

Lucas Araújo Vieira Manoel¹
 Patrícia Porto¹
 Amanda Batalha Teixeira¹
 Arthur Girardi Carpanezi²
 Richard Michael Grazul²
 Ademar A. Da Silva Filho³
 Priscila de Faria-Pinto¹

¹Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Fora, Brasil.

²Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

³Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil.

✉ **Priscila Faria-Pinto**

Departamento de Bioquímica - ICB/UFJF,
 Rua José Lourenço Kelmer, s/n, São Pedro
 Juiz de Fora, Minas Gerais
 CEP: 36036-900
 ✉ priscila.faria@outlook.com

RESUMO

Introdução: Dentre os corantes de fontes naturais disponíveis no mercado, os mais comuns são aquelas capazes de conferir as cores vermelha, roxa, laranja e amarela, sendo a coloração azul relativamente escassa. A espécie *Ravenala madagascariensis*, também conhecida como árvore dos viajantes, é uma planta oriunda da Ilha de Madagascar, África do Sul, característica por sementes recobertas por arilos fibrosos de coloração azul intensa. **Objetivo:** Descrever uma metodologia capaz de extrair e incorporar os corantes azuis presentes nos arilos em uma formulação dermocosmética estável. **Metodologia:** Foi realizado screening com distintos líquidos extratores para a obtenção do extrato dos arilos. O extrato em ciclometicone foi incorporado em preparações cosméticas empregando-se as bases Polawax® e Cold cream. Após a avaliação dos aspectos sensoriais, a formulação preparada com Polawax foi direcionada para avaliação de estabilidade acelerada (15 dias) de acordo com o protocolo definido pela ANVISA. **Resultados:** O melhor processo extrativo foi obtido pela utilização do ciclometicone, que é um excipiente compatível com o preparo de formulações cosméticas. O produto contendo 1% do extrato dos arilos em ciclometicone, incorporado à base Polawax, foi avaliado em relação às variáveis aspecto, cor (azul), odor, sensação ao tato e pH (5,5) e não apresentou alterações no ensaio de estabilidade acelerado. **Conclusão:** Com a metodologia apresentada, foi possível extrair e preparar uma formulação dermocosmética estável com nova proposta de corante azul, aplicável como excipiente para formulações.

Palavras-chaves: Corantes; Cosméticos; Arilos.

ABSTRACT

Introduction: Among the dyes from natural sources available in the market, the most common are those capable of giving the colors red, purple, orange and yellow, being the blue coloration relatively scarce. The *Ravenala madagascariensis* species, also known as the traveler's tree, is a plant from Madagascar Island, South Africa, characterized by seeds covered by intense blue colored fibrous aryls. **Objective:** To describe a methodology capable of extracting and incorporating the blue dyes present in aryls in a stable dermocosmetic formulation. **Methodology:** Screening with different extracting liquids was performed to obtain the extract of the arils. The cyclomethicone extract was incorporated into cosmetic preparations using the Polawax® and Cold cream bases. After evaluation of sensory aspects, the formulation prepared with Polawax was directed to accelerated stability evaluation (15 days) according to the protocol defined by ANVISA. **Results:** The best extraction process was obtained by the use of cyclomethicone, which is an excipient compatible with the preparation of cosmetic formulations. The product containing 1% of the cyclomethicone aryl extract, incorporated into the Polawax base, was evaluated in relation to the variables appearance, color (blue), odor, touch sensation and pH (5.5) and showed no changes in the stability test accelerated. **Conclusion:** With the methodology presented, it was possible to extract and prepare a stable dermocosmetic formulation with new blue dye proposal, applicable as an excipient for formulations.

Key-words: Coloring Agents; Cosmetics; Arils.

Submetido: 18/10/2019

Aceito: 30/10/2019



INTRODUÇÃO

A indústria cosmética desenvolve produtos cada vez mais sofisticados, estimulando o desenvolvimento de novos efeitos estéticos, como também de novas matérias-primas mais funcionais.¹ A busca e utilização de moléculas de origem natural capazes de conferir cor aos produtos de consumo humano têm se elevado, em função da preocupação dos consumidores com os possíveis efeitos deletérios a saúde, ocasionados por pigmentos e corantes sintéticos. Assim, novos insumos de fontes naturais sustentáveis e biodegradáveis apresentam vantagens por estarem fortemente associados a benefícios à saúde.^{2,3} Dentre estes efeitos pode-se ressaltar suas propriedades antioxidantes, efeitos anti-inflamatórios e na prevenção de doenças crônicas não-transmissíveis.^{2,3}

Dentre os corantes orgânicos naturais comercializados utilizados na fabricação de produtos para consumo humano, temos disponíveis moléculas capazes de conferir as cores vermelha, roxa (por exemplo, as betalainas e antocianinas), laranja e amarela (por exemplo, os carotenos, bixinas e curcumina). Entretanto, nenhum destes proporciona a cor azul, que é de ocorrência relativamente rara na natureza.⁴ O principal pigmento azul é o índigo, que é extraído de plantas que possuem um glicosídeo do 3-hidroxiindol (sem cor). Sua coloração azul é resultado de modificação química, que ocorre após ser extraído, hidrolisado, oxidado e dimerizado.⁵ Este corante tem baixa estabilidade à luz,

à altas temperaturas e às substâncias ácidas, perdendo sua coloração característica na presença de SO_2 e ácido ascórbico.⁶

A espécie vegetal *Ravenala madagascariensis* é nativa de Madagascar (África do Sul), com importantes aplicações econômicas e etnobotânicas.^{7,8} Esta espécie tem sido amplamente cultivada nos trópicos, com grande comercialização e adaptação às regiões do Brasil, sendo seu cultivo exclusivamente ornamental. Apresenta-se como uma palmeira com folhas dispostas como coroa. Suas sementes são empregadas para a fabricação de alimentos em países africanos e asiáticos. Existem alguns relatos na literatura a respeito da aplicação etnofarmacológica dos extratos de suas folhas para o tratamento de diabetes, cálculos renais e diarreia.^{7,8,9}

No interior da estrutura vegetal da *R. madagascariensis* existe uma estrutura capsular que promove o armazenamento das sementes da planta. Suas sementes são envoltas por estrutura fibrosa denominada arilo (figura 1). Os arilos estão relacionados à dispersão das sementes por animais e são compostos de elevados teores de lipídios.¹⁰ Nesta espécie, em especial, os arilos azuis despertam peculiar interesse, uma vez que a sua coloração se mantém inalterada mesmo após a morte celular do vegetal, como relatado para a outra espécie desta mesma família, *Strelitzia nicolai*.^{11,12}

A necessidade de inovação no desenvolvimento de pigmentos e corantes através de produtos de origem vegetal, que dispensem a cadeia de produção e o envolvimento de reagentes tóxicos ao meio ambiente,

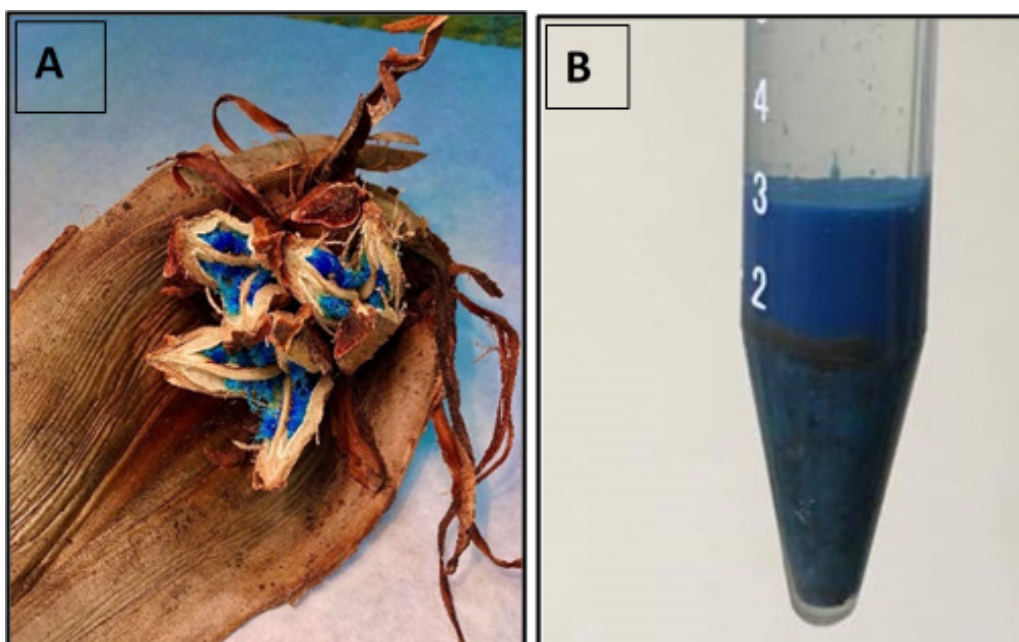


Figura 1: Aspectos morfológicos das cápsulas que contêm as sementes recobertas pelos arilos azuis de *Ravenala madagascariensis* e obtenção de biomassa de corante. Em A, a foto retrata as cápsulas secas que contêm as sementes envoltas pelos arilos. Em B, o resultado do processo de obtenção de biomassa de corantes azuis após extração/levigação com ciclotomicone seguida de centrifugação.

estimula a busca de novas moléculas a serem utilizadas com esta finalidade.^{1,13}

Os arilos de *R. madagascariensis* foram empregados como uma nova alternativa de baixo custo para extração de pigmentos estáveis para aplicações dermocosméticas. Neste contexto, o objetivo da presente pesquisa foi descrever metodologia capaz de extrair e incorporar o pigmento azul dos arilos em uma formulação dermocosmética e testar sua estabilidade em relação aos aspectos cor, odor, sensação ao tato e pH.

MATERIAL E MÉTODOS

A coleta do material vegetal se restringiu apenas ao envoltório capsular que contém as sementes envasadas pelos arilos, sem promover danos às plantas. Este projeto foi cadastrado no SISBIO sob o número 49094.

As amostras utilizadas para este trabalho foram de um exemplar residencial localizado no Bairro Aeroporto, na cidade de Juiz de Fora – MG, em janeiro de 2015. Uma exsiccata da planta foi preparada, identificada e depositada no Herbário Leopoldo Krieger da Universidade Federal de Juiz de Fora (CESJ 6381). Os arilos foram retirados manualmente das sementes e armazenados à temperatura ambiente no Laboratório de Estrutura e Função das Proteínas, no Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora, onde foram realizados os ensaios. As cápsulas contendo as sementes foram mecanicamente removidas para obtenção das sementes contendo os arilos.

A biomassa de coloração azul foi obtida a partir do processo de levigação dos arilos de *R. madagascariensis* (material de partida de 5 mg, que gera aproximadamente 1 mg de biomassa) com o Ciclometicone (silicone volátil de baixa viscosidade), Solução de Dodecilsulfato de Sódio a 10%(SDS), Solução Salina preparada com fosfato (PBS, pH 7,4) e Hexano (puro), seguido de sua centrifugação para separação das camadas. O procedimento gera uma camada de arilos resultantes, seguido da camada de biomassa azul.

O preparo destas bases Polawax e Cold cream foram adaptados de preparações descritas por Casteli et al¹⁴ e Santos et al¹⁵. A preparação foi planejada para obtenção de uma solução contendo em torno de 1% do agente corante. A biomassa produzida foi incorporada em 100 mg das bases cosméticas previamente preparadas, sendo elas: uma preparação de cera autoemulsificante não iônica para emulsão óleo/água, popularmente denominada de Polawax® (Emulsão O/A), e uma preparação de emulsão água/óleo, popularmente conhecida como Cold cream, composta de água (contendo borato de sódio e conservantes/parabenos), cera de abelhas, óleo mineral, monoestearato de glicerila, óleo de amêndoas, miristato de isopropila, polawax e ciclometicone, mantendo o pH das formulações em 5,5.

Para a avaliação acelerada da estabilidade da preparação, foi empregado o guia de estabilidade de

produtos cosméticos preconizado pela ANVISA.^{16,17} Devido as características sensoriais do produto, o estudo de estabilidade foi realizado com o creme preparado com base Polawax, contendo 1% do corante natural.

Conforme preconizado pelo guia, um pré-ensaio foi conduzido a fim de se avaliar a qualidade do produto, verificando a possibilidade de prosseguir com a formulação no teste de estabilidade. Para isso, o mesmo foi submetido a centrifugação à 3000 rpm, por 30 minutos, para avaliar a presença de separação de fase. Uma vez que o sistema se manteve íntegro, o estudo pôde ser iniciado.

As amostras foram acondicionadas em tubos de polipropileno com capacidade para 15 mL. Cada tubo recebeu 10 g de produto pronto (formulação). O produto foi acondicionado de forma a garantir o head space (2/3 de espaço vazio para trocas gasosas), sendo submetidas as distintas condições de análise: (I) estufa à 37°C ± 2°C; (II) geladeira à 5°C ± 2°C; (III) exposição a luz; e (IV) ciclos de 24h em descongelamento e congelamento, em 40°C ± 2°C e -5°C ± 2°C.

O estudo de estabilidade acelerado foi conduzido com amostras controles (sem corante e com corante), armazenadas em ambiente arejado, ao abrigo da luz, durante um período de 15 dias. Os parâmetros de avaliação adotados no estudo de estabilidade do produto em análise seguiram as metodologias recomendadas no guia da ANVISA.^{16,17} O planejamento das análises executadas foi descrito na tabela 1.

As variáveis "sensação ao tato" e "odor" foram avaliadas por três analisadores (operadores) distintos. Um medidor de pH de bancada (Tecnal PH-Meter TEC 2) foi empregado para mensurar as alterações de pH em soluções contendo 10% (p/v) das preparações submetidas as distintas condições. Em relação à cor, foi preparada com cada uma das amostras uma dispersão de 1:1 (p/v) em água destilada e o espectro de absorvância na faixa de comprimento de onda da luz visível foi escaneado em espectrofotômetro (Spectramax 190 – Molecular Device®).

RESULTADOS

Cada cápsula que comporta os arilos produz cerca de 6,23g de sementes, sendo que os arilos correspondem a 15,85% desta massa. Esta proporção revela que conseguimos obter aproximadamente 1g de arilos por cápsula. Após a levigação e centrifugação do extrato, a biomassa que se encontrou disponível para a incorporação na base farmacêutica está ilustrada na figura 1B.

Diversos líquidos extratores foram empregados para a levigação dos arilos na expectativa de extração do corante para incorporação do mesmo em formulações. Dentre estes, apenas o ciclometicone não apresentou incompatibilidade com as bases cosméticas empregadas (tabela 2).

Tabela 1: Parâmetros de avaliados no estudo de estabilidade acelerado de cosméticos, de acordo com as recomendações do guia da ANVISA.^{16,17}

Parâmetro	Classificação	Metodologia
Aspecto	1- Normal, sem alteração; 2- Levemente separado, levemente precipitado ou levemente turvo; 3- Separado, precipitado ou turvo.	Observam-se visualmente as características da amostra, verificando se ocorreram modificações macroscópicas em relação ao padrão estabelecido.
Cor	Avaliação espectrofotométrica	Submete-se a amostra do produto em estudo, pura ou diluída, à análise de varredura por espectrofotometria na região do visível e compara-se ao espectro de referência. Variações na intensidade da banda (efeitos hiperacrômico e hipocrômico) ou no comprimento de onda relativo à absorção máxima – λ max (efeitos batocrômico ou hipsocrômico) indicam alterações na intensidade da cor ou mesmo modificação de coloração. Avalia-se uma dispersão 1:1 (p/v) em água destilada.
Odor/ Sensação ao tato	1- Normal, sem alteração; 2- Levemente modificada; 3- Modificada; 4- Intensamente modificada.	Compara-se o odor/sensação ao tato da amostra com a do padrão estabelecido.
pH	De acordo com o padrão	Utiliza-se o pHmetro e a determinação é medida pela diferença de potencial entre dois eletrodos imersos na amostra em estudo. Para esta avaliação emprega-se uma dispersão aquosa à 10% (p/v).

Tabela 2: Líquidos extratores empregados para extração dos corantes azuis dos arilos de *Ravenala madagascariensis*.

Extrator	Condição de extração	Aspectos da solução
Ciclometicone	Puro	Azul intenso
Dodecilsulfato de sódio (SDS)	Solução a 10%	Azul intenso
Solução salina-fosfato (PBS)	0,01M pH 7,2	Azul intenso
Hexano	Puro	Azul intenso

Por desconhecer a natureza química exata da composição do corante azul, o extrato foi incorporado em duas bases farmacêuticas distintas, Polawax e Cold cream, capazes de proporcionar a criação de emulsões com sistema de dispersão das fases de modo inverso. A formulação a partir da base Polawax gera uma emulsão de óleo em água (privilegiando componentes aquosos), enquanto a base Cold cream se trata de uma emulsão do tipo água em óleo (ideal para incorporação de moléculas de baixa polaridade). Foi possível observar que a dispersão do corante ocorreu completamente em ambas, sem nenhum tipo de resistência o que permite

concluir que o corante é aplicável em tipos distintos de emulsão A/O e O/A (figura 2).

O estudo de estabilidade preliminar aplica extremas condições de temperatura a fim de acelerar possíveis reações/alterações entre os componentes da formulação, indicando assim a instabilidade do produto. O teste foi conduzido por um período de quinze dias, e em seguida submetido a análise dos parâmetros de aspecto, cor, odor, sensação ao tato e pH. Para dar continuidade ao estudo de estabilidade, selecionou-se apenas o produto preparado com a base Polawax, uma vez que as características sensoriais do Cold cream não

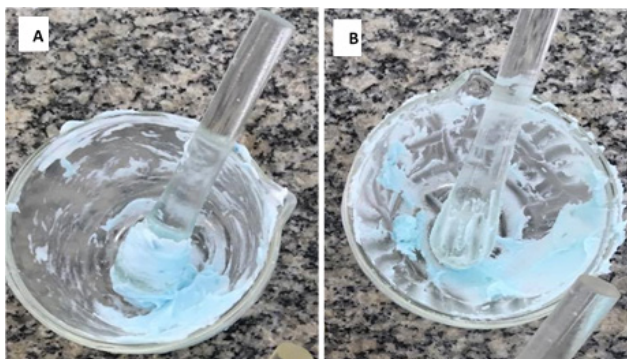


Figura 2: Aspecto visual da formulação de emulsões contendo a biomassa de corante azul. O extrato oriundo dos arilos de *Ravenala madagascariensis* levigado em ciclometicone foi incorporado a distintas bases farmacêuticas. Em A, formulação preparada em base Polawax e, em B, formulação preparada em Cold cream.

se apresentaram satisfatórias, no lote piloto produzido.

A avaliação macroscópica do produto não apontou nenhuma falha na estabilidade frente as condições empregadas. A tabela 3 apresenta os resultados da avaliação realizada, para os parâmetros indicados pelo guia da ANVISA.

De acordo com os dados de triagem, o produto apresentou estabilidade frente aos parâmetros avaliados de caracterização organoléptica e físico-química, mantendo a integridade física do produto. Para complementar esta avaliação a alteração no parâmetro de cor foi investigada por espectrofotometria. Os resultados das avaliações espectrométricas dos produtos prontos foram realizados e permitiu concluir que nenhuma alteração no parâmetro cor ocorreu ao longo do teste de avaliação espectrofotométrica.

DISCUSSÃO

O crescimento do mercado mundial incentiva o desenvolvimento de novas tecnologias e novas opções de inovação. Nesse contexto, a coloração de alimentos e cosméticos, utilizando fontes naturais, contendo diferentes classes de corantes, ganhou importância na

indústria farmacêutica, química ou alimentícia.^{5,18,19,20}

Oriundo dos envoltórios capsulares existentes na *Ravenala madagascariensis*, os arilos azuis despertam grande interesse tecnológico, no que tange a extração dos corantes azuis para posterior aplicação em diversos campos da indústria. Os dados obtidos mostram que a incorporação dos arilos em formulações farmacêuticas propõe a apresentação de um novo excipiente sustentável e biodegradável.

De todos os extratores empregados sobre os arilos na tentativa de extração dos compostos corantes, o uso do ciclometicone, que apresenta um caráter hidrofóbico, foi o mais promissor. O ciclometicone é um excipiente utilizado em formulações cosméticas sendo empregado como agente umectante, emoliente e/ou agente para incrementar a viscosidade.²¹ Por ser um extrator de baixa toxicidade,²¹ foi ideal para o desenvolvimento de um procedimento simplificado com excelente custo-benefício no processo de extração dos corantes em questão. Outros processos extrativos foram descritos por Carpanez¹⁰ empregando líquidos extratores agressivos (ácidos, bases, solventes orgânicos) que são incompatíveis com a incorporação em produtos para uso humano.

O extrato em ciclometicone obtido a partir dos arilos pode ser incorporado em bases farmacêuticas, sendo a base composta por Polawax a que apresentou características sensoriais mais adequadas/promissoras. A primeira etapa da avaliação de estabilidade é definida pela avaliação macroscópica onde pôde-se observar que houve completa dispersão do corante extraído pelo produto, sem problemas de homogeneização. As características sensoriais de produtos cosméticos são de grande importância, pois ajudam a mensurar as mudanças que podem ocorrer até que o produto chegue ao consumidor, podendo definir a aceitação do mesmo. Alterações nessas características podem ser promovidas por processos diversos que provocam a desestabilização da formulação.^{16,22} Nestes aspectos, a formulação apresentada foi bem sucedida nos ensaios, não apresentando alterações capazes de afetar o consumo

Tabela 3: Caracterização organoléptica e físico-química parcial, com os valores de pH de soluções à 10% (p/v) da formulação testada. Classificados em: normal (sem alteração); levemente modificado; modificado; e intensamente modificado.

Parâmetro	Ambiente				
	Controle ⁽¹⁾	Luz ⁽²⁾	Geladeira ⁽³⁾	Estufa ⁽⁴⁾	Ciclo ⁽⁵⁾
Aspecto	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Cor	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Odor	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Sensação ao tato	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
pH	5,79	5,76	5,72	5,73	5,75

(1) Ambiente arejado, ao abrigo da luz; (2) Exposição a luz; (3) Geladeira à 5°C ± 2°C; (4) Estufa à 37°C ± 2°C e (5) Ciclos de 24h em congelamento e descongelamento, em 40°C ± 2°C e -5°C ± 2°C.

do produto ou potencialmente nocivas aos usuários.

Em relação ao pH das formulações, não foram observadas alterações relevantes sob as condições experimentais testadas. Em todas as condições de temperaturas e exposição a luz, evidenciou-se a preservação do produto formulado. As alterações de pH em formulações farmacêuticas e cosméticas são preocupantes, pois podem alterar toda a formulação desde o aspecto (mais ou menos viscoso) até a eficácia do princípio ativo utilizado, podendo, desta forma, não fornecer o resultado esperado, uma vez que alguns ativos não apresentam estabilidade em determinados pH e podem irritar a pele.^{16,22,23}

A avaliação preliminar de estabilidade não estima a vida de prateleira de um produto ou confere os dados completos da estabilidade a respeito do mesmo. Estes ensaios têm como objetivo triar as formulações promissoras no desenvolvimento de novos insumos e produtos.^{16,22,23} Sendo assim, dentro dos parâmetros avaliados, pode-se concluir que a incorporação do extrato oriundo de *Ravenala madagascariensis* apresenta potencial farmacotécnico, por apresentar resultados satisfatórios, sem alterações significativas das amostras expostas, quando comparadas com o grupo controle com o corante e não submetido as condições extremas.

CONCLUSÃO

O extrato de *Ravenala madagascariensis* se apresentou viável em bases farmacêuticas, sendo extraído por um processo de levigação utilizando o ciclometicone, que por ser um excipiente que já compõe formulações farmacêuticas, minimizou possíveis problemas relacionados a incorporação de excipientes de diferentes propriedades, além de otimizar a formulação a ser desenvolvida.

De acordo com o estudo preliminar de estabilidade, o extrato se apresenta promissor para a incorporação em formas farmacêuticas. Porém, para que o mesmo seja adequado para a utilização pretendida, uma sequência de testes sobre o mesmo ainda devem ser desenvolvidos de modo a caracterizá-lo e torná-lo adequado para o uso como um novo excipiente farmacêutico

REFERÊNCIAS

1. Côrrea MA, Kurebayashi AK. Cosmetologia ciência e técnica. 1. ed. São Paulo: Medfarma; 2012.
2. Rocha DS, Reed E. Pigmentos naturais em alimentos e sua importância para a saúde. Revista EVS-Revista de Ciências Ambientais e Saúde. 2014; 41(1):76-85.
3. Newsome AG, Murphy BT, Van Breemen RB. Isolation and characterization of natural blue pigments from underexplored sources. Phys Meth Food Analysis. 2013; 1138:105-25.
4. Vikram N, Kewat RN, Singh RP, Singh P. Natural Edible Colours and Flavours Used As Human Health. Int J Pharm Sci Res 2015; 6(11): 4622-28.
5. Schiozer AL, Barata LES. Estabilidade de corantes e pigmentos de origem vegetal. Revista Fitos. 2007; 3(2):6-24.
6. Downham A, Collins P. Colouring our foods in the last and next millennium. Int J Food Sci. 2000; 35(1):5-22.
7. Rakotoarivelo N, Razanatsima A, Rakotoarivony F, Rasoaviety L, Ramarosandratana AV, Jeannoda V et al. Ethnobotanical and economic value of *Ravenala madagascariensis* Sonn. Eastern Madagascar. J Ethnobiol Ethnomed. 2014; 10(1):57.
8. Priyadarsini SS, Vadivu R, & Jayshree, N. In vitro and In vivo antidiabetic activity of the leaves of *Ravenala madagascariensis* Sonn., on alloxan induced diabetic rats. J Pharm Sci Technol. 2010; 2(9):312-7.
9. Onifade AK, Fadipe DO, Bello MO. Antifungal and toxicological activities of compounds from traveller's tree (*Ravenala madagascariensis sonnerat*). Afr. J. Clin. Exper. Microbiol. 2016; 17(2):102-9.
10. Carpane AG. Análise das macromoléculas e origem do pigmento azul dos arilos de *Ravenala madagascariensis* (Strelitzia-ceae) [Dissertação]. Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora; 2014.
11. Pirone C, Quirke JME, Priestap HA, Lee DW. Animal pigment bilirubin discovered in plants. J. Am. Chem. Soc. 2009; 131(8):2830.
12. Pirone C, Johnson JV, Quirke JME, Priestap HA, Lee D. Bilirubin present in diverse angiosperms. AoB Plants, 2010.
13. Gelaleti D, Galvão IS, Batista MML, Santos V, Felix M, Jardim M et al. Estabilidade de formulação dermocosmética contendo extrato de *Pelargonium graveolens*. Braz. J. Nat. Sci.. 2019; 2(1):16.
14. Santos ACF, Kalschne DL, Viegas MC, Vanini LS, Benassi MT, lonni AASG. Desenvolvimento de uma formulação cosmeceutica para região dos olhos com extrato padronizado de café verde. Visão Acadêmica. 2017; 18(3):18-34.
15. Casteli VC, Mendonça CC, de Campos MAL, Ferrari M, Machado SRP. Desenvolvimento e estudos de estabilidade preliminares de emulsões O/A contendo Cetoconazol 2,0%. Acta Scientiarum: Health Sciences. 2008; 30(2):121-8.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Guia de estabilidade de produtos cosméticos. Brasília: ANVISA; 2014.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Guia para avaliação da segurança de produtos cosméticos. Brasília: AN-

VISA; 2003.

18. Gonçalves JS, Henkes JA. Produção de cosméticos de forma mais sustentável. *Revista Gestão & Sustentabilidade Ambiental*. 2016; 5(1):473-88.

19. Souza ASS, Barata AJTSS. Consumo consciente: ativismo, ética e a indústria de cosméticos verdes. *Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão*; 2017; Curitiba. Curitiba: 2017.

20. Lojenga RK, Oliva MJ. Conservação e uso sustentável da biodiversidade: como garantir o envolvimento do setor privado? *Pontes*. 2018; 5(6):5-6.

21. Rowe RC, Sheskey P, Quinn M. *Handbook of pharmaceutical excipients*. Libros Digitales Pharmaceutical Press; 2009.

22. Silva TF, Bortolotto JW, Deuschle RAN, Claudino TS, Deuschle VCKN. Desenvolvimento e estudo de estabilidade físico-química de formulações cosméticas antienvelhecimento. *Revista Contexto & Saúde*. 2019; 19(36): 107-13.

23. Barbosa NP, Lopes GV, Moreira PDA, de Carvalho AA, Almeida CS. Avaliação da estabilidade, segurança, eficácia e aceitação do produto "creme protetor para a pele luva química grupo 3 regeneração". *Revista Processos Químicos*. 2019; 13(25):117-32.

24. Nunes JAR, Bonilla SH, da Silva HRO, Bueno RE. Cadeia de suprimentos e as práticas sustentáveis: uma proposta para o setor cosmético. *IJoPM*. 2019; 9(2):118-36.