



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
MESTRADO PROFISSIONAL EM BIOTECNOLOGIA  
EM SAÚDE HUMANA E ANIMAL**

**KÍLDARE MÁRCIO MAGALHÃES CAMPOS CARDOSO**

**DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO DE GEL CONTENDO EXTRATO DE  
PRÓPOLIS VERMELHA PARA USO TÓPICO**

**MACEIÓ – ALAGOAS  
2020**

KÍLDARE MÁRCIO MAGALHÃES CAMPOS CARDOSO

DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO DE GEL CONTENDO EXTRATO DE  
PRÓPOLIS VERMELHA PARA USO TÓPICO

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal da Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de mestre em Biotecnologia. Área de concentração: Biotecnologia em Saúde

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Camila Calado de Vasconcelos.

Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Valesca Barreto Luz

**MACEIÓ – ALAGOAS**

**2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Estadual do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Cardoso, Kildare Márcio Magalhães Campos.  
DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO DE GEL CONTENDO  
EXTRATO DE PRÓPOLIS VERMELHA PARA USO TÓPICO [recurso  
eletrônico] / Kildare Márcio Magalhães Campos Cardoso.  
- 2020

Um arquivo no formato PDF do trabalho acadêmico  
com 78 folhas.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade  
Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária,  
Mestrado Profissional em Biotecnologia em Saúde  
Humana e Animal, Fortaleza, 2020.

Área de concentração: Biotecnologia em Saúde.  
Orientação: Prof.<sup>a</sup> Dra. Camila Calado de  
Vasconcelos.

Coorientação: Prof.<sup>a</sup> Dra. Valesca Barreto Luz.

1. Própolis. 2. Estudo de estabilidade de  
medicamentos. 3. Absorção cutânea. 4. Ação  
musculoesquelética. I. Título.

KÍLDARE MÁRCIO MAGALHÃES CAMPOS CARDOSO

DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO DE GEL CONTENDO EXTRATO DE  
PRÓPOLIS VERMELHA PARA USO TÓPICO

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Biotecnologia em Saúde Humana e Animal da Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de mestre em Biotecnologia. Área de concentração: Biotecnologia em Saúde.

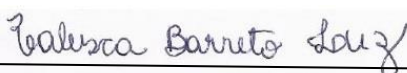
Aprovada em: 07 de Agosto de 2020.

BANCA EXAMINADORA



---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Camila Calado de Vasconcelos  
(Orientadora)  
Centro Universitário CESMAC



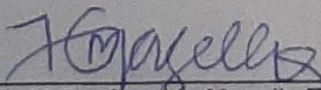
---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Valesca Barreto Luz  
Centro Universitário CESMAC



---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Aldenir Feitosa dos Santos  
Centro Universitário CESMAC



---

Prof.<sup>a</sup> Dr. Geraldo Magella Teixeira  
(UNCISAL - Examinador)

Ao meu "anjo" Gabriel Hackradt  
Cardoso.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente ao meu pai Elias Cardoso, que veio de família humilde e não mediu esforços para minha educação, assim como, me orientou no caminho do bem, com os verdadeiros valores de um homem de bem, zelando pela dignidade, caráter e respeito.

À minha maior inspiração, minha professora, minha mãe Ivis Magalhães Campos Cardoso, que dedicou sua vida a lecionar e amar essa profissão de professor, me incentivando a busca pelo conhecimento constante, nunca abrindo mão dos seus sonhos e sempre ajudando ao próximo.

À minha amiga e irmã Kênia Cardoso que por muitas vezes me deu forças para entrar na docência e hoje é uma inspiração para mim, com todo seu conhecimento de mestre!

À minha amada esposa Priscila Hackradt, por me incentivar a seguir na carreira docente, e ser meu pilar nos momentos de fraqueza durante o aprendizado nessa jornada; por tolerar os meus dias de mau humor e dificuldades financeiras, abdicando de vários sonhos em prol do crescimento da nossa família.

Ao meu maior tesouro que Deus poderia ter me dado, meu filho Gabriel Hackradt Cardoso, tudo que faço e busco todos os dias é poder mais e melhor do que meus pais fizeram por mim durante todos esses anos e passar todos os valores que aprendi na vida, para que você seja uma pessoa melhor do que eu: Eu te amo meu filho, sempre te amarei, daqui alguns anos você irá ler essa dedicatória e espero que possa entender tudo que eu e sua mãe fizemos por você!

Um mega agradecimento aos amigos da “Ao Farmacêutico” de Alagoas, por contribuírem e fomentarem com o desenvolvimento desse projeto de pesquisa desde o início, em especial ao meu amigo Tadeu Barbosa, Círia Barbosa e Priscila Fonseca por acreditarem no meu potencial, tanto como atleta assim como mestre, muito obrigado!

Aos meus amigos do mestrado, que contribuíram com a pesquisa e, em especial, à minha orientadora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Camila Calado de Vasconcelos, que teve toda a paciência e me ensinou a ser um mestre, me perdoe por ter abusado de você ligando nos seus finais de semana, feriado, natal entre outras datas nesse “casamento” de dois anos; foi árduo, mas em meio de risadas e puxões de orelha

foi muito gratificante! Meu mais sincero obrigado! Que venham novos objetivos.

A todos que sempre torceram por meu sucesso, muito obrigado!

“Sempre há limites. Eu não conheço os meus.”

(Usain Bolt)



## RESUMO

Estima-se que no Brasil exista aproximadamente 40 mil praticantes recreacional ou profissional de treinamento de alta intensidade. Contudo, esses indivíduos estão expostos a lesões musculoesqueléticas, como as tendinopatias. Algumas estratégias e combinações de técnicas específicas são utilizadas pelos fisioterapeutas visando restabelecer a funcionalidade desses indivíduos no menor espaço de tempo possível, sendo o ultrassom (US) terapêutico uma das ferramentas mais utilizadas para auxiliar na reparação musculoesquelética, podendo ser potencializada com o uso de fármacos analgésicos e anti-inflamatórios na forma de gel. A própolis alagoana, por sua vez, tem se destacado das demais obtida de outras regiões em função de sua maior atividade antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana, em virtude do seu elevado nível de substâncias antioxidantes e, portanto, torna-se fonte de investigação científica no desenvolvimento de bioprodutos. O objetivo deste estudo é desenvolver e avaliar a estabilidade de formulação farmacêutica com ação local (gel tópico) contendo extrato hidroalcolólico de própolis vermelha (EHAPV), produto natural com ação anti-inflamatória comprovada. Tratou-se de um estudo experimental de abordagem quali-quantitativa, sendo realizado em duas fases: manipulação das formulações propostas e realização do estudo de estabilidade acelerada (ensaios físico-químicos e microbiológicos). Amostras de quatro formulações em gel [gel-base (A); gel-base +2% (B), +5% (C), e +10% (D) EHAPV] foram avaliadas após 24 horas (T0) de preparo a fim de identificar as características organolépticas e físico-químicas de cada formulação, com intuito de comparar com os resultados obtidos nos demais tempos (em dias) durante o estudo de estabilidade (T7, T15, T30, T60 e T90). A cor variou de incolor a tons avermelhados, sendo incolor para a formulação do gel-base (A) e os tons avermelhados condizentes com a quantidade de extrato de própolis vermelha contida nas demais formulações (B, C e D). Variações de cor e densidade foram alteradas de acordo com o maior aumento de temperatura e mais próximo ao T90, alterando de forma considerável sua estrutura inicial. Assim como o odor, houve alterações em decorrência do tempo, adotando características de levemente modificado e modificado. Os testes de análises microbiológicas foram realizadas para as formulações propostas a fim de inferir sobre a qualidade de produtos cosméticos e prevenir agravos à saúde do consumidor, não apresentando crescimento pelo teste de contagem de microrganismos viáveis em T0 e T15. De acordo com os dados qualitativos e quantitativos obtidos, conclui-se que as formulações obtidas de gel contendo extrato hidroalcolólico de própolis vermelha apresentaram viabilidade tecnológica, visto que não se observaram fatores limitantes de incompatibilidade entre os componentes da formulação. Desta forma, destaca-se a importância do bioproduto proposto, pois sua aplicação em indivíduos que apresentem lesões musculoesqueléticas pode contribuir como terapia complementar.

**Palavras-chave:** Própolis. Estudo de estabilidade de medicamentos. Absorção cutânea. Ação musculoesquelética.

## ABSTRACT

It is estimated that in Brazil there are approximately 40 thousand recreational or professional practitioners of high intensity training. However, these individuals are exposed to musculoskeletal injuries, such as tendinopathies. Some strategies and combinations of specific techniques are used by physical therapists in order to restore the functionality of these individuals in the shortest possible time, with therapeutic ultrasound (US) being one of the most used tools to assist in musculoskeletal repair, which can be enhanced with the use of drugs painkillers and anti-inflammatories in gel form. The propolis from Alagoas, in turn, has stood out from the others obtained from other regions due to its greater antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activity, due to its high level of antioxidant substances and, therefore, it becomes a source of investigation in the development of bioproducts. The objective of this study is to develop and evaluate the stability of a pharmaceutical formulation with local action (topical gel) containing hydroalcoholic extract of red propolis (EHAPV), a natural product with proven anti-inflammatory action. It was an experimental study with a qualitative and quantitative approach, being carried out in two phases: manipulation of the proposed formulations and performance of the accelerated stability study (physical-chemical and microbiological tests). Samples of four gel formulations [base gel (A); base gel + 2% (B), + 5% (C), and + 10% (D) EHAPV] were evaluated after 24 hours (T0) of preparation in order to identify the organoleptic and physical chemical characteristics of each formulation, in order to compare with the results obtained in other times (in days) during the stability study (T7, T15, T30, T60 and T90). The color varied from colorless to reddish tones, being colorless for the formulation of the base gel (A) and the reddish tones consistent with the amount of red propolis extract contained in the other formulations (B, C and D). Color and density variations were altered according to the greatest temperature increase and closer to the T90, considerably altering its initial structure. Like the odor, there were changes due to time, adopting characteristics of slightly modified and modified. The microbiological analysis tests were carried out for the proposed formulations in order to infer about the quality of cosmetic products and to prevent health problems for the consumer, showing no growth by the test of viable microorganisms count in T0 and T15. According to the qualitative and quantitative data obtained, it is concluded that the formulations obtained from gel containing hydroalcoholic extract of red propolis showed technological viability, since there were no limiting factors of incompatibility between the components of the formulation. Thus, the importance of the proposed bioproduct is highlighted, since its application in individuals with musculoskeletal injuries can contribute as complementary therapy.

**Keywords:** Propolis. Drug stability study. Cutaneous absorption. Musculoskeletal action.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1 - Corte transversal da pele.....</b>	<b>20</b>
<b>Quadro 1 - Estrutura e função da pele.....</b>	<b>21</b>
<b>Quadro 2 - Características dos promotores físicos mais comumente utilizados.....</b>	<b>23</b>
<b>Quadro 3 - Produtos contendo extrato de própolis vermelha.....</b>	<b>27</b>
<b>Figura 2 - Etapas evolutivas do estudo .....</b>	<b>33</b>
<b>Figura 3 - Representação esquemática das etapas envolvidas na avaliação físico-química.....</b>	<b>35</b>
<b>Quadro 4 - Delineamento reportado na literatura sobre os estudos de estabilidade realizados em formulações em gel que possuem como ativo um extrato oriundo de produtos naturais.....</b>	<b>51</b>
<b>Gráfico 1 - Número de patentes depositadas no INPI até 21 de fevereiro de 2020 a partir da busca pelas palavras chaves: própolis, própolis vermelha e própolis vermelha de Alagoas.....</b>	<b>28</b>
<b>Gráfico 2 - Número de patentes depositadas no INPI até 21 de fevereiro de 2020 utilizando “própolis” como termo de busca.....</b>	<b>28</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 - Número de patentes obtidas a partir da rota tecnológica proposta.....</b>	<b>29</b>
<b>Tabela 2 - Estratificação das patentes identificadas com relevância para o estudo a partir da rota tecnológica proposta.....</b>	<b>30</b>
<b>Tabela 3 - Composição do gel-base.....</b>	<b>34</b>
<b>Tabela 4 - Coloração, odor e densidade aparente das formulações no tempo 0 (T0).....</b>	<b>39</b>
<b>Tabela 5 - Resultados das análises físico-químicas do gel-base (Formulação A).....</b>	<b>41</b>
<b>Tabela 6 - Resultados das análises físico-químicas do gel-base adicionado de 2% de extrato hidroalcólico de própolis vermelha (Formulação B).....</b>	<b>42</b>
<b>Tabela 7 - Resultados das análises físico-químicas do gel-base adicionado de 5% de extrato hidroalcólico de própolis vermelha (Formulação C).....</b>	<b>43</b>
<b>Tabela 8 - Resultados das análises físico-químicas do gel-base adicionado de 10% de extrato hidroalcólico de própolis vermelha (Formulação D).....</b>	<b>44</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<	Menor
®	Marca registrada
%	Percentual
ABIHPEC	Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CESMAC	Centro de Estudos Superiores de Maceió
cm <sup>3</sup>	Centímetro cúbico
DAP	Densidade aparente
Dr	Doutor
EDTA	Edetato dissódico
EHAPV	Extrato hidroalcolólico de própolis vermelha
fig	Figura
g	Gramas
g/cm <sup>3</sup>	Gramas por centímetro cúbico
IM	Intensamente modificada
INCI	<i>International Nomenclature of Cosmetic Ingredients</i>
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial
LM	Levemente modificada
LS	Levemente separada
M	Modificada
Min	Minuto
ml	Mililitro
NaOH	Hidróxido de sódio
NIT	Núcleo de Inovação Tecnologia
P	Precipitada
PET	Polietileno tereftalato
pH	Potencial hidrogeniônico

p/v	Por volume
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RPM	Rotações por minuto
S	Separada
AS	Sem alteração
SIF	Selo de Inspeção Federal (MAPA)
T	Turva
T0	Tempo zero (após 24 h)
T7	Tempo com sete dias
T15	Tempo com 15 dias
T30	Tempo com 30 dias
T60	Tempo com 60 dias
T90	Tempo com 90 dias
TAB	Tabela
TENS	<i>Transcutaneous electrical nerve stimulation</i>
TSA	Agar Triptona de Soja
UFC	Unidades formadoras de colônias
UFC/g	Unidade Formadora de Colônias por gramas
US	Ultrassom
www	World wide web

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
2.1	Lesões musculoesqueléticas.....	18
2.2	Pele humana e desenvolvimento de formulações farmacêuticas.....	19
2.2.1	Estrutura da pele.....	19
2.2.2	Transporte de fármacos através da pele.....	22
2.2.3	Desenvolvimento de formulações farmacêuticas.....	24
2.3	Própolis vermelha.....	25
2.4	Revisão patentária.....	27
3	OBJETIVOS.....	31
3.1	Objetivo geral.....	31
3.2	Objetivos específicos.....	31
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	32
4.1	Tipo de estudo.....	32
4.2	Local da pesquisa.....	32
4.3	Amostra.....	32
4.4	Procedimentos.....	33
4.4.1	Desenvolvimento da formulação.....	33
4.4.2	Estudo de estabilidade acelerada.....	35
4.4.2.1	<i>Avaliação físico-química</i> .....	36
4.4.2.2	<i>Avaliação microbiológica</i> .....	37
4.4.3	Depósito da patente.....	38
5	RESULTADOS.....	39
6	DISCUSSÃO.....	45
7	CONCLUSÃO.....	50
8	PERSPECTIVAS.....	51
	REFERÊNCIAS.....	52
	APÊNDICE A – DEPÓSITO DA PATENTE.....	62

<b>ANEXO A - LAUDO TÉCNICO DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DE PRÓPOLIS VERMELHA.....</b>	<b>77</b>
--	-----------



## 1 INTRODUÇÃO

Com a grande ascensão esportiva, seja competitiva ou recreacional, as lesões musculoesqueléticas encontram-se em constante crescimento, representando aproximadamente 10-55% de todas as lesões esportivas. As lesões musculares podem ser classificadas de acordo com a sua gravidade em leve ou grau I, moderada ou grau II e grave ou grau III (DIAS, 2018).

Dentre as modalidades esportivas com grande expansão em todo o mundo, destaca-se o treinamento físico de alta intensidade com peso livre, método criado em 1995 por Greg Glassman, conhecido como Crossfit®. Este método revolucionário de treinamento englobava uma série de exercícios que visa condicionamento físico de forma generalista, criando vários adeptos ao longo de duas décadas pelo mundo (XAVIER; LOPES, 2017).

O praticante de treinamento físico de alta intensidade com peso livre está exposto a lesões musculoesqueléticas, entre elas distensões, câimbras, lombalgias e tendinopatias (ALMEIDA; FERNANDES, 2017; MOEHLECKE; FORGIARINI JUNIOR, 2017). Entre tais lesões, aproximadamente 30% destas são tendinopatias (PARLE *et al.*, 2017; RODRÍGUEZ-CAMACHO *et al.*, 2017).

A sintomatologia da tendinopatia na forma aguda ocorre em decorrência de trauma ao tecido lesionado que é destruído levando a liberação de mediadores químicos que iniciam imediatamente a resposta inflamatória caracterizada por rubor, edema, sensibilidade à dor aumentada, hipertermia local e perda de funcionalidade, necessários para o início da reparação tecidual (PRENTICE, 2012).

Para atletas, a dor implica no emocional de forma significativa, reduzindo as reações de velocidade, agilidade, contração muscular e um padrão de movimento perfeito justamente por influenciar no gesto motor, interferindo no cognitivo, pelo fato do córtex cerebral e do sistema límbico controlarem o processamento da dor, emoções e humor (MEDEIROS, 2016; SANTOS *et al.*, 2006; THURM, 2007).

Diante do exposto, o fisioterapeuta esportivo busca estratégias específicas para reduzir o quadro algico e restabelecer a funcionalidade do atleta em menor espaço de tempo possível, visando o mínimo de afastamento do esporte (FERNÁNDEZ-CUADROS *et al.*, 2019; ITAZURA *et al.*, 2012). Entre as

ferramentas utilizadas para redução do quadro álgico, o fisioterapeuta emprega recursos eletrotermofototerapêuticos (iontoforese, fonoforese, ultrassom terapêutico, laser-terapia, crioterapia, e TENS – *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*) e terapias manuais (massagem de fricção transversal, atividade física controlada, cinesioterapia e mobilização articular) (DIAS, 2018; SOUZA; SILVA, 2016).

Das técnicas supracitadas, a fonoforese e o ultrassom terapêutico requerem o uso de produtos farmacêuticos na forma semissólida como cremes e géis (BRASIL, 2019), a fim de facilitar a penetração das ondas ultrassônicas e da substância ativa, presente obrigatoriamente na forma farmacêutica no caso da fonoforese, promovendo melhorias no quadro álgico (SOUSA FILHO *et al.*, 2017).

Contudo, a fim de acelerar a busca incansável de cessar o quadro álgico, a combinação de técnicas complementares aceleradas associadas à utilização de medicamentos administrados por via oral com propriedades anti-inflamatórias, torna-se uma prática comum entre os atletas. Entretanto, a ação sistêmica de tais medicamentos pode comprometer de forma silenciosa o rendimento do atleta, pois efeitos colaterais como desconforto gastrointestinal, enfraquecimento do tendão e até sobrecarga renal, tornam-se potenciais no comprometimento da funcionalidade do atleta (PARLE *et al.*, 2017).

Desta forma, o desenvolvimento de formulações farmacêuticas para uso tópico contendo bioativos constitui uma estratégia para o mercado farmacêutico, visto que diversos produtos naturais contêm substâncias com propriedades biológicas reportadas na literatura, como o extrato hidroalcólico de própolis vermelha, produto apícola de destaque no cenário econômico, social e tecnológico do Brasil, em especial do Estado de Alagoas (COSTA *et al.*, 2013).

Assim, como o extrato hidroalcólico de própolis vermelha oriunda do Estado de Alagoas apresenta propriedades anti-inflamatórias, já descritas na literatura, torna-se relevante o desenvolvimento de formulação farmacêutica tópica, a fim de contribuir no seguimento dos bioprodutos utilizados como estratégia para o tratamento de atletas com quadro de lesões musculoesqueléticas.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Lesões musculoesqueléticas

Tamanha funcionalidade e vascularização dos músculos estriados esqueléticos os tornam mais susceptíveis a lesões cotidianas dentre elas: traumas mecânicos, estresse térmico, agentes mio-tóxicos, isquemia, dano neurológico dentre outras disfunções patológicas o que a torna de forma indesejável e extremamente desagradável por seguir acompanhada de dor e restrição de movimento (DIAS, 2018).

Lesões musculoesqueléticas são caracterizadas por qualquer disfunção osteomioarticular, com alterações morfológicas e/ou histopatológicas do tecido musculoesquelético. Desta forma, atletas são mais vulneráveis ao mecanismo de traumatismo direto como lacerações, distensões e contusões, que, eventualmente leva a um quadro de degradação proteica muscular podendo evoluir para necrose. Entretanto, a lesão na forma indireta pode ocorrer por consequência isquêmica ou disfunção neurológica (XAVIER; LOPES, 2017).

O treinamento físico de alta intensidade com pesos livres (Crossfit<sup>®</sup>), por sua vez, consiste em um pilar de três movimentos básicos: exercícios cíclicos (corrida curta, remo, pular corda, entre outros), levantamentos de peso (peso olímpico e levantamento de peso básico) e movimentos inspirados em ginastas (barras, flexões e argolas), resultando aos praticantes maior ocorrência de lesões musculoesqueléticas (SILVA, 2015). Baseado nesta sequência de exercícios, as aptidões cardiorrespiratórias, força, mobilidade articular, potência, coordenação motora e equilíbrio tendem a uma progressão (TIBANA *et al.*, 2018).

Fatores extrínsecos, como execução de técnica errada, treinamento inadequado e atletas mais assíduos que o utilizam diariamente sem qualquer tipo de precaução ou prevenção fatalmente estarão mais predispostos a ter algum tipo de lesão, quadros álgicos, desconforto, incapacidade funcional e até o abandono do esporte (MANZATO *et al.*, 2017).

Os distúrbios musculoesqueléticos têm acometido cada vez mais praticantes de treinamento de alta intensidade com peso livre (AGUILLAR; PORTOLEZ, 2019). As lesões mais acometidas pelo praticante de treinamento físico de alta intensidade com peso livre são distensões, câimbras lombalgias e

tendinopatias (ALMEIDA; FERNANDES, 2017; MOEHLECKE; FORGIARINI JUNIOR, 2017). Em estudo reportado por Dominski *et al.* (2018), as regiões corporais mais acometidas são ombros, costas e joelhos, sendo mais frequentes em indivíduos do sexo masculino.

Desta forma, como a prática esportiva incita vários tipos de lesões do sistema musculoesquelético em decorrência da sobrecarga e repetições, o fisioterapeuta esportivo assume papel de grande relevância na prevenção, atendimento emergencial, reabilitação funcional e retorno à atividade (SILVA *et al.*, 2011).

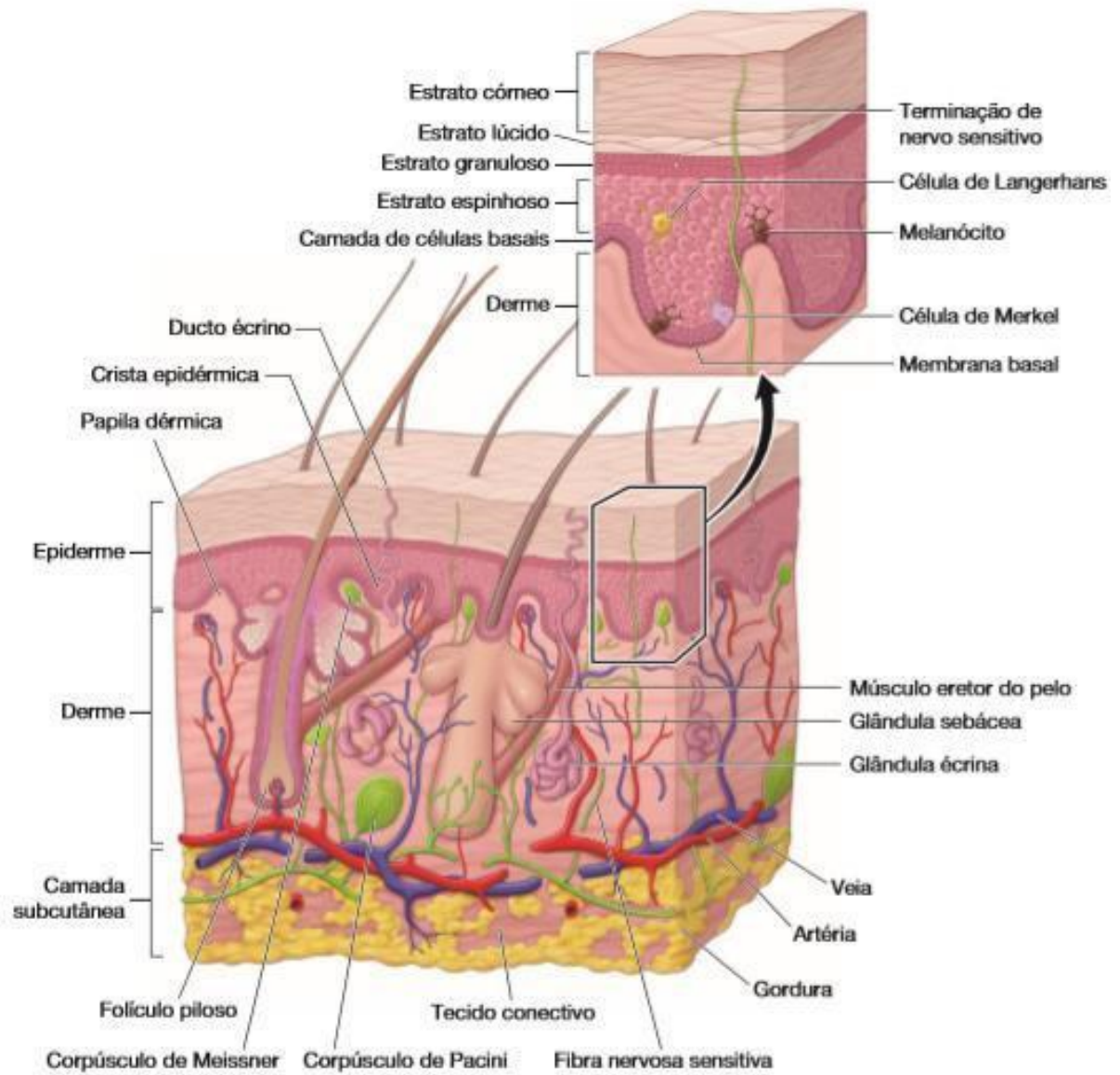
O uso de medicamentos anti-inflamatórios administrados por via oral e tópica associados aos recursos fisioterapêuticos (cinesioterapia e eletrotermofototerapêuticos) têm contribuído para minimizar o quadro algico resultante do processo inflamatório (migração de células de defesa devido à vasodilatação, liberação de citocinas e macrófagos, responsáveis pela fagocitose). Entre os recursos eletrotermofototerapêuticos, destaca-se o ultrassom terapêutico e a fonoforese, facilmente aplicável e de menor custo (DIAS, 2018; SOUSA FILHO *et al.*, 2017; SOUZA; SILVA, 2016).

## **2.2 Pele humana e desenvolvimento de formulações farmacêuticas**

### **2.2.1 Estrutura da pele**

A pele do ser humano equivale a 15% do seu peso corporal e é um órgão que atua revestindo e delimitando o organismo, protegendo-o e interagindo com o meio exterior. A sua plasticidade é determinada pela sua resistência e flexibilidade. A pele é constituída por vários componentes (Fig. 1) com funções específicas, como demonstrado no Quadro 1. Ela apresenta alterações constantes, possuindo uma grande capacidade renovadora e de reparação, e de certo grau de impermeabilidade (AZULAY, 2015). Além disso, participa de diversos processos complexos e ativos. Dentre esses processos encontram-se as funções de barreira e funções imunológicas, a produção de melanina, a síntese de vitamina D, sensações, regulação térmica, proteção contra traumatismos e composição estética (BOHJANEN, 2017).

Figura 1 - Corte transversal da pele



Fonte: Bohjanen (2017).

**Quadro 1 - Estrutura e função da pele**

<b>COMPONENTE</b>	<b>ESTRUTURA E FUNÇÃO</b>
Estrato córneo	Barreira semipermeável em construção de tipo “tijolos” (células empilhadas endurecidas) e “argamassa” (ceramidas, colesterol e ácidos graxos).
Estrato granuloso	Contém querato-hialina que produz profilagrina.
Estrato espinhoso	Contém desmossomos para aderência intercelular.
Células de Langherans	Células dendríticas, importantes na modulação da resposta imune adaptativa.
Melanócitos	Células dendríticas que produzem melanina para proteção contra radiação ultravioleta.
Camada de células basais	Contém as células-tronco que se dividem e produzem o restante dos queratinócitos na epiderme.
Membrana basal	Interface entre epiderme e derme.
Substância fundamental	Gel amorfo de mucopolissacarídeos que é o substrato da derme.
Colágeno	Rede de proteínas fibrosas responsáveis pela força tênsil da pele.
Fibras elásticas	Proteínas fibrosas responsáveis pela elasticidade da pele.
Fibroblastos	Células que produzem a substância fundamental, colágeno e as fibras elásticas.
Mastócitos	Leucócitos que liberam histamina e heparina.
Histiócitos/macrófagos	Leucócitos que fagocitam e apresentam os antígenos.
Glândulas écrinas	Glândulas sudoríferas que ajudam na regulação térmica.
Glândulas apócrinas	Glândulas axilares e ano genitais responsáveis pelo odor corporal.
Glândulas sebáceas	Componentes da unidade pilos sebácea responsáveis pela produção de sebo.
Folículo piloso	Componente da unidade pilos sebácea responsável pela produção da fibra pilosa.
Nervos somáticos, sensitivos e simpáticos autônomos	Inervação de vasos sanguíneos, glândulas e folículos pilosos.
Corpúsculos de Meissner	Receptores nervosos especializados para tato superficial.
Corpúsculos de Pacini	Receptores nervosos especializados para pressão e vibração.
Vasos sanguíneos	Dois plexos horizontais conectados na derme que podem desviar fluxo sanguíneo
Linfáticos	Paralelos aos vasos sanguíneos com dois plexos para fluxo de plasma.
Gordura	Proporciona proteção contra frio e trauma; essencial para armazenar energia e para o metabolismo de hormônios sexuais e glicocorticoides.

Fonte: Bohjanen (2017).

### 2.2.2 Transporte de fármacos através da pele

A pele possui diversas camadas, e para que ocorra a permeação de ativos de uma formulação, é necessário que as transponha chegando até a camada subcutânea, local aonde existe maior vascularização da pele, dessa maneira o ativo possa liberar-se de melhor maneira. Os ativos são absorvidos por meio de difusão, pela epiderme (entre ou através dos queratinócitos, pelo meio intercelular ou transcelular) ou pelos apêndices cutâneos. Desta forma, existem três vias de penetração: a intercelular, a transcelular e pelos apêndices. A entrada do ativo pela via transcelular ocorre pela modificação na estrutura das proteínas dos corneócitos, no caso da via intercelular ocorre por via lipoidal ou aquosa (ALVES, 2015).

Apesar dos produtos cosméticos serem utilizados pelos povos desde períodos pré-históricos, o desenvolvimento tecnológico aplicado à Cosmetologia continua em expansão, pois se trata de um seguimento de amplo mercado (ABIHPEC, 2019-2020). Em pesquisa publicada em 2019 pela empresa Euromonitor Internacional, o Brasil é o quarto maior consumidor mundial de cosméticos. Desta forma, o uso de promotores químicos e físicos tem sido direcionado a este segmento, pois contribuem na penetração do ativo (SOARES *et al.*, 2015).

Os promotores químicos são farmacologicamente inativos, com uma capacidade de permear ou interagir com os constituintes do estrato córneo, diminuindo a resistência da pele para a difusão do ativo, quando incorporados em uma formulação transdérmica. Desta forma, os promotores químicos apresentam como função melhorar o transporte de fármacos através da pele, exercendo efeitos diretamente sobre a estrutura da pele e atuando sobre os lipídeos intercelulares, o que resulta no aumento da permeabilidade (RAFEIRO, 2013; SOARES *et al.*, 2015).

Já os promotores físicos consistem em técnicas a serem utilizadas antes de uma aplicação tópica ou durante o procedimento para aumentar a penetração dérmica para que ocorra a liberação do ativo. Para tal, as técnicas mais utilizadas são microagulhamento, eletroporação, fonoforese, iontoforese, microdermoabrasão, e ablação por radiofrequência (LEITE-SILVA *et al.*, 2013; SOARES *et al.*, 2015), conforme apresentadas no Quadro 2.

De acordo com o exposto, destaca-se a fonoforese como promotor físico amplamente utilizado no tratamento de lesões musculoesqueléticas, pois é um método de fácil aplicação, não invasivo e não doloroso, contribuindo para maior aceitabilidade dos usuários dos serviços de saúde e do profissional fisioterapeuta.

**Quadro 2 – Características dos promotores físicos mais comumente utilizados**

MÉTODO	FUNDAMENTO	VANTAGENS	DESVANTAGENS	REFERÊNCIA
Microagulhas	É uma técnica minimamente invasiva para que ocorra a penetração de fármacos através da pele, com agulhas de dimensões reduzidas. As microagulhas podem estar revestidas com o fármaco, quando ocorre a penetração na pele acontece dissolução do fármaco nas camadas mais profundas da pele, assim a sua chegada à corrente sanguínea.	Aumenta a permeação dos compostos hidrofílicos com elevados pontos de fusão.	Podem criar poros na camada superior da pele, fazendo com que seja susceptível para contaminação microbiológica.	Rafeiro (2013) Soares <i>et al.</i> (2015)
Eletroporação	Gera pulsos elétricos de alta voltagem e curta duração ultrapassando a barreira da membrana celular resultando na perturbação estrutural transitória de membranas da bicamada lipídica.	Não possui efeitos colaterais sistêmicos, tem ação efetiva e prolongada do ativo no local de aplicação, proporcionando uma ação localizada.	Gravidez, portadores de marcapasso e sobre lesões cutâneas, as contraindicações são direcionadas aos efeitos colaterais do produto utilizado.	Rafeiro (2013) Rodrigues (2016)
Fonoforese	Consiste na aplicação conjunta de um fármaco, geralmente em gel para acoplamento com o ultrassom terapêutico. Conduz efeitos, nomeadamente a cavitação, que se traduz na formação de bolhas de gás que crescem e depois colapsam, originando pequenas cavidades na camada córnea. Aumenta a absorção tópica de substâncias através da epiderme, derme e anexos cutâneos.	Aumenta a permeabilidade da pele e o seu aquecimento, provoca um aumento da fluidez dos lipídeos na camada da pele.	Pode manifesta uma irritação cutânea através de uma resposta inflamatória causada pela exposição direta ou repetida da pele.	Ferreira (2016) Soares <i>et al.</i> (2015)
Iontoforese	Uma forma não invasiva de administração transdérmica de fármacos baseado na transferência de moléculas carregadas usando uma corrente elétrica de baixa intensidade.	A velocidade de liberação do fármaco é dependente da corrente aplicada.	Pode causar irritação e dor causadas pela incapacidade da iontoforese.	Cardoso (2017) Soares <i>et al.</i> (2015)
Microdermoabrasão	Utiliza-se micro cristais abrasivos na superfície da pele de forma não invasiva. Ocorre uma remodelação da derme com o objetivo de recuperar a homeostase morfológica e histológica da área anatômica.	Promove a prevenção de estrias que consistem na revitalização com caráter regenerativo.	Não pode ser utilizada muita energia, para evitar um desconforto, pode apresentar eritema ou vermelhidão.	Costa (2016) Soares <i>et al.</i> (2015)
Ablação por radiofrequência	Consiste em aplicações de ondas de radiofrequência (100 a 500 kHz), o que faz com que os microelétrodos vibrem na superfície da pele, provocando aquecimento na área aplicada.	Tem a formação de micro canais, onde os fármacos podem penetrar.	Não reportado	Soares <i>et al.</i> (2015)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).



### 2.2.3 Desenvolvimento de formulações farmacêuticas

Os produtos cosméticos proporcionam um mercado com progressos tecnológicos notórios e que desperta interesse de milhares de consumidores. Para que seja desenvolvido um produto eficaz e seguro, é de suma importância que todas as normas de regulamentação dos cosméticos sejam seguidas, desde a escolha e aquisição das matérias primas até o controle de qualidade final (SILVA *et al.*, 2019).

A indústria de produtos cosméticos é extremamente importante para a economia de vários países, inclusive o Brasil. O crescimento de empresas do ramo colabora para a geração de novas oportunidades empregos e aumento de renda para o País. O investimento e inovação em produtos que visam à sustentabilidade e à utilização de produtos naturais vêm sendo uma estratégia no ramo da cosmetologia (GALEMBCK; CSORDAS, 2015).

Produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes são descritos como preparações realizadas com substâncias naturais ou sintéticas, para serem utilizadas de forma tópica nas diferentes partes do corpo humano, sendo classificados em Grau 1 e Grau 2. Os pré-requisitos para essa classificação são determinados em função de possíveis efeitos indesejados devido ao uso incorreto do produto, sua composição, áreas do corpo a que são destinados e os cuidados a serem tomados e observados durante a utilização dos mesmos (BRASIL, 2015).

Os produtos classificados como Grau 1 (cremes, loções, géis e óleos para as pernas, desodorante corporal, produtos para barbear, xampu e condicionador) são isentos de emitir informações detalhadas quanto ao seu modo e restrições de uso. Já os produtos que compõem o Grau 2 (produtos com indicação infantil, produtos para uso íntimo, protetores solares, produtos antirrugas e anticaspas) são aqueles que necessitam de indicações específicas, onde sua particularidade requer comprovação de segurança e eficácia, bem como deve conter informações de cuidados, modo e limitação de uso (WEISS; HAMAD; FRANÇA, 2011).

A utilização de géis (contém um agente gelificante para fornecer firmeza a uma solução ou dispersão coloidal, partículas de dimensão entre 1 nm e 1 mm, distribuídas uniformemente através do líquido) em produtos cosméticos tem aumentado consideravelmente, com base nas suas diversas formulações que se

adequam a incorporação de diferentes ativos (AMIRALIAN; FERNANDES, 2018; BRASIL, 2019; CORRÊA *et al.*, 2005).

O desenvolvimento de formulações farmacêuticas impulsiona a busca de formulações cosméticas inovadoras que considerem as necessidades do mercado. Contudo, a manipulação de formulações farmacêuticas ou a produção industrial requer além da fase de desenvolvimento da formulação, ensaios de estabilidade do produto farmacêutico (BRASIL, 2008; COSTA-MACHADO; BASTOS; FREITAS, 2013; MERCURIO, 2015; ROZENFELD *et al.*, 2006).

A estabilidade do produto é analisada frente aos aspectos físicos, químicos e microbiológicos, visto que o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF) e os sistemas conservantes utilizados na formulação devem garantir os requisitos especificados. Através do estudo de estabilidade é possível prever informações sobre o comportamento da formulação em função de condições ambientais as quais o produto é exposto em função do tempo e, assim avaliar seu desempenho, segurança, eficácia e aceitação pelo consumidor (BRASIL, 2019; SOUZA; FRASSON, 2010).

### **2.3 Própolis vermelha**

A utilização de produtos naturais como agentes terapêuticos é conhecida desde as civilizações mais antigas e os estudos científicos se deram a partir dos conhecimentos populares (OLDONI, 2007). Utilizada durante séculos pela humanidade, a própolis ganhou popularidade dentre os produtos naturais e tem sido muito valorizada devida suas diversas propriedades biológicas (LONGHINI *et al.*, 2017).

A própolis é uma mistura resinosa complexa recolhida pelas abelhas dos botões e exsudados de várias plantas. Essas substâncias são parcialmente digeridas pela saliva das abelhas, que contém a enzima  $\beta$ -glicosidase e, por fim, o material resultante é acrescido de cera (DELEPRANE; ABDALLA, 2013). No Brasil, devido à grande biodiversidade são descritas propriedades biológicas e composição química distintas para própolis coletada em diferentes regiões do país (KHURSHID *et al.*, 2017).

No ano de 2000, 12 tipos de própolis brasileira foram classificados e caracterizados quimicamente. Entretanto, somente em 2006 a própolis vermelha

foi classificada como sendo do grupo 13. Foi observado que as abelhas coletavam o exsudato vermelho da superfície da planta localizada nos manguezais, denominada, *Dalbergia ecastophyllum* L., popularmente conhecida como rabo de bugio, sugerindo que essa é a origem botânica da própolis vermelha (CABRAL *et al.*, 2009; LUSTOSA *et al.*, 2008).

Os principais compostos químicos isolados da própolis podem ser organizados em alguns grupos principais, tais como: ácidos e ésteres alifáticos, ácidos fenólicos e ésteres aromáticos, açúcares, álcoois, aldeídos, ácidos graxos, aminoácidos, esteróides, cetonas, charconas e di-hidrocharconas, flavonoides (flavonas, flavonóis e flavononas), terpenóides, proteínas, vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C, E, bem como diversos minerais (GALINDO, 2007; MENEZES, 2005), sendo flavonóides, terpenóides e fenilpropanóides os principais compostos encontrados (CABRAL *et al.*, 2009; SANTOS *et al.*, 2003). Contudo, a composição química da própolis sofre influência da eco flora de cada região, do período de coleta e da variedade da abelha (KHURSHID *et al.*, 2017).

A própolis é uma importante alternativa terapêutica do ponto de vista econômico e de eficácia farmacológica, pois apresenta propriedade antimicrobiana, antifúngica, antioxidante, antitumoral, antiprotozoária, antiviral, cicatrizante, anestésica, anticariogênica, anti-inflamatória, anti herpes, anti-HIV e quimiopreventiva (DAUGSCH, 2007; SFORCIN; BANKOVA, 2011).

A própolis vermelha alagoana, por sua vez, tem se destacado no cenário nacional e internacional devido ao seu maior potencial antioxidante, anti-inflamatório e antimicrobiano, justificado pela presença do alto teor de compostos fenólicos, e a presença de componentes específicos como ácido 3,5-diprenil-4-hidroxicinâmico (Artepillin C) e o ácido caféico, responsáveis pela prevenção de reações anti-inflamatórias (CABRAL *et al.*, 2009; DE-MELO, 2014; LUSTOSA, 2007; SILVA *et al.*, 2016).

Além da diversidade de produtos apícolas de natureza alimentícia, disponíveis no mercado (mel, geleia real, pólen, própolis e o extrato de própolis hidroalcolólico) (TORETI *et al.*, 2013), formulações farmacêuticas e cosméticas contendo extrato de própolis vermelha também se destacam no cenário de desenvolvimento biotecnológico, conforme apresentado no Quadro 3.

**Quadro 3 - Produtos contendo extrato de própolis vermelha**

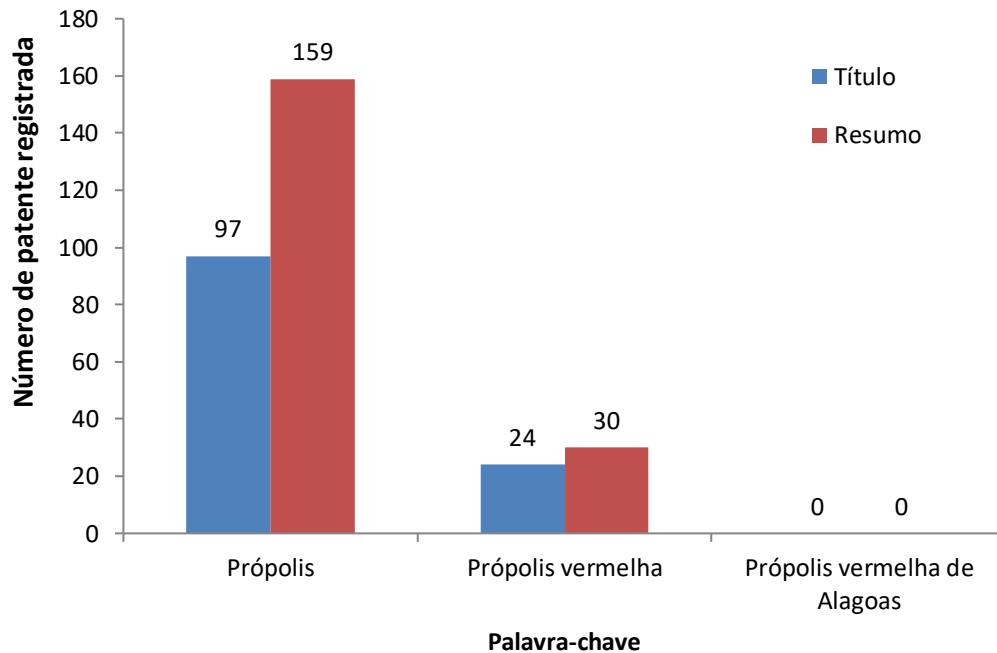
PRODUTO	REFERÊNCIA
Enzimas digestivas, cremes dermatológicos, gel hidrofílico	Pereira, Seixas, Neto (2002)
Cápsulas, extratos, enxaguatório bucal na forma de pó	Gallindo (2007)
Enxaguatório bucal, solução bucal e dentífrico	Lustosa <i>et al.</i> (2008)
Cosméticos	Pereira (2011)
Conservante antioxidante na fabricação de salame tipo italiano	Kunrath e Savoldi (2014)
Gel vaginal	Nunes (2012)
Mel, melada, pólen apícola, geleia real, veneno da abelha, cera, própolis	Cahango (2018) Pereira <i>et al.</i> (2015)
Pesticidas e antifúngicos (veneno) à base de própolis nas plantações.	Silva <i>et al.</i> (2017)

Fonte: Elaborada pelo próprio autor (2020).

## 2.4 Revisão patentária

A revisão patentária foi realizada no site do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI, <http://www.inpi.gov.br>), utilizando como palavras-chaves: própolis, própolis vermelha e própolis vermelha de Alagoas, conforme representado no Gráfico 1. A pesquisa foi conduzida através da busca pela “expressão exata” da palavra chave nos campos “título” e “resumo”.

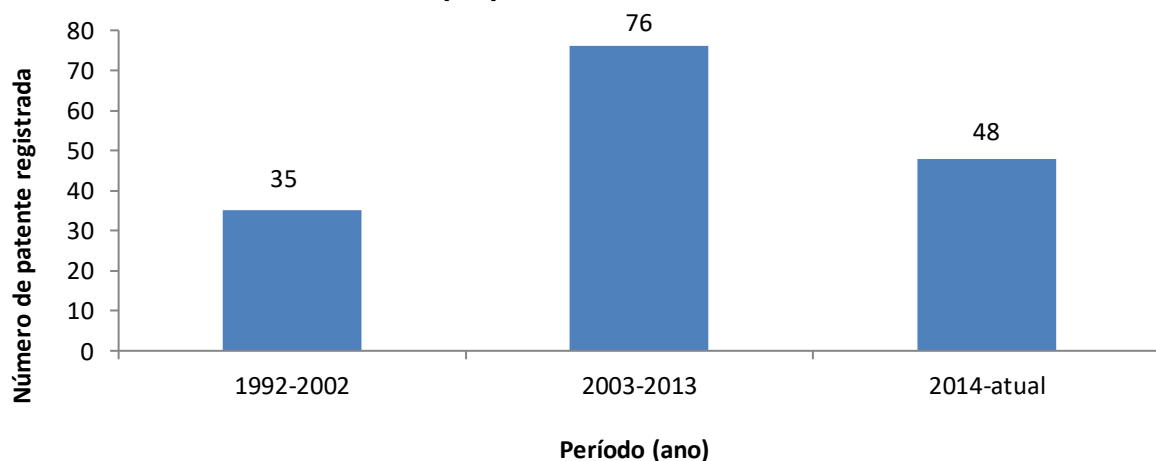
**Gráfico 1 - Número de patentes depositadas no INPI até 21 de fevereiro de 2020 a partir da busca pelas palavras chaves: própolis, própolis vermelha e própolis vermelha de Alagoas**



Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2020).

A partir da análise do ano de depósito das patentes identificadas ao realizar a busca pelo termo “própolis” na descrição resumo, verificou-se uma ascensão ao longo dos anos (Gráfico 2), demonstrando que a própolis vem sendo utilizada como estratégia de desenvolvimento de inovação tecnológica em diversas áreas do conhecimento.

**Gráfico 2 - Número de patentes depositadas no INPI até 21 de fevereiro de 2020 utilizando “própolis” como termo de busca**



Fonte: Autores da pesquisa, 2020.

Com base nos dados obtidos, definiu-se a rota tecnológica utilizada, visto que a palavra-chave “própolis” permitiu identificar maior número de patentes e, como isso, amplificar a estratégia de busca. As palavras utilizadas na busca foram: “própolis”, “própolis e gel”, “própolis e gel e lesão muscular” e, por fim, “própolis e gel e lesão muscular e tendinopatias”, optando pela busca de “todas as palavras” no “resumo”. A partir da prospecção tecnológica realizada foi possível quantificar (Tab. 1) as patentes com relevância para o estudo.

**Tabela 1 - Número de patentes obtidas a partir da rota tecnológica proposta**

<b>Palavras chaves</b>	<b>Número de patente</b>
Própolis	159
Própolis e gel	15
Própolis e gel e lesão muscular	0
Própolis e gel e lesão muscular e tendinopatias	0

Fonte: Autores da pesquisa, 2020.

De acordo com a tabela 1, foi possível constatar que não há patentes relacionadas ao termo “própolis” e “lesão muscular” ou “tendinopatias”, o que demonstra a relevância o estudo proposto.

Após a análise detalhada do conteúdo apresentado nas 15 patentes identificadas através da busca dos descritores “própolis e gel”, verificou-se que 14 delas apresentaram importância para a proposta do trabalho e foram estratificadas (Tab. 2), a fim de facilitar a identificação através do título e dos componentes da formulação. Das 14 patentes estratificadas, apenas oito reportaram a descrição dos componentes da formulação, porém em apenas três o tipo de própolis foi identificado, sendo, duas com a utilização de própolis vermelha e uma com própolis verde.

Desta forma, de acordo com os dados obtidos na revisão patentária, verificou-se que o desenvolvimento de bioprodutos contendo extrato de própolis vermelha com finalidade de auxiliar no tratamento de lesões musculares é um mercado promissor.

**Tabela 2 - Estratificação das patentes identificadas com relevância para o estudo a partir da rota tecnológica proposta**

<b>TÍTULO DA PATENTE</b>	<b>COMPONENTES DA FORMULAÇÃO</b>
Desenvolvimento de gel incorporado com própolis vermelha brasileira para controle de microrganismos dérmicos faciais	Não especificado (própolis vermelha)
Composição a base de própolis e arnica em forma de gel	Água desmineralizada 10 a 40%, Carbopol 940 0,6%, Álcool refinado 10%, Lanolina 0,05%, Mentol cristalizado 1%, Salicilato de metila 1%, Óleo mineral 1%, Metil parabeno 0,1%, Glicerina bi-destilada 1%, Zonem 0,0015%, Extrato de arnica 2%, Extrato de alecrim nacional 1%, Extrato de própolis 2%
Compostos farmacêuticos para o tratamento de câncer	Tiazolidinediona, Troglitazona, Base de Limoneno, Álcool perílico, Álcool perialdeído, Fosfoximanolamina, Água, Solução salina, Suco de laranja, Manteiga de cacau, Polietilenoglicol, Querosene, Própolis 5% a 20%
Composição farmacêutica de medicamento à base de própolis	Não especificado
Gel secativo para acne	Alantoína 0,03%, Tintura de calêndula 3,5%, Óleo de melaleuca 1%, Gel de hidroxietilcelulose 2%, Gel de carboximetilcelulose 1%, Extrato glicólico de própolis 3,5%
Solução tópica gel de <i>Aloe vera</i> extrato alcoólico de própolis	Gel <i>Aloe vera</i> 85-95%, Extrato alcoólico de própolis 5-15%
Gel de própolis como preenchedor, antimicrobiano e desodorizante para uso no interior dos implantes dentários	Hidróxido de cálcio Extrato de própolis
Sistemas microparticulados, composição em forma de gel e composição em forma de emulsão	Não especificada (própolis vermelha)
Gel vaginal de própolis tipificada para o tratamento de doenças do sistema genital feminino	Não especificada (própolis verde)
Gel termo reversível de liberação sustentada contendo extrato padronizado de própolis (EPP-AF) e respectivo processo de fabricação, com atividade antisséptica e cicatrizante para tratamento de queimaduras, lesões de pele e outros	Copolímero 1-20%, Extrato de própolis 4-12%
Método de produção de gel dental contendo própolis e gel dental contendo própolis	Carboximetilcelulose 0,50%, Etanol 96%, EDTA 0,01%, Sacarina sódica 0,10%, Benzoato de sódio 0,10%, Monofluorofosfato de sódio 1,10%, Água 8,89%, Glicerofosfato de cálcio 0,45%, Glicerina 20,00%, Sorbitol 46,00%, Tixosil 10,00%, Polietilenoglicol 400 2,50%, Solução corante azul brilhante 0,15%, Aroma lemon mint flavor 0,20%, Lauril sulfato de sódio 4,50%, Extrato de própolis 2,50%
Processo para produção de sabonete líquido vegetal e produto resultante	Propileno glicol, Glicerol, Vaselina líquida transparente, Mel de abelha <i>Apis mellifera</i> , Acetato de $\alpha$ -tocoferol, Extrato de própolis
Gel para tratamento de úlceras bucais com efeito cicatrizante e anestésico	Natrosol 0,1-0,2 g, Extrato glicólico de própolis 0,05-0,3 g, Dexametasona acetato 0,005-0,05 g, Lidocaína HCL 0,01-0,1g, Nipagin 0,05-0,1 g, Nipazol 0,07-0,15 g
Gel dental	Gel carboxipolimetileno 1,50 g, Lauril sulfato de sódio 1,00 g, Trietanolamina 1,50 g, p-Hidroxibenzoato de metila 0,20 g, Mentol 0,30 g, Extrato de própolis 1,50 g, Corante verde para alimento 0,01 g

Fonte: Elaborada pelo próprio autor (2020).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Desenvolver e avaliar uma formulação em gel contendo extrato de própolis vermelha para uso tópico.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Verificar a influência de diferentes concentrações de extrato de própolis vermelha na formulação proposta.
- Avaliar a estabilidade físico-química e microbiológica das formulações estabelecidas frente ao estudo de estabilidade acelerada.
- Realizar depósito da patente frente às formulações propostas.



## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Tipo de estudo**

Tratou-se de um estudo experimental de abordagem quali-quantitativa, sendo realizado em duas fases: manipulação das formulações propostas e realização do estudo de estabilidade acelerada (ensaios físico-químicos e microbiológicos).

### **4.2 Local da pesquisa**

A manipulação das formulações propostas foi realizada na farmácia de manipulação “Ao Farmacêutico” localizada na cidade de Maceió-AL. Já os ensaios físico-químicos e microbiológicos inerentes ao estudo de estabilidade acelerada foram conduzidos nos Laboratórios de Controle Físico-químico e de Controle Microbiológico da Farmácia Escola do Centro Universitário CESMAC.

### **4.3 Amostra**

A amostra foi constituída por quatro formulações de gel contendo diferentes concentrações de extrato hidroalcolólico de própolis vermelha (EHAPV), denominadas:

- Formulação A: gel-base (controle);
- Formulação B: gel-base + EHAPV 2% m/v;
- Formulação C: gel-base + EHAPV 5% m/v;
- Formulação D: gel-base + EHAPV 10% m/v.

#### 4.4 Procedimentos

Os procedimentos realizados ao longo do estudo foram divididos em 3 etapas gerais, conforme fluxograma a seguir (Fig. 2):

**Figura 2 – Etapas evolutivas do estudo**



Fonte: Do próprio autor (2020).

##### 4.4.1 Desenvolvimento da formulação

As etapas envolvidas no desenvolvimento da formulação foram:

- Seleção das matérias-primas;
- Descrição da função de cada componente da formulação: estudo crítico (Tab. 3), segundo Ferreira (2010);
- Aquisição das matérias-primas em fornecedor qualificado; e
- Manipulação das formulações.

As formulações foram preparadas de acordo com os critérios estabelecidos na RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias (BRASIL, 2007).

A formulação do gel-base foi preparada conforme o seguinte procedimento: Os componentes sólidos foram pesados separadamente e as substâncias líquidas medidas em vidraria adequada. Em geral, acrescentou-se água purificada. Em seguida, foi pulverizada a resina de carbopol sobre a água e aguardou-se a gelificação por 18 horas. Posteriormente, agitou-se com o pistilo e adicionou-se gotas da solução de hidróxido de sódio (NaOH) 40% (p/v) até formar

um gel firme e transparente até ajustar o pH entre 6,5 e 7,0. Em seguida, adicionou-se a glicerina como o objetivo de proporcionar maior ação umectante ao gel.

**Tabela 3 - Composição do gel-base**

<b>Nomenclatura INCI*</b>	<b>COMPONENTES</b>	<b>QUANTIDADE</b>	<b>ESTUDO CRÍTICO</b>
<b>Fase A</b>			
Carbomer	Carbômer 980	1,0%	Agente Gelificante/Espessante
Aqua	Água purificada qsp	1000 ml	Solvente
<b>Fase B</b>			
Disodium EDTA	Edetatodissódico	0,2%	Conservante
Propylene Glycol	Propileno glicol	3%	Conservante
Phenoxyethanol, Methylparaben, Ethyl paraben, Propylparaben, Phenova Butylparaben e Isobutyl paraben.		0,2%	Conservante
Propylene Glycol, Diazolidinyl Urea e Iodopropynyl Butyl carbamate.	Germall	0,5%	Conservante
<b>Fase C</b>			
Sodium hydroxide	Solução NaOH 40%	1,75% (pH 6,5 - 7,0)	Agente Neutralizante
<b>Fase D</b>			
Glycerin	Glicerina	5%	Agente Umectante

Fonte: Brasil (2010). \*INCI: *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*.

Após o preparo do gel-base (Formulação A/Controle), as formulações B, C e D foram manipuladas a partir da adição de diferentes concentrações de extrato hidroalcoólico de própolis vermelha, sendo 2%, 5% e 10%, respectivamente. O extrato utilizado possui Selo de Inspeção Federal (SIF) e foi adquirido através da compra direta em fornecedor localizado na cidade de Maceió/AL, sendo suas propriedades biológicas investigadas em outros estudos do grupo de pesquisa e laudo de análise realizado pelo Centro de Estudos Apícolas da Universidade de Taubaté - São Paulo (Anexo A).

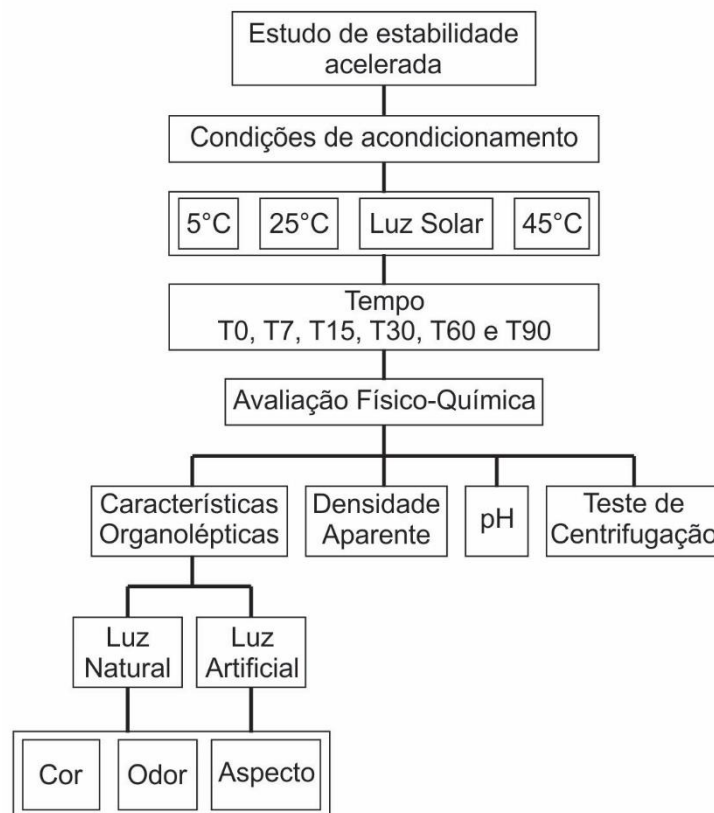
Após a manipulação das amostras, as mesmas foram embaladas em recipiente de polietileno tereftalato (PET) com coloração opaca, rotuladas e levadas aos laboratórios da Farmácia Escola do CESMAC, onde foram armazenadas em diferentes condições de temperatura para a realização do estudo de estabilidade acelerada.

#### 4.4.2 Estudo de estabilidade acelerada

Para os testes de estabilidade as formulações foram armazenadas em diferentes condições de temperatura: 5° C (refrigeração), 25° C (ambiente), exposto à luz solar com temperatura aproximadamente de 26±1°C e 45° C (estufa), e avaliadas nos tempos 0 (24 horas após o preparo das formulações), 7, 15, 30, 60 e 90 dias, T0, T7, T15, T30, T60 e T90, respectivamente (BRASIL, 2004).

As formulações foram avaliadas frente aos testes de controle físico-químicos (características organolépticas: cor, odor e aspecto; pH; densidade aparente; e centrifugação) nas condições supracitadas (Fig. 3). Já o controle microbiológico das formulações foi realizado no T0.

**Figura 3 – Representação esquemática das etapas envolvidas na avaliação físico-química**



Fonte: Do próprio autor (2020).

#### 4.4.2.1 Avaliação físico-química

##### a) Características organolépticas

Para a análise das características organolépticas (cor, odor e aspecto) foi seguido o seguinte procedimento:

- Cor: Colocou-se 1,0 g da amostra em vidro de relógio e espalhou-se com espátula (Fig 4). Essa análise foi realizada sob condições de luz natural (dia/solar) e artificial (fluorescente) (BRASIL, 2007), sendo a amostra classificada, em relação à cor em: sem alteração; levemente modificada; modificada; intensamente modificada (ISAAC *et al.*, 2008);
- Odor: O odor da amostra foi verificado diretamente através do olfato (BORGHETTI; KNORST, 2006; BRASIL, 2007), sendo classificada sem alteração; levemente modificado; modificado; intensamente modificado (ISAAC *et al.*, 2008);
- Aspecto: A amostra foi analisada para avaliar as características macroscópicas no intuito de verificar sinais de instabilidade. A não ocorrência de separação de fases e de precipitação indicou estabilidade da amostra (BORGHETTI; KNORST, 2006), sendo classificada como sem alteração; levemente separada, precipitada, turva; separada (ISAAC *et al.*, 2008).

##### b) pH

Para checagem do pH das amostras (Fig. 5) realizou-se uma diluição a 10% m/v em triplicata (CORRÊA, 2012). Antes da medição em pHmetro (potenciômetro) foi realizado aferição do mesmo com solução padrão de 4,01 e 7,01, sendo os resultados expressos como média e desvio-padrão dos valores das leituras.

##### c) Densidade aparente (DAP)

A densidade aparente baseia-se na razão entre a massa e o volume de uma dada amostra tomando por unidade geralmente o grama por centímetro cúbico (g/cm<sup>3</sup>). No caso de líquidos viscosos este parâmetro pode indicar a incorporação de ar ou a perda de ingredientes voláteis. A densidade aparente foi calculada utilizando proveta graduada de 10 ml e balança analítica (Fig. 6) (BRASIL, 2004), através da equação descrita a seguir:

$$DAP = \frac{m(g) \text{ proveta contendo a amostra} - m(g) \text{ da proveta vazia}}{10 \text{ (cm}^3\text{)}}$$

#### d) Teste de centrifugação

Aproximadamente 5,0 g de cada amostra foram pesados e colocados na centrífuga com rotação de 3000 rpm por 30 minutos. Após esse tempo, foi observado se ocorreu separação de fases ou qualquer modificação no aspecto da amostra (Fig. 7), sendo estas classificadas como estável ou instável (CAMARGO JÚNIOR, 2006; LARENTES, 2009).

#### **4.4.2.2 Avaliação microbiológica**

A avaliação microbiológica foi realizada através da técnica de contagem de microrganismos viáveis em produtos que não necessitam cumprir o teste de esterilidade, conforme descrito na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019).

De acordo com a Resolução nº 481, de 23 de setembro de 1999 (BRASIL, 1999), produtos cosméticos não estéreis, classificados como Tipo II apresentam como limite de aceitação para microrganismos mesófilos aeróbios totais: preferencialmente < 1000 UFC/g ou ml de produto; máximo de 5000 UFC/g ou ml de produto; ausência de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, Coliformes totais e fecais em 1 g ou ml de produto.

Para o procedimento, 10 g de cada formulação foram diluídos em 90 ml de solução inativante universal, constituindo a diluição 1:10. Posteriormente, diluições seriadas foram realizadas (1:100 e 1:1000). Utilizou-se como meios de

cultivo o Agar Triptona de Soja (TSA, meio de cultura não seletivo para bactérias) e o Ágar Sabouraud (meio de cultivo para fungos) (Fig. 8). As placas contendo TSA foram incubadas por cinco dias a 30-35 °C e as placas com Ágar Sabouraud por sete dias a 20-25 °C.

Após esse período, realizaram-se as leituras das placas em contador de colônias para cada uma das diluições propostas, calculando a média aritmética de cada diluição e o número de UFC/g. Todo o processo de descontaminação das placas de Petri foi realizado em autoclave a 121 °C por 30 min. e, em seguida, descartadas em lixo comum.

#### 4.4.3 Depósito da patente

O depósito da patente das formulações propostas foi realizado no INPI a partir da revisão patentária e dos resultados obtidos nas análises experimentais, sendo o depósito mediado pelo Núcleo de Inovação Tecnologia (NIT) do CESMAC.

## 5 RESULTADOS

As amostras foram avaliadas após 24 horas (T0) de preparo a fim de identificar as características organolépticas e físico-químicas para cada formulação, com intuito de comparar com os resultados obtidos no estudo de estabilidade (T7, T15, T30, T60 e T90), sendo possível inferir problemas que comprometem a estabilidade das formulações propostas.

A cor, o odor e a densidade aparente obtidos para as formulações propostas no tempo T0 estão apresentados na tabela 4. A cor variou de incolor a tons avermelhados, sendo incolor para a formulação do gel-base e os tons avermelhados condizentes com a quantidade de extrato de própolis vermelha contida nas formulações **B**, **C** e **D**. O odor identificado para as amostras foi classificado como característico, sendo a formulação **A** ao carbopol e as demais formulações (**B**, **C** e **D**) ao extrato de própolis vermelha utilizado. A densidade aparente obtida para as formulações variou de 0,99 a 1,02 g/cm<sup>3</sup>, decorrente do uso da água como matéria-prima mais abundante na formulação.

**Tabela 4 – Coloração, odor e densidade aparente das formulações no tempo 0 (T0)**

FORMULAÇÃO	COR (luz solar e artificial)	ODOR	DENSIDADE (g/cm <sup>3</sup> )
A	Incolor	Característico	0,99
B	Levemente alaranjada	Característico	1,04
C	Marrom avermelhado	Característico	1,05
D	Marrom avermelhado	Característico	1,02

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2019).

A formulação **A** (gel-base) (Tab. 5) apresentou modificações quanto à cor (luz natural e luz artificial) em T90 a 45 °C. O odor apresentou-se levemente modificado (LM) em T60 nas temperaturas de 25 °C e 40 °C, e modificado (M) em T90 a 45 °C. Observou-se alterações nos valores de pH (6,52 e 7,41) nos tempos e temperatura investigados, sendo este considerado a característica com maior variação. Para esta formulação, não se observou alterações quanto ao aspecto e nem a presença de separação de fases (centrifugação).

A formulação **B** (gel-base contendo extrato de própolis vermelha 2%) (Tab. 6) apresentou modificações (LM e M) quanto à cor (luz natural e luz artificial) na maioria dos tempos e temperaturas investigadas, exceto em T7 quando a



amostra foi armazenada exposta a luz solar. O odor apresentou levemente modificado (LM) e modificado(M) em todas as condições a qual a amostra foi exposta. Observou-se alterações nos valores de pH (6,21 e 7,29) nos tempos e temperatura investigados. Nenhuma alteração foi identificada quanto ao aspecto e separação de fases.

A formulação **C** (gel-base contendo extrato de própolis vermelha 5%) (Tab. 7) apresentou modificações (LM e M) quanto à cor (luz natural e luz artificial) e odor na maioria dos tempos e temperaturas investigados, bem como, foram identificados valores de pH com variação de 5,06 a 7,63, sendo o menor e maior valor obtido para amostra analisada em T60 a 25 °C e 5 °C, respectivamente. Não foram observadas modificações no aspecto da amostra quando comparada ao resultado obtido em T0, bem como, o teste de centrifugação não apresentou separação de fases.

A formulação **D** (gel-base contendo extrato de própolis vermelha 10%) (Tab. 8) apresentou modificações (LM e M) quanto à cor (luz natural e luz artificial) e odor na maioria dos tempos e temperaturas investigados, bem como, foram identificados valores de pH com variação de 6,31 a 7,0, sendo o menor e maior valor obtido para amostra analisada em T90 a 25 °C e 5 °C e 45 °C, respectivamente. Foi observada alteração no aspecto apenas para amostra analisada em T7 a 5 °C, sendo esta classificada como levemente modificada (LM). Não se observou separação de fases no teste de centrifugação para nenhuma das amostras analisadas da formulação D.

Devido à necessidade de aprimorar as ações de controle de produtos sujeitos à Vigilância Sanitária e às ações de proteção ao consumidor, a resolução nº 481/1999 (BRASIL, 1999) estabelece os parâmetros de controle microbiológico para os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e classifica os produtos supracitados nas categorias I e II, sendo o produto desenvolvido classificado como Tipo II, pois se trata de uma formulação cosmética de uso tópico em adultos.

As análises microbiológicas foram realizadas para as formulações propostas a fim de inferir sobre a qualidade de produtos cosméticos e prevenir agravos à saúde do consumidor, sendo verificada ausência de crescimento de microrganismos pelo teste de contagem de microrganismos viáveis em T0 e T15, independente da diluição ( $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$  e  $10^{-3}$ ).

Tabela 5 - Resultados das análises físico-químicas do gel-base (Formulação A)

Tempo	Temperatura	Cor (luz natural)	Cor (luz artificial)	Aspecto	Odor	pH (média ± dp)	Centrifugação
T0	25 °C	SA	SA	SA	SA	6,51 ± 0,03	SA
T7	5 °C	SA	SA	SA	SA	<b>6,83 ± 0,05</b>	SA
	25 °C	SA	SA	SA	SA	<b>6,65 ± 0,07</b>	SA
	Luz solar	SA	SA	SA	SA	<b>6,88 ± 0,41</b>	SA
	45 °C	SA	SA	SA	SA	6,59 ± 0,02	SA
T15	5 °C	SA	SA	SA	SA	<b>6,90 ± 0,06</b>	SA
	25 °C	SA	SA	SA	SA	<b>6,78 ± 0,13</b>	SA
	Luz solar	SA	SA	SA	SA	<b>7,03 ± 0,32</b>	SA
	45 °C	SA	SA	SA	SA	<b>6,65 ± 0,05</b>	SA
T30	5 °C	SA	SA	SA	SA	<b>6,81 ± 0,03</b>	SA
	25 °C	SA	SA	SA	SA	<b>6,79 ± 0,03</b>	SA
	Luz solar	SA	SA	SA	SA	<b>6,68 ± 0,14</b>	SA
	45 °C	SA	SA	SA	SA	<b>6,79 ± 0,06</b>	SA
T60	5 °C	SA	SA	SA	SA	<b>7,41 ± 0,20</b>	SA
	25 °C	SA	SA	SA	LM	6,56 ± 0,10	SA
	Luz solar	SA	SA	SA	SA	<b>7,10 ± 0,09</b>	SA
	45 °C	SA	SA	SA	LM	6,52 ± 0,91	SA
T90	5 °C	SA	SA	SA	SA	<b>7,12 ± 0,02</b>	SA
	25 °C	SA	SA	SA	SA	<b>6,99 ± 0,03</b>	SA
	Luz solar	SA	SA	SA	SA	<b>6,97 ± 0,07</b>	SA
	45 °C	<b>M</b>	<b>M</b>	SA	<b>M</b>	<b>6,73 ± 0,09</b>	SA

Fonte: Elaborada pelo próprio autor (2020). T0 = 24 h; T7 = 7 dias; T15 = 15 dias; T30 = 30 dias; T60 = 60 dias; T90 = 90 dias; SA = sem alteração; LM = levemente modificada; M = modificada; IM = intensamente modificada; LS = levemente separada; P = precipitada; T = turva, S = separada.

**Tabela 6 - Resultados das análises físico-químicas do gel-base adicionado de 2% de extrato hidroalcolólico de própolis vermelha (Formulação B)**

Tempo	Temperatura	Cor (luz natural)	Cor (luz artificial)	Aspecto	Odor	pH (média ± dp)	Centrifugação
T0	25 °C	SA	SA	SA	SA	6,58 ± 0,04	SA
T7	5 °C	LM	LM	SA	LM	6,74 ± 0,29	SA
	25 °C	LM	LM	SA	M	6,72± 0,02	SA
	Luz solar	SA	SA	SA	LM	6,83 ± 0,22	SA
	45 °C	M	M	SA	M	6,79 ± 0,04	SA
T15	5 °C	M	M	SA	LM	6,93 ± 0,03	SA
	25 °C	LM	LM	SA	M	6,91 ± 0,11	SA
	Luz solar	LM	LM	SA	LM	6,91 ± 0,08	SA
	45 °C	M	M	SA	M	6,70± 0,09	SA
T30	5 °C	M	M	SA	M	6,83 ± 0,06	SA
	25 °C	LM	LM	SA	LM	6,88± 0,01	SA
	Luz solar	LM	LM	SA	M	6,82 ± 0,10	SA
	45 °C	M	M	SA	M	6,82± 0,06	SA
T60	5 °C	M	M	SA	M	7,13 ± 0,12	SA
	25 °C	M	M	SA	M	6,28 ± 0,07	SA
	Luz solar	LM	LM	SA	M	7,29 ± 0,07	SA
	45 °C	M	M	SA	M	6,21 ± 0,01	SA
T90	5 °C	LM	LM	SA	M	7,04± 0,10	SA
	25 °C	M	M	SA	M	7,13± 0,07	SA
	Luz solar	LM	LM	SA	M	6,54 ± 0,19	SA
	45 °C	M	M	SA	M	6,72 ± 0,04	SA

Fonte: Elaborada pelo próprio autor (2020). T0 = 24 h; T7 = 7 dias; T15 = 15 dias; T30 = 30 dias; T60 = 60 dias; T90 = 90 dias; SA = sem alteração; LM = levemente modificada; M = modificada; IM = intensamente modificada; LS = levemente separada; P = precipitada; T = turva, S = separada.

**Tabela 7 - Resultados das análises físico-químicas do gel-base adicionado de 5% de extrato hidroalcoólico de própolis vermelha (Formulação C)**

Tempo	Temperatura	Cor (luz natural)	Cor (luz artificial)	Aspecto	Odor	pH (média $\pm$ dp)	Centrifugação
T0	25 °C	SA	SA	SA	SA	6,48 $\pm$ 0,03	SA
T7	5 °C	<b>LM</b>	SA	SA	SA	<b>6,80 <math>\pm</math> 0,10</b>	SA
	25 °C	<b>LM</b>	<b>LM</b>	SA	SA	<b>6,61 <math>\pm</math> 0,02</b>	SA
	Luz solar	SA	SA	SA	SA	<b>6,84 <math>\pm</math> 0,06</b>	SA
	45 °C	<b>M</b>	<b>M</b>	SA	<b>M</b>	<b>6,70 <math>\pm</math> 0,05</b>	SA
T15	5 °C	<b>LM</b>	<b>LM</b>	SA	<b>LM</b>	<b>6,83 <math>\pm</math> 0,13</b>	SA
	25 °C	<b>M</b>	<b>M</b>	SA	SA	<b>6,87 <math>\pm</math> 0,13</b>	SA
	Luz solar	<b>M</b>	<b>M</b>	SA	<b>LM</b>	<b>6,79 <math>\pm</math> 0,05</b>	SA
	45 °C	<b>M</b>	<b>M</b>	SA	<b>M</b>	<b>6,78 <math>\pm</math> 0,13</b>	SA
T30	5 °C	<b>LM</b>	<b>LM</b>	SA	<b>M</b>	<b>6,73 <math>\pm</math> 0,02</b>	SA
	25 °C	<b>M</b>	<b>M</b>	SA	<b>M</b>	<b>6,81 <math>\pm</math> 0,02</b>	SA
	Luz solar	<b>M</b>	<b>M</b>	SA	<b>M</b>	<b>6,74 <math>\pm</math> 0,11</b>	SA
	45 °C	<b>M</b>	<b>M</b>	SA	<b>M</b>	<b>6,72 <math>\pm</math> 0,07</b>	SA
T60	5 °C	SA	SA	SA	SA	<b>7,63 <math>\pm</math> 0,13</b>	SA
	25 °C	SA	SA	SA	<b>LM</b>	<b>5,06 <math>\pm</math> 0,08</b>	SA
	Luz solar	SA	SA	SA	SA	<b>7,21 <math>\pm</math> 0,25</b>	SA
	45 °C	<b>M</b>	<b>M</b>	SA	<b>M</b>	5,59 $\pm$ 0,03	SA
T90	5 °C	SA	SA	SA	SA	<b>7,08 <math>\pm</math> 0,06</b>	SA
	25 °C	<b>M</b>	<b>M</b>	SA	SA	<b>6,73 <math>\pm</math> 0,13</b>	SA
	Luz solar	<b>M</b>	<b>M</b>	SA	SA	6,52 $\pm$ 0,16	SA
	45 °C	<b>M</b>	<b>M</b>	SA	<b>M</b>	<b>6,60 <math>\pm</math> 0,12</b>	SA

Fonte: Elaborada pelo próprio autor (2020). T0 = 24 h; T7 = 7 dias; T15 = 15 dias; T30 = 30 dias; T60 = 60 dias; T90 = 90 dias; SA = sem alteração; LM = levemente modificada; M = modificada; IM = intensamente modificada; LS = levemente separada; P = precipitada; T = turva, S = separada.

**Tabela 8 - Resultados das análises físico-químicas do gel-base adicionado de 10% de extrato hidroalcoólico de própolis vermelha (Formulação D)**

Tempo	Temperatura	Cor (luz natural)	Cor (luz artificial)	Aspecto	Odor	pH (média ± dp)	Centrifugação
T0	25 °C	SA	SA	SA	SA	6,44 ± 0,06	SA
T7	5 °C	LM	SA	LM	LM	6,81 ± 0,05	SA
	25 °C	M	M	SA	M	6,74 ± 0,01	SA
	Luz solar	LM	LM	SA	SA	6,77 ± 0,11	SA
	45 °C	M	M	SA	M	6,53 ± 0,02	SA
T15	5 °C	LM	LM	SA	LM	6,95 ± 0,05	SA
	25 °C	M	M	SA	LM	6,84 ± 0,04	SA
	Luz solar	M	M	SA	LM	6,74 ± 0,02	SA
	45 °C	M	M	SA	IM	6,72 ± 0,16	SA
T30	5 °C	M	M	SA	M	6,80 ± 0,04	SA
	25 °C	M	M	SA	M	6,75 ± 0,06	SA
	Luz solar	M	M	SA	M	6,67 ± 0,10	SA
	45 °C	M	M	SA	M	6,72 ± 0,07	SA
T60	5 °C	M	M	SA	M	6,79 ± 0,37	SA
	25 °C	M	M	SA	M	5,93 ± 0,35	SA
	Luz solar	M	M	SA	M	6,70 ± 0,24	SA
	45 °C	M	M	SA	M	6,61 ± 0,01	SA
T90	5 °C	M	M	SA	M	7,00 ± 0,07	SA
	25 °C	M	M	SA	M	7,00 ± 0,05	SA
	Luz solar	M	M	SA	M	6,50 ± 0,21	SA
	45 °C	M	M	SA	M	6,31 ± 0,12	SA

Fonte: Elaborada pelo próprio autor (2020). T0 = 24 h; T7 = 7 dias; T15 = 15 dias; T30 = 30 dias; T60 = 60 dias; T90 = 90 dias; SA = sem alteração; LM = levemente modificada; M = modificada; IM = intensamente modificada; LS = levemente separada; P = precipitada; T = turva, S = separada.

## 6 DISCUSSÃO

O comportamento das formulações frente as condições diversas no decorrer do tempo fornecem informações relevantes sobre a estabilidade de produtos cosméticos (SOUZA; FERREIRA, 2010). Verificou-se que as formulações de gel contendo EHAPV apresentaram coloração característica da matéria-prima ativa utilizada, bem como da proporção contida na formulação.

Segundo descrito na legislação brasileira (BRASIL, 2001) o extrato de própolis depende da origem e da concentração variando de tons de âmbar, avermelhada e esverdeada, bem como o odor é característico (balsâmico ou resinoso), a depender da origem botânica. Lustosa *et al.* (2008) reportaram que a coloração da própolis pode variar, sendo dependente da sua procedência, de tons marrom escuro até uma tonalidade esverdeada ao marrom avermelhado.

De acordo com Brasil (2019) a densidade representa a relação entre massa e volume, sendo para semissólidos um parâmetro que pode indicar incorporação de ar e perda de componentes voláteis e água. Contudo, este parâmetro foi analisado apenas no tempo T0.

Segundo Guzzi (2011) a centrifugação é um estudo acelerado de estabilidade física sob forte condição de estresse podendo ocasionar alterações na estabilidade de uma formulação semissólida. As formulações propostas no estudo (A, B, C e D) não apresentaram separações de fase e nem precipitação do extrato, o que garantem sua homogeneidade. Diante do exposto, verificou-se que as formulações não necessitaram de correção na quantidade das matérias-primas utilizadas, já que suas características físicas foram mantidas.

O valor do pH está intimamente relacionado com a compatibilidade dos componentes da formulação, de modo que pode influenciar a eficácia do produto e, conseqüentemente, segurança ao uso do produto. Desta forma, o pH é um fator relevante para estabilidade de produtos farmacêuticos (DECCACHE, 2006). Segundo Rasche (2014) o pH fisiológico ideal da pele é (4,0-6,5) o que torna um produto seguro a ser utilizado. Assim, justifica-se a importância da análise do pH das formulações investigadas.

Verificou-se que o pH das formulações investigadas variou em função da condição de armazenamento estabelecida, sendo obtidos valores crescentes de pH em função do tempo e da temperatura, conforme tabelas 5-8. De acordo

com as análises de pH realizadas, verificou-se aumento dos valores de pH para todas as formulações em comparação ao pH verificado no T0.

Estudos apontam que géis de Carbopol 940<sup>®</sup> quando incorporados de extratos apresentaram boa estabilidade físico-química, e não apresentaram variação significativa no pH (SINGH *et al.*, 2008). Cordeiro *et al.* (2013) afirmam que a utilização do Carbopol 940<sup>®</sup> como agente gelificante, manteve estável a formulação sugerida no teste de estabilidade acelerada. No presente estudo utilizou-se o Carbopol 980<sup>®</sup>, que por sua vez, apresenta as mesmas características físico-químicas do Carbopol 940<sup>®</sup>, conforme descrito por Volp (2010).

A literatura reporta que polímeros carboxivinílicos têm grande aceitação na área dos cosméticos. Tais polímeros apresentam grupo ácido ao ser neutralizado por bases alcalinas como hidróxido de sódio e trietanolamina, formando uma rede polimérica com formato de gel e um pH variando de 6,5-7,5 (AMIRALINA; FERNANDES, 2018; RASCHE, 2014).

Atualmente no mercado existem polímeros pré-neutralizantes, como o copolímero de ácido sulfônico acrilóil-dimetil-taurato e o ácido vinilpirrolidona neutralizado que formam de gel de natureza aniônica, com estabilidade em pH que varia de 4,0-9,0, formando um gel transparente e sensorial e de sensação agradável (AMIRALINA; FERNANDES, 2018).

Todavia, os resultados apresentados da determinação do pH não apresentaram alterações acentuadas com adição de maior quantidade de EHAPV, sem acidificar, ultrapassando o pH da pele, o que sugere um comportamento estável diante das condições de temperatura testada ao longo do armazenamento de 90 dias.

Com relação ao aspecto das formulações propostas (A, B, C e D), verificou-se que, apesar das alterações dos valores de pH ao longo do estudo de estabilidade (T0 a T90), tais formulações não sofreram alteração quanto suas características macroscópicas, conforme já descrito nas tabelas 5-8, como ausência de precipitação, turvação, separação de fases e mudança de coloração (BRASIL, 2008; SANTOS, 2012).

De acordo com Souza e Ferreira (2010) estudos de estabilidade em produtos cosméticos são indispensáveis, fornecendo informações do comportamento da formulação sob diversas condições impostas em função do

tempo, garantindo assim eficácia, segurança e qualidade do produto. Além disso, tais estudos inferem sobre o prazo de validade do produto final e garantem ainda qual condição ambiental deve-se manter sua conservação (SOUZA; FRASSON, 2010). O quadro 4 a seguir apresenta delineamentos reportados na literatura sobre estudos de estabilidade aplicados a formulações em gel que possuem como ativo extrato oriundo de algum produto natural.

A literatura reporta que o uso de géis hidrofílicos tem sido amplamente utilizado para o desenvolvimento de produtos cosméticos e farmacêuticos, especialmente para produtos dermatológicos, pois apresentam espalhabilidade desejável e são capazes de incorporar ativos hidrossolúveis e lipossolúveis. Os carbômeros 940 e 980 são utilizados para preparar géis aquosos ou hidroalcolólicos de alta viscosidade e transparência. Contudo, a adição de ativos ácidos pode induzir redução de viscosidade e perda da transparência (VOLP, 2010).

Desta forma, o carbômero 980<sup>®</sup> é considerado peça chave na manutenção da estabilidade acelerada das formulações propostas, pois se comporta como modificador reológico do tipo pseudoplástico (se tornam mais fluidos durante a aplicação e recuperam a viscosidade inicial quando se encerra a aplicação) e tixotrópico (viscosidade constante durante o período de armazenamento, dificultando a separação dos componentes da formulação) (SANSÃO *et al.*, 2017; VOLP, 2010).

Contudo, a durabilidade do gel pode ser afetada pela perda de atividade do sistema conservante, justificando a utilização de mais de um sistema de conservação na formulação do gel-base proposto. Além disso, o ativo incorporado ao gel (EHAPV) apresenta propriedade antimicrobiana (LUSTOSA *et al.*, 2008), o que pode justificar a ausência de crescimento microbiano no teste de controle microbiológico realizado nos tempos 0 e 15 dias, mesmo utilizando solução inativante universal e sistema de diluição seriada. A literatura sugere que formulações que contêm agentes antioxidantes não sofrem variação de pH, separação de fases ou alteração na viscosidade (SOUZA; FERREIRA, 2010), sendo o tipo de recipiente utilizado para armazenamento do produto outro fator importante, visto que incompatibilidade entre os componentes da formulação e o material que compõe o recipiente podem ocorrer (BRASIL, 2004).



**Quadro 4 - Delineamento reportado na literatura sobre os estudos de estabilidade realizados em formulações em gel que possuem como ativo um extrato oriundo de produtos naturais**

Estudo de estabilidade	Ativo da formulação (extrato)	Estudo de estabilidade	Referência
Formulação de um gel antiacne contendo óleo essencial de Melaleuca	Óleo essencial de Melaleuca ( <i>Melaleuca alternifolia</i> )	O parâmetro utilizado para atribuir a estabilidade da amostra foi o pH, sendo a amostra exposta a temperatura ambiente, estufa (37°C) e sobre refrigeração com pH variando em torno de 6,0.	Marin e Cardoso (2009)
Desenvolvimento, estudo de estabilidade e teste <i>in vivo</i> da formulação gel com extrato e fração enriquecida de <i>Kalanchoe crenata</i> (Andrews) Haworth	Extrato aquoso de folhas <i>Kalanchoe crenata</i>	As formulações desenvolvidas foram investigadas mediante estudo de estabilidade preliminar e acelerada, frente aos parâmetros aspecto, cor, odor, homogeneidade e consistência, perda de peso e pH, sendo a formulação do gel com lipossoma aquela que demonstrou estabilidade na maioria dos parâmetros.	Guzzi (2011)
Desenvolvimento de um gel gengival a partir do extrato bruto seco de <i>Passiflora edulis Sims</i>	Extrato de <i>Passiflora edulis Sims</i>	Realizou-se estudos de estabilidade acelerada com 24h até 60 dias em condições distintas de temperatura (8, 25 e 40°C) com a investigação dos seguintes parâmetros: cor, odor, pH, viscosidade, espalhabilidade. A incorporação do extrato de <i>Passiflora edulis</i> 5% (p/p) não alteram as características de estabilidade e espalhabilidade do gel gengival.	Santos (2012)
Desenvolvimento tecnológico e avaliação de estabilidade de gel dermatológico a partir de óleo essencial de gengibre ( <i>Zingiber officinale</i> Roscoe)	Óleo essencial de gengibre ( <i>Zingiber officinale</i> )	O teste de estabilidade preliminar (centrifugação, estresse térmico, ciclo gela-desgela) e acelerada (pH, densidade e espalhabilidade). A formulações utilizando Carbopol 940® apresentou maior estabilidade comparada à que continha Natrosol®.	Cordeiro <i>et al.</i> (2013)
Desenvolvimento e caracterização de formulação tópica de extrato de uvarana para tratamento de feridas	Extrato de uvarana ( <i>Cordyline dracaenoides</i> )	Realizou-se o estudo de estabilidade acelerada através da obtenção dos parâmetros: cor, odor, aspecto, turbidez e pH. A adição do extrato não alterou a estabilidade do gel base, destacando a não adição de excipientes irritantes à formulação.	Souza <i>et al.</i> (2016)

Fonte: Autores da pesquisa, 2020.

As formulações propostas (B, C e D) contendo diferentes concentrações de EHAPV não apresentaram discrepâncias nos resultados das análises físico-químicas e microbiológicas investigadas no estudo de estabilidade acelerada. Contudo, a otimização dos componentes da formulação do gel base pode conduzir a menor variação nos valores de pH em função do tempo.

Deste modo, como o objetivo foi desenvolver e avaliar uma formulação em gel para uso tópico contendo EHAPV que possa ser investigada em estudos *in vivo* futuramente como terapia complementar, sugere-se investigar a influência da concentração do extrato de própolis vermelha com potencial efeito anti-inflamatório em lesões musculoesqueléticas, conduzidas através de ultrassom ou fonoforese, estratégias fisioterapêuticas comumente utilizadas.

Assim, o depósito da patente das formulações propostas foi realizado no INPI de acordo com o número do processo BR 10 2020 009079 8, conforme apresentado no Apêndice A.

## 7 CONCLUSÃO

De acordo com os dados qualitativos e quantitativos obtidos, conclui-se que as formulações obtidas de gel contendo extrato hidroalcoólico de própolis vermelha apresentaram viabilidade tecnológica, visto que não se observaram fatores limitantes de incompatibilidade entre os componentes da formulação. Desta forma, destaca-se a importância do bioproduto proposto, pois sua aplicação em indivíduos que apresentam lesões musculoesqueléticas pode contribuir como terapia complementar ao tratamento destas e, conseqüentemente, proporcionar melhor qualidade de vida.

Além disso, destaca-se a importância da realização do estudo de estabilidade acelerada para produtos cosméticos, pois se trata de análises preliminares que norteiam a influência de fatores intrínsecos e extrínsecos sobre a estabilidade do produto. Assim, as análises físico-químicas e microbiológicas realizadas nas condições pré-estabelecidas apontaram que as amostras se mantiveram estáveis e sem alterações significativas dos parâmetros investigados.

## **8 PERSPECTIVAS**

Como foi identificado uma discreta variação no pH das formulações propostas em função do tempo e temperatura de armazenamento, torna-se necessário investigar a influência do solvente utilizado na obtenção do extrato de própolis vermelha. Além disso, estudos clínicos se tornam necessários a fim de comprovar a eficácia do gel contendo extrato hidroalcolico de própolis vermelha como terapia complementar (fonoforese) no tratamento de lesões musculoesqueléticas.

## REFERÊNCIAS

ABIHPEC - Associação Brasileira de Indústrias de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosmética. **Caderno de Tendências 2019-2020**. São Paulo/SP: ABIHPEC, 2019. Disponível em: <https://m.sebrae.com.br/Sebrae/Portal%20Sebrae/Anexos/CADERNO%20DE%20TENDENCIAS%202019-2020%20Sebrae%20Abihpec%20vs%20final.pdf>. Acesso em: 16 fev. 2020.

AGUILLAR L. N.; PORTOLEZ J. L. Ultrassom terapêutico e exercício excêntrico na recuperação funcional e redução da dor em corredor com tendinopatia patelar: relato de caso. In: ENCONTRO NACIONAL DE PÓS-GRADUAÇÃO - ENPG. 8., 2019. Santos/SP. **Anais** [...] Santos, SP: UNISANTA. 2019.

ALMEIDA, C. G. S. T. G.; FERNANDES, R.C.P. Distúrbios musculoesqueléticos em extremidades superiores distais entre homens e mulheres: resultados de estudo na indústria. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 42, n.3, 2017. doi:10.1590/2317-6369000125515.

ALVES, N. C. Penetração de ativos na pele: revisão bibliográfica. **Amazônia Science & Health**, Gurupi, v. 3, n. 4, p. 36-43, 2015. Disponível em: <http://revistacereus.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/852/387>. Acesso em: 08 de setembro de 2019.

AMIRALIAN, L.; FERNANDES C. R. Fundamentos de Cosmetologia - Géis Cosméticos. **Cosmetics & Toiletries (Brasil)**, v. 30, jul-ago, 2018. Disponível em: [https://www.cosmeticsonline.com.br/ct/painel/class/artigos/uploads/c9219-CT304\\_Integra.pdf](https://www.cosmeticsonline.com.br/ct/painel/class/artigos/uploads/c9219-CT304_Integra.pdf). Acesso em: 24 mai. 2020.

AZULAY, R. D. **Dermatologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 162 p.

BOHJANEN, K. Estrutura e funções da pele. In: **Dermatologia Clínica**. Seção I Bases para diagnóstico e tratamento. 2017. Disponível em: <https://www.booki.pt/userfiles/files/loja/preview/9788580553796.pdf>. Acesso em: 06 de setembro de 2019.

BORGHETTI, G. S.; KNORST, M. T. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 4, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v42n4/a08v42n4.pdf>. Acesso em: 28 set. 2018.

BOTELHO, M. P. J. *et al.* Avaliação *in vitro* da atividade antimicrobiana de extrato alcoólico de própolis comparado à solução de clorexidina 0,12%. **Journal of Health Science**, v. 19, n. 2, p. 95-97, 2017. doi:10.17921/2447-8938.2017v19n2p95-97.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução Nº 481, de 23 de setembro de 1999**. Estabelece Parâmetros de Controle Microbiológico para os Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/1999/res0481\\_23\\_09\\_1999\\_rep.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/1999/res0481_23_09_1999_rep.html). Acesso em 24 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). **Instrução Normativa nº 3, de 19 de janeiro de 2001**. Aprova os Regulamentos Técnicos de Identidade e Qualidade de Apitoxina, Cera de Abelha, Geléia Real, Geléia Real Liofilizada, Pólen Apícola, Própolis e Extrato de Própolis. Disponível em: <http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis-consulta/consultarLegislacao.do?operacao=visualizar&id=1798>. Acesso em: 24 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. v. 1, Brasília, DF, 2004. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/106351/107910/Guia+de+Estabilidade+de+Produtos+Cosm%C3%A9ticos/49cdf34c-b697-4af3-8647-dcb600f753e2>. Acesso em: 28 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**. 2. ed. Anvisa. Brasília, DF, 2007. Disponível em: [https://www.crq4.org.br/downloads/guia\\_cosmetico.pdf](https://www.crq4.org.br/downloads/guia_cosmetico.pdf) . Acesso em: 28 set. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**. 2 ed. Brasília: Anvisa, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira**. Brasília: Anvisa, v. 2, p. 546, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 7, 10 DE FEVEREIRO DE 2015**. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0007\\_10\\_02\\_2015.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0007_10_02_2015.pdf). > Acesso em: 05 de março de 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Métodos Biológicos, Ensaios Biológicos e Microbiológicos. **Farmacopeia brasileira**. 6. ed. Brasília, DF: Anvisa, 2019.

CABRAL, I. S. R *et al.* Composição fenólica, atividade antibacteriana e antioxidante da própolis vermelha brasileira. **Revista Química Nova**, v. 32, n. 6, p.1523-1527, 2009. Disponível em: [https://repositorio.usp.br/bitstream/handle/BDPI/4595/art\\_CABRAL\\_Composicao\\_f](https://repositorio.usp.br/bitstream/handle/BDPI/4595/art_CABRAL_Composicao_f)

enolica\_atividade\_antibacteriana\_e\_antioxidante\_da\_2009.pdf?sequence=1.  
Acesso em: 20 mai. 2020.

CAHANGO, G. S. S. **Impacto da proveniência das abelhas na qualidade da própolis.** 2017. 67f. Dissertação (Mestrado em Qualidade e Segurança Alimentar) - Instituto Politécnico de Bragança Escola Superior Agrária de Bragança, Bragança, São Paulo, 2017.

CAMARGO JÚNIOR, F. B. **Desenvolvimento de formulações cosméticas contendo pantenol e avaliação dos seus efeitos hidratantes na pele humana por bioengenharia cutânea.** 2006. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Cosméticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006. doi:10.11606/D.60.2006.tde-17012007-143439. Acesso em: 24 mai. 2020.

CARDOSO, C. O. **Avaliação da penetração da oxaliplatina na mucosa oral a partir de nanopartículas de quitosana.** 58 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF. 2017. Disponível em: [http://bdm.unb.br/bitstream/10483/17712/6/2017\\_CamilaOliveiraCardoso\\_tcc.pdf](http://bdm.unb.br/bitstream/10483/17712/6/2017_CamilaOliveiraCardoso_tcc.pdf). Acesso em: 08 mar. 2020.

CORDEIRO, M. S. F. *et al.* Desenvolvimento Tecnológico e Avaliação de Estabilidade de Gel Dermatológico a partir de Óleo Essencial de Gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe). **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 94, n. 2, p. 148 – 153. 2013.

CORRÊA, M. A. **Cosmetologia: Ciência e técnica.** São Paulo: Medfarma, 2012. 492 p.

CORRÊA, N. M. *et al.* Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 73-78, mar. 2005. doi: 10.1590/S1516-93322005000100008. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-93322005000100008&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322005000100008&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 24 mai. 2020.

COSTA, A. S. *et al.* Levantamento dos estudos com a própolis produzida no Estado da Bahia. **Sitientibus. Série Ciências Biológicas**, v. 13, 2013. doi: 10.13102/scb324.

COSTA-MACHADO, A. R.; BASTOS, J. K.; FREITAS, L. A. P. Dynamic maceration of *Copaifera langsdorffii* leaves: a technological study using fractional factorial design. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 1, p. 70-85, fev. 2013. doi: 10.1590/S0102-695X2012005000116.

COSTA, R. S. **Principais métodos para tratamento estético de estrias.** 2016. 39 f. Monografia (Especialização em Biomedicina Estética) - Instituto de Ensino Superior e Pesquisa, Centro de Capacitação Educacional, Recife, Pernambuco. Disponível em: <https://www.ccecurso.com.br/img/resumos/principais-m-todos-para-tratamento-est-tico-de-estrias.pdf>. Acesso em: 08 mar. 2020.

DAUGSCH, A. **A própolis vermelha do nordeste do Brasil e suas características químicas e biológicas**. 2007. 113f. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia de Alimentos. Campinas, 2007. Disponível em: [http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/255849/1/Daugsch\\_Andreas\\_D.pdf](http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/255849/1/Daugsch_Andreas_D.pdf). Acesso em: 08 nov. 2018.

DECCACHE, D. S. **Formulação dermocosmética contendo DMAE glicolato e filtros solares**: Desenvolvimento de metodologia analítica, estudo de estabilidade e ensaio de biometria cutânea. 2006. 152f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ, 2006.

DELEPRANE, J. B.; ABDALLA, D. S. Emerging Roles of Propolis: Antioxidant, Cardioprotective, and Antiangiogenic Actions. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, n. 1, p. 1-8, 2013.

DE-MELO, A. A. M. *et al.* Capacidade antioxidante da própolis. **Pesquisa Agropecuária Tropical**, Goiânia, v. 44, n. 3, p. 341-348, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/pat/v44n3/a04v44n3.pdf>. Acesso em: 24 mai. 2020.

DIAS, F. M. **Efeitos da fonoforese com ibuprofeno associado a nanopartículas de ouro em modelo animal de lesão muscular traumática**. 2018. 80f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma-SC, 2018. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/6604>. Acesso em: 24 mai. 2020.

DOMINSKI, F. H. *et al.* Perfil de lesões em praticantes de CrossFit: Revisão sistemática. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 25, n. 2, p. 229-239, 2018. doi:10.1590/1809-2950/17014825022018.

FERNÁNDEZ-CUADROS, M. E. *et al.* Calcifying tendonitis of the ankle, effectiveness of 5% acetic acid iontophoresis and ultrasound over Achilles tendon: A prospective case series. **Foot and Ankle**, v. 3, n. 3, 2019. doi: 10.23937/IJFA-2017/1710023.

FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 4. ed., rev. ampl. São Paulo: Pharmabooks, v. 1, 2010. p. 60; 67; 331; 400; 535.

FERREIRA, B. R. A atuação do farmacêutico e a legalização na saúde estética. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, ano 1, v. 8, p. 93-98, 2016. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/saude-estetica>. Acesso em: 24 mai. 2020.

GALEMBECK, F.; CSORDAS, Y. **Cosméticos: a química da beleza**. 2015. Disponível em: <https://fisiosale.com.br/assets/9no%C3%A7%C3%B5es-de-cosmetologia-2210.pdf>. Acesso em: 05 mar. 2020.



GALINDO, A. B. **Caracterização do extrato de própolis vermelha, avaliação de suas propriedades biológicas e desenvolvimento de gel à base do extrato.** 2007. 131f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, 2007.

GUZZI, S. **Desenvolvimento, estudo de estabilidade e teste "in vivo" da formulação gel com extrato e fração enriquecida de "Kalanchoe crenata" (Andrews) Haworth.** 2011. 122f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Toledo, Santa Catarina, 2011.

ISAAC, V. L. B. *et al.* Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n. 1, p. 81-96, 2008. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/70617/2-s2.0-54349121836.pdf?sequence=1>. Acesso em: 28 set. 2018.

ITAZURA, D. A. *et al.* Alteração da temperatura nos tecidos biológicos com a aplicação do ultrassom terapêutico: uma revisão. **Fisioterapia do Movimento**, Curitiba, v. 25, n. 4, p. 857-868, out./dez. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/fm/v25n4/a19v25n4.pdf>. Acesso em: 24 mai. 2020.

KHURSHID, Z. *et al.* Propolis: A natural biomaterial for dental and oral health care. **Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects**, v. 11, n. 4, p. 265-274, 2017. doi: 10.15171/joddd.2017.046.

KUNRATH, C. A.; SAVOLDI, D. C. **Própolis como antioxidante em produtos cárneos: Aplicação e avaliação em salame tipo italiano.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Tecnologia em Alimentos) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Francisco Beltrão, Paraná, 2014. Disponível em: [http://repositorio.roca.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/3452/1/FB\\_COALM\\_2014\\_2\\_01.pdf](http://repositorio.roca.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/3452/1/FB_COALM_2014_2_01.pdf). Acesso em: 24 mai. 2020.

LARENTES, I. A. **Avaliação preliminar da estabilidade de cremes foto protetores de farmácias magistrais.** 2009. 36 f. Monografia (Programa Especial de Formação Pedagógica de Docentes na Área de Licenciatura em Química) - Faculdade Integrada da Grande Fortaleza, Maringá, Paraná, 2009. Disponível em: [http://www.nead.fgf.edu.br/novo/material/monografias\\_quimica/ITAMAR\\_DE\\_ABR\\_EU\\_LARENTES.pdf](http://www.nead.fgf.edu.br/novo/material/monografias_quimica/ITAMAR_DE_ABR_EU_LARENTES.pdf). Acesso em: 28 set. 2018.

LEITE-SILVA, V. R. *et al.* Administração de medicamentos com administração tópica. **Revista de Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade**, v. 8, n. 3, p. 143-181, 2013. Disponível em: <https://pt.slideshare.net/senacsaopaulo/107-interfac-ehstraducaoed-vol-8-n-3>. Acesso em: 24 mai. 2020.

LONGHINI, R. *et al.* Obtenção de extratos de própolis sob diferentes condições e avaliação de sua atividade antifúngica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 17, n. 3, p. 388-395, 2007. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-695X2007000300015&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2007000300015&lng=en&nrm=iso). Acesso em: 24 mai. 2020. doi:10.1590/S0102-695X2007000300015.

LUSTOSA, S. R. **Padronização do extrato de própolis e avaliação da atividade antimicrobiana**. 2007. 61f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, 2007. Disponível em: [https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/3595/1/arquivo6391\\_1.pdf](https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/3595/1/arquivo6391_1.pdf). Acesso em: 24 mai. 2020.

LUSTOSA, S. R. *et al.* Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. **Revista Brasileira de Farmacologia**, n. 18, v. 3, p. 447-454, Jul./Set. 2008.

MANZATO, A. L. G. *et al.* Lesões musculoesqueléticas em praticantes de judô. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 24, n. 2, p. 127-134, 2017. doi: 10.1590/1809-2950/16325024022017.

MEDEIROS, C. Lesão e dor no atleta de alto rendimento: o desafio do trabalho da psicologia do esporte. **Psicologia Revista**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 355-370, 2016. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/psicorevista/article/view/26235/21356>. Acesso em: 24 mai. 2020.

SOUZA, V. B.; FERREIRA, J. R. N. Desenvolvimento e estudos de estabilidade de cremes e géis contendo sementes e extratos do bagaço da uva Isabel (*Vitis labrusca* L.) **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 217-222, 2010.

SOUZA, A. B. C., FRASSON, A. P. Z. Influência do armazenamento na estabilidade de condicionadores capilares. **Revista contexto & saúde**, v. 10 n. 19, p. 51-58, 2010. Disponível em: <https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/contextoesaude/article/view/1478/1232>. Acesso em 24 Jul. 2020.

MENEZES, H. Própolis: uma revisão dos recentes estudos de suas propriedades farmacológicas. **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 72, n. 3, p. 405-411. jul./set. 2005. Disponível em: [http://www.biologico.sp.gov.br/uploads/docs/arq/V72\\_3/menezes.PDF](http://www.biologico.sp.gov.br/uploads/docs/arq/V72_3/menezes.PDF). Acesso em: 24 mai. 2020.

MERCURIO, D. G. **Caracterização da pele fotoenvelhecida, desenvolvimento e eficácia clínica de formulações dermocosméticas por técnicas de biofísica e análise de imagem**. 2015. 209 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2015. Disponível em: [https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-02052016-152624/publico/Tese\\_Corrigida\\_completa.pdf](https://teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-02052016-152624/publico/Tese_Corrigida_completa.pdf). Acesso em: 15 mar. 2020.

MOEHLECKE, D.; FORGIARINI JUNIOR, L. A. Effectiveness of chiropractic adjustment in lumbar pain in crossfit practitioners. **Coluna/Columna**, v. 16, n. 3, p. 193-197, 2017. doi: 10.1590/s1808-185120171603170320.

NUNES, L. C. C. *et al.* Desenvolvimento de gel vaginal contendo extrato de própolis vermelha. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 2, p. 179-185, 2012.

Disponível em: <http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2012-93-2-8.pdf>. Acesso em: 24 mai. 2020.

OLDONI, T. L. C. **Isolamento e identificação de compostos com atividade antioxidante de uma nova variedade de própolis brasileira produzida por abelhas da espécie "Apis mellifera"**. 2207. 105f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Piracicaba, São Paulo, 2007. doi: 10.11606/D.11.2007.tde-18102007-113527.

PARLE, P. J. *et al.* Acute rotator cuff tendinopathy: Does ice, low load isometric exercise, or a combination of the two produce an analgaesic effect? **British Journal of Sports Medicine**, v. 51, n.3, p. 208-209, 2017. doi: 10.1136/bjsports-2016-096107. Epub 2016 May 10.

PEREIRA, A. S.; SEIXAS, F. R. M. S.; AQUINO NETO, F. R. Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. **Química Nova**, v. 25, n. 2, p. 321-326, 2002. doi: 10.1590/S0100-40422002000200021.

PEREIRA, D. S. *et al.* Histórico e principais usos da própolis apícola. **Agropecuária Científica no Semiárido**, v. 11, n. 2, p. 1-21, 2015. Disponível em: <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/1022907/1/Historico.pdf>. Acesso em: 24 mai. 2020.

PEREIRA, I. N. **Própolis: Matéria-prima de potencial aplicação farmacêutica. 2011**. 55f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, 2011. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/70110>. Acesso em: 24 mai. 2020.

PRENTICE, W. E. **Fisioterapia na Prática Esportiva: Uma abordagem baseada em competências**. 14. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda. 2012. p. 200-202.

RAFEIRO, D. F. B. **Novas estratégias de promoção da permeação transdérmica**. 2013. 44 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Lusófona. Lisboa, Portugal, 2013. Disponível em: [http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/4376/Tese%20Final\\_Daniela%20Rafeiro\\_20094910.pdf?sequence=1](http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/4376/Tese%20Final_Daniela%20Rafeiro_20094910.pdf?sequence=1). Acesso em: 24 mai. 2020.

RASCHE, W. D. **Formulação e análise de gel-creme hidratante facial**. 2014. 19 f. Artigo da Disciplina de Estágio (Curso Técnico em Química) - Centro Universitário UNIVATES, Lajeado, Rio Grande do Sul, 2014. Disponível em: [https://www.univates.br/tecnicos/media/artigos/Willian\\_Rasche.pdf](https://www.univates.br/tecnicos/media/artigos/Willian_Rasche.pdf). Acesso em: 24 mai. 2020.

RODRIGUES, B. **Estudo comparativo do tratamento da hiperpigmentação axilar utilizando ativos cosméticos e eletroterapia**. 47 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso Superior de Tecnologia em Estética e Cosmética) - Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, 2016. Disponível em:

<https://repositorio.unisc.br/jspui/bitstream/11624/1170/1/Bruna%20Rodrigues.pdf>. Acesso em : 08 mar. 2020.

RODRÍGUEZ-CAMACHO, D. F. *et al.* Prevalencia de lesiones em gimnastas pertenecientes a la Liga de Gimnasia de Bogotá, D.C. **Revista de la Facultad de Medicina**, v. 64, n. 3, suppl., p. S85-S91, 2016. doi:10.15446/revfacmed.v64n3Sup.50829.

ROZENFELD, H. *et al.* **Gestão de Desenvolvimento de Produtos: Uma referência para a melhoria do processo.** São Paulo: Saraiva, 2006. 576 p.

SANSÃO, B. S. *et al.* Proposta de gel higienizante bucal para cães à base de fitoterápicos com polímero livre de benzeno. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 18, n. 1, jun. 2017. doi: 10.5380/acd.v18i1.51762.

SANTOS, C. R. *et al.* Otimização do processo de extração de própolis através da verificação da atividade antimicrobiana. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Maringá, v. 13, suppl. 1, p. 71-74, 2003. doi: 10.1590/S0102-695X2003000300027.

SANTOS, C. C. *et al.* Aplicação da versão brasileira do questionário de dor McGill em idosos com dor crônica. **Acta Fisiátrica**, n. 13, v. 2, p. 75-82, 2006. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/102586/100864>. Acesso em: 24 mai. 2020.

SFORCIN, J. M.; BANKOVA, V. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, n. 2, p. 253-260, 2011. doi: 10.1016/j.jep.2010.10.032.

SILVA, A. A. *et al.* Análise do perfil, funções e habilidades do fisioterapeuta com atuação na área esportiva nas modalidades de futebol e voleibol no Brasil. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, São Carlos, v. 15, n. 3, p. 219-26, 2011. doi: 10.1590/S1413-35552011000300008.

SILVA, N. C. S. *et al.* Cosmetologia: origem, evolução e tendências. **Única Cadernos Acadêmicos**, v. 2, n. 5, 2019. Disponível em: <http://co.unicaen.com.br:89/periodicos/index.php/UNICA/article/view/119>. Acesso em: 05 mar. 2020.

SILVA, P. A. *et al.* Efeitos do ultrassom, da laserterapia e da cinesioterapia no tratamento de ruptura parcial do tendão dos músculos supraespinhoso e infraespinhoso: Um estudo de caso. **Revista Científica da Faminas (RCFaminas)**, Muriaé, v. 12, n. 1, p. 53-64, 2017. Disponível em: <http://periodicos.faminas.edu.br/index.php/RCFaminas/article/view/366/337>. Acesso em: 24 mai. 2020.

SILVA, R. P. D. *et al.* Antioxidant, antimicrobial, antiparasitic, and cytotoxic properties of various Brazilian propolis extracts. **Plos One**, v. 12, n. 3, p. e0172585, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0172585.

SILVA, Y. A. J. B. **Prevenção de lesões em praticantes de *crossfit*: Uma proposta de intervenção fisioterápica para o complexo do ombro.** 2015. 63f. Monografia (Especialização em Avanços Clínicos em Fisioterapia), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, 2015. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-A8RM73>. Acesso em: 24 mai. 2020.

SINGH, M. V. *et al.* Desenvolvimento farmacotécnico e avaliação da estabilidade de gel com extrato aquoso de camomila para uso bucal. **Revista Brasileira de Farmacologia**, São Paulo, v. 89, n. 2, p. 134-138, 2008. Disponível em: [http://rbfarma.org.br/files/pag\\_134a138\\_desenvolvimeteo\\_farmacotecnico.pdf](http://rbfarma.org.br/files/pag_134a138_desenvolvimeteo_farmacotecnico.pdf). Acesso em: 19 mai. 2019.

SOARES, M. *et al.* Permeação cutânea: Desafios e oportunidades. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 3, p. 337-348, 2015. Disponível em: <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/download/21/20>. Acesso em: 24 mai. 2020.

SANTOS, R. F. Desenvolvimento de um gel gengival a partir do extrato bruto seco de *Passiflora edulis* SIMS. **Revista Eletrônica De Farmácia**, v. 9, n. 3, p. 1 -15, 2012. doi: 10.5216/ref.v9i3.16006

SOUSA FILHO, L. F. *et al.* Therapeutic ultrasound associated with copaiba oil reduces pain and improves range of motion in patients with knee osteoarthritis. **Fisioterapia em Movimento**, Curitiba, v. 30, n. 3, p. 443-451, Jul./Sep. 2017. doi: 10.1590/1980-5918.030.003.ao02.

SOUZA, M. V.; SILVA, M. O. Laserterapia em afecções locomotoras: Revisão sistemática de estudos experimentais. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 22, n. 1, jan./fev. 2016. doi: 10.1590/1517-869220162201144326.

THURM, B. E. **Efeitos da dor crônica em atletas de alto rendimento em relação ao esquema corporal, agilidade psicomotora e estados de humor.** 2007. 82f. Dissertação (Mestrado em Educação Física) - Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, 2007. Disponível em: [https://www.usjt.br/biblioteca/mono\\_disser/mono\\_diss/040.pdf](https://www.usjt.br/biblioteca/mono_disser/mono_diss/040.pdf). Acesso em: 24 mai. 2020.

TIBANA, R. A. *et al.* Relação da força muscular com o desempenho no levantamento olímpico em praticantes de CrossFit. **Revista Andaluza de Medicina del Deporte**, v. 11, n. 2, p. 84-88, 2018.

TORETI, V. C. *et al.* Recent progress of propolis for its biological and chemical compositions and its botanical origin. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2013. Disponível em: <https://cyberleninka.org/article/n/1513355/viewer>. Acesso em: 24 mai. 2020.

VOLP. **Informativo Técnico**, n. 6, 2010. Disponível em: [http://www.volp.com.br/docs/infotec/BT2010\\_06/index.html](http://www.volp.com.br/docs/infotec/BT2010_06/index.html). Acesso em: 16 fev. 2020.

WEISS, C.; HAMAD, F.; FRANÇA, A. J. V. B. V. **Produtos Cosméticos Orgânicos**: Definição e conceitos. Universidade Vale do Itají. 2011.

XAVIER, A. A.; LOPES, A. M. C. Lesões musculoesqueléticas em praticantes de crossfit. **Revista Interdisciplinar Ciências Médicas**. Minas Gerais, v. 1, n. 1, p. 11-27, 2017. Disponível em:  
<http://revista.fcmmg.br/ojs/index.php/ricm/article/view/4/2>. Acesso em: 24 mai. 2020.

**APÊNDICE A – DEPÓSITO DA PATENTE**07/05/2020 870200056493  
14:59

29409161918744717

**Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT**

Número do Processo: BR 10 2020 009079 8

**Dados do Depositante (71)**

---

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: FUNDAÇÃO EDUCACIONAL JAYME DE ALTAVILA - FEJAL

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 12207742000171

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Associação com intuito não econômico

Endereço: RUA CONEGO MACHADO, Nº 918 - FAROL

Cidade: Maceió

Estado: AL

CEP: 57051-160

País: Brasil

Telefone: 82 3215 5011

Fax:

Email: michella.grey@cesmac.edu.br

**PETICIONAMENTO  
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Peticionamento Eletrônico em 07/05/2020 às 14:59, Petição 870200056493

**Dados do Pedido**

---

**Natureza Patente:** 10 - Patente de Invenção (PI)

**Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54):** DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO DE GEL CONTENDO EXTRATO DE PRÓPOLIS VERMELHA PARA USO EM TERAPIA COMPLEMENTAR

**Resumo:** Compreende-se por um produto natural inovador com ativos naturais e promissores do extrato hidroalcoólico de própolis de Alagoas, são as formulações supracitadas para fins de tratamento das disfunções musculoesqueléticas de acordo com a ação de seus ativos. O produto final possui ação antioxidante, antimicrobiana, antiinflamatória, cicatrizante e antifúngica, o que torna viável a utilização como terapia complementar ao tratamento terapêutico por ultrassom, uma vez que o mesmo é caráter não invasivo e de fácil utilização. Neste pedido, é reivindicada a utilização da associação do extrato hidroalcoólico da própolis vermelha de alagoas nas concentrações de 2% à 10% somadas ao gel de polímero acrílico.

**Figura a publicar:** 1



**Dados do Inventor (72)**

---

**Inventor 1 de 8****Nome:** KILDARE MÁRCIO MAGALHÃES CAMPOS CARDOSO**CPF:** 03620839670**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Física:** Pesquisador**Endereço:** Rua João Gualberto Pereira do Carmo, 231, apto 102, Ed. Rosa  
Jacy, Ponta verde**Cidade:** Maceió**Estado:** AL**CEP:** 57035-270**País:** BRASIL**Telefone:****Fax:****Email:****Inventor 2 de 8****Nome:** CAMILA CALADO DE VASCONCELOS**CPF:** 06059559484**Nacionalidade:** Brasileira**Qualificação Física:** Pesquisador**Endereço:** Rua Ailton Torres, 66, Condomínio Parque das Palmeiras, Apt 1804,  
Serraria**Cidade:** Maceió**Estado:** AL**CEP:** 57046-144**País:** BRASIL**Telefone:****Fax:****Email:****Inventor 3 de 8**

---

**PETICIONAMENTO  
ELETRÔNICO**Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 07/05/2020 às  
14:59, Petição 870200056493

**Nome:** CLINDIA LOURENÇO COSTA

**CPF:** 04632227412

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Pesquisador

**Endereço:** Rua João Lopes Ferreira, n 14

**Cidade:** Murici

**Estado:** AL

**CEP:** 57820-000

**País:** BRASIL

**Telefone:**

**Fax:**

**Email:**

Inventor 4 de 8

**Nome:** LAÍS ESTEPHANE SILVA SANTOS

**CPF:** 11327834456

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Pesquisador

**Endereço:** Alameda celso amabilio, n 197

**Cidade:** Coruripe

**Estado:** AL

**CEP:** 57230-000

**País:** BRASIL

**Telefone:**

**Fax:**

**Email:**

Inventor 5 de 8

**Nome:** PRISCILA HACKRADT AZAMBUJA E SOUZA

**CPF:** 99582538015

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Pesquisador

**Endereço:** Rua João Gualberto Pereira do Carmo, 231, apto 102, Ed. Rosa  
Jacy, Ponta Verde

**Cidade:** Maceió

**Estado:** AL

**CEP:** 57035-270

**País:** BRASIL

**Telefone:**

**Fax:**

**Email:**

Inventor 6 de 8

**Nome:** JOSÉ TADEU DE SOUZA BARBOSA

**CPF:** 27854574472

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Pesquisador

**Endereço:** Rua José Freire Moura, 235, APTO 301, Ponta Verde

**Cidade:** Maceió

**Estado:** AL

**CEP:** 57035-110

**País:** BRASIL

**Telefone:**

**Fax:**

**Email:**

Inventor 7 de 8

**Nome:** CÍRIA VIEIRA BARBOSA

**CPF:** 32154690491

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Pesquisador

**Endereço:** Rua José Freire Moura, 235, APTO 301, Ponta Verde

**Cidade:** Maceió

**Estado:** AL

**CEP:** 57035-110

**País:** BRASIL

**Telefone:**

**Fax:**

**Email:**

Inventor 8 de 8

**Nome:** VALESCA BARRETO LUZ

**CPF:** 04347568495

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Pesquisador

**Endereço:** Loteamento Porto das Pedras. Avenida Antônio Caetano Lopes. Casa 164. Povoado Porto Grande

**Cidade:** Marechal Deodoro

**Estado:** AL

**CEP:** 57160-000

**País:** BRASIL

**Telefone:**

**Fax:**

**Email:**

#### Documentos anexados

---

Tipo Anexo	Nome
Relatório Descritivo	PATENTE DO GEL DE PROPOLIS VERMELHA.pdf
Reivindicação	REIVINDICACOES DA PATENTE.pdf
Desenho	FIGURAS-TABELAS.pdf
Resumo	RESUMO DA PATENTE.pdf
Comprovante de pagamento de GRU 200	COMPROVANTE DE PAGAMENTO_1588867060404.pdf

**Acesso ao Patrimônio Genético**

---

- Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

**Declaração de veracidade**

---

- Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

**PETICIONAMENTO  
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 07/05/2020 às 14:59, Petição 870200056493

**“DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO DE GEL CONTENDO  
EXTRATO DE PRÓPOLIS VERMELHA PARA USO EM TERAPIA  
COMPLEMENTAR”**

Campo de aplicação

[001] A presente invenção trata de uma formulação de gel transdérmico para ultrassom terapêutico contendo extratos de própolis vermelha de Alagoas tipificada (por exemplo, aquoso, alcoólico, hidroalcoólico, entre outros). Adicionalmente, o presente pedido trata das ações antiinflamatórias, antimicrobianas, antitumorais e cicatrizantes dessa formulação sobre o sistema musculoesquelético, limitando as funções em indivíduos atletas ou não.

[002] Diante do exposto o fisioterapeuta busca estratégias específicas para reduzir o quadro algico e restabelecer a funcionalidade do atleta em menor espaço de tempo possível, visando o mínimo de afastamento do esporte (ITAKURA et al., 2012; FERNÁNDEZ-CUADROS et al., 2019).

Estado da Técnica

[003] Uma das técnicas utilizadas pelo fisioterapeuta é a fonoforese técnica esta que consiste em utilizar o ultrassom terapêutico a outros produtos farmacêuticos na forma semissólida como cremes e géis (BRASIL, 2019), a fim de facilitar a penetração das ondas ultrassônicas e da substância ativa, presente obrigatoriamente na forma farmacêutica no caso da fonoforese, promovendo melhorias no quadro algico (FILHO et al., 2017).

[004] Diante do exposto, o desenvolvimento de formulações farmacêuticas para uso tópico contendo biativos constitui uma estratégia para o mercado farmacêutico.

[005] Dessa maneira o extrato hidroalcoólico de própolis vermelha, produto apícola de destaque no cenário econômico, social e tecnológico do Brasil, em especial do estado de Alagoas.

[006] A própolis vermelha do estado de Alagoas apresenta em destaque as demais própolis por apresentar maior quantidade de agentes antiinflamatórias, antimicrobianas, antitumorais e cicatrizantes, já descritas na literatura, torna-se relevante o desenvolvimento de formulação farmacêutica tópica, a fim de contribuir no seguimento dos bioprodutos para o tratamento

das lesões musculoesqueléticas.

[007] Baseado nos problemas supracitados, o desenvolvimento de gel de Polímero Acrílico como formador de gel e espessante acrescentado ao extrato hidroalcoólico a própolis vermelha de Alagoas em concentrações de 2% a 10% como terapia complementar assim como inovação tecnológica com maior eficácia ao tratamento das disfunções inflamatórias do sistema musculoesquelético (conforme descrito abaixo).

#### Descrição da invenção

[008] A amostra foi constituída por 4 formulações de gel contendo diferentes concentrações de extrato hidroalcoólico de própolis vermelha (EHAPV), sendo: gel base (Formulação A), gel base + EHAPV 2% m/v (Formulação B), gel base + EHAPV 5% m/v (Formulação C) e gel base + EHAPV 10% m/v (Formulação D). Como podem ser verificadas na figura 1 de composição de gel base, com descrições de acordo com a Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos (INCI), e na figura 2 de formulações propostas com descrição de percentual de acordo com Extrato hidroalcoólico de própolis vermelha (EHAPV).

[009] Os procedimentos para desenvolvimento da formulação foram divididas em etapas da seguinte maneira: seleção das matérias-primas, seguida da descrição da função de cada componente da formulação (Figura 1).

[010] A manipulação das formulações foram preparadas de acordo com os critérios estabelecidos na RDC n. 67, de 8 de outubro de 2007, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária que dispõe sobre as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias (BRASIL, 2007).

[011] Os componentes sólidos foram pesados separadamente e as substâncias líquidas medidas em vidraria adequada. Em geral, acrescentou-se água purificada. Em seguida, pulverizamos a resina de carbopol sobre a água e aguardou-se a gelificação por 18 horas.

[012] Posteriormente, agitou-se com o pistilo e adicionou-se gotas da solução de hidróxido de sódio (NaOH) 40% (p/v) até formar um gel firme e transparente até ajustar o pH entre 6,5 e 7,0.

[013] Em seguida, adicionou-se a glicerina como o objetivo de proporcionar maior ação umectante ao gel.

3/3

[014] Após o preparo do gel base (Formulação A), as formulações B, C e D foram manipuladas a partir da adição de diferentes concentrações de extrato hidroalcolico de própolis vermelha (Figura 2).

[015] O extrato utilizado foi adquirido através da compra direta em fornecedor localizado na cidade de Maceió/AL e possui Selo de Inspeção Federal (SIF), sendo suas propriedades biológicas investigadas em outros estudos do grupo de pesquisa.

[016] Após a manipulação das amostras, as mesmas foram embaladas em recipiente de polietileno tereftalato (PET), rotuladas e levadas aos laboratórios da Farmácia Escola do Centro Universitário Cesmac, onde foram armazenadas em diferentes condições de temperatura para a realização do estudo de estabilidade acelerada.



1/1

**REIVINDICAÇÕES**

- 1) **DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO DE GEL CONTENDO EXTRATO DE PRÓPOLIS VERMELHA PARA USO EM TERAPIA COMPLEMENTAR** caracterizado por exercer utilização em fonoforese e com a própolis vermelha de Alagoas nas concentrações de 2% a 10% como inovação tecnológica com maior eficácia ao tratamento das disfunções inflamatórias do sistema musculoesquelético;
- 2) **DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO DE GEL CONTENDO EXTRATO DE PRÓPOLIS VERMELHA PARA USO EM TERAPIA COMPLEMENTAR** caracterizado por apresentar solução de acordo com a Reivindicação 1 caracterizada pelo fato de utilizar o extrato alcoólico da própolis vermelha produzida no estado de Alagoas.

1/2

Nomenclatura INCI*	COMPONENTES	QUANTIDADE	ESTUDO CRÍTICO
<b>Fase A</b>			
Carbomer	Carbômer 980	1,0%	Agente Gelificante/Espessante Solvente
Aqua	Água purificada qsp	1000 mL	
<b>Fase B</b>			
Disodium EDTA	Edetatodissódico	0,2%	Conservante
Propylene Glycol	Propilenoglicol	3%	Conservante
Phenoxyethanol, Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Butylparaben e Isobutylparaben.	Phenova	0,2%	Conservante
Propylene Glycol, Diazolidinyl Urea e Iodopropynyl Butylcarbamate.	Germall	0,5%	Conservante
<b>Fase C</b>			
Sodium hydroxide	Solução NaOH 40%	1,75% (pH 6,5 - 7,0)	Agente Neutralizante
<b>Fase D</b>			
Glycerin	Glicerina	5%	Agente Umectante

Fig.: 1

2/2

Formulação	% EHAPV*
A	—
B	2
C	5
D	10

Fig.: 2

1/1

**RESUMO****“DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÃO DE GEL CONTENDO EXTRATO DE PRÓPOLIS VERMELHA PARA USO EM TERAPIA COMPLEMENTAR”**

Compreende-se por um produto natural inovador com ativos naturais e promissores do extrato hidroalcoólico de própolis de Alagoas, são as formulações supracitadas para fins de tratamento das disfunções musculoesqueléticas de acordo com a ação de seus ativos. O produto final possui ação antioxidante, antimicrobiana, antiinflamatória, cicatrizante e antifúngica, o que torna viável a utilização como terapia complementar ao tratamento terapêutico por ultrassom, uma vez que o mesmo é caráter não invasivo e de fácil utilização. Neste pedido, é reivindicada a utilização da associação do extrato hidroalcoólico da própolis vermelha de alagoas nas concentrações de 2% à 10% somadas ao gel de polímero acrílico.



Associado: KILDARE MARCIO MAGALHAES CAMPOS CARDOSO 0362083967  
Cooperativa: 2205  
Conta Corrente: 75161-8

### Boletos

Cooperativa Origem: 02205  
Conta Origem: 75161-8  
CPF/CNPJ Pagador Efetivo: 36.089.566/0001-89  
Instituição Emissora: BCO DO BRASIL S.A.  
Razão Social Beneficiário: INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL . INP  
Nome Fantasia Beneficiário: INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUST  
CPF/CNPJ Beneficiário: 42.521.088/0001-37  
Nome Pagador: FUNDACAO EDUCACIONAL JAYME DE ALTAVILA FEJAL  
CPF/CNPJ Pagador: 12.207.742/0001-71  
Número de Controle: 694126277  
Código de Barras: 00190000090294091619618744717176282770000007000  
Data de Vencimento: 05/06/2020  
Data do Pagamento: 07/05/2020  
Hora do Pagamento: 12:50:29  
Valor do Título (R\$): 70,00  
Valor do Desconto (R\$): 0,00  
Valor do Juros/Mora (R\$): 0,00  
Valor da Multa (R\$): 0,00  
Valor do Abatimento (R\$): 0,00  
Valor Pago (R\$): 70,00  
Descrição do Pagamento: patente Gel de propolis  
Autenticação Eletrônica: A4F1.83E3.9250.107C.F96E.65A3.9BC2.A8D2

\* A transação acima foi realizada via aplicativo Sicredi conforme as condições especificadas neste comprovante. \* Os dados digitados são de responsabilidade do usuário.  
Sicredi Fone 3003 4770 (Capitais e Regiões Metropolitanas)  
0800 724 4770 (Demais Regiões)  
SAC 0800 724 7220  
Ouvidoria 0800 646 2519

## ANEXO A – LAUDO TÉCNICO DO EXTRATO HIDROALCÓOLICO DE PRÓPOLIS VERMELHA



Universidade de Taubaté  
Autarquia Municipal de Regime Especial  
Reconhecida pelo Dec. Fed. nº 78.924/76  
Recredenciada pelo CEE/SP  
CNPJ 45.176.153/0001-22

Departamento de Ciências Agrárias  
Centro de Estudos Apícolas  
Estr. Dr. José Luis Combraneli, 5000 Bairro do Itaim  
Taubaté - SP Cep: 12081-010  
Tel: (12) 3625-4116 - 3629-5941 fax: (12) 3632-8956  
pabx (12) 3625-4100 CEA (12) 3635-3603  
agro@unitau.br apicultura@unitau.br



### LAUDO DE ANÁLISE

Análise físico - química de Extrato de Própolis N° R-037  
De acordo com instrução do MAA, n° 03 de janeiro de 2001.


**Requisitante:** CAMILA CALADO VASCONCELOS  
**Endereço:** Rua Ailton Torres Nº: 66 Apt 1804  
**Bairro:** Serraria  
**Cidade:** Maceió UF: AL Cep: 57046-142  
**Marca do Produto:** \_\_\_\_\_  
**Especificação do Rótulo:** Amostra de Própolis E  
**Região da Amostra:** --- **Data da Amostra:** 13/04/2018

ANÁLISES REALIZADAS	RESULTADOS	PARÂMETROS DE APROVAÇÃO
Extrato seco	11 %	Mínimo 11% (m/v)
Cera	1 %	Máximo 1% do extrato seco (m/m)
Teor Flavonóides Totais	0,9%	Mínimo 0,25% (m/m)
Compostos fenólicos	3%	Mínimo 0,50% (m/m)
Atividade de oxidação	6 segundos	Máximo 22 segundos
Acetato de chumbo	Positivo	Positivo
Aspecto	Líquido límpido e homogêneo	Líquido límpido e homogêneo
°Brix	30°	Máximo 32° Brix

**Aspectos Organolépticos:** Sabor e aroma característico.

Nota: Este resultado refere-se única e exclusivamente à amostra analisada.

Taubaté, 02/05/2018.

  
Profª. Dra. Lídia Maria Ruy Carelli Barreto  
Coordenadora do CEA - UNITAU

**CEA - UNITAU**