2017; PATEL; JOSHI, 2019).

Quanto a sua estrutura e devido a sua composição, os hidrogéis possuem redes tridimensionais que são formadas a partir de ligações químicas ou de interações físicas. Podem ser classificados em hidrogéis químicos que são aqueles nos quais suas ligações são permanentes, ou seja, as ligações formadas são covalentes ou iônicas. E hidrogéis físicos que são aqueles que as ligações formadas em suas estruturas podem ser rompidas mais facilmente, ou seja, possuem ligações de hidrogênio ou do tipo força de Van der Waals (KATE; KATHPALIA, 2017; PATEL; JOSHI, 2019).

Os hidrogéis também podem ser classificados como:

- Hidrogel inteligente ou *smart*: hidrogel no qual o seu comportamento vai depender do ambiente externo em que ele está inserido.
- Hidrogel com sensibilidade ao pH: possui em sua composição moléculas iônicas que possuem característica ácida ou grupos em sua estrutura que também podem ser básicos, na qual o grupo ionizável faz com que este tipo de hidrogel seja sensível ao pH.
- Hidrogel sensível a temperatura ou termo gel: o comportamento deste hidrogel varia em detrimento a sua temperatura, sendo assim ele pode apresentar característica hidrofílica ou hidrofóbica de acordo com a temperatura.
- Hidrogel complexo: hidrógeis que possuem sensibilidade ao ambiente, pois esta sensibilidade faz com que sejam formados complexos poliméricos, se tornado então hidrogéis complexos.

- Hidrogel térmico reversível: dentro desta categoria ainda podem ser classificados em dois tipos, os termossensíveis positivos e negativos em que os positivos a sua formação depende da temperatura já os negativos a medida que a temperatura diminui ocorre a formação do gel e quando a temperatura aumenta ele volta à estrutura anterior novamente.
- Sensitivo enzimático: são muito utilizados para direcionar medicamentos para o cólon em humanos, especificidade dada por meio da proximidade do pH dos monômeros do hidrogel com o local direcionado.
- Sensitivo à luz: são sensíveis à luz e à luz ultravioleta, pois possuem cromóforos em sua estrutura se tornando assim responsivos à luz.
- Sensitivo à íons: polímeros que podem sofrer mudanças na presença de alguns íons.
- Hidrogel magnético: hidrogéis que contém em sua estrutura polímeros que possuem microesferas magnéticas.
- Hidrogel *in situ*: para a sua formação são necessárias ligações físicas diferentemente das apresentadas anteriormente: sendo elas ligações hidrofóbicas- hidrofóbicas e interações eletro-estáticas.
- Hidrogel termo sensitivo: Polímeros que possuem a capacidade de sofrer mudanças em relação ao seu formato devido a mudança de temperatura (Yasin; Yousaf, 2019).

Atualmente, pode-se notar que a busca por produtos que visam o cuidado com a pele vem crescendo de forma exponencial e, com isto, o mercado tem lançado diversos produtos que visam não só o cuidado com a pele, mas também a busca do rejuvenescimento com aplicação de diversos ativos com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antienvelhecimento, etc em diferentes formas cosméticas e farmacêuticas. O hidrogel tem sido buscado como uma forma de carrear estes ativos devido a duas características muito interessantes, a biocompatibilidade e a não toxicidade. Características estas que tem se tornado um diferencial perante outras formas presentes hoje em dia (MOMESSO et.al, 2014).

Devido sua característica de incorporar diferentes tipos de ativos em sua composição o hidrogel também tem a capacidade de proporcionar a liberação destes ativos e juntamente com estas características ele possui uma boa adesão à pele, além disto eles possuem uma grande semelhança com as propriedades físicas dos tecidos

vivos por terem uma alta concentração de água em sua composição além da consistência macia e elástica. Fazendo com que assim esta forma farmacêutica possa ser amplamente aplicada. Como por exemplo máscaras para terapias cosméticas visando nutrição, hidratação ou até mesmo a regeneração da pele (MOMESSO et.al, 2014).

Os hidrogéis formadores de filme são uma ótima alternativa quando se trata de máscaras de tratamento para a pele devido a inúmeras vantagens como: fácil aplicação, podem ficar em contato com a pele por um longo período de tempo, filme protetor, estado de termodinâmica máxima, não pegajoso e não transferência para as roupas (KATE; KATHPALIA, 2017).

Para que ocorra a formação deste filme, quando a formulação é aplicada na pele ocorre a perda do solvente que devido a temperatura da pele sofre evaporação ficando assim um filme residual, quando este filme é formado tem-se uma maior concentração do ativo na região que está sendo aplicada fazendo com que também aumente a permeação do ativo incorporado no hidrogel (KATE; KATHPALIA, 2017).

No presente trabalho foi utilizado o Kolliphor® P407 que é um poloxamer que pode ser definido como:

Compostos não iônicos que contém um grande grupo de surfactantes copolímeros formados por cadeias de bloco de óxido de etileno (EO) e óxido de propileno (PO) (OEx-POy-OEx) (Almeida et al., 2013)

Que apresenta sua estrutura como na figura 5.

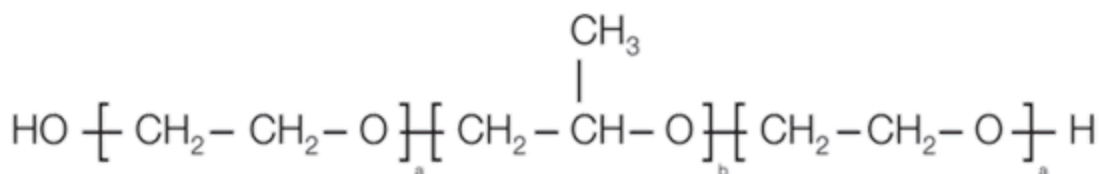


Figura 5- Estrutura Kolliphor® P407 (<file:///C:/Users/User/Downloads/kolliphor-p-407-geismar technical information.pdf>) (Imagem adaptada)

Este poloxamer além de ser um formador de gel, apresenta característica termo reversível e também é indicado para formulações que possuem em sua composição substâncias ativas que apresentam solubilidade reduzida (BASF, 2019).

O Kolliphor® P407 apresenta alta solubilidade em água, principalmente em água gelada devido sua característica termo reversível. Como pode ser observado no gráfico da figura 6, de acordo com o aumento da temperatura nota-se o aumento na viscosidade da formulação com o Kolliphor® P407 em sua composição. Viscosidade esta também dependente da concentração do poloxamer presente na fórmula (BASF, 2020).

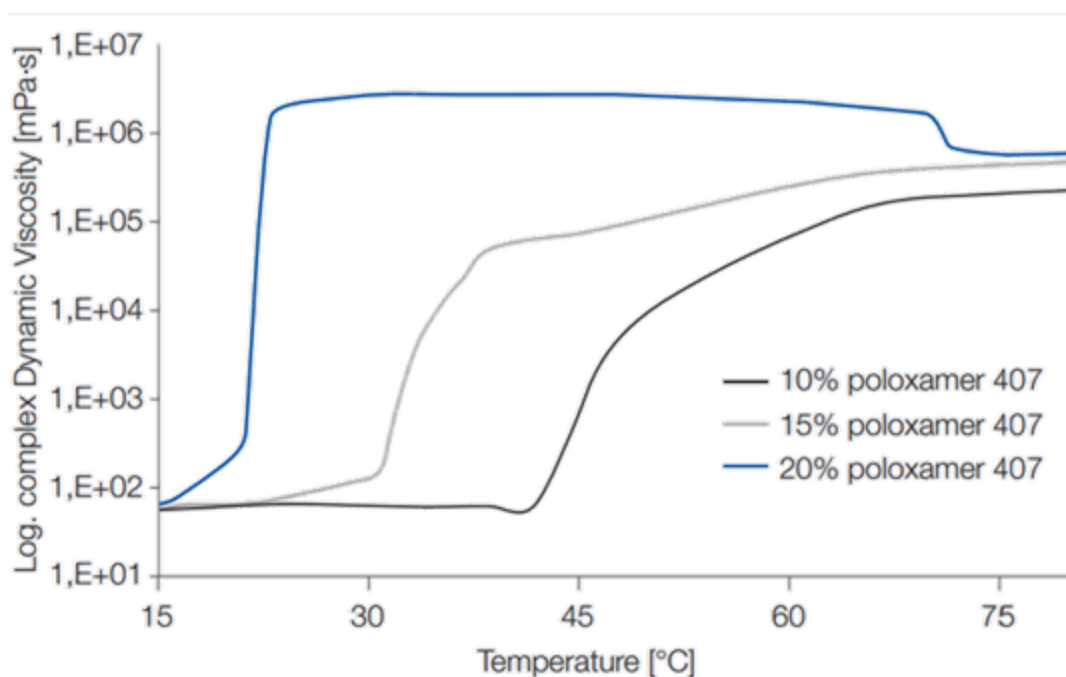


Figura 6- Gráfico do comportamento do Poloxamer perante as temperaturas (file:///C:/Users/User/Downloads/kolliphor-p-407-geismar_technical_information.pdf) (Imagem adaptada)

Para que o Kolliphor® P407 possa exercer sua característica de agente gelificante, o poloxamer deve estar presente na fórmula entre 15e 50% e em concentrações entre 20%-30% apresenta-se a característica da formação do gel quando entra-se em contato temperatura corporal humana (BASF, 2019; MIYAZAKI et al. ,1984).

O poloxamer 407 quando está em uma solução aquosa por ser termo reversível, sofre mudança significativa em sua estrutura onde com o aumento da temperatura a solução aquosa torna-se um gel. Desta forma quando esta solução aquosa que está em temperatura ambiente entra em contato com a pele que possui temperatura acima de 34°C ocorre a mudança de solução aquosa para gel, formando um filme na região aplicada e consequentemente otimizando a entrega daquele ativo

presente na fórmula sem causar nenhuma irritação na mucosa ou na pele em que está sendo aplicada (BRUSCHI et al., 2017).

Para que ocorra esta mudança de solução aquosa para gel deve ocorrer uma mudança em relação a temperatura micelar crítica desta formulação, temperatura esta que varia de 25°C - 40°C, na qual o poloxamer 407 irá se comportar da seguinte forma: quando a formulação é submetida a uma temperatura maior do que já estabelecida pela temperatura micelar crítica nota-se que as micelas poliméricas presentes em sua composição se agregam devido a desidratação dos blocos de óxido de etileno e por fim o intumescimento da solução tornando-se um gel (KABANOV; BATRAKOVA; ALAKHOV, 2002).

3.4 Quality by design

O *Quality by Design* ou Qualidade baseada no projeto, podendo também ser chamado de QbD sigla usualmente utilizada para se referenciar a metodologia, foi criada pelo Dr. Joseph Moses Juran no ano de 1950. É um método no qual desenvolve-se por meio de estudos racionais com previsão de riscos em que a qualidade do produto seja garantida a cada etapa realizada, otimizando o processo de produção e fazendo com que desta forma o produto final possa alcançar os objetivos propostos (BEZERRA; RODRIGUES, 2017; YU et al., 2014).

Atualmente, nota-se o crescimento da utilização da metodologia QbD, também sendo muito discutido ultimamente nas indústrias nacionais. Pois, diferente do método habitualmente utilizado ou método tradicional, em que a qualidade é medida por meio de testes, este novo método assegura que a qualidade do produto final seja mais assertiva, devido ao racional usado. Desta forma sendo a mais recomendada por órgãos como o *Food and Drug Administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA). Além disso, Qbd garante a otimização de vários processos, levando a um menor investimento de custo, tempo e garantindo a alta qualidade do produto (PALLAGI et al., 2015).

A metodologia quando aplicada busca alcançar alguns objetivos, sendo o principal otimizar a capacidade do processo reduzindo a variabilidade e defeitos que possivelmente possam conter no produto, fazendo com que assim ocorra melhora no

projeto, compreensão e controle do processo e conseqüentemente na entrega final do produto (YU et al., 2014).

Para a sua aplicação nota-se que o método é composto por vários elementos sendo eles:

- Perfil do produto (*Quality target product profile QTPP*): base para o desenho do desenvolvimento do produto em que inclui-se atributos voltados ao paciente: dose, via de administração e fatores que podem influenciar na farmacocinética (YU et al., 2014).
- Atributos críticos da qualidade (*Critical quality attributes CQA*): Elemento em que primeiramente necessita-se de conhecimento prévio e dados experimentais, pois realiza-se a avaliação de risco por meio da avaliação de propriedades como: microbiologia, biológica, química e física (ICH, 2009).
- Atributos críticos do material (*Critical Material Attributes CMA*): Etapa representada pelas matérias primas e principalmente a variação que elas possuem podendo impactar no processo de produção do produto devido a característica singular de cada uma e conseqüentemente afetar na performance final do produto (ICH, 2009; FDA 2012).
- Parâmetros críticos do processo (*Critical Process Parameters CPP*): Etapa na qual é de extrema importância a verificação dos parâmetros utilizados no processo de produção como por exemplo: número de rotações. Visando o potencial de riscos deste parâmetro que encontra-se incluído no processo que é estruturado por diversos fatores (YU et al., 2014).
- Espaço do projeto (*Design Space DS*): Consiste na relação entre elementos do processo e atributos críticos da qualidade em um espaço virtual em que são realizadas combinações definidas matematicamente por meio de softwares específicos. Em que são reunidas variáveis dentro de limites conhecidos, sendo possível obter desta forma obter um modelo em que o produto irá apresentar o seu desempenho máximo (ICH, 2009).
- Planejamento experimental (*Design of Experiments DoE*): Etapa em que é importante definir qual é o objeto de estudo e que tem como objetivo o fornecimento de dados experimentais, mas para que os dados sejam fornecidos o estudo precisa passar por duas etapas: *screening* onde são identificadas as principais fontes variáveis, sendo pelo menos três fontes e por

meios estatísticos define-se o número de experimentos que serão realizados. Após esta etapa são criados modelos multidimensionais de superfície para otimização do estudo ou processo em que encontram-se os pontos críticos das variáveis e por meio do *Design Space* define-se o modelo que desenvolvera máximo desempenho do produto. (ICH, 2009).

- Avaliação do risco (*Risk Assessment, RA*): Etapa na qual ocorre a discriminação das fontes de variação dando um maior foco aos pontos de investigação do processo. Esta avaliação é realizada ao longo de todo o processo em que são utilizadas experiências vivenciadas anteriormente. A execução desta análise é realizada em grupos de trabalho visando uma maior efetividade. (BEZERRA; RODRIGUES, 2017).
- Técnicas analíticas de processo (*Process Analytical Techniques, PAT*): Etapa realizada por meio do monitoramento contínuo analisando se o processo no qual está sendo realizado ainda se mantém do *Design Space* estabelecido (YU et al., 2014).

4. METODOLOGIA

4.1 Estudo da solubilidade do extrato etanólico bruto das cascas do caule da *Erythrina mulungu*

Para a realização do estudo da solubilidade do extrato bruto do mulungu (extrato esse adquirido por meio da metodologia de percolação com etanol) utilizou-se a metodologia empregada por Tran et al. 2014, porém com algumas modificações na qual foram testados os solventes DMSO, acetona e etanol nas concentrações: 1%, 1,5%, 2%, 3% e 4% com 0,10g de extrato, sendo este valor da concentração de DMSO calculado sob a concentração final da formulação. Primeiramente a solubilização foi realizada a temperatura ambiente e nas concentrações em que a solubilização não ocorreu de forma facilitada, a amostra foi submetida ao ultrassom na temperatura de 40°C. As avaliações das solubilidades testadas foram realizadas por meio da observação a olho nu na qual foi verificada a ausência de grumos e uma mistura homogênea do extrato com o solvente utilizado.

4.2 Desenvolvimento do delineamento experimental da formulação do hidrogel com extrato

Para a realização da formulação foi utilizada a ferramenta *Quality by design* utilizando o software Minitab19® para realização do delineamento experimental em que foram estabelecidas 3 variantes: concentração de solvente para a solubilização do extrato que neste estudo está sendo utilizado o DMSO, a concentração de matéria prima para fazer a base do hidrogel Poloxamer (Kolliphor® P407) e a variação da quantidade de água adicionada após a evaporação do solvente. Totalizando 9 formulações conforme descrito na tabela 1.

Matriz	Poloxamer	DMSO	Água
1	18%	4%	78%
2	18%	2%	80%
3	18%	3%	79%
4	20%	4%	76%
5	20%	2%	78%
6	20%	3%	75%
7	22%	4%	74%
8	22%	2%	76%
9	22%	3%	75%

Tabela 1- Número de formulações realizadas no experimento.

4.3 Desenvolvimento do hidrogel com extrato

Para a incorporação do extrato etanólico bruto das cascas do caule do mulungu ao hidrogel, o mesmo foi adicionado ao solvente estabelecido de acordo com o estudo de solubilidade do DMSO em diferentes concentrações assim como já descrito, até sua completa solubilização. O procedimento de solubilização também foi realizado com a matéria prima Poloxamer que é solubilizado em etanol. Em seguida adicionou-se o extrato solubilizado ao Poloxamer em um balão volumétrico de fundo redondo 50mL sendo o primeiro procedimento a ser realizado da formulação.

Após o primeiro procedimento é necessário que os solventes sejam removidos da formulação e para isso foi utilizado o equipamento Rotavapor para a remoção dos

solventes utilizados em uma temperatura de até 40°C para que não ocorresse a degradação dos compostos contidos no extrato. Conforme representado na etapa 1 da figura 7.

Assim como representado na figura 7 etapa 2, logo após a remoção dos solventes à formulação foi adicionado a água Mili-Q e submetida a agitação mecânica com auxílio da chapa magnética durante 20 minutos em temperatura ambiente.

Posteriormente a formulação foi transferida para um recipiente de plástico transparente, como representado na figura 7 etapa 3, e mantida na geladeira por um período de 72 horas, em seguida a formulação pode ser armazenada em temperatura ambiente.

Processo este que pode ser observado na imagem 7 abaixo:



Figura 7- Processo para a realização do hidrogel. 1- Processo de evaporação do solvente utilizado para solubilizar o extrato; 2- Adição da água e homogeneização da formulação com auxílio da chapa magnética; 3-Armacenamento da formulação em um recipiente de plástico.

4.4 Caracterização do hidrogel

4.4.1 Avaliação do tamanho da partícula e índice de polidispersão

Para a avaliação do tamanho das partículas e o índice de polidispersão da formulação foi utilizado o equipamento Zetasizer Malvern modelo PN3702, representado na figura 8. Este aparelho mede o tamanho médio das partículas através do sistema de espalhamento de luz dinâmico DLS, esse sistema determina o diâmetro das partículas em suspensão através do espalhamento de luz com intensidades diferentes analisando assim o tamanho de partícula. O aparelho também é capaz de medir o índice de polidispersão que consiste na relação da massa molar numérica média e a ponderada, os valores desse índice podem variar de 0 até 1. Desta forma, quanto mais variado o tamanho das partículas maior o índice e quanto menor a variação de tamanho entre elas menor o índice. É importante enfatizar que os valores devem ser menores que 0,3 para que a formulação possua estabilidade, indicando que grande parte das partículas possuem o mesmo tamanho. (MALVERN; NEMEN; LEMOS-SENN, 2011).

A leitura no equipamento foi feita no período após 24 horas à realização da formulação e depois de 7 dias, sendo possível analisar a estabilidade do hidrogel.

No preparo da amostra para análise do tamanho das partículas do foi realizada uma diluição 1:100 em água Mili-Q. Após a diluição da amostra realizada na cubeta para a leitura os valores de tamanho eram obtidos em nanômetros (nm).

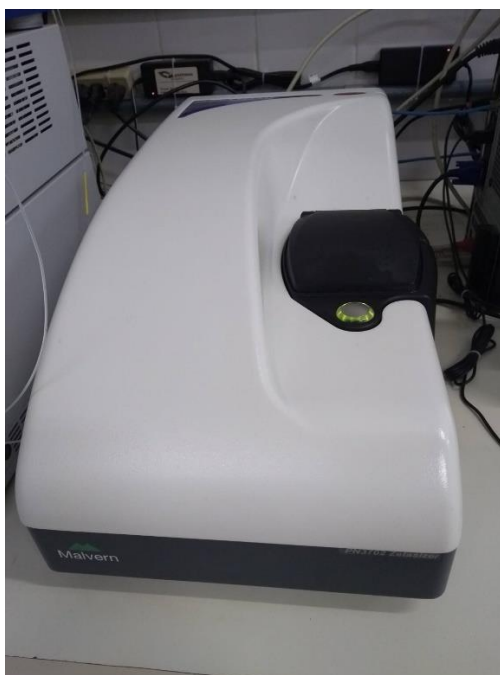


Figura 8- Zetasizer Malvern modelo PN3702 utilizado no experimento

4.4.2 Teste de Centrifugação

O teste de centrifugação é realizado com intuito de detectar qualquer sinal físico de instabilidade que a formulação possa apresentar inicialmente. Para a execução deste teste, após 24 horas da obtenção da fórmula, foi realizada a centrifugação da amostra na velocidade de 3000 rpm durante o período de 30 minutos na temperatura de 25°C. Após o teste deve-se observar se a amostra apresenta sinais como: separação de fases, oxidação ou mudança de coloração, caso a amostra apresente um destes sinais indica-se que houve uma instabilidade na fórmula e a mesma deve passar por uma reformulação (BRASIL, 2004).

4.4.3 Ciclo gelo - degelo

Após o teste de centrifugação, caso a amostra não apresente nenhum sinal de instabilidade, realiza-se então o teste de estresse térmico ou gelo-degelo. Este teste consiste em colocar a amostra sob condições de diferentes ciclos de temperaturas na estufa e geladeira, sendo estas temperaturas estufa (40°C ± 2°C) e geladeira (-5°C ± -2°C). Neste estudo foram realizados um total de 3 ciclos, sendo composto por um período de 7 dias na geladeira e 7 dias na estufa. Ao encerramento de cada ciclo as amostras eram analisadas no qual fazia-se avaliação das características organolépticas das formulações em comparação com o grupo controle que foram as amostras que não foram submetidas ao estresse térmico, sendo armazenadas em temperatura ambiente. Após esta análise as amostras eram classificadas em I: sem separação de fases, II: leve separação de fases, III: notável separação de fases, IV: produto com menos que 50% de separação de fases e V: produto com mais de 50% de separação de fases (OTHMER, 1979).

4.5 Estudo de atividade antioxidante do hidrogel com extrato etanólico bruto de *Erythrina mulungu*

Para a realização do estudo da atividade antioxidante foi feito o teste utilizando como padrão o DPPH de acordo com a metodologia proposta por Sánchez-Moreno et al 1998, de forma adaptada.

Primeiramente, foi realizado o preparo da solução estoque da formulação escolhida dentre as 9 feitas com concentração de 50 µg/ml, foi realizado 25mL desta solução estoque pesando em uma balança analítica (colocar informações da balança) 0,00125 g da formulação solubilizada em 25mL de etanol em uma balão volumétrico.

Posteriormente foi feita a solução padrão de DPPH com concentração de 0,004% m/v, sendo realizada 50mL desta solução e para o preparo da solução foi pesado em uma balança analítica Shimadzu® 0,002 g de DPPH e solubilizado em 50mL de etanol em um balão volumétrico coberto com papel alumínio para que não ocorresse a degradação do padrão.

Após a realização das soluções, as mesmas foram distribuídas em diferentes concentrações em triplicata em uma microplaca de 96 poços, sendo estas concentrações: 2500 µg/mL, 1250 µg/mL, 625 µg/mL, 312,5 µg/mL, 156,3 µg/mL, 125 µg/mL, 78 µg/mL e 39,1 µg/mL.

Também foram distribuídos o controle negativo 150 µl de etanol juntamente com 100 µl as solução DPPH e o branco.

Após o processo a placa foi coberta com papel alumínio incubada por 30 minutos em um ambiente isento de luz. Depois do determinado período a placa foi levada para a realização da leitura no leitor e microplacas de ELISA com comprimento de onda 490nm.

4.6 Estudo do potencial de hidratação do hidrogel com extrato etanólico bruto de *Erythrina mulungu*

Para a realização do teste de potencial de hidratação foi utilizado o método bi-compartimental adaptado, esta metodologia pode ser usada para avaliar o quanto a formulação é capaz de reter a água, desta forma determinado o potencial de hidratação do produto.

Para a montagem do modelo do sistema de difusão vertical foi usado em tubos plásticos o meio de cultura Agar Muller Hilton como membrana e 1 ml de água como solução receptora.

Após a montagem do sistema aplicou-se uma 0,60mL da formulação sobre a membrana e realizou-se a pesagem dos tubos com o sistema de difusão vertical na

balança analítica Shimadzu® a cada 10 minutos até o peso estabilizar, para que não houvesse nenhuma interferência os tubos eram armazenados na dessecadora à vácuo entre o intervalo das pesagens. Além disso é importante ressaltar que o teste foi realizado em triplicata.

4.7 Determinação do comportamento reológico

Para a realização da determinação do comportamento reológico, foi utilizado o reômetro Brookfield® DV III ultra com o spindle *Cone Plate* CP-42 com RPM (Rotação por minuto) variando de 0-100, sob temperatura de 22°C e o intervalo de mudança da velocidade de rotação do spindle de 30s utilizando 1ml de formulação para a realização do teste. O teste foi realizado em triplicata.



Figura 9- Reômetro do Laboratório Multiusuário da Escola de Farmácia – Fonte: <https://cipharm.ufop.br/laborat%C3%B3rio-multiusu%C3%A1rio>

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Estudo da solubilidade do extrato etanólico bruto das cascas *Erythrina mulungu*

Através deste estudo foi possível observar uma melhor solubilização com o uso do solvente DMSO em relação ao demais usados no estudo que foram: acetona e etanol. Sendo assim, DMSO foi o solvente escolhido para ser utilizado neste estudo em que houve solubilidade de 0,10g do extrato nas concentrações 2%, 3% e 4%, como pode ser observado nas figuras 9 e 10.



Figura 10- Teste solubilização do extrato

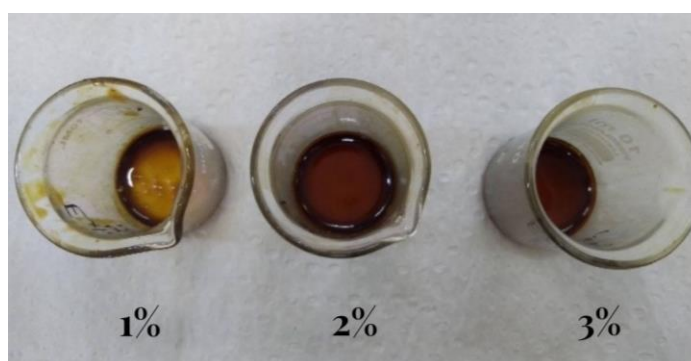


Figura 11- Teste de solubilização do extrato

5.2 Desenvolvimento do delineamento experimental da formulação do hidrogel com extrato

Para o delineamento experimental foi utilizado o software *Minitab Statistics 19*[®] modelo 2ⁿ na qual foram inseridos os valores das variantes utilizadas no experimento (polaxamer e DMSO) e após a inserção destes dados o software coloca a ordem de execução das formulações. Como na tabela 2.

Matriz	Polaxamer	DMSO	Água
1	18%	4%	78%
2	18%	2%	80%
3	18%	3%	79%
4	20%	4%	76%
5	20%	2%	78%
6	20%	3%	75%
7	22%	4%	74%
8	22%	2%	76%
9	22%	3%	75%

Tabela 2- Delineamento experimental

5.3 Caracterização do hidrogel

5.3.1 Avaliação do tamanho da partícula e índice de polidispersão

Para a avaliação do tamanho das partículas e o índice de polidispersão, foram realizadas duas leituras, uma após 24h da formulação ser produzida e outra após 7 dias. Neste trabalho consideraremos os resultados de 24h para definirmos qual a melhor formulação de acordo com o delineamento experimental com a utilização do software *Minitab Statistics 19*[®].

Leitura 24H		
Matriz	IDP	Tamanho (nm)
1	0,315+/-0,006	102,9+/-25,62
2	0,355 +/- 0,035	98,06 +/- 32,93
3	0,453 +/- 0,223	48,32 +/-9,305
4	0,277+/-0,006	53,08+/-13,32
5	0,419 +/- 0,018	279,5 +/- 14,37
6	0,318+/-0,095	29,30+/-5,210
7	0,760+/-0,029	773,01+/-58,44
8	0,677 +/- 0,062	30,67 +/- 5,367
9	0,364+/-0,144	51,96+/-36,66

Tabela 3- Leituras Tamanho de partícula e PDI formulações com extrato

O índice de polidispersão que é a variação do tamanho das partículas, varia entre 0 e 1 sendo os valores mais próximos de zero sistemas que possuem baixo índice e polidispersão e próximos de um sistemas com alto índice de polidispersão. Em resultados que apresentam índices abaixo de 0,3 pode-se considerar como baixa polidispersão nota-se na tabela 3 que somente as formulações 7 e 8 apresentaram índices muito superiores a 0,3. O que conseqüentemente pode gerar instabilidade na formulação futuramente devido a agregação destas partículas devido aos seus diferentes tamanhos (NEMEN; LEMOS-SENNÁ, 2011).

Além disso com o uso do software também foi realizado a elaboração de um gráfico de superfície presente na figura 12 para uma melhor análise comportamental da formulação.

Gráfico de Superfície de PDI versus DMSO; Poloxamer

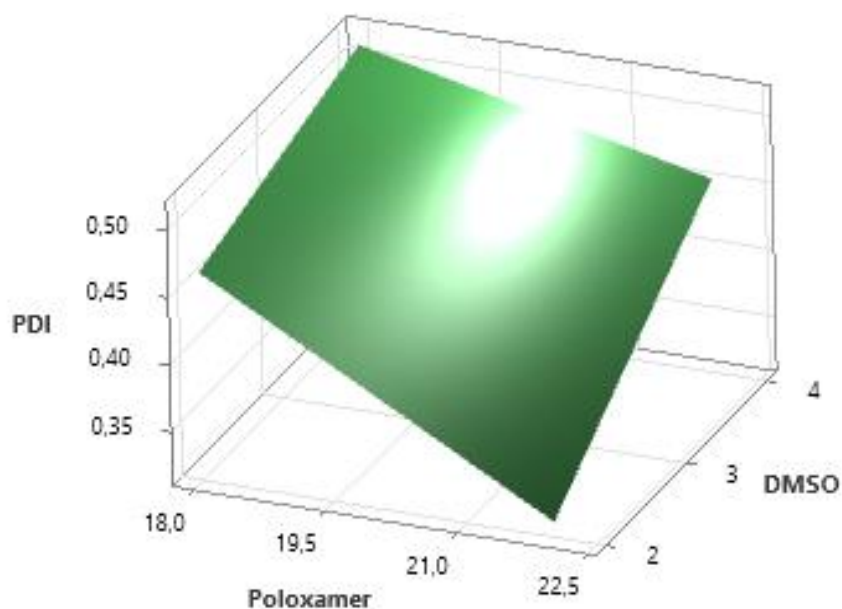


Figura 12- Gráfico de superfície PDI x DMSO x Poloxamer

Como pode ser observado no gráfico representado na figura 12, nota-se que quanto menor a concentração de poloxamer e maior a concentração do DMSO obtêm-se um valor maior de PDI, sendo os melhores níveis considerados os abaixo de 0,3. Já em situações em que a concentração do Poloxamer é maior, mas a concentração do DMSO presente na formulação é menor, é possível observar menores valores de PDI interpretando desta forma que formulações que apresentam a faixa entre 20% e 22% de Poloxamer e 2% a 3% de DMSO apresentem melhores valores de PDI.

Gráfico de Superfície de Tamanho versus DMSO; Poloxamer

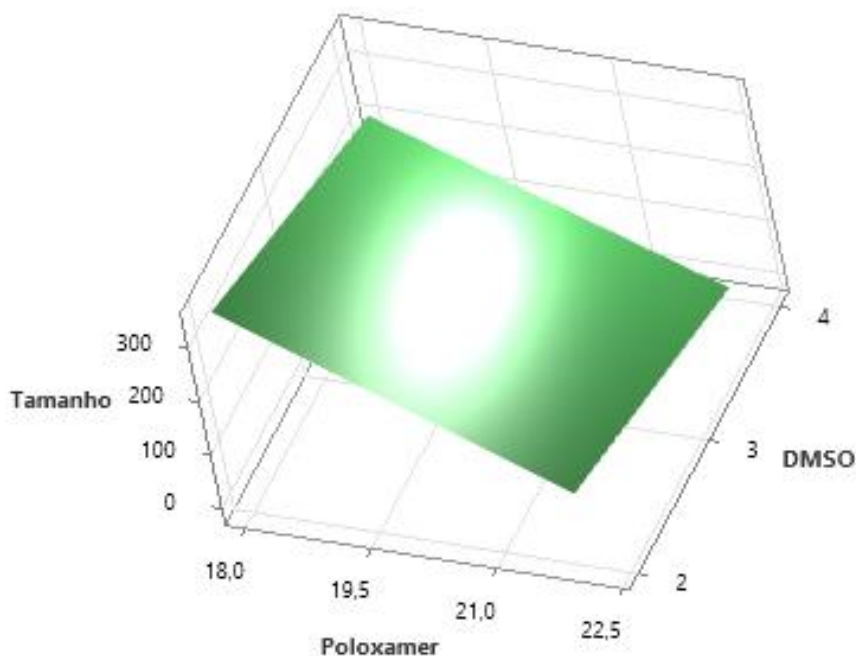


Figura 13- Gráfico superfície Tamanho x DMSO x Poloxamer

Em relação ao tamanho das partículas como pode ser observado na gráfico representado na figura 12, nota-se o mesmo comportamento em relação ao PDI em que quanto menor a concentração do DMSO e maior a concentração do Poloxamer é possível observar um menor tamanho de partículas, este resultado possibilita uma maior estabilidade da formulação, pois quanto menor o tamanho das partículas associado com um PDI abaixo de 0,3 indica-se que esta formulação pode apresentar uma maior estabilidade em relação as outras que não possuem este resultado.

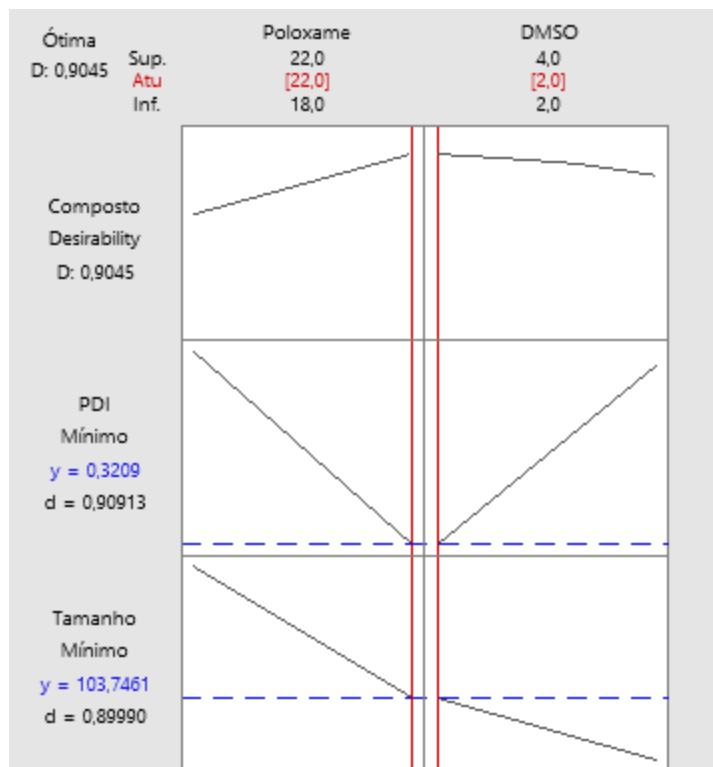


Figura 14- Gráfico de otimização do Delineamento experimental

Como pode ser observado no gráfico de otimização representado na figura 13, do delineamento experimental gerado por meio do software utilizado para a realização do delineamento a melhor concentração de DMSO e Poloxamer que apresenta maior estabilidade é de 22% de Poloxamer e 2% de DMSO, mas para a realização do estudo foi escolhida a formulação com as concentrações 20% de Poloxamer e 2% de DMSO que apesar de não ter sido determinada pelo software como a formulação mais estável nota-se que de acordo com os gráficos de superfície ela ainda apresenta uma alta estabilidade por se encontrar dentro dos parâmetros estabelecidos para que a formulação seja considerada estável. A decisão foi tomada devido o processo de gelificação que na formulação com a concentração de 22% poloxamer e 2% DMSO já se apresentava em forma altamente estruturada mesmo dentro da embalagem e como o intuito e que a gelificação ocorra no momento da aplicação do produto na pele a formulação que melhor apresentou esta característica e se adequava aos parâmetros de estabilidade foi a com 20% poloxamer e 2% DMSO.

5.3.2 Avaliação teste centrifugação do hidrogel com extrato etanólico bruto de *Erythrina mulungu*

Para avaliação do teste de centrifugação após 3000 rpm durante o período de 30 minutos, foi avaliado se houve: separação de fases, oxidação ou mudança de coloração que ao apresentar estes sinais significa presença de instabilidade (BRASIL, 2004).

O teste foi realizado em quadruplicata e nenhuma das amostras apresentou nenhum sinal de instabilidade como representado nas imagens (14 e 15) abaixo. Indicando assim que a formulação não apresenta instabilidade inicial.



Figura 15- Eppendorf com hidrogel após centrifugação



Figura 16- Amostras do hidrogel após centrifugação

5.3.3 Avaliação teste gelo - degelo do hidrogel com extrato etanólico bruto de Erythrina mulungu

Após o período de 3 ciclos, sendo composto por um período de 7 dias na geladeira e 7 dias na estufa. E a cada encerramento de cada um dos ciclos era avaliado se as amostras separavam ou não de fase e de acordo com a aparência da amostra ela era classificada como:

- I: sem separação de fases;
- II: leve separação de fases;
- III: notável separação de fases;
- IV: produto com menos que 50% de separação de fases;
- V: produto com mais de 50% de separação de fases (OTHMER, 1979).

As amostras foram classificadas como I, pois não houve separação de fases como pode ser observado nas imagem 16.

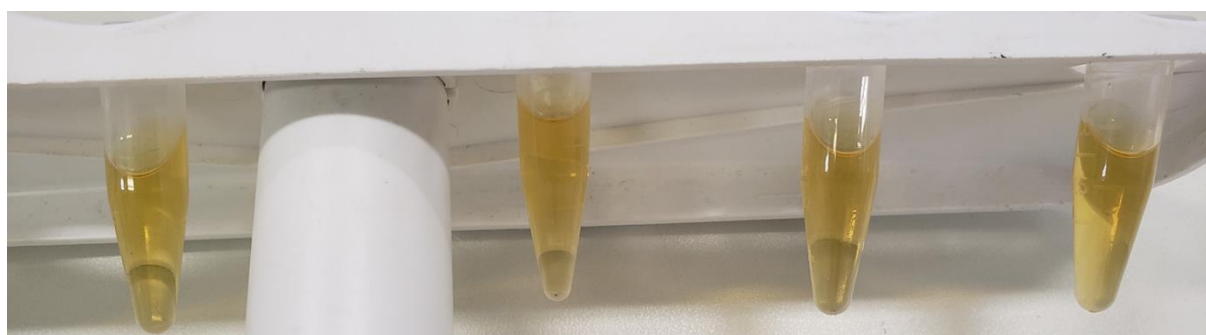


Figura 17- Amostras hidrogel após gelo-degelo

5.4 Avaliação da atividade antioxidante do hidrogel com extrato etanólico bruto de *Erythrina mulungu*

Para a avaliação da atividade antioxidante foi feito o teste em diferentes concentrações e em triplicata. Após a leitura no leitor de microplacas foram obtidos os valores de absorbância da formulação e realizada a média destes valores, além disso também foi realizada a média com os valores obtidos do branco e DPPH que são usadas como forma de controle para a realização do cálculo de inibição e porcentagem.

Para a realização do cálculo do CE50 foi utilizado o software excel em que estabeleceu-se a fórmula para que o valor de porcentagem e a porcentagem de inibição fossem obtidos. Sendo que o valor de porcentagem mede a concentração utilizada para inibir o DPPH e a porcentagem de inibição, calcula a capacidade de inibição do DPPH promovida por aquela concentração.

Desta forma, aqueles valores de concentração que apresentarem porcentagem acima de 50% de inibição, significa que a formulação conseguiu inibir a oxidação do DPPH em no mínimo 50% com a concentração da fórmula utilizada no teste (Savatović et al., 2012).

Como pode-se observar na tabela 4 nas concentrações 2500 µg/mL e 1250 µg/mL tiveram valor acima de 50% no CE50 demonstrando assim um grande potencial antioxidante nas concentrações utilizadas.

Tabela valores CE50								
[] µg/mL	2500,0	1250,0	625,0	312,5	156,3	78,0	125,0	39,1
média abs	0,1643	0,1560	0,1770	0,2117	0,2503	0,2843	0,3070	0,3087
%	48,5236	46,0630	52,2638	62,5000	73,9173	83,9567	90,6496	91,1417
% inibição	51,4764	53,9370	47,7362	37,5000	26,0827	16,0433	9,3504	8,8583

Tabela 4- Valores EC50 teste antioxidante

5.5 Avaliação do potencial de hidratação do hidrogel com extrato etanólico bruto de *Erythrina mulungu*

Para a realização da avaliação do potencial de hidratação foram feitas as análises do hidrogel com extrato e da formulação base. As pesagens eram realizadas a cada 10 minutos e ao final foi calculada a porcentagem de perda de água da formulação. Neste teste foi avaliada a hidratação por oclusão que como pode ser observado na imagem do gráfico da figura 18, a perda de água entre ambas as formulações testadas foram próximas. Portanto, não houve diferença entre a formulação base e a formulação com o extrato no teste de potencial de hidratação.

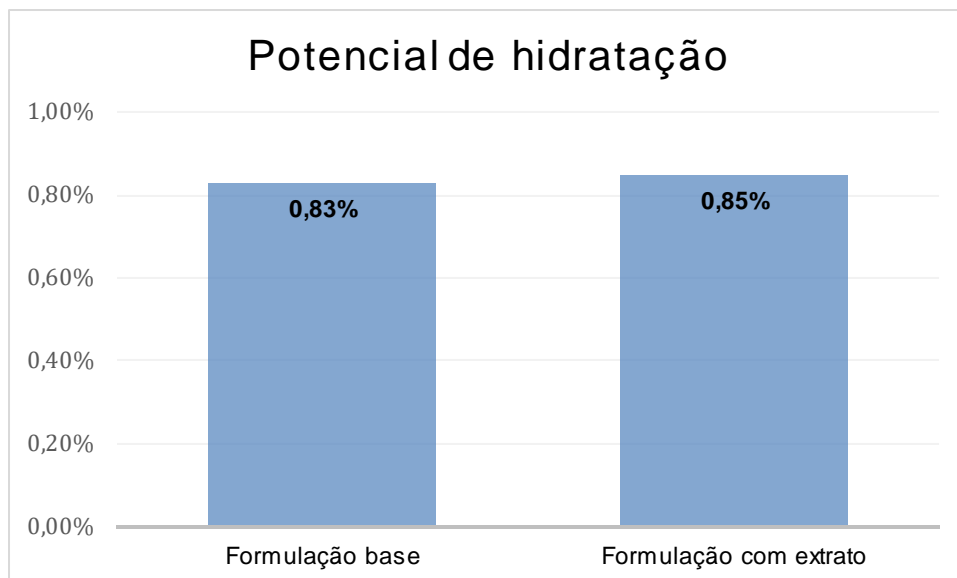


Figura 18- Gráfico Potencial de hidratação formulação base vs formulação com extrato

5.6 Avaliação do comportamento reológico do hidrogel com extrato etanólico bruto da *Erythrina mulungu*

Após a análise do comportamento reológico da formulação, foi realizado um gráfico com os dados obtidos como pode ser observado na figura 19. Sabendo-se que o fluido newtoniano de acordo com a lei de newton da viscosidade é aquele que apresenta o comportamento uma relação linear entre tensão de cisalhamento e viscosidade é possível interpretar através do gráfico que a formulação realizada no trabalho apresenta como característica reológica fluido newtoniano na qual é possível observar que a tensão de cisalhamento (Shear stress) é diretamente proporcional a taxa de deformação, ou seja, a medida que aumenta a taxa de cisalhamento aumenta-se a deformação indicando que a medida que aumenta-se o estresse realizado sob a formulação diminui-se a viscosidade (AZEVEDO,1998).

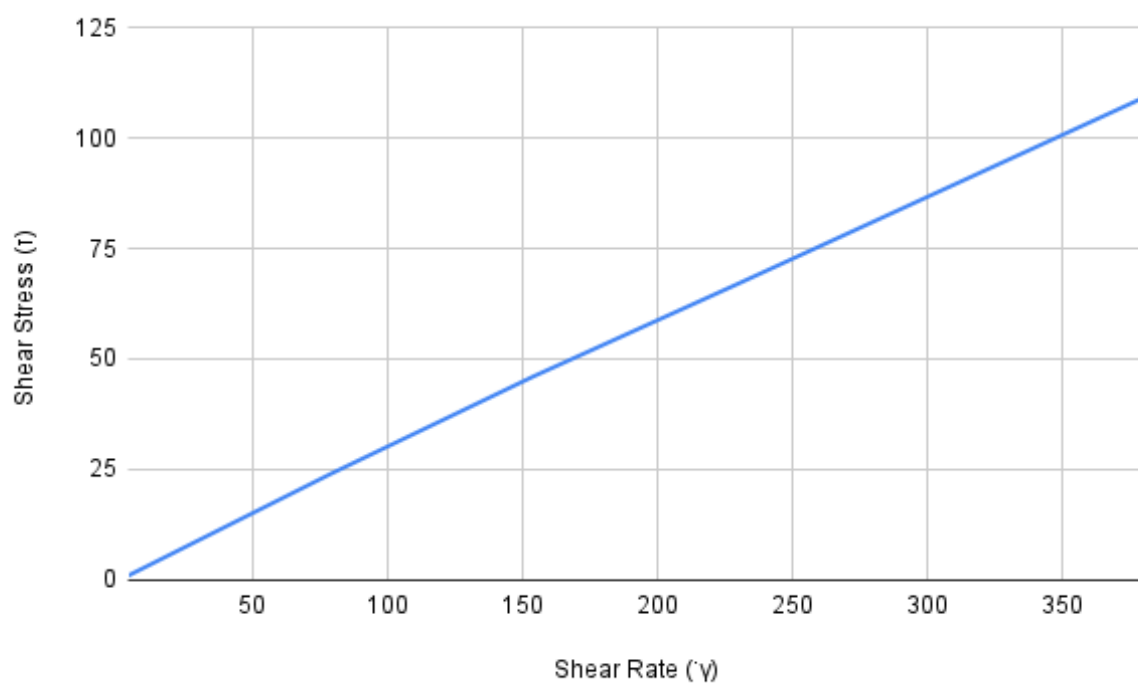


Figura 19- Gráfico reologia formulação com extrato

6. CONCLUSÃO

Para o desenvolvimento da formulação e cumprimento dos objetivos, diversas etapas da pesquisa tiveram que ser executadas. E desta forma, podemos concluir que ao realizar o estudo da solubilidade do extrato etanólico bruto, a concentração de 2% do solvente DMSO foi capaz de promover a solubilização do extrato de forma efetiva. E que por meio dos princípios básicos da metodologia QBD utilizando o software Minitab Statistics® realizou-se todo o delineamento experimental planejando todas as concentrações a serem testadas como também a escolha da melhor concentração a ser utilizada, sendo ela: 2% DMSO e 20% Polaxamer, com êxito.

Além disso, através dos testes de caracterização do hidrogel pode-se obter os valores para a escolha da melhor formulação e também foi possível comprovar a estabilidade da fórmula bem como o tipo de fluido que ela pode ser caracterizada.

Através dos testes de atividade antioxidante conclui-se em que nas concentrações 2500 µg/mL e 1250 µg/mL foi observado o CE50 acima de 50%, sendo este um bom resultado. Já na análise de potencial de hidratação, na comparação entre formulação base e com extrato, não houve diferença no potencial de hidratação entre ambas.

Desta forma, pode-se inferir que por meio dos objetivos estabelecidos foi possível realizar a elaboração do hidrogel contendo extrato etanólico de *E.mulungu.*, que por meio dos estudos apresentou resultados satisfatórios na sua caracterização e atividade antioxidante. Assim, pode-se considerar que esta formulação tem potencial para que, com estudos futuros, seja inserida no mercado de cosméticos.

7. PERSPECTICAS FUTURAS

Devido o tempo e a falta de equipamentos e até mesmo tempo seria interessante em que futuramente fossem realizados testes como de corneometria para a avaliação do potencial de hidratação da fórmula na pele ao invés do modelo utilizado no trabalho trazendo uma maior precisão deste dado. Outro teste interessante seria a rampa de temperatura no reômetro em que seria possível avaliar a mudança de viscosidade da formulação quando ocorre o aumento da temperatura.

8. REFERÊNCIAS

Almeida, H., Amaral, M.H., Lobão, P., Sousa Lobo, J.M., 2013a. Applications of poloxamers in ophthalmic pharmaceutical formulations: an overview. *Expert Opin. Drug Deliv.* 10 (8), 1–15.

AZEVEDO NETO, J.M. Manual de hidráulica. 8ª Edição. Edgard Blücher, 1998.

BARATA, E. A. F. A cosmetologia princípios básicos. São Paulo: Tecnopress, 1995.

BARBOSA, Fernanda de Souza. MODELO DE IMPEDÂNCIA DE ORDEM FRACIONAL PARA A RESPOSTA INFLAMATÓRIA CUTÂNEA. 2011. 119 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Biomédica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

BARIL et al. NANOTECNOLOGIA APLICADA AOS COSMÉTICOS. *Visão Acadêmica*, Curitiba, v. 13, n. 1, p.45-55, mar. 2012.

BARONI, Adone; BUOMMINO, Elisabetta; GREGORIO, Vincenza de; RUOCCO, Eleonora; RUOCCO, Vincenzo; WOLF, Ronni. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics In Dermatology*, [s.l.], v. 30, n. 3, p.257-262, maio 2012. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.08.007>.

BARROS, Rubens Pessoa de; SILVA, Claudio Galdino da; NEVES, Jhonatan David Santos das. O Mulungu (*Erythrina velutina* Willd) como elemento de manifestação etnocultural na região da zona rural do município de Arapiraca-AL, Nordeste do Brasil. *Revista Ambientale-uneal*, Alto Cruzeiro Arapiraca, v. 2, n. 3, p.39-58, 2013..

BASF. Kolliphor® P 407 Geismar. Mar. 2020. Disponível em: <https://pharma.basf.com/products/kolliphor-p-407-geismar>. Acesso em: 5 fev. 2022.

BASF. BASF apresenta soluções para formulação de medicamentos na FCE Pharma. 22 maio 2019. Disponível em: <https://www.basf.com/br/pt/media/news-releases/2019/05/basf-apresenta-solucoes-para-formulacao-de-medicamentos-na-fce-p.html>.

BERNARDO, Ana Flávia Cunha; SANTOS, Kamila dos; SILVA, Débora Parreiras da. PELE: ALTERAÇÕES ANATÔMICAS E FISIOLÓGICAS DO NASCIMENTO À MATURIDADE. *Saúde em Foco*, São Paulo, v. 11, n. 1, p. 1221-1233, 2019. Anual..

BEZERRA, Mariana Palmeira; RODRIGUES, Leticia Norma Carpentieri. Quality by Design (QbD) as a tool for optimization of pharmaceutical processes. *Infarma ciências farmacêuticas*, Brasília, ed. 29, ano 2017, p. 5-12, 3 mar. 2017. Mensal.

BOHJANEN, Kimberly. Estrutura e funções da pele. *Dermatologia Clínica*. Seção I Bases para diagnóstico e tratamento, 2017.

BONA, A.p de; BATITUCCI, M.c.p; ANDRADE, M.a.; RIVA, J.a.r.; PERDIGÃO, T.I. Estudo fitoquímico e análise mutagênica das folhas e inflorescências de *Erythrina mulungu* (Mart. ex Benth.) através do teste de micronúcleo em roedores. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, [s.l.], v. 14, n. 2, p. 344-351, 2012. FapUNIFESP (SciELO).

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Gerencia Geral de Cosméticos. Guia de guia de estabilidade de produtos cosméticos. Brasília. Brasília, DF, 2004

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia brasileira. v. 1, 6. ed., Brasília, 2019.

BRUSCHI, Marcos L. et al. Nanostructured therapeutic systems with bioadhesive and thermoresponsive properties. In: BRUSCHI, Marcos L. et al. Nanostructures for Novel Therapy. [S. l.]: Elsevier, 2017. p. 313-342. ISBN 9780323461429.

CAMARGO, Maria Thereza Lemos de Arruda. Contribuição ao estudo etnobotânico de plantas do gênero *Erythrina* usada em rituais de religiões afro-brasileiras. Revista do Instituto de Estudos Brasileiros, São Paulo, p.179-189, 1997.

CAMARGO, Maria Thereza Lemos de Arruda. Contribuição ao estudo etnobotânico de plantas do gênero *Erythrina* usada em rituais de religiões afro-brasileiras. Revista do Instituto de Estudos Brasileiros, São Paulo, p.179-189, 1997.

CESTARI, Silmara. Noções de anatomia e histologia da pele. In: CESTARI, Silmara. Dermatologia Pediátrica – Diagnóstico e Tratamento. X: Editora dos Editores, 2018. Cap. 2. p. 9-16.

FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. Revista da associação médica brasileira, v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997.

FIRMO, Wellyson da Cunha Araújo et al. CONTEXTO HISTÓRICO, USO POPULAR E CONCEPÇÃO CIENTÍFICA SOBRE PLANTAS MEDICINAIS. Caderno de Pesquisa, Maranhão, v. 18, n. 0, p.90-95, dez. 2011.

Food and Drug Administration; FDA.GOV. Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms.

GUARIM NETO, Germano. O SABER TRADICIONAL PANTANEIRO: AS PLANTAS MEDICINAIS E A EDUCAÇÃO AMBIENTA. Revista Eletrônica do Mestrado em Educação Ambiental, Rio Grande, v. 17, p.71-89, jul. 2006.

HENRIQUE, ADRIANA DA SILVA; LOPES, GISELY CRISTINY. BIODIVERSIDADE E A INDÚSTRIA DE COSMÉTICOS: O USO DOS FLAVONOIDES CONTRA O ENVELHECIMENTO CUTÂNEO. Uningá Review Journal, [S.l.], v. 29, n. 2, fev. 2017. ISSN 2178-2571

HIRATA, L. L., SATO, M. E. O., & SANTOS, C. A. d. M. (2004). Radicais livres e o envelhecimento cutâneo. Acta Farm. Bonaerense, 23, 418–424.

ICH.ORG. PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT Q8 (R2) Acesso em: 29 jan 2022

JASKI, Michele; LOTÉRIO, Naiara; SILVA, D. A ação de alguns antioxidantes no processo de envelhecimento cutâneo. Curso de Cosmetologia e Estética da Universidade do Vale do Itajaí–UNIVALI. Balneário Camboriú, 2014.

KABANOV, Alexander V.; BATRAKOVA, Elena V.; ALAKHOV, Valery Yu. Pluronic® block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. Journal of Controlled Release, v. 82, n. 2-3, p. 189-212, ago. 2002.

KATHE, K.; KATHPALIA, H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Índia, v. 12, n. 6, p. 487-497, nov. 2017.

MALVERN. Espalhamento de luz dinâmico DLS. Disponível em: <https://www.malvernpanalytical.com/br/products/technology/light-scattering/dynamic-light-scattering>. Acesso em: 18 fev. 2022.

MIYAZAKI, SHOZO *et al.* Pluronic F-127 gels as a vehicle for topical administration of anticancer agents. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*, v. 32, n. 10, p. 4205-4208, 1984. Disponível em: <https://doi.org/10.1248/cpb.32.4205>. Acesso em: 18 fev. 2022.

Momesso, Roberta GRAP, et al. "Biocompatibilidade in vitro de matrizes e dispositivos de hidrogel para uso em cosmetica." (2014).

MULUNGU (ERYTHRINA VELUTINA). Colombo: Embrapa, 2008.

NEMEN, Daiane; LEMOS-SENNA, Elenara. Preparação e caracterização de suspensões coloidais de nanocarreadores lipídicos contendo resveratrol destinados à administração cutânea. *Química Nova*, v. 34, n. 3, p. 408-413, 2011.

OTHMER, K. Emulsions: encyclopedia of chemical technology. 3. ed. New York: Marcel Dekker, v. 8, p. 926-929, 1979

Pallagi, E., Ambrus, R., Szabó-Révész, P., & Csóka, I. (2015). Adaptation of the quality by design concept in early pharmaceutical development of an intranasal nanosized formulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 491(1-2), 384–392.

PALUMBO, Carla Fernanda Gomes et al. Erythrina mulungu Mart. ex Benth e Erythrina velutina Willd. – Aspectos farmacológicos e perspectiva antropológica de plantas brasileiras. *Arte Médica Ampliada*, Belo Horizonte, v. 36, n. 4, p.152-161, 2016.

PATEL, Gayatri C.; JOSHI, Sachin A. Targeting aspects of hydrogels in drug delivery. *Biomedical Applications Of Nanoparticles*, p.195-231, 2019. Elsevier

Patel, G. C., & Joshi, S. A. (2019). Targeting aspects of hydrogels in drug delivery. In *Biomedical Applications of Nanoparticles* (pp. 195–231). Elsevier.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R.M.R. Tecnologia farmacêutica. 5.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995.

RICCILEONARDI, Gisalaine. Cosmetologia Aplicada. São Paulo: Livraria e Editora Medfarma, 2005. 224 p.

Sánchez-Moreno, C.; Larrauri, J. A.; Saura-Calixto, F.; *J. Sci. Food Agric.* 1998, 76, 270; Sánchez-Moreno, C.; Larrauri, J. A.; *Food Sci. Technol. Int.* 1998, 4, 391.

SAVATOVIĆ, S. M.; CETKOVIC, G. S.; CANADANOVIC-BRUNET, J. M.; DJILAS, S. M. Kinetic behaviour of the DPPH radical-scavenging activity of tomato waste extracts. *Journal of the Serbian Chemical Society*, v. 77, n. 10, p. 1381-1389, 2012.

SCHLEIER, Rodolfo et al. Erythrina mulungu – descrição botânica e indicações clínicas a partir da antroposofia. *Arte Médica Ampliada*, Belo Horizonte, v. 36, n. 4, p.162-167, dez. 2016.

SCHNEIDER, Cláudia Dornelles; OLIVEIRA, Alvaro Reischak de. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, v. 10, p. 308-313, 2004.

Scotti, L., Scotti, M. T., Cardoso, C., Pauletti, P., Castro-Gamboa, I., Bolzani, V. d. S., Velasco, M. V. R., Menezes, C. M. d. S., & Ferreira, E. I. (2007). Modelagem molecular aplicada ao desenvolvimento de moléculas com atividade antioxidante visando ao uso cosmético. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43(2).

SOARES, S. E. (2002). Ácidos fenólicos como antioxidantes. *Revista de Nutrição*, 15(1), 71–81.

TASSINARY, João *et al.* Raciocínio Clínico Aplicado À Estética Facial. X: Estética Experts, 2019. 327 p.

TRAN, Thanh Huyen *et al.* Quercetin-Containing Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System for Improving Oral Bioavailability. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 103, n. 3, p. 840-852, mar. 2014.

VELASCO, M. V. R. Pele e mucosa. In: ZANINI, A. C.; OGA, S. (Org). *Farmacologia Aplicada*. São Paulo: Atheneu, 2001.

WANCZINSKI, BRUNA JULIANA; BARROS, CLAUDIA APARECIDA DIONISIO ROCHA; FERRACIOLI, DENIZE DE LOURDES. Hidratação do tegumento cutâneo. *Uningá Journal*, [S.l.], v. 12, n. 1, jun. 2007. ISSN 2318-0579.

Yasin, H., & Yousaf, Z. (2019). Synthesis of hydrogels and their emerging role in pharmaceuticals. *Biomedical Applications of Nanoparticles*, 163–194.

Yu, L. X., Amidon, G., Khan, M. A., Hoag, S. W., Polli, J., Raju, G. K., & Woodcock, J. (2014). Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *The AAPS Journal*, 16(4), 771–783.