



## Desenvolvimento tecnológico e avaliação de estabilidade de gel dermatológico a partir do óleo essencial de gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe)

Technological development and stability evaluation of dermatological gel from ginger essential oil (*Zingiber officinale* Roscoe)

Recebido em 02/02/2012

Aceito em 13/11/2012

Marciana Socorro Ferreira Cordeiro<sup>1\*</sup>, Jéssica Kaline Barbosa Costa<sup>2</sup>, Cristiane Gomes Lima<sup>2</sup>, José Durval Costa Campelo Júnior<sup>3</sup> & Arquimedes Fernandes Monteiro de Melo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de farmácia da Faculdade ASCES, Caruaru-PE, Brasil

<sup>2</sup> Farmacêutica graduada pela Faculdade ASCES, Caruaru-PE, Brasil

<sup>3</sup> Farmacêutico graduado pela Universidade Federal de Pernambuco-UFPE, Brasil

<sup>4</sup> Docente da Faculdade ASCES, Caruaru-PE, Brasil

### RESUMO

A espécie vegetal *Zingiber officinale* Roscoe, família Zingiberaceae, é uma planta medicinal milenar com elevada atividade anti-inflamatória e mínimos efeitos adversos. Este estudo buscou o desenvolvimento tecnológico e avaliação da estabilidade do gel dermatológico obtido a partir do óleo essencial de gengibre. Para este gel utilizou-se os polímeros Natrosol® e Carbopol 940® a fim de identificar a melhor formulação possível, verificada através de testes preliminares e acelerados de estabilidade em um período de 12 e 90 dias respectivamente. Os estudos iniciaram com realização de testes de centrifugação e estresse térmico, submetido posteriormente ao ciclo gela-degela em 6 ciclos de altas e baixas temperaturas (Teste Preliminar), e 90 dias expostos nas seguintes condições: freezer, estufa, incidência de luz solar e ao abrigo de luz (Teste Acelerado). Os dados obtidos foram utilizados para avaliação das características organolépticas e físico-químicas. Os resultados mostram que o gel manipulado com Carbopol 940® foi a fórmula mais estável.

**Palavras-chave:** Controle de qualidade, Polímeros, Zingiberaceae

### ABSTRACT

The vegetal species *Zingiber officinale* Roscoe from Zingiberaceae family is a millenary medicinal plant with high anti-inflammatory activity and minimal adverse effects. This study aimed the technology development and evaluate the stability of the dermatologic gel obtained from the essential oil of ginger. For this gel, were used Natrosol® and Carbopol 940® polymers in order to identify the best possible formulation they were verified through preliminary and accelerated tests of stability in a period of 12 and 90 days respectively. The studies began with centrifuge testing and thermal stress, subsequently subjected to the freeze-thaw cycle, in 6 high and low temperatures cycles (Preliminary Test), and 90 days exposed under the following conditions: freezer, stove, direct sunlight and protected from light (Accelerated Test). The data obtained were used to evaluate the organoleptic and physico-chemical properties. The results show that the gel handled with Carbopol 940® was the most stable formulation.

**Keywords:** Quality Control, Polymers, Zingiberaceae

### INTRODUÇÃO

Antes do descobrimento da América, o gengibre já era largamente utilizado pelos árabes, sendo difundido por toda a Ásia tropical, da China à Índia. Muitos autores atribuem a chegada do gengibre ao Brasil aos Holandeses, em função da permuta de plantas econômicas existentes entre os dois países. Corrêa (1926), apud Felipe (2004).

Descrito primeiramente pelo botânico inglês William Roscoe (1753-1813), pertence ao Reino: Plantae; Divisão: Magnoliophyta; Classe: Liliopsida; Ordem: Zingiberales; Família: Zingiberaceae; Gênero: *Zingiber*; Espécie: *Z. officinale*. Ávila *et al.* (1999) apud Felipe (2004).

O *Zingiber officinale* apresenta ativos representados

\* Contato: Marciana Socorro Ferreira Cordeiro, Rua Antônio Alexandre de O. Sambu n.38 Centro-Altinho-PE CEP- 55490-000, E-mail: marcianacordeiro@hotmail.com, meloufpe@yahoo.com.br

pelos constituintes voláteis (sesquiterpenos bisaboleno, zingibereno, zingibero, neral, geranial, geraniol, acetato de geranil, linalol, acetato de citronil,  $\alpha$ -terpineol, bornel,  $\alpha$ -curcumeno, (-) zingibereno, acetato de bornil,  $\beta$ -felandreno,  $\beta$ -bisaboleno,  $\beta$ -sesquifenandreno), presentes nos óleos essenciais e não voláteis principalmente gingeróis. Purselove (1972), apud Felipe (2004).

Muitas utilidades do gengibre são reveladas na literatura. Cada estudo revela uma ação, causando uma enorme popularidade tanto na culinária quanto como planta medicinal. Ajith *et al.* (2008). A atividade anti-inflamatória do gengibre é reconhecida há séculos, sendo utilizado contra ulcerações gastrointestinais; sabendo-se que é mais eficaz e possui menos efeitos colaterais que os anti-inflamatórios não esteroides (AINES). Charlier & Michux, (2003); M. *et al.*, (2003), APUD Ali *et al.* (2008).

Estudo realizado com investigação da atividade anti-inflamatória do gengibre em edemas na pele da pata de ratos mostra que esta ação ocorre devido inibição da produção de eicosanoides, mostrando assim sua propriedade anti-inflamatória. Penna *et al.* (2003). O processo inflamatório é uma mobilização complexa dos sistemas de defesas do organismo, com participação neural, vascular e hormonal que é desencadeada por estímulos químicos, físicos ou biológicos. Sendo ela dividida em aguda e crônica. A inflamação quando não controlada pode provocar disfunção orgânica e levar até a morte. Loddi (2008).

*Zingiber officinale* (gengibre), está presente em várias formulações anti-inflamatória e analgésica, nas mais variadas formas: extrato fluido, extrato glicólico e também seu óleo essencial com associação de várias plantas mostrando assim sua atividade. Carvalho (2005).

O trabalho objetivou o desenvolvimento da formulação tópica a partir do óleo essencial de *Zingiber officinale* Roscoe. Esta formulação trata de um gel dermatológico utilizando os polímeros Natrosol® e Carbopol 940®, avaliados quanto a sua estabilidade. De uma forma geral os óleos essenciais são misturas complexas com centenas de diferentes compostos químicos, os quais apresentam ação sinérgica ou complementar entre si, aumentando sua atividade. Simões *et al.* (2007).

Os géis são sistemas semissólidos que consistem em dispersões de pequenas ou grandes moléculas em veículo líquido que adquire consistência semelhante a geleias pela adição de um agente gelificante. Ansel *et al.* (2007). Além de vários benefícios observados na forma farmacêutica gel, a formulação apresenta menor grau de intoxicação com possibilidade de aplicação em diversos locais. Lopes *et al.* (2006).

Além da formulação dos géis utilizando os polímeros Natrosol® e Carbopol 940®, foi realizado estudo de estabilidade preliminar e acelerado, onde o estudo fornece informações que indicam grau de estabilidade relativa de um produto nas várias condições a que possa estar sujeito, viabilizando a melhor formulação.

## MATERIAL E MÉTODOS

### • Preparação das formulações

As formulações desenvolvidas abrangeram a elaboração de duas formulações: Gel Carbopol® e Natrosol®, totalizando 2000g de cada base. No gel hidrofílico

carbopol® foi utilizado os seguintes constituintes: Carbopol 940® (20g), Imidazolidinil uréia (0,2g), trietanolamina (q.s.) e água, com adição do óleo essencial de gengibre a 3%.

O gel Natrosol® foi preparado com Natrosol® (44g), solução de parabeno (6mL) e água destilada, também com a adição do óleo essencial a 3%. Após manipulação, ambos foram divididos em suas respectivas embalagens, todas bem identificadas e posteriormente expostas nas condições pré-estabelecidas. O óleo essencial adicionado ao produto manipulado é da empresa Ferquima, pertencente ao lote: 259, aparência líquido límpido, cor amarelo, isento de impurezas com origem da China conforme é descrito em laudo técnico.

### • Análise macroscópica das formulações

Após manipulação as amostras foram analisadas quanto às características organolépticas identificando qualquer instabilidade, alteração da cor ou separação de fases. Montagner (2004).

### • Teste preliminar de estabilidade

A estabilidade preliminar é um estudo de triagem para orientar na escolha da formulação, empregando-se condições extremas de temperatura com objetivo de acelerar possíveis reações. ANVISA (2010). As formulações desenvolvidas foram submetidas ao teste de estabilidade preliminar. Sendo realizado neste teste: centrifugação, estresse térmico e ciclo gela-desgela, todos realizados em triplicata. LIMA *et al.* (2008)

### Teste da centrifugação

Foram adicionados e pesados aproximadamente 10g das determinadas formulações (Natrosol® e Carbopol 940®), e em seguida levadas à centrífuga para realização do teste. Na centrifugação, a amostra de ambos os géis foram submetidas a ciclos de 1000, 2500 e 3500 rpm (rotações por minuto) durante 15 minutos em cada rotação à temperatura ambiente. Lima *et al.* (2008); Velasco *et al.* (2008).

### Estresse térmico

No estresse térmico, foram pesados aproximadamente 5g das formulações, onde foram submetidas a aquecimento em banho maria nas seguintes faixas 40, 50, 60, 70 e 80°C, mantendo-se por 30 minutos em cada temperatura. Depois de realizado ambos os testes, centrifugação e estresse térmico, os produtos foram submetidos ao ciclo gela-desgela. ANVISA (2010); Lima *et al.* (2008); Velasco *et al.* (2008).

### Ciclo gela-desgela

As amostras foram submetidas à permanência nas temperaturas padronizadas por período de 12 dias correspondente a 6 ciclos. Onde este se iniciou 24 horas após a manipulação dos géis. As temperaturas submetidas foram: Geladeira: T=5± 2°C e Estufa: T=37± 2°C, onde 24 horas em cada corresponde a um ciclo. ANVISA (2010); Lima *et al.* (2008).

### • Teste acelerado de estabilidade

Após formulação as amostras foram submetidas a

condições extremas de temperatura e luminosidade estabelecidas. A estabilidade acelerada teve duração de 90 dias, avaliadas nos tempos: zero, 24 horas, 7 dias, 15 dias, 30 dias e 90 dias. Esta estabilidade tem como objetivo prever a estabilidade do produto.

• **Condições do teste**

Os testes realizados foram todos em triplicata para cada amostra armazenada em seu respectivo local.

I- Estufa: T=37± 2°C

II- Geladeira: T=5± 2°C

III- Exposição direta à luz solar T=24± 2°C

IV- Ao abrigo da luz solar T=24± 2°C

• **Determinação do pH**

A determinação do pH foi realizada através da utilização do pHmetro de bancada digital marca QUIMIS modelo 0400AS, calibrado com as soluções determinadas pelo próprio equipamento. A verificação do pH, foi realizada em triplicata para cada amostra no seu respectivo tempo.

• **Determinação da densidade**

Para a determinação da densidade foi utilizado proveta e balança analítica, determinando-se a densidade aparente dos produtos formulados. ANVISA (2010).

• **Determinação da espalhabilidade**

O equipamento utilizado para determinação da espalhabilidade é constituído por: placa-molde circular de vidro com orifício central de 1,2 cm de diâmetro onde foi colocada sobre uma placa suporte de vidro posicionado sobre papel milimetrado. A amostra foi introduzida no orifício e nivelada com auxílio de espátula, a placa móvel foi retirada e sobre a amostra foi colocada uma placa de vidro de peso conhecido, após um minuto foi realizada a leitura dos diâmetros abrangidos pela amostra em posições opostas, com auxílio do papel milimetrado e depois calculado o diâmetro médio. Este procedimento foi repetido acrescentando-se as placas de vidro com pesos pré-determinados em intervalos de um minuto de uma placa para outra. Obtendo-se a espalhabilidade a partir da equação abaixo. Knorst (1991), apud Borghetti, *et al.* (2006).

$$Ei = d^2 \cdot \pi / 4$$

Onde:

Ei: Espalhabilidade da amostra para um determinado peso em milímetro quadrado (mm<sup>2</sup>); D: Diâmetro médio em milímetro (mm).

Esse teste de espalhabilidade é um teste que se baseia na resistência ao movimento forçado. Os resultados correspondem à relação entre a área de espalhamento com a força aplicada sobre o produto e o esforço limite, relação que corresponde ao fator de espalhabilidade.

**RESULTADOS E DISCUSSÃO**

As formulações foram analisadas de acordo com guia de estabilidade para cosméticos, correlacionando a forma galênica em análise com as condições a que as formulações foram expostas durante estudo.

Antes de iniciar o estudo de estabilidade preliminar os produtos foram submetidos ao teste de centrifugação, estresse térmico e análise das características organolépticas. Os produtos com as bases Natrosol® e Carbopol 940®, permaneceram estáveis, apresentando-se com aspecto normal, estando aptas para iniciar o teste preliminar.

Após estudos iniciais os produtos foram submetidos ao ciclo gela-desgela sendo analisados no tempo inicial e final do ciclo. Os resultados correspondente a pH e densidade, não apresentaram alterações significativas como podemos observar na tabela 1. Valores apresentados estão dentro dos padrões previstos.

Tabela 1. Determinação do pH e densidade, no início e término do ciclo gela-desgela

	Carbopol 940®		Natrosol®	
Início do ciclo	pH= 6,9	D=1,02g/mL	pH= 5,9	D=0,97g/mL
Final do ciclo	pH= 6,9	D=1,05g/mL	pH= 5,8	D=1,06g/mL

Com relação às características organolépticas da formulação Natrosol®, houve uma alteração observada na avaliação final. Alteração essa considerada modificada (M) conforme classificação do Guia de Estabilidade, descrita na tabela 2.

Tabela 2. Características organolépticas na estabilidade preliminar (ciclo gela-desgela).

Natrosol®		
Características organolépticas	Inicial	Final
Odor	P	P
Cor	P	P
Aspecto	P	M

M- Modificado/ IM=Intensamente modificado/ P=Padrão / (--) : excluído do estudo por apresentar instabilidade.

As características organolépticas observadas na formulação Carbopol 940®, não apresentaram qualquer instabilidade, mantendo-se estável até última análise; correspondente ao tempo final da estabilidade preliminar. O teste de espalhabilidade determina modificações na área de abrangência do produto, podendo facilitar ou dificultar aplicação do mesmo. Bugnotto et al. (2006). Nesta avaliação foi observado o comportamento de ambas as bases em análise. Conforme é mostrado nos gráficos 01 (Natrosol®) e 02 (Carbopol 940®), existem diferentes resultados, mesmo quando ambas as amostras são expostas as mesmas condições. No gráfico 01 houve um aumento bastante significativo da espalhabilidade; já no gráfico 02, da base Carbopol 940®, as alterações não foram significativas. Assim, as formulações são consideradas aptas para continuar no estudo; contudo, a formulação Natrosol® apresentou alterações que são consideradas significativas.

Ainda em relação às características organolépticas na estabilidade preliminar as formulações apresentaram-se aparentemente homogêneas, com coloração incolor fosca e odor forte característico do gengibre com aspecto normal em todo o período de estudo correspondente a estabilidade preliminar (ciclo gela-desgela). Os resultados obtidos foram satisfatórios mesmo com as alterações apresentadas na formulação Natrosol®, onde os demais valores mostram-se dentro dos padrões descritos na literatura.

Depois de realizada estabilidade preliminar, seguimos para a realização da estabilidade acelerada, correspondente a 90 dias. Com a análise dos mesmos itens da estabilidade preliminar, mas com amostras submetidas à permanência em temperaturas padronizadas em certo período de tempo de acordo com o guia de estabilidade da ANVISA (2004).

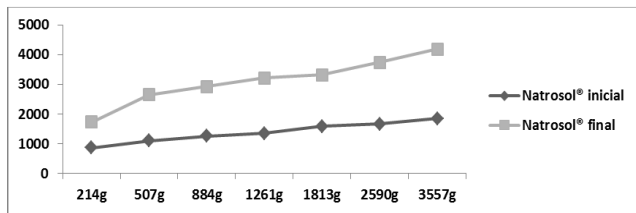


Gráfico 1. Espalhabilidade Natrosol® na estabilidade preliminar (ciclo gela-desgela)

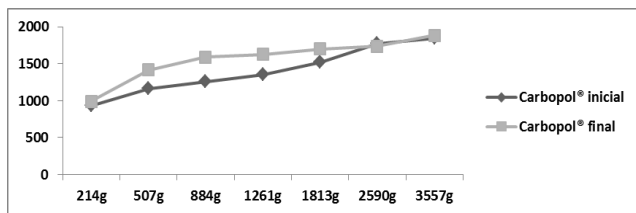


Gráfico 2. Espalhabilidade Carbopol 940® na estabilidade preliminar (ciclo gela-desgela)

Com relação às características organolépticas das amostras em suas respectivas temperaturas, as amostras correspondentes a  $T=37\pm 2^{\circ}\text{C}$  presentes na estufa foram as que apresentaram mudanças de modificado (M) a Intensamente modificado (IM), como mostra na tabela 3. As alterações da formulação Natrosol® iniciaram no tempo 30 com pequenas alterações na coloração, odor e aspecto. Sendo estas alterações intensificadas ao longo do estudo; levando a exclusão da formulação no tempo 90 por a mesma apresentar instabilidade. Com a formulação Carbopol 940® as modificações iniciaram na cor, nos tempos 30, 60 e 90 dias com alterações não significativas, onde tais alterações podem ser evitadas com adição de conservantes. Issac et al. (2008).

Quanto à densidade, os gráficos 03 e 04 apresentam os produtos em análise, nos respectivos locais de exposição em ambas às formulações. É observado que as amostras armazenadas de início apresentam um aumento e posteriormente uma pequena diminuição da densidade, com poucas alterações nos intervalos em análise. Desta forma, no parâmetro em análise, não há alterações significativas.

Tabela 3. Características organolépticas, das amostras submetidas à estufa na estabilidade acelerada.

	Zero Horas		24 hrs		7dias		15 dias		30 dias		60 dias		90 dias	
	C	N	C	N	C	N	C	N	C	N	C	N	C	N
<b>Odor</b>	P	P	P	P	P	P	P	M	P	M	P	IM	P	-
<b>Cor</b>	P	P	P	P	P	P	P	M	M	M	IM	M	M	-
<b>Aspecto</b>	P	P	P	P	P	P	P	M	P	M	IM	P	P	-

C =Carbopol 940®/ N=Natrosol®/ M- Modificado/ IM=Intensamente modificado/ P=Padrão / (-): excluído do estudo por apresentar instabilidade.

Na tabela 4 temos os valores do pH da formulação Carbopol 940® e Natrosol® nas diferentes temperaturas expostas. Os resultados obtidos estão entre 5,6 e 7,1 na formulação Carbopol 940®. Já na formulação Natrosol®, os valores estão entre 4,5 e 6,9. Ambas as formulações estão dentro dos padrões aceitáveis, não apresentando alterações significativas.

Tabela 4. pH da formulação Carbopol 940® e Natrosol®

	Estufa		Geladeira		Exposição direta à luz solar		Ao abrigo da luz solar	
	C	N	C	N	C	N	C	N
<b>Tempo zero</b>	6,9	5,9	6,9	5,9	6,9	5,9	6,9	5,3
<b>24 Horas</b>	6,9	5,8	6,9	5,8	6,9	5,8	6,9	5,8
<b>7 dias</b>	6,8	5,9	6,9	6,0	6,9	6,0	6,9	6,1
<b>15 dias</b>	5,7	6,9	6,7	5,9	6,8	5,9	6,6	5,9
<b>30 dias</b>	7,1	5,9	7,1	6,3	5,6	4,5	7,0	6,1
<b>60dias</b>	6,6	-	6,8	6,1	6,8	5,6	6,9	5,9
<b>90dias</b>	6,7	-	6,9	6,0	6,9	5,7	6,8	5,7

C =Carbopol 940®/ N=Natrosol®/ (-) = excluído do estudo por apresentar instabilidade.

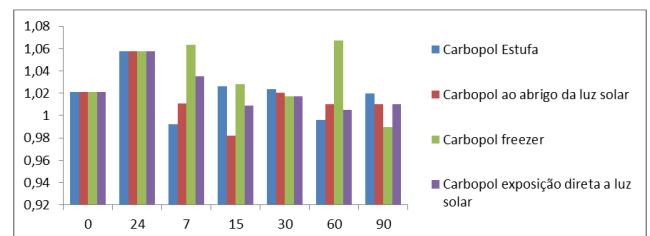


Gráfico 3. Variação da densidade da amostra Carbopol 940® submetida à estabilidade acelerada

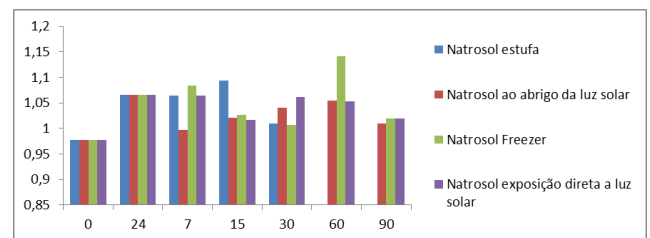


Gráfico 4. Variação da densidade da amostra Natrosol® submetida à estabilidade acelerada

Na estabilidade acelerada temos ambas as formulações Natrosol® e Carbopol 940® expostas às várias condições, de acordo com o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. ANVISA (2004). A espalhabilidade correspondente às amostras presentes na estufa, a  $T=37\pm 2^{\circ}\text{C}$ , estão representadas nos gráficos 05 e 06. Na formulação Carbopol 940®, não foi observada alterações significativas, onde os valores obtidos se mantiveram em uma mesma faixa como é representado no gráfico 05. Os valores representativos da formulação Natrosol® são observados no gráfico 06, onde ocorreu um aumento da espalhabilidade no tempo 30 dias, atingindo um valor de aproximadamente 20000mm<sup>2</sup>(milímetro quadrado). Este elevado valor observado na formulação Natrosol®, acarretou na exclusão da base em estudo, além da mesma apresentar alterações intensamente modificadas nas características organolépticas.

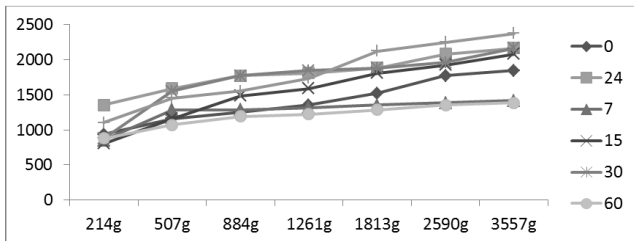


Gráfico 5. Espalhabilidade Carbopol 940®, da amostra submetida à estufa

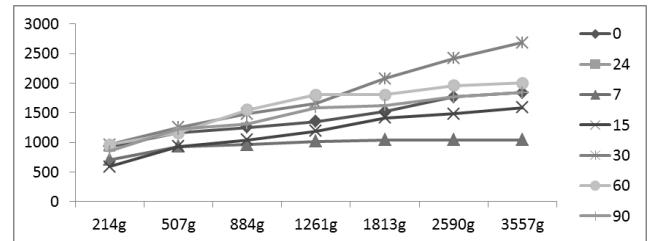


Gráfico 9. Espalhabilidade Carbopol 940®, da amostra exposta a radiação luminosa.

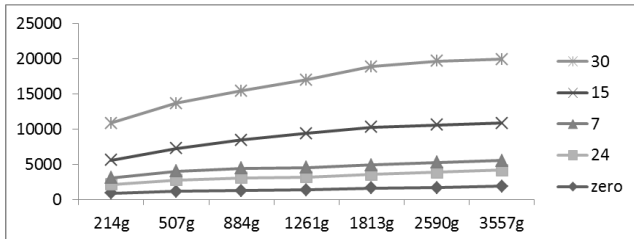


Gráfico 6. Espalhabilidade Natrosol®, da amostra submetida à estufa

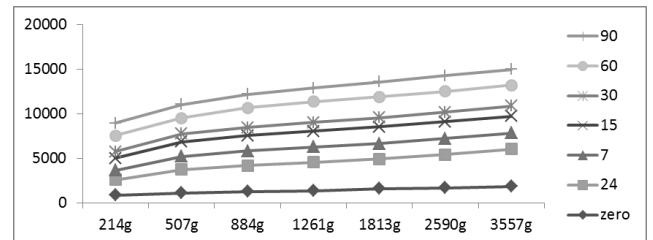


Gráfico 10. Espalhabilidade Natrosol®, da amostra exposta a radiação luminosa.

A espalhabilidade das amostras presentes na geladeira em temperaturas e período pré-determinados estão representados nos gráficos 07 e 08. A formulação Carbopol 940® teve espalhabilidade elevada no tempo 15 dias posteriormente este valor diminui voltando a margem dos demais tempos. Quanto aos valores da formulação Natrosol® presente na geladeira, apresentaram aumento da espalhabilidade ao longo do estudo.

A espalhabilidade correspondente às amostras ao abrigo da luz solar representadas nos gráficos 11 e 12 possui também espalhabilidade compatível com as demais, quando comparadas entre si.

Os resultados de espalhabilidade apresentados na formulação carbopol® mostram a manutenção da espalhabilidade sem proporcionar escorrimento do produto no momento da aplicação, frente às condições de armazenamento principalmente em temperaturas elevadas, indicando boa estabilidade física da formulação Carbopol 940® no período estudado. Quanto ao Natrosol®, observou-se um elevado aumento da espalhabilidade, acarretando instabilidade da formulação.

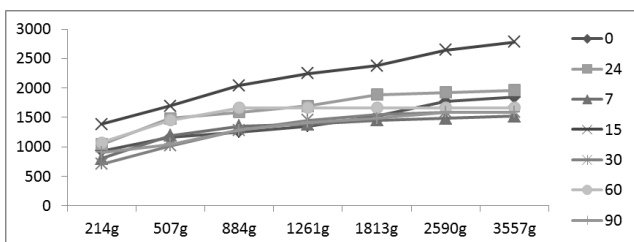


Gráfico 7. Espalhabilidade Carbopol 940®, da amostra submetida à geladeira

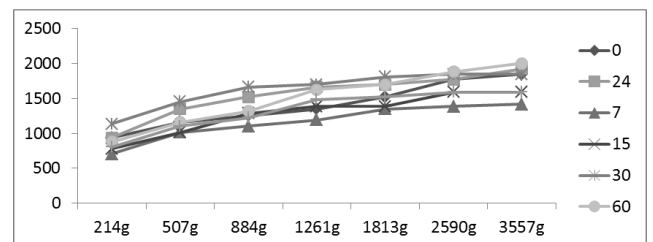


Gráfico 11. Espalhabilidade Carbopol 940®, da amostra ao abrigo da luz.

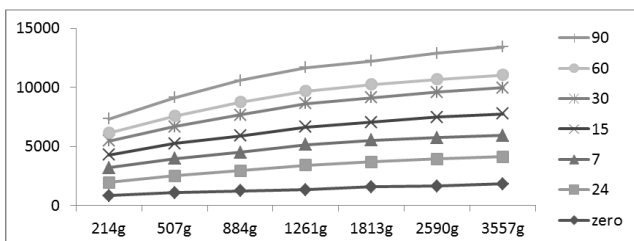


Gráfico 8. Espalhabilidade Natrosol®, da amostra submetida à geladeira

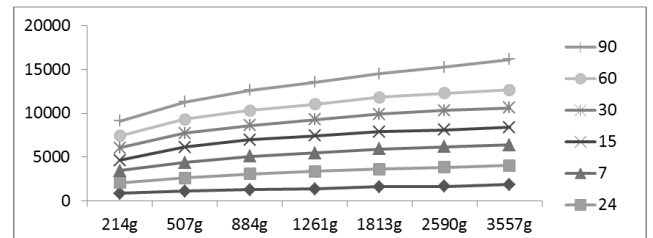


Gráfico 12. Espalhabilidade Natrosol®, da amostra ao abrigo da luz.

Nos gráficos 09 e 10 temos os valores da espalhabilidade das formulações expostas à radiação luminosa, onde a relação do comportamento do Carbopol 940® e Natrosol® são basicamente os mesmos. O Natrosol® proporciona um aumento da espalhabilidade ao longo do teste, sendo este aumento compatível com as demais análises já descritas quanto ao Natrosol® apresenta valores crescentes em uma faixa de espalhabilidade, se comparadas com as demais análises.

### CONCLUSÃO

Os géis das formulações (Natrosol® e Carbopol 940®), apresentaram alterações significativas na espalhabilidade,

consideradas aceitáveis, mantendo-se estáveis durante teste preliminar correspondente a 6 ciclos gela-desgela. Já no teste acelerado, o gel

Natrosol® apresentou instabilidade no tempo 60, e a formulação contendo Carbopol 940® manteve-se estável durante todos os testes, sendo esta considerada apta para o desenvolvimento deste gel. Contudo estudos complementares ainda são necessários em avaliações futuras, a fim de se obter informações mais detalhadas sobre a vida útil do produto acrescido do óleo essencial de gengibre.

#### **AGRADECIMENTOS**

Aos técnicos que contribuíram para realização deste trabalho, em especial ao orientador. A Faculdade ASCES pela concessão da bolsa INICIA.

#### **REFERÊNCIAS**

Ajith TA et al Protective effect of Zingiber officinale roscoe against anticancer drug doxorubicin-induced acute nephrotoxicity. *Food Chem Toxicol.* v.46, p.3178-3181, 2008.

Ali BH et al. Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (Zingiber officinale Roscoe): A review of recent research. *Food Chem Toxicol.* v.46, p.409-420, 2008.

Ansel HC et al. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos.* 8ª ed. São Paulo: Premier, 2007. 775p.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2004. Séries Temáticas: Cosméticos\_ Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, v. I. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 28 de julho de 2011.

Borghetti GS & Knorst MT Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. *Revista Brasileira de ciências farmacêuticas.* v.42, n.4, p.531-537, 2006.

Bugnotto C et al. Estudo de estabilidade de formulação tópica contendo própolis. *Disc Scientia. Série: Ciências da saúde, Santa Maria.* v.7, n.1, p.1-12, 2006.

Felipe CFB Estudo dos efeitos comportamentais, neuroquímicos e tóxicos do óleo essencial de Zingiber officinale Roscoe. 2004. 167p. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de medicina, Universidade federal do Ceará.

Issac VLB et al. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* v.29, n.1 p.81-96, 2008.

Lima GC et al. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões O/A contendo óleo de babaçu (*Orbignya olrifera*). *Rev. Bras. Farm.* v.89, n.3, p.239-245, 2008.

Loddi AMVI. Avaliação pré-clínica do potencial antiinflamatório e cicatrizante da malva sylvestris linn. em alterações bucais. 2008.122p. Dissertação (Mestrado)-Universidade Federal do Paraná.

Lopes ARA et al. Plantas e seus extratos administração e biodisponibilidade de fitoterápicos aplicados na pele. *Natureza on line.* v. 4, n.2, p.62-66, 2006.

Montagner D & Corrêia GM. Avaliação da estabilidade de cremes com uréia em diferentes pHs. *Rev. Bras. Farm.* v.85 (3): p.69-72, 2004.

Penna SC et al. Anti-inflammatory effect of the hydralcoholic extract of Zingiber officinale rhizomes on rat paw and skin edema. *Phytomedicine.* v.10, p.381-385, 2003.

Simões CMO & Spitzer V. Óleos Voláteis. In SIMÕES CMO, SCHENKEL EP, GOSMANN G, MELO JCP, MENTZ LAA & PETROVICK, PR. *Farmacognosia: da planta ao medicamento.* 6. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2007. Cap.18, p.467-487.

Velasco MVR et al. Desenvolvimento e teste preliminar da estabilidade de formulações cosméticas acrescidas do extrato comercial de *Trichilia catinguá* Adr. Juss (e) *Ptychopetalum olacoides* Benth. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* v.29, n.2, p.181-196, 2008.