



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE  
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

SAMARA MARQUES DA SILVA PATRÍCIO

**INCORPORAÇÃO DO ÓLEO DE NIM EM POMADA HIDROFÓBICA**

Cuité – PB

2018

SAMARA MARQUES DA SILVA PATRÍCIO

**INCORPORAÇÃO DO ÓLEO DE NIM EM POMADA HIDROFÓBICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Juliana de Souza Alencar Falcão

Cuité – PB

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

P314i Patrício, Samara Marques da Silva.

Incorporação do óleo de Nim em pomada hidrofóbica. /  
Samara Marques da Silva Patrício. – Cuité: CES, 2018.

44 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro  
de Educação e Saúde / UFCG, 2018.

Orientadora: Juliana de Souza Alencar Falcão.

1. Preparados farmacêuticos. 2. Azadirachta indica (Nim).  
3. Pomada hidrofóbica. 4. Controles físico - químicos. I.  
Título.

Biblioteca do CES – UFCG

CDU 615.4

SAMARA MARQUES DA SILVA PATRÍCIO

## **INCORPORAÇÃO DO ÓLEO DE NIM EM POMADA HIDROFÓBICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Unidade Acadêmica de Saúde da Universidade Federal de Campina Grande, como requisito obrigatório para obtenção de título de Bacharel em Farmácia.

**Aprovado em 01/03/2018**

### **BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Juliana de Souza Alencar Falcão**

(Orientador/UAS/CES/UFCG)

---

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Emília da Silva Menezes**

(Titular/UAS/CES/UFCG)

---

**Farm<sup>a</sup>. Ma. Maria da Glória Batista de Azevedo**

(Titular/UFPB)

A Deus,  
por ter me dado forças e me  
abençoar a cada dia. Aos meus pais, que são  
meu porto seguro; toda minha família por  
tudo que sou hoje. Dedico.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todos os dias me manter de pé e pela sua misericórdia, por ter me dado forças nos momentos que pensei em desistir. Quando se passaram os momentos de aflição e pensava que estava só, olhava para trás via que sempre estava aqui. Sem Ele nada disso estaria acontecendo.

Aos meus pais Cláudio Magela Patrício e Severina Marques da Silva Patrício que sempre estiveram comigo, me ajudando e apoiando nos momentos mais difíceis. Vocês são meu maior exemplo. Exemplo de posso conseguir o que quiser e que Deus é o melhor amigo para nos ajudar a vencer! Sou muito grata por tudo que fazem por mim e por me ajudarem a conquistar meus sonhos. Sou honrada por Deus ter colocado vocês como meus pais.

A minha avó Maria da Conceição Marques, agradeço por cada oração, amor e cuidado para comigo, por palavras me acalmavam nos momentos de saudade e dificuldade.

A meu avô Claudio Vieira, por toda disposição em me ajudar em tudo que preciso e ir me buscar quando chegava de férias, por todo cuidado e amor.

Aos meus tios maternos Silene Marques, Josi Marques, Manoel Marques, por cada demonstração de carinho, saudade, pela amizade, por estarem sempre segurando as minhas mãos e me ajudando a seguir em frente.

Aos meus tios paternos Evandro Patrício, Neiva Cristina que mesmo distantes demostram todo seu carinho, amor e cuidado.

A minha prima Aline Patrício, pela amizade, carinho e apoio em todas as horas.

A Rosangela Chagas, Noemi Rosario, Joelma Ribeiro amigas da família que me deram bastante força para chegar até aqui.

As amigas que ganhei durante esses cinco anos. Andressa Aguiar, Sthefany Andrade, quando eu achava que não passaria dali e tinha vontade de desistir me ajudaram; Foram sim, escolhidas por Deus para estarem ao meu lado; obrigada por me ouvirem muitas vezes quando precisei; obrigada por todos os momentos; vocês se tornaram irmãs para mim.

A irmandade, Gustavo Nunes, Kaltz Victor, Hugo Garcia, Andressa Aguiar, Sthefany Andrade, Patrícia Fernandes, por todos os momentos, sem vocês todos juntinhos, nada disso aqui teria sentido, vocês são um pedacinho de mim e onde quer que esteja levo vocês.

Aos amigos da turma os Kanxas de farmácia da UFCG em especial Dayane Feitosa, Thaisy Almeida, Anna Paula Texeira, Ericlebson Cleiton, Maciel Costa por todos os dias divididos durante toda nossa jornada.

Aos companheiros de graduação, Lucas Barboza, Fernando Azevedo por todos momentos brincadeiras, companheirismo, conversas compartilhadas

A minha amiga Jeysiliane Ferreira, que caminha comigo desde o maternal, sempre me impulsionando para as melhores escolhas.

A minha amiga Paloma Cristina e sua família, que desde que cheguei em Cuité me receberam e acolheram com todo amor.

Ao meu noivo Romildo Júnior, por todo apoio e cuidado, carinho e atenção em todos os dias que está comigo, por ter sido muitas vezes o colo que me acolheu, obrigado por ser meu amigo.

À família que Deus me deu de presente, Fracys Oliveira, Atualpa Freire, Rayssa Mayara; Obrigada por todo apoio sempre que precisei.

À Profª Drª Juliana de Souza Alencar Falcão pela dedicação e orientação sempre que necessária; pelos ensinamentos transmitidos, pela paciência com minhas dificuldades e prontidão sempre que precisei, obrigada por ser minha orientadora. O que aprendi irei levar para sempre.

Quero agradecer imensamente a Julianino Rufini, Maria Emília, Glória Batista pela colaboração e orientação; pelos ensinamentos transmitidos, pela paciência e prontidão sempre que precisei.

A todo corpo docente que verdadeiramente contribuíram com minha formação e pela farmacêutica que me tornei.

À todas as pessoas que diretamente ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho. Minha eterna gratidão.

“Quando a vida te  
decepciona qual é a solução?  
Continue a nadar! Continue a  
nadar! Continue a nadar, nadar,  
para achar a solução, nadar, nadar  
“ Dory - procurado Nemo.

## RESUMO

A forma farmacêutica pomada é uma excelente proposta para incorporação de ativos oriundos de óleos vegetais, pois apresenta textura, espalhabilidade e viscosidade compatível com aplicação tópica. Neste trabalho objetivou-se desenvolver uma pomada hidrofóbica com óleo de Nim. Nim (*Azadirachta indica* A. Juss., Meliaceae) é uma árvore de origem asiática apreciada por sua atividade pesticida e por suas várias atividades biológicas, entre elas, ação de amplo espectro contra microrganismos patogênicos. Para tanto, foi necessária a avaliação macroscópica, análise da espalhabilidade, viscosidade e dosagem oxidativa. Foram manipuladas formulações de pomadas contendo óleo de Nim: P1(óleo de Nim 20% m/m ; vaselina líquida 2% m/m); P2(óleo de Nim 10% m/m; vaselina líquida 2% m/m), P3(óleo de Nim 20% m/m; de vaselina sólida 10% m/m); P4(óleo de Nim 10% m/m; vaselina sólida 10% m/m); P5(óleo de Nim 20% m/m; sem vaselina líquida); P6(óleo de Nim 10% m/m; sem vaselina líquida), todas contendo BHT (hidroxitolueno butilado) 0,06% m/m, metilparabeno 0,15% m/m, propilparabeno 0,04% m/m, vaselina sólida q.s.p (60g); P7(óleo de Nim 10% m/m; sem vaselina líquida; metilparabeno 0,15% m/m, propilparabeno 0,04% m/m, vaselina sólida q.s.p (60g)) sem incorporação de BHT. Na avaliação macroscópica das pomadas, foi possível observar separação de fases nos pilotos P1, P3, P4, P5. No entanto, nenhuma formulação apresentou alteração na coloração e odor e apenas nas formulações P2 e P6 não foram observadas separação de fases. Com relação ao parâmetro viscosidade, observou-se que os componentes vaselina líquida e óleo de Nim influenciaram neste resultado obtendo-se uma maior viscosidade e menor espalhabilidade na formulação P6 no tempo zero. O resultado da dosagem oxidativa do BHT foi verificada utilizando espectrômetro à 270nm, sendo as absorbâncias das formulações comparadas com a presença (P1-P6) e ausência (P7) do BHT. Verificou-se ausência de oxidação do BHT no tempo 0 e após 180 dias para os pilotos P2 e P6. Entretanto ao aumentar a concentração do óleo de Nim (20% m/m) para P1, P3, P5, a absorbância do BHT foi reduzida, identificando uma menor estabilidade para estas formulações. Tendo em vista a potencialidade desta pesquisa, foi possível definir as melhores formulações (P2 e P6) para incorporação do óleo de Nim na forma farmacêutica pomada.

**Palavras Chaves:** *Azadirachta indica* (Nim), pomada hidrofóbica, controles físico-químicos.

## ABSTRACT

The ointment pharmaceutical form is an excellent proposal for the incorporation of vegetal oils, since it presents texture, spreadability and viscosity compatible with topical application. In this work we aimed to develop a hydrophobic ointment with Nim oil. Nim (*Azadirachta indica* A. Juss., Meliaceae) is a tree of Asian origin appreciated for its pesticidal activity and its various biological activities, among them, broad spectrum action against pathogenic microorganisms. For that, macroscopic evaluation, scattering analysis, viscosity and oxidative dosage were necessary. Ointment formulations containing Nim: P1 oil (Nim oil 20% m/m; liquid vaseline 2% m/m) were handled; P2 (Nim oil 10% m/m; liquid vaseline 2% m/m), P3 (Nim oil 20% m/m; solid petroleum jelly 10% m/m); P4 (Nim oil 10% m/m solid vaseline 10% m/m); P5 (Nim oil 20% m/m; no liquid petrolatum); P6 (10% m/m Nim oil, without liquid petrolatum), all containing 0.06% m/m butylated BHT (butylated hydroxytoluene), methylparaben 0.15% m/m, propylparaben 0.04% m/m, petroleum jelly solid q.s.p (60g); P7 (Nim oil 10% m/m, without liquid vaseline, methylparaben 0.15% m/m, propylparaben 0.04% m/m, solid petrolatum q.s.p (60g)) without incorporation of BHT. In the macroscopic evaluation of the ointments, it was possible to observe phase separation in the pilots P1, P3, P4, P5. However, no formulation showed alteration in color and odor, and only in the P2 and P6 formulations no phase separation was observed. Regarding the viscosity parameter, it was observed that the liquid vaseline and Nim oil components influenced this result, resulting in a higher viscosity and less spreadability in the P6 formulation at time zero. The BHT oxidative dosage result was verified using a spectrometer at 270nm, the absorbances of the formulations being compared to the presence (P1-P6) and absence (P7) of the BHT. There was no oxidation of BHT at time 0 and after 180 days for P2 and P6. However, by increasing the oil concentration of Nim (20% m/m) for P1, P3, P5, the absorbance of BHT was reduced, indicating a lower stability for these formulations. Considering the potentiality of this research, it was possible to define the best formulations (P2 and P6) for incorporation of Nim oil into ointment pharmaceutical form.

**Keywords:** *Azadirachta indica* (Nim), hydrophobic ointment, physical-chemical controls.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 01: Estrutura química da azadiractina. ....</b>	<b>19</b>
<b>Figura 02: Técnica de preparação aplicada na produção da pomada de Nim. ....</b>	<b>29</b>
<b>Figura 03: Espectro de varredura de todo os componentes da pomada. ....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 04: Curva padrão da solução Nim diluída em isoctano nas concentrações de 1mg/mL à 8mg/mL obtida por espectrometria UV-vis à 270nm.....</b>	<b>35</b>
<b>Figura 05: Absorbância dos pilotos P1 à P7 na concentração de 8mg/mL .....</b>	<b>36</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01: Função, composição e concentração dos reagentes utilizados na pomada de óleo de Nim dos pilotos P1 à P7.....</b>	<b>28</b>
<b>Tabela 02: Valores de viscosidade e espalhabilidade encontrados nos pilotos P1 à P6. ...</b>	<b>33</b>

## LISTA DE SIGLAS

AZA – Azadiractina

Cm – Centímetro

cP – Centipoise

D – Diâmetro

G – Grama

Min – Minuto

mL – Mililitro

mm – Milímetro

P1 – Piloto 1

P2 – Piloto 2

P3 – Piloto 3

P4 – Piloto 4

P5 – Piloto 5

P6 – Piloto 6

pH – Potencial hidrogênio

q.s.p – Quantidade suficiente para

rpm – Rotações por minuto

UV/VIS – Ultravioleta visível

Vas. – Vaselina líquida

## LISTA DE SÍMBOLOS

% Porcentagem

°C Graus Celsius

< Menor que

$\lambda$  Comprimento de onda

$\geq$  Maior ou igual

$\pm$  Mais ou menos

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	18
2.1 <i>AZADIRACTA INDICA</i> (NIM) .....	18
2.2 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO ÓLEO DE NIM.....	18
2.3 APLICAÇÕES DO ÓLEO DE NIM .....	19
2.4 POMADA .....	20
2.4.1 Pomada Hidrofóbica .....	21
2.5 ESTABILIDADE DO ÓLEO DE NIM EM POMADA HIDROFÓBICA .....	22
2.5.1 Estabilidade Azadiractina .....	23
2.5.2 Viscosidade.....	23
2.5.3 Espalhabilidade.....	24
2.5.4 Avaliação Macroscópica.....	24
2.5.5 Métodos de Dosagem .....	24
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	26
3.1 OBJETIVO GERAL.....	26
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	26
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	27
4.1 MATERIAL.....	27
4.1.1 Substâncias e Reagentes .....	27
4.1.2 Equipamentos.....	27
4.1.3 Vidrarias e Utensílios .....	27
4.2 METODOLOGIA.....	28
4.2.1 Formulação Teste .....	28
4.2.2 Avaliação Visual e Características Organolépticas .....	29
4.2.3 Determinação da Viscosidade .....	30
4.2.4 Espalhabilidade.....	30

4.3.5 Doseamento Oxidativo .....	30
4.2.6 Linearidade.....	31
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>32</b>
5.1 FORMULAÇÃO TESTE .....	32
5.2 AVALIAÇÃO VISUAL E CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS .....	32
5.3 DETERMINAÇÃO DA VISCOSIDADE E ESPALHABILIDADE.....	32
5.4 VARREDURA ESPECTRO UV- VISÍVEL PARA OS COMPONENTES DA FORMULAÇÃO .....	33
5.5 LINEARIDADE .....	34
5.6 DOSEAMENTO.....	35
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>38</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>39</b>

## 1. INTRODUÇÃO

*Azadirachta indica* A. Juss. pertence à família das Meliáceas, é conhecida popularmente por Neem (Nim) ou margosa. Os frutos, sementes (óleo), folhas, cascas e raízes, são utilizados desde os primórdios da civilização devido as propriedades terapêuticas e pesticida, destacando-se, como uma das plantas mais versáteis a nível mundial (MARTINEZ, 2011; FERNANDES, 2014).

O óleo de Nim é obtido a partir das sementes, as quais apresentam altos níveis de óleo. Os métodos de obtenção do óleo são diversos, dentre os quais se destaca a extração por prensagem (KAUSHIK, 2002; FORIM et.al., 2010). Ainda não há muitos estudos sobre a formulação de produtos obtidos com o óleo do Nim, sendo assim, há a necessidade de mais estudos para poder determinar, com maior segurança, quais os benefícios que tais produtos trariam (FERNANDES, 2014).

Uma das tendências do mercado é o desenvolvimento de produtos com maior número de componentes de origem natural, especialmente os de origem vegetal, explorando de forma racional a biodiversidade brasileira (BIAVATTI et al., 2007).

Dentre as diversas formas farmacêuticas existentes para veicular ativos, destacam-se as pomadas, preparações semi-sólidas destinadas à aplicação externa na pele ou membranas mucosas (THOMPSON; SILVEIRA, 2006). As bases das pomadas são utilizadas por seus efeitos físicos como protetoras, emolientes, lubrificantes, ou como veículo para pomadas medicamentosas (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007)

A *Azadirachta indica* (Nim) é utilizada na fitoterapia e indicada para o tratamento de muitas dermatoses que variam da onicomicose, acne, psoríase, micose, entre outras patologias (NIHARIKA; AQUICIO; ANAND, 2010). A aplicação de uso tópico desta substância ativa requer o desenvolvimento de uma forma farmacêutica estável e potencialmente ativa. Alguns estudos avaliaram a estabilidade do extrato de Nim, obtendo informações precisas para a incorporação do referido ativo em diversas formas farmacêuticas (WALTER, 1989, ALMEIDA; AZEVEDO; FALCÃO, 2014), demonstrando a viabilidade da incorporação do Nim em formulações compatíveis. Rao et al. (1986), Ki, Rotstein (2008), Gajanan (2012), Oyinbo, Mungadi, Danjuma (2013) e Fernandes (2014) confirmam em seus estudos atividade terapêutica do Nim em patologias causadas por microrganismos comuns à pele.

Fernandes (2014) ressalta a maior valia da incorporação do óleo de Nim em produtos de aplicação tópica, situação que ficou evidente com os resultados obtidos em formulações comerciais testadas em seu estudo, onde amostras de formulações comerciais contendo óleo de Nim foram testadas em 14 microrganismos de forma a avaliar o seu potencial antimicrobiano. Após a análise, verificou-se atividade antimicrobiana de todas as amostras sobre todos os microrganismos testados, observando-se atividade tanto em bactérias Gram+ (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) como Gram- (*Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia rettgeri*). Silva (2006) evidencia em suas pesquisas a atividade do óleo da semente de Nim efetivos contra fungos que infectam humanos, incluindo: *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichosporom*, *Geotrichum* e *Cândida albicans*.

A proposta do presente estudo foi à incorporação do óleo de *Azadirachta indica* (Nim) em formulação de pomada hidrofóbica. O interesse nessa formulação é de obter uma nova alternativa eficaz para o tratamento tópico, verificando seu comportamento mediante outros componentes químicos, bem como aproveitar o potencial do Nim frente as suas diversas utilidades terapêuticas.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 AZADIRACTA INDICA (NIM)

*Azadirachta indica* A. Juss. pertence à família das Meliáceas, é conhecida popularmente por Neem, Nim ou margosa (FERNANDES, 2014). Originária do Sudeste da Ásia região de clima tropical. Atualmente, a árvore de Nim se encontra difundida por todo mundo, em regiões tropicais e subtropicais, em países como: África, Austrália e América Latina (MARTINEZ, 2011; PEREIRA et.al., 2009).

O Nim é utilizado desde os primórdios da civilização devido ao seu amplo espectro de aplicações ao nível terapêutico. Este fato deve-se essencialmente à grande variedade de substâncias presentes em todas as partes desta planta, mas em particular a um conjunto de substâncias do grupo isoprenóides, dos quais se destaca a Azadiractina (AZA) como o composto de maior relevância e os não isoprenóides, incluindo proteínas, polissacarídeos, compostos sulfurosos, polifenóis, tais como: flavonóides, cumarina e taninos, compostos alifáticos, entre outros (PINTO; LANÇAS, 2010). As partes da árvore mais utilizados são: as folhas, sementes (óleo e torta residual do processo de obtenção do óleo) (NEVES; CARPANEZZI, 2008).

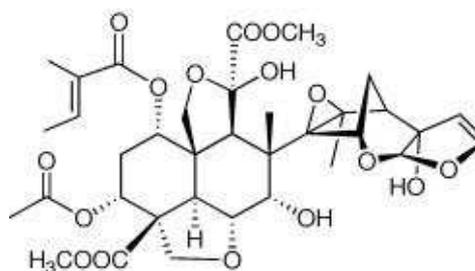
### 2.2 CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DO ÓLEO DE NIM

O óleo de Nim apresenta 37,5% de ácidos graxos saturados, sendo representados pelo ácido palmítico (18,3%) e o esteárico (19,2%). Os ácidos graxos insaturados representaram 62,5%, sendo 44,2% de ácido oléico e 18,3 % de ácido linoleico (dienos conjugados) (BENÍCIO; QUEIROGA; SOUSA, 2010). O perfil desses ácidos graxos pode ser variável, sendo desejável para estabilidade do óleo maior porcentagem de ácido oléico e ácido linoleico (KAUSHIK; VIR, 2006).

A qualidade da grande parte dos óleos de Nim é representada pela porcentagem de Azadiractina (Figura 01), a qual é condicionada pela qualidade das sementes utilizadas na extração, bem como pelo processo extrativo (FERNANDES, 2014; MELWITA; JU, 2010). A Azadiractina é um tetranortriterpenóide, da classe dos limonóides, uma mistura de isômeros com estrutura química muito semelhante, apresentando atividade biológica variável, destacando-se a azadiractina A, como a mais encontrada (SILVA, 2006).

O óleo de Nim dispõe de tais características físico-químicas: temperatura de ebulição de 124°C (estável à temperatura ambiente); densidade de 0,8918; índice de refração 1,461; índice de saponificação (mg KOH/g óleo) 168,38, o caracterizando principalmente de ácidos graxos de cadeias alifáticas longas; índice de acidez (ácido oléico p/p) 0,990; índice de peróxidos (1,342 mEqO<sub>2</sub> /kg) (BENÍCIO; QUEIROGA; SOUSA, 2010).

**Figura 01: Estrutura química da azadiractina.**



**Fonte: MORGAN, 2009.**

### 2.3 APLICAÇÕES DO ÓLEO DE NIM

Formulação de creme dental com óleo de Nim mostrou-se promissor por Silva (2006), porém na elaboração da formulação não elucidou as concentrações do ativo. O óleo de Nim foi fornecido topicamente, alcançando completa satisfação e aceitabilidade por parte do usuário-paciente. Paralelamente testes realizados por Mandelbaum (2008), mostrou ser seguro o uso tópico de óleo de Nim a 3% em gatos domésticos, sem efeitos colaterais sistêmicos que possam contraindicar seu uso. Em pesquisa realizada por Santos et al. (2006), a pomada de óleo de Nim nas concentrações de 10% e 20% de Nim foi eficiente para o tratamento da sarna em camundongos de laboratório, mostrando-se boa atividade cicatrizante, não ocorreu desenvolvimento de efeitos colaterais em camundongos.

Segundo a empresa Floriem (2018), o óleo de Nim para uso interno tem indicação de 3 a 5 gotas ao dia e uso externo de 0,5% a 1%, podendo-se também adicionar destas 10 gotas em cremes para pele ou protetor solar para utilizar como repelente. E o extrato seco (10:1) tem como indicação 150 a 250 mg duas vezes ao dia (FLORIEN, 2018). A empresa M&M Biotechnology em Portugal, disponibiliza três cremes da marca Gluck Neem: Gluck Neem B para queimaduras, irritações, o Gluck Neem C para feridas crônicas e o Gluck Neem P para psoríase, eczemas entre outros. Os três produtos são semelhantes, com a mesma base e a mesma capacidade hidratante, variando na concentração de alguns ativos e a maneira como são

homogeneizados, cuja formulação é patenteada (PORTUGAL INOVADOR). Em contrapartida, a marca L'anza healing, lançou lanza healing strength neem plant silk serum – finalizador, sérum contendo extrato de Nim para todos os tipos de cabelo, assegura de proporcionar brilho e maciez. Alguns ativos usados na formulação são: Extracto de planta de Nim (acrescenta brilho); extrato de cacto (protege contra danos causados pelo calor); benzotriazolil dodecil-p-cresol (protetor solar); queratina (condições); péptidos (fortalecer), não abordou os valores das concentrações (ALLURE, 2018). Cápsulas da folha de Nim são fornecidas pela empresa Nature's Way® com concentração de 475mg com dose diária de duas cápsulas, três vezes ao dia; segundo o fornecedor, as cápsulas dispõem de propriedades de limpeza e purificação (NATURE'S WAY).

## 2.4 POMADA

As pomadas constituem-se em preparações semissólidas, de consistência mole, destinadas ao uso na pele e mucosas, que consiste de solução ou dispersão de um ou mais princípios ativos em baixas proporções em uma base adequada, usualmente não aquosa (BRASIL, 2012). Devem apresentar comportamento reológico plástico quando aplicadas sobre a pele, amolecem ou fundem-se com a temperatura corporal e/ou com a força de aplicação com pequeno esforço mecânico. Devem ser facilmente espalháveis e sem arenosidade (ou granulações), aderindo ao relevo do local onde estão sendo aplicadas (FERREIRA, 2006). Consistem em um excipiente não aquoso de fase única contendo um ou mais fármacos dispersos. As pomadas são obtidas por dois métodos gerais: incorporação ou fusão, dependendo principalmente da natureza dos seus componentes. Pelo método de incorporação os componentes são misturados até obter uma formulação uniforme, não necessitando assim de aquecimento (LOYD, NICHOLAS, HOWARD, 2013). Preparações semissólidas preparadas a frio podem ser indicadas como melhor conduta para preparo no sentido de preservar os princípios ativos na preparação e de fornecer melhores características de espalhabilidade. (PAMAR et al., 2009; BORELLA et al., 2010).

Esse tipo de formulação é frequentemente utilizado para terapia local de enfermidades agudas ou crônicas da pele, sendo possível obter-se um efeito sistêmico com determinadas formulações, desde que ocorra a penetração das substâncias ativas através dos estratos superiores da epiderme (FRIBERG; ZHU-NING; CURTIS, 1993).

### 2.4.1 Pomada Hidrofóbica

Dependendo do veículo utilizado na preparação, as pomadas podem ser classificadas em pomadas oleosas, pomadas não oleosas e pomadas absorventes. As pomadas oleosas caracterizam as pomadas hidrofóbicas ou lipófilas, as quais são preparadas com hidrocarboneto, sendo mais utilizado a vaselina (DUNCAN et al., 2013).

Pomadas hidrofóbicas têm alto teor de componentes gordurosos, de origem animal ou mineral, não absorvem ou só podem absorver pequenas quantidades de água (ANSEL et al., 2000; ESPERIDIÃO; LESSA; SOBRINHO, 2004). Esta tem ação terapêutica devido a oclusão que provocam. Os componentes gordurosos usados na formulação quando colocados sobre a pele, causam embebição da camada córnea e outras camadas da epiderme e da derme pela água retirada. Isso resulta a vasodilatação, a qual oferece a pele meios para diluir as substâncias (FERREIRA, 2008).

Os excipientes usados nessa composição são: vaselina sólida que tem efeito oclusivo e melhora a penetração e ação do princípio ativo; Vaselina líquida proporcionando efeito oclusivo, deixando os tecidos mais suaves e macios; metilparabeno e propilparabeno, prevenindo a formulação de contaminação microbiana; BHT (hidroxitolueno butilado), impedindo degradação oxidativa (LOURENÇO, 2013; ESPERIDIÃO; LESSA; SOBRINHO, 2004).

Uma das principais peculiaridades do BHT como citado acima é a utilização desse para fins de estabilização e ação antimicrobiana. É um composto fenólico sintético, inodoro, insolúvel em água fria e propilenoglicol sendo muito solúvel em óleos e gorduras. (CHORILLI; LEONARDI; SALGADO, 2007; RIBEIRO; SERAVALLI, 2007).

Metilparabeno e propilparabeno pertencem a classe de parabenos mais utilizados, normalmente utilizados nas concentrações 0,01% a 0,3% (BURDOCK; SONI; GREENBERG, 2000). Possuem amplo espectro de ação, sendo ativos contra fungos, leveduras e bactérias Gram positivas. Apresentam compatibilidade com os insumos das formulações, baixa toxicidade e alergenicidade, baixo custo, inodoros, elevado coeficiente de partição óleo em água (solubilidade em água diminui com o aumento do comprimento da cadeia no grupo éster), atividade em uma larga faixa de pH, são resistentes a hidrólises em aquecimento e resfriamento em água. Portanto, podem ser aplicados na pele, cabelos, lábios, unhas e mucosas e seu uso oral e tópico pode ser ininterrupto (DARBRE et al., 2003; FORBES et al., 2007). Estas são características ideais já que um conservante ideal precisa ter: amplo espectro de atuação, ser efetivo em pequenas concentrações para evitar alergias e intoxicações, ser estável em

temperatura ambiente e pH neutro e não alterar as características do produto (TAVARES; PEDRIALI, 2011).

Vaselina sólida é uma mistura de hidrocarbonetos, devido a sua alta lipofilicidade é muito empregado no preparo de bases cosméticas, excelente emoliente para pele e cabelos, é um produto neutro de grande compatibilidade com a pele. Tem uma grande capacidade de oclusão protegendo a pele da evaporação excessiva de água, impedindo com que ocorra desidratação (CORRÊA, 2012; PARK; SONG, 2010). A vaselina é untuosa; não possui cheiro; sua coloração varia de acordo com o grau de purificação (variando da coloração branca a amarela), a vaselina branca está associada a menor reações de hipersensibilidade; as concentrações usuais em pomadas são em até 100%; funde-se entre 38° a 60° C. É um excipiente inerte com poucas incompatibilidades, exceto ao balsamo-do-Peru. Quanto a estabilidade, é uma substância estável, porém sua instabilidade pode ser observada na presença de impurezas ou em processos de oxidação, produzindo alterações indesejáveis na cor e odor (FERREIRA, 2008).

Vaselina líquida também é um hidrocarboneto, insípido, inodoro, de um baixo custo, e quimicamente quase inerte. De acordo com preparação sua concentração oscila normalmente entre 0,5 a 15% (CORRÊA, 2012). Melhora a espalhabilidade da formulação, o sensorial e podem apresentar algum efeito benéfico para a pele (SOUZA, 2016). Os emolientes apresentam papel preponderante em qualquer formulação cosmética influenciando na capacidade de espalhamento e penetração no estrato córneo, podendo modificar a permeabilidade da pele.

## 2.5 ESTABILIDADE DO ÓLEO DE NIM EM POMADA HIDROFÓBICA

A estabilidade de uma formulação é obtida quando a segurança e a eficácia são garantidas. A estabilidade depende de fatores intrínsecos e extrínsecos, como as propriedades físico-químicas dos princípios ativos e excipientes, pH, forma de obtenção, modo de armazenamento e acondicionamento. As características físicas das formas farmacêuticas podem se alterar com o tempo, como a uniformidade, aparência, viscosidade, odor ou separação de fases. Porém essas mudanças podem acarretar na interrupção do tratamento pelo paciente, já que a confiança do paciente é influenciada pelas características organolépticas (BRASIL, 2012).

Uma das principais reações de decomposição dos medicamentos é a oxidação. Esse tipo de reação nas formulações com óleos pode gerar uma grande quantidade de ácidos graxos livres indicando que o óleo está sofrendo quebras em sua cadeia de triglicérides, perdendo suas

propriedades e conseqüentemente tornando o produto ácido, influenciando na qualidade deste, já que a ação do produto é reduzida ou nula (ALVES, 2009). Uma das estruturas moleculares mais suscetíveis à ação de radicais livres são os ácidos graxos insaturados (dienos conjugados). Para diminuir a incidência dos fatores que favorecem a oxidação faz-se necessário o uso de substâncias antioxidantes, que devem oxidar primeiro que a substância em interesse; embalagem externa opaca; vidro âmbar ou embalagem plástica. Atmosfera de nitrogênio é recomendada durante o preenchimento de frasco ampola no caso de produtos muito sensíveis ao oxigênio (BRASIL, 2012). É importante salientar que o uso desses mecanismos não pode interromper completamente a oxidação e sim diminuir esse processo de maneira que se obtenha aumento significativo na estabilidade e na vida útil do produto final (CHORILLI; LEONARDI; SALGADO, 2007).

#### 2.5.1 Estabilidade Azadiractina

Devido às características da sua estrutura química, a azadiractina é descrita como sendo um composto altamente oxidado, devido à presença de pontes de hidrogênio intramoleculares possui conformação rígida. Azadiractina é obtida naturalmente a partir das sementes do Nim onde são encontradas maiores concentrações (0,2 a 0,8% m/m), sendo extraída normalmente através de múltiplos fracionamentos, utilizando solventes adequados (MORGAN, 2009). Destes processos extrativos obtém-se um pó microcristalino, que apresenta uma massa molar de 720,71 g, ponto de fusão entre 154-158 °C, uma absorção máxima na região do ultravioleta (UV máx) a 217 nm em metanol (MORGAN, 2009). Apresenta elevado grau de solubilidade em solventes orgânicos polares e em menor grau em água. É descrita como sendo um composto muito polar; não volátil e fotossensível, porém instável em elevadas temperaturas; é extremamente instável em condições ácidas, devido essencialmente à presença do seu éter enólico, bem como em condições básicas (VEITCH; BOYER; LEY, 2008).

#### 2.5.2 Viscosidade

Reologia é a parte da física que estuda as propriedades de fluidez (líquidos, gases, sólidos fluidizados) das substâncias. O estudo das características reológicas no desenvolvimento de formulações de pomadas, como a viscosidade, tem fundamental importância, podendo influenciar na estabilidade da formulação e na absorção cutânea de fármacos (LIRA, 2003; WANG et al., 2001). A Viscosidade é a medida da resistência interna

de uma substância ao fluxo quando submetida a uma tensão. Quanto mais viscosa a massa, mais difícil de escoar e maior o seu coeficiente de viscosidade (CORDEIRO, 2012). Portanto, quanto maior a viscosidade, maior a resistência (ALMEIDA; BAHIA, 2003).

### 2.5.3 Espalhabilidade

A espalhabilidade tem como definição a expansão de uma formulação semi-sólida sobre uma superfície após um determinado período de tempo. Baseia-se na resistência ao movimento forçado. Utiliza placas de vidro para determinar a superfície que a amostra abrange através da medição dos diâmetros perpendiculares, com posterior cálculo do diâmetro médio (ALVES, 1996; ZANIN et.al., 2001). É uma das características essenciais das formas farmacêuticas destinadas à aplicação tópica, pois auxilia na escolha adequada de concentrações e melhores excipientes bem como a melhor opção dentre as diferentes maneiras de produção da forma farmacêutica (BORGHETTI; KNORST, 2006).

Juntamente com a viscosidade, a determinação da espalhabilidade serve para avaliar alterações nas características reológicas da formulação durante o estudo. No caso de semissólidos de uso tópico, a quantificação desse parâmetro é importante para acompanhar modificações na capacidade que a formulação tem de se espalhar ou abranger determinada área, o que pode facilitar ou dificultar sua aplicação. Relacionando-se também com a aplicação, quanto maior a espalhabilidade maior será a absorção (FARIAS et. al., 2006).

### 2.5.4 Avaliação Macroscópica

Para obter uma pomada de qualidade é necessário atender algumas exigências, como características macroscópicas onde observa-se coloração, odor e homogeneidade, além dos parâmetros físico-químicos. Mudanças de cor e odor podem indicar alterações químicas ou contaminação microbiológica (FERREIRA, 2008).

### 2.5.5 Métodos de Dosagem

Atualmente, os consumidores buscam por produtos que apresentam elevada qualidade, os quais possuem minimizados fenômenos de oxidação durante as fases de processamento e armazenagem dos produtos (IHA et.al., 2008). Desta forma, o desenvolvimento de métodos de análise qualitativos e/ou quantitativo contribui para assegurar a identidade ou a concentração

de princípios ativos nos extratos a serem utilizados na medicina, garantindo, assim, a produção e distribuição de produtos de qualidade para a população (ALVES et.al., 2007).

As reações de degradação ocorrem no óleo principalmente devido à ação da umidade, presença de oxigênio e temperatura. É também observado o aumento dos produtos secundários de oxidação dos óleos durante o tempo de armazenamento (BISCHOFF, 2015). Quando os ácidos graxos insaturados, constituintes dos óleos e gorduras, são oxidados, há a formação de hidroperóxidos e as duplas ligações se tornam conjugadas. O mecanismo envolve a retirada do hidrogênio alicíclico, seguida pela migração da dupla ligação, resultando em dienos conjugados (produtos primários da oxidação) e da mesma forma, os trienos conjugados (KULAS; ACKMAN, 2001).

Um dos métodos utilizados intensamente para avaliar a qualidades dos óleos vegetais é o doseamento de trienos e dienos conjugados por espectrometria UV/VIS. O processo de deterioração dos óleos provoca aumento dos dienos e trienos conjugados de ligações insaturadas, elevando o índice de ácido tiobarbitúrico, peróxidos, iodo, índice de refração e viscosidade da molécula do triacilglicerol. Portanto, a avaliação do estado de oxidação de óleos e gorduras, é uma determinação importante. Trata-se, em primeiro lugar, de um meio de controlar e garantir a qualidade das matérias-primas adquiridas, bem como um método de controle de qualidade dos produtos comercializados. Estima-se que o ácido linoleico (dienes conjugados) seja de 10 a 40 vezes mais suscetível à oxidação que o ácido oleico. O ácido linolênico (trienes conjugados) oxida duas vezes mais rápido que o linoleico (DAMODARAM; PARKIN; FENNEMA, 2010).

A análise em espectrometria UV/VIS fornece informações sobre a qualidade do óleo, mudanças durante o processamento e seu estado de preservação. Nos comprimentos de onda 232nm e 270 nm é possível medir o grau de oxidação do óleo pela presença de compostos decorrentes de deterioração oxidativa (TIVERON, 2015). Em 232nm absorvem predominantemente os dienos conjugados e em 270 nm, trienos conjugados e compostos de aromas aldeídos e cetonas (AMERICAN OIL CHEMISTS SOCIETY, 2003). Dessa forma, o aumento da absorção na região do ultravioleta é proporcional à absorção de oxigênio e formação de hidroperóxidos durante os estágios iniciais de oxidação (KULAS; ACKMAN, 2001).

Porém, vale ressaltar que a avaliação de dienos conjugados por esse método pode ser válido para sistemas de óleos simples, entretanto costuma ser ineficaz em óleos complexos, nos quais muitos compostos existentes também absorvem em comprimentos de onda similares e, por isso, causam interferência (DAMODARAM; PARKIN; FENNEMA, 2010).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Obter uma pomada com base hidrofóbica, incorporando óleo de *Azadirachta indica* (Nim) para administração tópica.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver pomada hidrofóbica contendo óleo de Nim;
- Realizar análise macroscópica, teste de espalhabilidade, viscosidade e doseamento oxidativo;
- Definir a melhor formulação conforme os parâmetros de controle de qualidade.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 MATERIAL

#### 4.1.1 Substâncias e Reagentes

- Óleo de Nim (Dalneem Brasil®);
- Vaselina Líquida (Real Química LTDA®);
- Metilparabeno (Pro Química®);
- Propilparabeno (Pro Química®);
- Vaselina sólida (Codossal Química LTDA®);
- BHT (Farmos LTDA®);
- Isoctano (Química Moderna Gold®);

#### 4.1.2 Equipamentos

- Balança analítica (Bioprecisa® FA-2104N);
- Cubetas de quartzo;
- Espectrofotômetro UV/VIS (Centauro® SP2000UV);
- Microscópio ótico (Physis®);
- Centrífuga (CentriBio®);
- Viscosímetro rotativo analógico (QUIMIS® Q-860<sup>a</sup>21).

#### 4.1.3 Vidrarias e Utensílios

- Bastões de vidro;
- Béqueres de 50, 250 mL;
- Cálice graduado;
- Espátula pão duro;
- Espátulas de alumínio;
- Lâminas;
- Lamínulas;
- Placas de vidro (20cm x 20cm);

- Balão volumétrico 5 e 10 mL;
- Régua graduada (WaiEu<sup>®</sup>);
- Seringas de 20 mL;
- Tubos para centrífuga;
- Vidro relógio.

## 4.2 METODOLOGIA

O presente trabalho foi desenvolvido na Farmácia Escola Manoel Casado de Almeida da Universidade Federal de Campina Grande, campus Cuité-PB.

### 4.2.1 Formulação Teste

A tabela 01 descreve a função, composição e concentração dos reagentes utilizados na pomada de óleo de Nim na produção dos pilotos P1 à P7. Os componentes incorporados ou não à formulação e as respectivas porcentagens caracterizaram as variáveis do processo de desenvolvimento das formulações-teste.

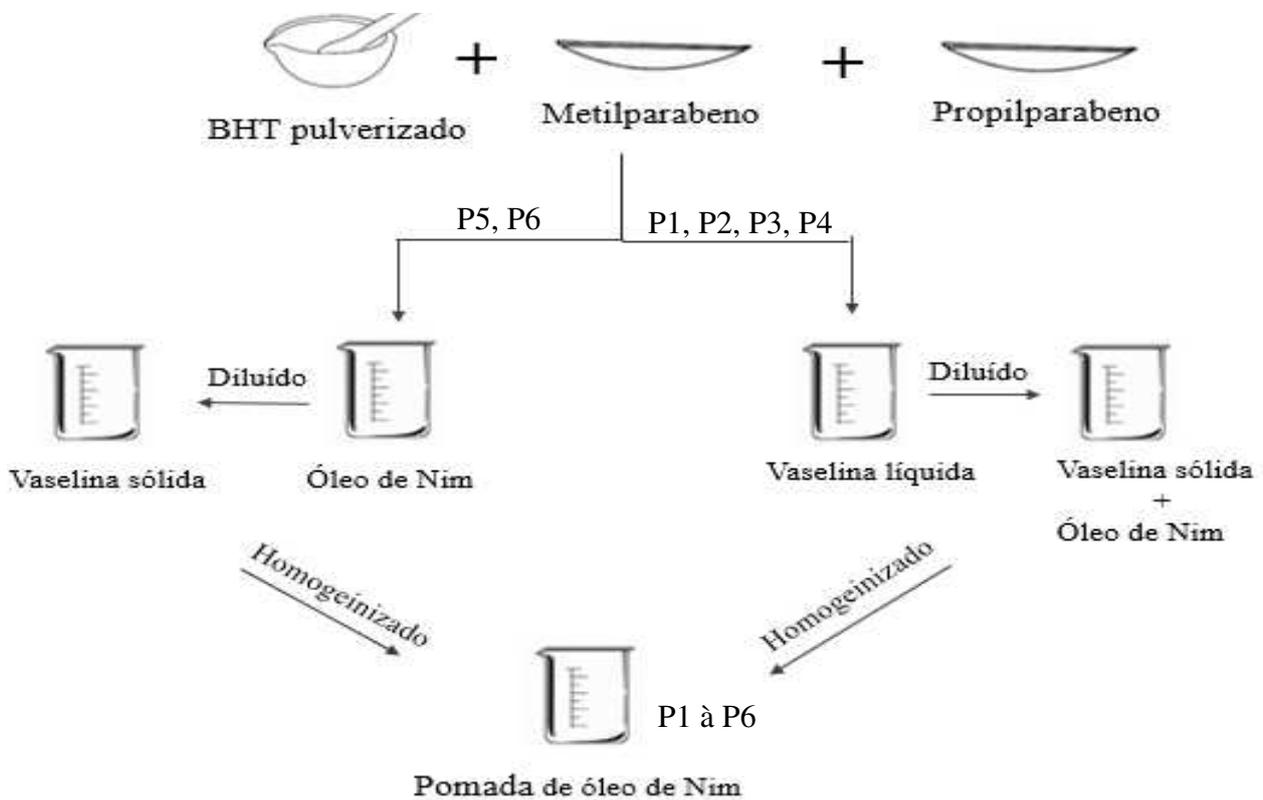
**Tabela 01: Função, composição e concentração dos reagentes utilizados na pomada de óleo de Nim dos pilotos P1 à P7.**

		Concentração (% m/m)						
Reagente	Função	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
Óleo de Nim	Princípio ativo	20	10	20	10	20	10	10
Propilparabeno	Conservante	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Metilparabeno	Conservante	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
BHT	Antioxidante	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	x
Vaselina Líquida	Emoliente	2	2	10	10	x	x	x
Vaselina Sólida	Veículo q.s.p.(g)	60	60	60	60	60	60	60

Fonte: Autoria própria, 2018.

Inicialmente, o BHT foi pulverizado e posteriormente, com todos os outros componentes sólidos (metilparabeno, propilparabeno), foram solubilizados na vaselina líquida (P1 à P4) ou diretamente no óleo de Nim (P5 e P6). O conteúdo obtido foi vertido em um béquer com capacidade de 250 mL, contendo vaselina sólida. O esquema da técnica de preparação das pomadas contendo o óleo de Nim para os pilotos P1-P6 pode ser visualizado na figura 2. A tabela 01 inclui também o piloto P7, sendo este formulado com o objetivo de realizar o doseamento do BHT. Para tanto, a formulação foi preparada incorporando 10% m/m do óleo de Nim na vaselina sólida (veículo).

**Figura 02: Técnica de preparação aplicada na produção da pomada de Nim.**



Fonte: Autoria própria, 2018.

#### 4.2.2 Avaliação Visual e Características Organolépticas

As amostras foram analisadas visualmente quanto à cor e aspecto (BRASIL, 2004).

#### 4.2.3 Determinação da Viscosidade

A viscosidade foi determinada utilizando-se um viscosímetro rotativo analógico, no qual foi escolhido o spindle 4 e a velocidade de 12 rpm, por este ser o mais apropriado de acordo com varredura da velocidade. Os resultados foram obtidos em triplicata.

Os valores em cP obtidos na leitura foram aplicados na equação 1 de viscosidade absoluta ( $\eta$ ) a seguir:

$$\eta = K \times \alpha \quad (1)$$

Onde:

$\eta$  = Viscosidade Absoluta; K = Coeficiente (para o spindle 4 com velocidade 12 rpm o coeficiente é de 500);  $\alpha$  = Valor lido no aparelho (ângulo de deflexão).

#### 4.2.4 Espalhabilidade

A verificação da espalhabilidade foi realizada em triplicata utilizando duas placas de vidro (20 cm x 20 cm). 1 mL (determinado por meio de uma seringa) de cada formulação foi colocada sobre uma placa de vidro, sendo colocado sobre a amostra a segunda placa de vidro com 200g. Após 1 minuto, foi aferido a superfície abrangida utilizando uma régua graduada, medindo o diâmetro em duas posições opostas, onde esses valores serão calculados utilizando a fórmula do diâmetro médio (OLIVEIRA, 2016; MARQUES; AZEVEDO; FALCÃO, 2015; BORGHETTI; KNORST, 2006). Equação 1:

$$E_i = d^2 \times \pi \quad (1)$$

Onde:  $E_i$  = espalhabilidade da amostra para massa  $i$  ( $\text{mm}^2$ );  $d$  = diâmetro médio (mm);  $\pi = 3,14$

#### 4.3.5 Doseamento Oxidativo

As amostras do óleo comercial de Nim (concentração 100% m/m), BHT (0,06% m/m) armazenadas em temperatura ambiente e as amostras da pomada contendo óleo de Nim (P1-P7) armazenadas a 5°C, no tempo 0 e 180 dias foram analisadas por espectrofotômetro UV/VIS de acordo com o método II.D.22 descrito pela IUPAC (1979). As varreduras dos espectros foram realizadas em triplicata de 200 a 400 nm, utilizando-se cubetas de quartzo de 1cm de comprimento e isoctano como branco. Para tal, colocou-se cerca de 0,08 g de óleo

em balão volumétrico de 10 mL e completou-se o volume do balão com isoctano. Para cada piloto, a leitura do espectro foi realizada em 270 nm e usou-se concentração de 8mg/mL.

Essa técnica permite determinar a oxidação de ácidos graxos poli-insaturados, através da formação de trienos conjugados ou a degradação de antioxidante (BHT), pois são detectáveis no comprimento de onda 270nm (DAMODARAM; PARKIN; FENNEMA, 2010).

#### 4.2.6 Linearidade

A linearidade do método foi avaliada através da construção de uma curva de calibração em triplicata, contemplando concentrações de 1,0 a 8,0mg/mL, estabelecendo-se correlação linear entre as concentrações das amostras contendo o óleo de Nim. A regressão linear na faixa de concentração estudada foi analisada estatisticamente pelo programa graphpad prisma 7.0®.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 FORMULAÇÃO TESTE

Como ponto de partida no desenvolvimento das formulações, foram feitas alterações nas concentrações dos emolientes, princípio ativo e consequentemente veículo. Os componentes adicionados ou não e em concentrações (% m/m) distintas caracterizaram-se como as variáveis do processo do desenvolvimento das formulações teste conforme escrito na tabela 01. Para os pilotos P1 ao P6 a técnica de preparo tornou-se viável para produção, porém as formulações-teste P1, P3, P4, P5, apresentaram visualmente separação de fases, expressando assim sinais de instabilidade.

### 5.2 AVALIAÇÃO VISUAL E CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

As formulações semissólidas desenvolvidas (pomadas contendo 10% m/m e 20% m/m de óleo de Nim), denominadas de formulações P1, P2, P3, P4, P5, P6 apresentaram coloração amarela e odor característico. Comparando as características organolépticas dos pilotos P1 à P6 no tempo zero e com 180 dias da pomada com óleo de Nim, foi observado que as amostras P2 e P6 se mantiveram estáveis quanto ao aspecto e cor. No entanto, as outras formulações observaram-se separação de fases.

### 5.3 DETERMINAÇÃO DA VISCOSIDADE E ESPALHABILIDADE

Nas formulações com elevado percentual de óleo (acima de 20%), a vaselina apresentou uma influência significativa da viscosidade. Os dados referentes à viscosidade e espalhabilidade são importantes, pois se a pomada produzida tiver melhores características reológicas, ela poderá ser utilizada de maneira mais agradável no momento de sua aplicação e em menor quantidade, levando a uma redução do consumo dessa preparação com a mesma eficácia terapêutica. Assim, as formulações desenvolvidas podem ser divididas em dois grupos de produtos em função dos resultados para as características espalhabilidade: o primeiro grupo, P1(Nim20% m/m, vas. 2% m/m), P3(Nim 20% m/m, vas.10% m/m), P4(Nim10% m/m, vas. 10% m/m) e P5 (Nim 20% m/m, sem vas.) Apresentaram espalhabilidade da amostra para massa  $i$  (mm<sup>2</sup>) em torno  $2360,43 \text{ mm}^2 \leq E_i \leq 3333,83 \text{ mm}^2$ , e o segundo grupo, P2(Nim 10% m/m, vas. 2% m/m e P6 (Nim 10% m/m, sem vas.), que apresentaram valores em torno de  $1975,78 \text{ mm}^2 \leq$

$E_i \leq 2289,58 \text{ mm}^2$ . Deste modo, observa-se que as preparações obtidas a partir de um conteúdo de óleo acima de 20% possuem valores mais altos de espalhabilidade, ou seja, são mais fluidos. Os resultados estão apresentados na tabela 02.

**Tabela 02: Valores de viscosidade e espalhabilidade encontrados nos pilotos P1 à P6.**

<b>Piloto</b>	<b>Viscosidade (cP)</b>	<b>Espalhabilidade (mm<sup>2</sup>)</b>
<b>P1 (Nim 20%+ Vas. 2%)</b>	16666,67 ( $\pm 144,34$ )	2418,00 ( $\pm 0,00$ )
<b>P2 (Nim 10%+ Vas.2%)</b>	<b>25583,33</b> ( $\pm 144,34$ )	<b>2289,58</b> ( $\pm 84,78$ )
<b>P3 (Nim 20%+ Vas.10%)</b>	13666,67 ( $\pm 520,42$ )	3333,83 ( $\pm 58,92$ )
<b>P4 (Nim 10%+ Vas.10%)</b>	14750,00 ( $\pm 661,44$ )	2360,43 ( $\pm 49,85$ )
<b>P5 (Nim 20%+ Vas.0%)</b>	21583,33 ( $\pm 288,68$ )	2447,30 ( $\pm 50,76$ )
<b>P6 (Nim 10%+ Vas.0%)</b>	<b>25666,67</b> ( $\pm 144,34$ )	<b>1975,78</b> ( $\pm 45,32$ )

Fonte: Aatoria própria, 2018.

Estudos realizados por Cirri et.al. (2015), testando preparações semissólidas de aciclovir, observaram que as formulações contendo vaselina sólida possuíam maior viscosidade e resistência na espalhabilidade. Corroborando com os resultados obtidos nessa pesquisa, em que as formulações com maior concentração de vaselina sólida obtiveram menor espalhabilidade.

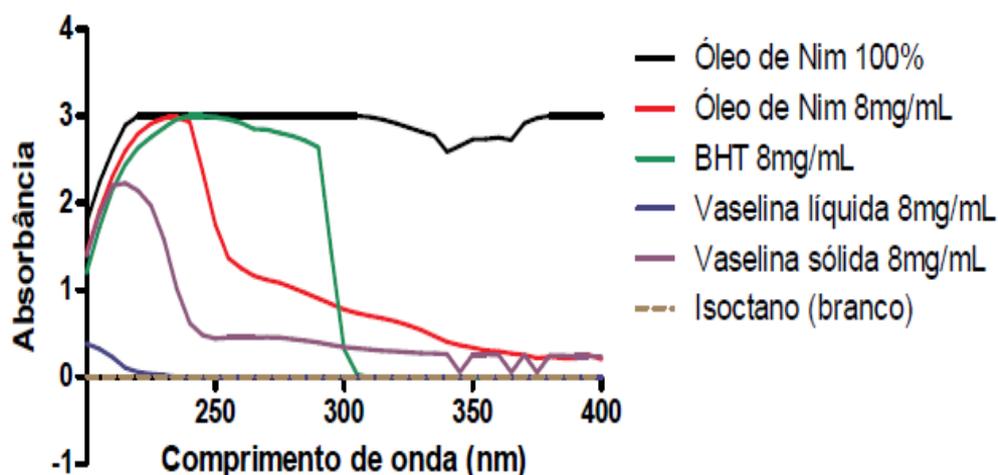
### 5.3 VARREDURA ESPECTRO UV- VISÍVEL PARA OS COMPONENTES DA FORMULAÇÃO

Ao utilizar a técnica de espectroscopia UV-visível se faz necessário realizar uma varredura, com o objetivo de descobrir qual o comprimento de onda máximo ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) de absorção da substância de interesse (Figura 03). De acordo com os resultados da varredura, o isoctano foi utilizado como solvente para diluir as amostras a serem analisadas, não interferindo nos valores de absorbância do óleo de Nim, pois não foi possível identificar absorbância no

comprimento de onda 270 nm. O isoctano foi usado na pesquisa, devido ser um hidrocarboneto que não apresenta insaturações, logo não apresenta absorção na faixa de análise.

De acordo com os resultados da varredura a vaselina líquida e o isoctano são componentes que não interferem nos valores do óleo de Nim quando são associados, pois não é possível identificar absorbância no comprimento de onda 270 nm. Observa-se a absorção de 0,457 para vaselina sólida 8mg/ml e 2,843 de BHT 8mg/ml sendo componentes que podem influenciar nos resultados de absorbância do óleo de Nim. Dessa maneira, a figura 03 mostra a varredura do óleo de Nim 8mg/mL, BHT 8mg/mL, vaselina líquida 8mg/mL, vaselina sólida 8mg/mL, óleo de Nim (100%).

**Figura 03: Espectro de varredura de todo os componentes da pomada.**



**Fonte: Autoria própria, 2018.**

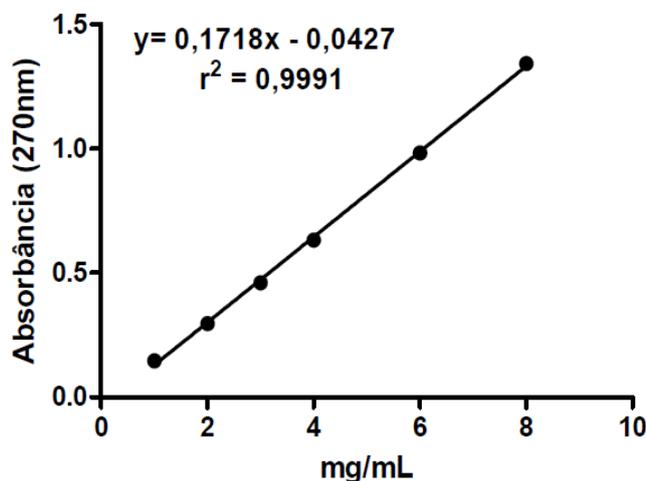
#### 5.4 LINEARIDADE

A determinação da linearidade e intervalo foi executada em triplicata, através da elaboração da curva de calibração. Segundo a RDC 899/2003, o critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação ( $r$ ) da curva de calibração é de 0,98, sendo obtido um valor médio de 0,999 no experimento indicando uma regressão linear significativa ( $p < 0,0001$ ).

Na figura 04 estão representadas, graficamente as curvas de calibração do óleo de Nim padrão em isoctano com uma concentração de 1mg/mL à 8mg/mL. A curva obtida demonstrou que os resultados da metodologia analítica são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra. A equação da reta para a mesma apresentou-se como:  $Y = 0,1715x - 0,0427$

onde  $x$  é a concentração em g/mL e  $y$  a absorbância do espectro. Dessa maneira, o comprimento de onda adotado para esta pesquisa foi de 270nm.

Figura 04: Curva padrão da solução Nim diluída em isoctano nas concentrações de 1mg/mL à 8mg/mL obtida por espectrometria UV-vis à 270nm.



Fonte: Autoria própria, 2018.

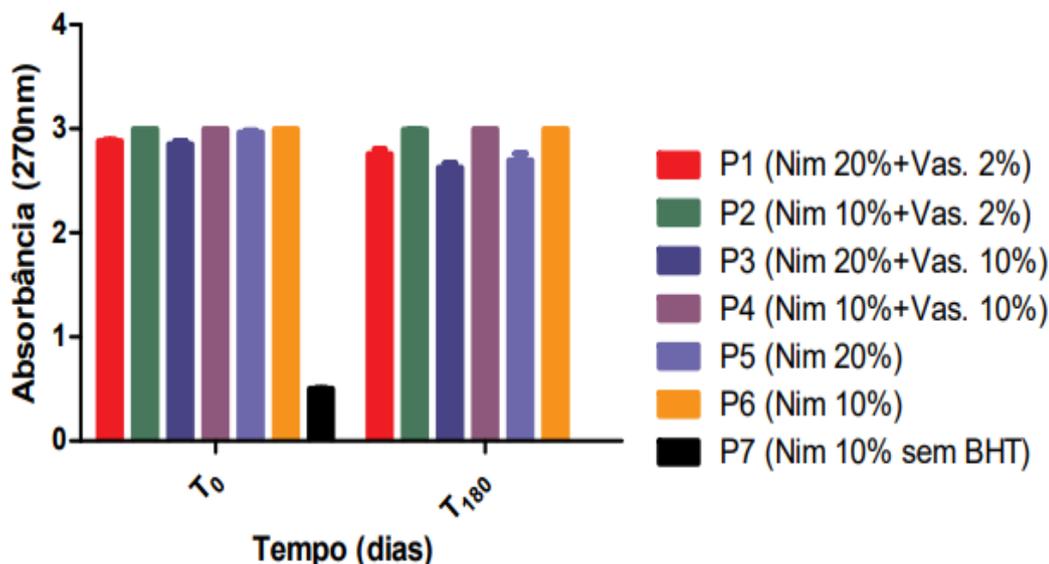
## 5.5 DOSEAMENTO

A metodologia para detecção dos produtos de degradação do óleo de Nim pela técnica de espectrometria UV/VIS (comprimento de onda 270nm) foi utilizada nesse estudo.

Foi observado que o método utilizado neste estudo não foi específico para detecção de trienos, pois o comprimento de onda 270nm pode ser absorvido o BHT (Figura 3). Este resultado pode ser comprovado na figura 05, quando se compara o piloto P7 (sem BHT) com absorbância 0,5 ( $\pm 0,006$ ) aos demais pilotos uma absorbância média de 2,98 ( $\pm 0,13$ ). Também não foi possível observar formações de picos definidos para trienos conjugados, pois as concentrações das amostras (8mg/mL) diluídas em isoctano foram altas. No entanto, foi possível detectar a absorbância e a estabilidade do BHT, quando se compara o piloto P7 (sem BHT).

**Figura 05: Absorbância dos pilotos P1 à P7 na concentração de 8mg/mL**

De óleo de Nim.



Fonte: Autoria Própria, 2018.

O resultado apresentado mostrou ainda que nenhuma formulação absorveu acima do valor de absorbância do óleo a 100% (3) e do BHT a 8mg/mL (2,84) (Figura 05). É de conhecimento que absorbância acima de 1 distorce da lei da lei Lambert–Beer. No entanto, observa-se uma diminuição na absorbância das formulações (P1, P3, P5) de pomadas contendo óleo de Nim a 20 % m/m. Diante deste resultado, deduz-se que a absorbância no comprimento de onda 270nm dos pilotos P1, P3, P5 foi reduzida (2,76; 2,63; 2,69), comparadas com P1, P3, P5 no tempo zero (2,88; 2,85; 2,96), mostrando uma provável instabilidade nestas formulações.

Carvalho (2011) realizou a avaliação termoxidativa do óleo de quiabo, com a identificação de dienos e trienos conjugados pelo método de espectrometria UV/VIS com absorbância em 232 e 272 nm respectivamente.

Tavares (2014) aplicou método de espectrometria UV/VIS para avaliar as alterações oxidativas produzidas nos óleos de algodão, soja e palma. Foi realizado a identificação de dienos e trienos conjugados, a partir da diluição das amostras em ciclohexano, e as absorbâncias foram identificadas em 232 e 270 nm.

Bischoff (2015) obteve informações da oxidação dos ácidos graxos poli-insaturados do óleo de soja em comprimentos de ondas específicos na faixa e UV/VIS, 232nm para dienos conjugados e 270nm para trienos conjugados.

Tiveron (2015) utilizou os métodos de espectrometria UV/VIS na faixa de entre 200 e 300 nm. Nesta faixa absorvem os dienos, trienos conjugados, aldeídos e cetonas. A amostra foi diluída em isoctano para avaliação de oxidação de extratos etanólicos de própolis e microcápsulas de própolis.

Os ensaios de controle de qualidade têm por objetivo avaliar as características físicas, químicas das matérias-primas, produtos em processo e produtos acabados, sendo de grande importância para o desenvolvimento de novas formulações. Assim, a verificação da conformidade das especificações deve ser vista como um requisito necessário para a garantia da qualidade, segurança e eficácia do produto e não somente como uma exigência regulatória (BRASIL, 2008).

## 6. CONCLUSÃO

Dentre os fatores avaliados neste trabalho, pode-se concluir que a manipulação da pomada de óleo de Nim foi alcançada com êxito, apresentando formulações estáveis e com características organolépticas satisfatórias.

O P2 (óleo de Nim 10% m/m e vaselina líquida 2% m/m) e o piloto P6 (óleo de Nim 10% m/m e sem vaselina líquida) foram as formulações aprovadas, pois apresentaram maior viscosidade entre os pilotos, sem separação de fases, com características de espalhabilidade em conformidade com a fórmula farmacêutica pomada e sem diminuição da absorbância do BHT.

O BHT absorve no mesmo comprimento de onda dos trienos conjugados. Considerando a absorbância do BHT (2,84) presume-se que é possível identificar a presença do BHT em todas as formulações desenvolvidas contendo óleo de Nim (P1-P6), isto porque o piloto P7 sem BHT apresentou uma absorbância de 0,5. Observa-se ainda, uma diminuição da absorbância do BHT nas formulações contendo óleo de Nim a 20% m/m. Conclui-se que os pilotos P1, P3, P5 mostraram uma provável instabilidade em altas concentrações de óleo de Nim.

Como perspectiva do trabalho, é de fundamental importância validar a metodologia de doseamento quanto a obtenção da curva de linearidade do BHT e a especificidade frente ao produto de degradação do óleo de Nim.

O trabalho mostrou uma interessante viabilidade para a produção de pomadas contendo Nim a 10% m/m. No entanto, é de relevante importância estudos de permeação *in vitro* e estudos de eficácia microbiológica para a efetiva utilização para o consumidor.

## 7. REFERÊNCIAS

ALLEN JR., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre, RS: Artmed, 2007.

ALLURE. Disponível em:< <https://www.allure.com/review/lanza-neem-silk-serum>>. Acesso em 17 de jan. 2018.

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

ALMEIDA, M. A. L. S.; AZEVEDO, M. G. B.; FALCÃO, J. S. A. Avaliação da estabilidade preliminar do extrato aquoso de nim (*Azadiraghta indica*) em xampu. **Revista Eletrônica de Educação, Ciência e Saúde**, v.1, p.14-29, 2014.

ALVES, M. P. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de bases dermatológicas. Influência dos promotores de absorção na permeação transdérmica de piroxicam**. 148 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 1996.

ALVES, P. D. **Avaliação cromatográfica e atividade antimicrobiana de produtos preparados com nim (*Azadirachta indica* A. Juss., Meliaceae)**. 75p. Dissertação (Mestrado em ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

ALVES, R. F. et al. **Índices de Acidez Livre e de Peróxido**. Relatório para a Disciplina de Bioquímica, Curso Técnico de Química Industrial, Centro de Educação Profissional Hélio Augusto de Sousa, São José dos Campos, 2009.

AMERICAN OIL CHEMISTS SOCIETY. **Official and tentative methods**. 3.ed. Champaing, 2003.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, J. L.V. **Formas farmacêuticas: considerações biofarmacêuticas**. In: **Farmacotécnica**. 6. ed., São Paulo, 2000.

BENÍCIO, D. A.; QUEIROG, A. V. N.; SOUSA, J. G. Avaliação das propriedades físico químicas e da composição química parcial do óleo de sementes de nim indiano (*azadirachta indica* A. juss), cultivado no município de Patos - Paraíba. **Revista de Biologia e Farmácia**, v. 04, n. 02, p. 1-12, out/dez, 2010.

BIAVATTI, M. et al. Ethnopharmacognostic survey on botanical compendia for potential cosmeceutic species from Atlantic Forest. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 4, p. 640-653, 2007.

BISCHOFF, T.Z. **Qualidade tecnológica do óleo de soja obtido de grãos armazenados em condições ambientais controladas**. 84p. Dissertação (Pós-Graduação em Engenharia Agrícola) - Universidade estadual do oeste do Pará, Cascavel, 2015.

BORELLA, J. C. et al. Avaliação da espalhabilidade e do teor de flavonoides em forma farmacêutica semissólida contendo extratos de *Calendula officinalis* L. (Asteraceae). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 1, n. 2, p. 193-197, 2010.

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, p. 531-537, 2006.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Formulário nacional da farmacopeia brasileira**. 2ed., 225p. Brasília: ANVISA, 2012.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. 1 ed., Brasília: ANVISA, 2004. 52 p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos – uma abordagem sobre os ensaios físicos e químicos**. 2ª ed. Brasília (DF); 2008.

BURDOCK, S. L.; SONI, M. G.; GREENBERG, N. A. Safety assessment of propyl paraben: a review of the publish literature. **Food and Chemical Toxicol**. v. 39, n 6, p13-32, 2000.

CARVALHO, M. L. B. **Avaliação termo oxidativa do óleo das sementes de quiabo (Abelmoschus esculentus (L) Moench)**.87p. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2011.

CHORILLI, M.; LEONARDI, G.R.; SALGADO, H. R. N. Radicais livres e antioxidantes: conceitos fundamentais para aplicação em formulações farmacêuticas e cosméticas. **Revista Bras. Farm.**, v.88, n. 3, p. 113-11, 2007.

CIRRI, M. F. et.al. Combined use of bile acids and aminoacids to improve permeation properties of acyclovir. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 490, n. 1-2, p.351-359, 2015.

CORDEIRO, L. B. A. **Desenvolvimento farmacotécnico e estudo de estabilidade de emulsões à base de óleo de semente de maracujá para prevenção de feridas**. 218 p. Dissertação de Mestrado (Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde da Faculdade de Farmácia) - Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 2012.

CORRÊA, M.A. **Cosmetologia ciência e técnica**. São Paulo: Livraria e Editora MEDFARMA, 2012.

DAMODARAM, S.; PARKIN, K. L.; FENNEMA, O. R. **Química de Alimentos de Fennema**. 4. ed. Artmed, 2010.

DARBRE, P. D. et al. Oestrogenic activity of benzylparaben. **Journal of Applied Toxicology**, v. 23, n.1, p. 43-51, jan./fev., 2003.

DUNCAN, B. B. et al. **Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

ESPERIDIÃO, A. C.; LESSA, H. A.; SOBRINHO, F.P.G. Efeito de lubrificantes sobre a integridade da sonda de Foley e implicações no tamponamento nasal para epistaxe. **Revista Brasileira Otorrinolaringologia**. v.70, n.3, p. 295-299, 2004.

FARIAS, U. D. et al. Stability evaluation of propolis topical bases for veterinary use. **Revista Brazilian Archives of Biology and Technology**, Curitiba, v. 56, n. 6, p. 1-12, nov./dez., 2006.

FERNANDES, S. R. R. **Doseamento da Azadiractina e avaliação da atividade antimicrobiana em produtos contendo óleo de Neem**. 141p. Dissertação Mestrado- Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto- Instituto Politécnico do Porto. Portugal, 2014.

FERREIRA, A. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 3.ed. São Paulo: Pharmabooks, Vol.1, 2008.

FERREIRA, A. O. **Formas Farmacêuticas Semi-sólidas**. ANFARMAG, 2006.

FLORIEN. Disponível em: <<http://florien.com.br/produtos/?materia=NEEM&grupo=todos>>. Acesso em 17 de jan. 2018.

FORBES, B. et al. Transport and Metabolism in the Biomimetic Artificial Membrane Permeability Assay (BAMPA) and 3-Day and 21-Day Caco-2 Cell Systems. **Journal of Biomolecular Screening**, v. 12, n. 1, p 84-91, 2007.

FORIM, M. R. et al. Simultaneous quantification of azadirachtin and 3-tigloylazadirachtol in Brazilian seeds and oil of *Azadirachta indica*: application to quality control and marketing. **Journal Analytical Methods**, v. 2, n. 7, p. 860-869, 2010.

FRIBERG, S. E; ZHU-NING, M.; CURTIS, H. Stratum.Corneum Lipids, Petrolatum and White oils. **Cosmet. Toilet.**, vol.18, p.55-59,1993.

GAJANAN, M. Antibacterial Activity Of *Azadirachta indica* A. Juss. Leaves Extracts Against Skin Pathogens. **International Journal of Recent Trends in Science And Technology**, v.1, n 4, p.1-83, 2012.

IHA, S. M. et al. Estudo fitoquímico de goiaba (*Psidium guajava* L.) com potencial antioxidante para o desenvolvimento de formulação fitocosmética. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 3, p. 387-393, 2008.

IUPAC. International Union of Pure and Applied Chemistry. Standard methods for the analysis of oil, fats and derivatives. 170 p. **Oxford: Pergamon Press**, 1979.

KAUSHIK, N. Determination of azadirachtin and fatty acid methyl esters of *Azadirachta indica* seeds by HPLC and GLC. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 374, n.7-8, p.1199-1204, 2002.

KAUSHIK, N.; VIR, S. Variations in fatty acid composition of neem seeds collected from the Rajasthan state of India. **Biochemical Society Transactions**, v. 28, n. 6, p. 880-882, 2006  
KI, V.; ROTSTEIN, C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. **Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology**, v. 9, n 2, p.173-184, 2008.

KULAS, E.; ACKMAN, R. G. Different tocopherols and the relationship between two methods for determination of primary oxidation products in fish oil. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. 4, p. 1724-1729, 2001.

LIRA, A. A. M. **Estudo de permeação in vitro e Avaliação térmica de emugel tópico a base de lapachol**. 81 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2003.

LOURENÇO, A. R. N. **Administração Tópica de Fármacos- Das Restrições aos Desafios**. 51p. Dissertação de Mestrado - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Lisboa, 2013.

LOYD, V. A. J.; NICHOLAS, G. P.; HOWARD, C. A. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos** -9.ed. São Paulo: Artmed Editora, 2013.

MANDELBAUM, M. A. **Avaliação do uso tópico de óleo de semente de Azadirachta indica a 3% em feridas cirúrgicas de gatas submetidas à ovariectomia (Dissertação pós-graduação)**. 95p. Dissertação (Pós-Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2008.

MARQUES, A. D. A.; AZEVEDO, M. G. B.; FALCÃO, J. S. A. Doseamento de formaldeído e parâmetros físico-químicos de esmaltes de unha. Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande. **Cosmetics & Toiletries**, p. 60 – 65, 2015.

MARTINEZ, S. S. O nim – **Azadirachta indica** – natureza, usos múltiplos, produção. 205p. Instituto Agrônomo do Paraná, Londrina, 2011.

MELWITA, E.; JU, Y. H. Separation of azadirachtin and other limonoids from crude neem oil via solvent precipitation. **Separation and Purification Technology**, v. 74, n. 2, p. 219-224, 2010.

MORGAN, E. D. Azadirachtin, a scientific gold mine. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 12, p. 4096- 4105, 2009.

NATURE'S WAY. Disponível em: <http://www.naturesway.com/Product-Catalog/Neem-100 Caps>. Acesso em 17 de jan. 2018.

NEVES, E. J. M.; CARPANEZZI, A. A.; **O Cultivo do Nim para Produção de Frutos no Brasil**. Colombo, PR: Colombo: Embrapa Florestas, 2008. (Embrapa Florestas. Comunicado técnico, 168). Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/315642/1/circtec162.pdf>. Acesso em 17 de jan. 2018.

NIHARIKA, A.; AQUICIO, J. M.; ANAND, A. Antifungal properties of neem (azadirachta indica) leaves extract to treat hair dandruff. **International Scientific Research Journal**, v. 2, p. 3, 2010.

OLIVEIRA, E. R. P. **Estudo de estabilidade e avaliação do potencial de modelagem capilar de gel-creme contendo poliquatêrnium- 55**. 66p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2016.

OYINBO, K.; MUNGADI, A. G.; DANJUMA, J. B. The effect of Neem oil (*Azadirachta indica* oil) on Pathogens isolated from adult skin. **International Journal of Engineering and Social Sciences**, v. 3, p. 25-31, 2013.

PAMAR, R. B. et al. Design and evaluation of poly-herbal formulation semisolid dosage form for its antibacterial activity. **Journal of Pharmacy Research**, v. 2, n. 6, p. 1095-1097, 2009.

PARK, E. K.; SONG, K. W. Rheological evaluation of petroleum jelly as a base material in ointment and cream formulations with respect to rubbing onto the human body. **Korea-Australia Rheology Journal**, v. 22, n. 4, p. 279-289, 2010.

PEREIRA, A. V. et al. Atividade anti-fúngica do neem e jurema-preta sobre cepas de *Candida* spp. isolados de vacas com mastite subclínica no Estado de Pernambuco. **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 19, n. 4, out. /dez. 2009.

PINTO, J. S. D. S.; LANÇAS, F. M. 2010. Hidrólise do óleo de *Azadirachta indica* em água subcrítica e determinação da composição dos triacilglicerídeos e ácidos graxos por cromatografia gasosa de alta resolução a alta temperatura e cromatografia gasosa de alta resolução acoplada à espectrometria de massas. **Revista química Nova**, v. 33, n. 2, p. 394-397, 2010.

PORTUGAL INOVADOR. Disponível em:  
<[http://www.bio.uminho.pt/uploads/Gluck%20Neem%20\(1\).pdf](http://www.bio.uminho.pt/uploads/Gluck%20Neem%20(1).pdf)>. Acesso em 17 de jan. 2018.

RAO, D. V. K. et al. In vitro antibacterial activity of neem oil. **Indian J. Med. Res.** v. 84, p. 314-316, 1986.

RIBEIRO, E.P.; SERAVALLI, E. A. G. **Química de Alimentos**. 2.ed. São Paulo: Editora Blucher, 2007.

SANTOS.A.C. G et.al.: Uso de extrato de nim no controle de acaríase por *Myobia musculi* Schranck (Acari: Miobidae) e *Myocoptes musculus* Koch (Acari: Listrophoridae) em camundongos (*Mus musculus* var. *albina* L.) **Revista Neotrop. Entomol.** v. 35, n.2, p. 269-272, 2006.

SILVA, A. E. **Creme dental com óleo de nim (*Azadirachta indica* A. de jussieu): Uma inovação como alternativa de desenvolvimento local em assentamentos rurais**.135p. Dissertação Mestrado-Universidade Católica Dom Bosco, Campo Grande, 2006.p1-135.  
SOUZA, I. **O uso do petrolato e de outros derivados de petróleo nos cabelos**. 2016. Disponível em: <<http://www.cosmeticaemfoco.com.br/2016/04/o-usodo-petrolato-e-de-outros-derivados-de-petroleo-nos-cabelos.html>> Acesso em: 10 jan. 2018.

TAVARES A. T.; PEDRIALI C. A. Relação de uso de parabeno em cosméticos e a sua ação estrogênica na indução no câncer no tecido mamário. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, v. 3, n. 06, p 1-106, 2011.

TAVARES, I. C. **Avaliação de gorduras vegetais utilizadas em fritura de mandioca palito congelada**. 37 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Tecnologia em Alimentos) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, 2014.

THOMPSON, J.; SILVEIRA, A. M. **A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos**. Porto Alegre, RS: Artmed, 2006.

TIVERON, A. P. **Caracterização e identificação de compostos com atividade antioxidante de própolis orgânica brasileira**. 2015. 122 p. Tese Doutorado – Centro de Energia Nuclear na Agricultura, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2015.

VEITCH, G. E.; BOYER, A.; LEY, S. V. The Azadirachtin Story. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 47, p. 9402-9429, 2008.

WALTER, J. F. **Method to prepare an improved storage stable neem seed extract**. US4946681A, p. 3, 1989.

WANG, Y.Y. et al. In vitro and in vivo evaluations of tropically applied capsaicin and nonivamide from hydrogels. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 1, n. 2, p. 89-104, 2001.

ZANIN, S. M. W. et al. Parâmetros físicos no estudo da estabilidade das emulsões. **Revista Visão Acadêmica**, v. 2, n. 2, julho/dezembro, p. 47-58, 2001.