

**UNICESUMAR - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMULAÇÃO COSMÉTICA CONTENDO**  
**ATIVOS NATURAIS PARA O TRATAMENTO DE MELASMA**

**MICAELA DOS SANTOS FERNANDES LIMA**

MARINGÁ – PR

2017

Micaela dos Santos Fernandes Lima

**DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMULAÇÃO COSMÉTICA CONTENDO  
ATIVOS NATURAIS PARA O TRATAMENTO DE MELASMA**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Farmácia da UniCesumar – Centro Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Farmácia, sob a orientação da Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniele Fernanda Felipe.

MARINGÁ – PR

2017

**FOLHA DE APROVAÇÃO**  
MICAELA DOS SANTOS FERNANDES LIMA

**DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMULAÇÃO COSMÉTICA CONTENDO  
ATIVOS NATURAIS PARA O TRATAMENTO DE MELASMA**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Farmácia da UniCesumar – Centro  
Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em  
Farmácia, sob a orientação da Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Daniele Fernanda Felipe.

Aprovado em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Nome do professor – (Titulação, nome e Instituição)

---

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

---

Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

# DESENVOLVIMENTO DE UMA FORMULAÇÃO COSMÉTICA CONTENDO ATIVOS NATURAIS PARA O TRATAMENTO DE MELASMA

Micaela dos Santos Fernandes Lima<sup>1</sup>; Daniele Fernanda Felipe<sup>2</sup>.

## RESUMO

Atualmente o melasma constitui a terceira causa de doenças dermatológicas no Brasil, sendo que substâncias ativas naturais podem ser uma alternativa para o tratamento. O objetivo do trabalho foi desenvolver um produto cosmético com ação despigmentante contendo as substâncias ativas naturais, tintura de Romã, Belides e Arbutin, para o tratamento de melasma. Foi escolhida a base cremosa para incorporação dos ativos e, em seguida, foi realizado o controle de qualidade do creme desenvolvido, no qual foram analisados aspecto, viscosidade, cor, odor e verificação do pH. Posteriormente o creme foi fracionado em amostras de 30 g, as quais foram submetidas ao estudo de estabilidade acelerada, sendo armazenadas em estufa (40°C), sob refrigeração (5°C) e exposição à temperatura ambiente, no período de 90 dias, sendo avaliadas as mesmas características analisadas no controle de qualidade. Os resultados obtidos mostraram que as características aspecto, viscosidade, cor e odor não sofreram alterações em nenhuma das amostras, no entanto, houve mudança no pH das amostras. A menor variação de pH ocorreu na amostra armazenada sob refrigeração, a qual mesmo com a alteração, apresentou um pH adequado para aplicação na pele. Dessa forma, verificou-se que a temperatura influencia na estabilidade da formulação, sendo recomendado o seu armazenamento sob refrigeração, para que o produto possa apresentar qualidade e estabilidade adequadas. O creme desenvolvido poderá ser empregado em estudos clínicos para verificação da sua eficácia no tratamento de melasma.

**Palavras-chave:** Despigmentante; Extratos Vegetais; Manchas Cutâneas.

## **DEVELOPMENT OF A CONTAINING COSMETIC FORMULATION NATURAL ASSETS FOR THE TREATMENT OF MELASMA**

### **ABSTRACT**

Nowadays the melasma is the third cause of dermatological diseases in Brazil. In most cases, natural active substances can be an alternative to treatment. The objective of the work was to develop a cosmetic product with depigment action that had in its formula the following natural active substances: pomegranate Ink, Belides and Arbutin, for the treatment of melasma. The cream base was chosen to incorporate the actives. Subsequently the cream was fractionated in samples of 30g, then this samples were taken to the accelerated stability study and they were stored at 40°C, under refrigeration of 5°C and exposed to room temperature for 90 days, being evaluated the same characteristics analyzed in the quality control. The results showed that the characteristics aspect, viscosity, color and smell didn't change in any of the samples, however, there was a change in the ph of the samples, with less variation in the sample stored under refrigeration. The formulation showed an adequate ph to apply on the skin and also was checked that the temperature influences the stability of the formulation, therefore is recommended keep it in low temperature. The developed cream may be used in clinical studies to verify its efficacy in the treatment of melasma.

**Keywords:** Depigmenting; Plant extracts; Skin spots.

## 1 INTRODUÇÃO

A patogenia responsável pela alteração na cor natural da pele é conhecida como discromia, sendo caracterizada como hipocrômicas (manchas mais claras) ou hiperocrômicas (manchas mais escuras). O excesso da produção de melanina pode caracterizar uma hiperpigmentação resultante de fatores, como a alta exposição à radiação UV, envelhecimento e fatores hormonais (RODRIGUES, 2016).

A melanina é produzida por melanócitos por meio do processo de melanogênese com o auxílio da tirosinase, enzima que acelera o processo de reação química e formação da melanina. Com o oxigênio participando como reagente da reação, ocorre a produção da eumelanina, pigmento acastanhado ou preto. Caso o enxofre participe, produz-se a feomelanina, pigmento amarelado ou avermelhado. Ao término do processo de formação da melanina, esse pigmento migra em sentido aos prolongamentos existentes no melanócito. A partir disso, a melanina é transferida para os queratinócitos presentes na epiderme e é na epiderme onde visualizamos a cor da pele, como resultado da junção de vários outros pigmentos além dos melânicos (RIBEIRO, 2010).

Muitos dos pigmentos melânicos são eliminados na camada espinhosa e alguns chegam até o estrato córneo da epiderme, com isso, tem-se a pele branca. Caso os pigmentos da eumelanina cheguem ao estrato córneo em uma concentração elevada, tem-se a pele negra. Ambos são determinados geneticamente, concluindo-se que a cor da pele não está relacionada ao número de melanócitos e sim, ao mecanismo de transferência dos melanosomas aos queratinócitos (MATOS, 2014).

Melasma é uma hiperpigmentação cutânea caracterizada pela presença de máculas irregulares e simétricas hiperpigmentadas que surgem em regiões expostas, predominando a face. O fator desencadeante mais importante é a exposição aos raios solares, o que pode provocar exacerbação da hiperpigmentação, apresentando outros fatores como a gravidez, hormônios contraceptivos e certas drogas antiepiléticas (AYRES et al., 2016; HANDEL, 2014; LYON; SILVA, 2015; WOLF; JOHNSON; SAAVEDRA, 2015).

O melasma é uma condição bastante comum em altas altitudes e em países ensolarados, onde é alta a incidência da radiação ultravioleta. Relatado maior prevalência entre fenótipos pigmentados, como os asiáticos, latinos e indianos. No Brasil, constitui a terceira causa de doenças dermatológicas, geralmente, manifesta-se em pacientes na idade fértil (D'ELIA, 2015; RODRIGUES, 2016).

Devido ao grande acometimento da face, o melasma causa grande impacto negativo à imagem corporal, comprometendo a qualidade de vida e causando estresse psicológico. Em virtude da insatisfação com a aparência, ocorre o comprometimento da autoestima das pacientes refletindo na vida pessoal e profissional (HANDEL, 2013; LYON; SILVA, 2015).

Um ativo despigmentante farmacêutico ou cosmético pode atuar em várias áreas, lembrando sempre de associar o seu uso ao de filtros solares que diminuem a absorção dos raios ultravioletas. Um desses ativos é a hidroquinona, com propriedade clareadora, ainda considerado um tratamento padrão que obtém resultados significativos, no entanto, apresenta vários efeitos adversos, como: ressecamento da pele, fotossensibilidade, ocronose, vermelhidão, dermatite, hipopigmentação, a hiperpigmentação pós-inflamatória e atrofia epidérmica. Possui citotoxicidade relacionada à inibição da síntese de DNA e RNA e alteração na formação do melanossoma e supressão metabólica do melanócito (AYRES et al., 2016; LYON; SILVA 2015; RIBEIRO, 2010).

O tratamento com ativos naturais pode ser considerado uma alternativa em casos de contraindicação ao uso da hidroquinona em gestantes, pois apresentam menos efeitos adversos (MOREIRA et al., 2010). Dentre esses ativos, pode-se citar a tintura de Romã, Belides e Arbutin. Dessa forma, torna-se necessário o desenvolvimento de uma formulação cosmética contendo ativos naturais para o tratamento do melasma, a fim de reduzir os efeitos adversos que podem ser provocados pelos ativos tradicionais como a hidroquinona.

Considerando a alta incidência de manchas do tipo melasma e a busca por formulações à base de ativos naturais devido aos efeitos adversos de ativos tradicionais como a hidroquinona, justifica-se o desenvolvimento de uma formulação cosmética com ativos naturais para o tratamento do melasma, a qual seja eficaz, de qualidade e, sobretudo, que acarrete poucos ou até mesmo nenhum efeito adverso e que possa se estabelecer como alternativa ao tratamento padrão. O presente trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de um produto cosmético com ação despigmentante contendo substâncias ativas naturais para o tratamento de melasma.

## **2 MATERIAL E MÉTODOS**

Para a manipulação da formulação cosmética despigmentante, primeiramente foi escolhida e preparada a base cremosa do tipo não iônica, a qual foi feita em duas fases (fase 1: oleosa; fase 2: aquosa). A fase 1 apresentou os seguintes componentes e as respectivas

concentrações: álcool cetosteárilico 30:70 (5 g), monoestearato de glicerila (4 g), álcool cetosteárilico 20 OE (2 g), estearato de octila (4 mL), óleo mineral (4 mL), propilparabeno (0,1 g), os quais foram aquecidos em banho-maria até 70 - 75°C.

A fase 2 foi constituída dos seguintes componentes e as respectivas concentrações: propilenoglicol (4 mL), metilparabeno (0,1 g), EDTA dissódico (0,1 g), metabissulfito de sódio (0,6 g) e água destilada q.s.p 100 mL. Esses componentes foram aquecidos até 75 - 80 °C em banho-maria. Após a fase 2 (aquosa), adicionou-se a fase 1 (oleosa), sob agitação vigorosa e constante. A agitação foi mantida até atingir a consistência adequada.

Em seguida, foram adicionados na base os seguintes ativos e suas respectivas concentrações: tintura de Romã (5%), Belides (5%) Arbutin (2%). Para incorporação do Arbutin, na forma de pó, foi necessária a sua solubilização em 7 mL de propilenoglicol sob aquecimento até 50 °C. Os ativos Belides e tintura de Romã apresentaram-se na forma líquida e foi realizada simples incorporação ao creme.

Após foi realizado o controle de qualidade do creme despigmentante desenvolvido, sendo feitos os seguintes testes: características organolépticas (aspecto, cor, odor), viscosidade e verificação do pH em phmetro (BEL<sup>®</sup>) de uma amostra do creme diluído a 10% em água.

Foi realizado também, o teste de estabilidade acelerada do creme desenvolvido, no qual a periodicidade de avaliação das amostras foi da seguinte maneira: inicialmente no tempo zero, 24 horas e ao 7º, 15º, 30º, 60º e 90º dias. Para tal, o creme foi fracionado em amostras de 30 g e acondicionado em frascos plásticos com tampa, as quais foram armazenadas em estufa (40°C), sob refrigeração (5°C) e exposição à temperatura ambiente, sendo avaliadas as mesmas características analisadas no controle de qualidade.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Para o desenvolvimento do produto foi escolhida a base cremosa não iônica que emprega na sua composição matérias-primas como álcool cetosteárilico 30:70, álcool cetosteárilico 20 OE e monoestearato de glicerila que possuem propriedades emulsificante e emoliente (VIA FARMA, 2017; ALLEN JR; ANSEL; POPOVICH, 2013). Estearato de octila é um emoliente não-comedogênico (EMFAL, 2017). Óleo mineral e propilenoglicol são utilizados como hidratantes. Os ativos hidratantes agem por umectação (propilenoglicol) e oclusão (óleo mineral) que são responsáveis por diminuir a perda transepidermal de água. O



propilenoglicol é utilizado também como solvente (ALLEN JR; ANSEL; POPOVICH, 2013; MATOS, 2014; RIBEIRO, 2010). Metilparabeno e propilparabeno são conservantes antimicrobianos que atuam na prevenção de crescimento de microrganismos. Metabissulfito de sódio e EDTA dissódico têm ação antioxidante prevenindo a deterioração por oxidação, já que um dos ativos utilizados apresenta fácil oxidação (MAPRIC, 2017; ALLEN JR; ANSEL; POPOVICH, 2013).

Um dos ativos de escolha para a formulação foi a tintura de Romã, também chamado de Pomegranate, rico em ácido elágico que atua potencializando o efeito da glutathione, um antioxidante produzido pelo organismo que possui ação sobre as células, protegendo-as da ação dos raios solares, além de inibir a proliferação dos melanócitos. O ácido elágico atua no combate aos radicais livres, responsáveis pelo envelhecimento precoce (MILREU, 2012; NASCIMENTO JÚNIOR et al., 2016; SANTOS, 2017). Outro ativo empregado foi o ativo natural Belides, que é um ingrediente obtido das flores de *Bellis perennis*, rico em moléculas bioativas com capacidade de inibição da melanogênese, atuando em praticamente todas as etapas de síntese de melanina (COSTA et al., 2010; PHARMAESPECIAL, 2017).

Já o ativo utilizado, denominado Arbutin, é derivado da hidroquinona ligado à glicose (hidroquinona-beta-D-glicopiranosídeo), originado da extração das folhas de uva-ursina (*Arctostaphylos uva ursi*). Das folhas é extraída a metilbutina que possui propriedade clareadora. O Arbutin age inibindo a tirosinase melanossômica e diminuindo a síntese de melanina. Devido à propensão do Arbutin a sofrer oxidação, fez-se necessário a utilização de dois antioxidantes: o metabissulfito de sódio e EDTA dissódico (LYON; SILVA 2015; MOREIRA et al., 2010; RIBEIRO, 2010).

Quanto ao controle de qualidade do creme desenvolvido, os resultados obtidos mostraram que o aspecto foi adequado sem a presença de grumos; a coloração foi na tonalidade amarelo claro; o odor foi característico dos ativos Belides e Romã e a viscosidade foi elevada, além do pH ter sido adequado com valor de 5,58.

O teste de estabilidade acelerada é um estudo preditivo empregado com o objetivo de auxiliar na determinação da estabilidade do produto, bem como estimar um prazo de validade. A confirmação do prazo de validade dá-se por meio do teste de estabilidade de longa duração, em que as amostras continuam sendo analisadas dentro do estudo de estabilidade até que se expire o prazo de validade (ANVISA, 2004).

No teste de estabilidade acelerada do produto desenvolvido, as características analisadas no controle de qualidade foram mantidas para as três condições de armazenamento. No entanto, considerando a análise de pH do período de 24 horas ao 90º dia, foi observada

uma diminuição, como demonstrado na tabela 1, sendo que a amostra armazenada sob refrigeração foi a que apresentou menor variação e com valor ainda adequado para aplicação na pele, o qual é entre 4,6 – 5,8 (CAMPOS; GASPAR; LEONARDI, 2002). Dessa forma, foi verificado que a temperatura influenciou na estabilidade da formulação, sendo recomendado o seu armazenamento sob refrigeração.

**TABELA 1:** Valores de pH das diferentes amostras analisadas no período de 90 dias.

Temperatura Tempo	Sob Refrigeração (5°C)	Estufa (40°C)	Temperatura Ambiente
24 horas	5,43	5,25	5,16
7° dia	5,27	4,90	4,77
15° dia	5,03	4,76	4,73
30° dia	4,99	4,66	4,44
60° dia	4,83	4,42	4,10
90° dia	4,89	4,55	4,69

## 5 CONCLUSÃO

Para o creme despigmentante desenvolvido, recomenda-se o seu armazenamento sob refrigeração para que o produto possa apresentar qualidade e estabilidade adequadas. O creme desenvolvido poderá ser empregado posteriormente em estudos clínicos para verificação da sua eficácia no tratamento de melasma.

## REFERÊNCIAS

ALLEN JR., Loyd V.; POPOVICH, Nicholas G.; ANSEL, Howard C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. v.1. Brasília, 2004.

AYRES, Eloisa Leis; COSTA, Adilson; JORGE, Adriana Chaib Ferreira; JUNIOR, José Euzébio Gonçalves; SZRAJBMAN, Miriam; SANT'ANNA, Beatriz. Estudo monocêntrico, prospectivo para avaliar a eficácia e a tolerabilidade de formulação cosmeceutica em pacientes com melasma. **Surg Cosmet Dermatol**, Rio de Janeiro, v.8, n.3, p.232-240, 2016.

COSTA, Adilson; MOISÉS, Thaís Abdalla; CORDERO, Tatiana; ALVES, Caroline Romanelli Tiburcio; MARMIRORI, Juliana. Associação de emblica, licorice e belides como

alternativa à hidroquinona no tratamento clínico do melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, São Paulo, v.85, n.5, p.613-620, 2010.

D'ELIA, Maria Paula Barbieri. **Avaliação comparativa da ancestralidade em mulheres com melasma facial: um estudo transversal**. 2015. 106f. Dissertação (Mestre em Patologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Botucatu. 2015.

EMFAL. **Informativo técnico do estearato de octila**. Disponível em: <[http://emfal.com.br/alcool/\\_ArquivoProdutos/60644.PDF](http://emfal.com.br/alcool/_ArquivoProdutos/60644.PDF)>. Acesso em: 28 de julho 2017.

HANDEL, Ana Carolina. **Fatores de risco para melasma facial em mulheres: um estudo caso-controle**. 2013. 100f. Dissertação (Mestre em Patologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Botucatu. 2013.

LEONARDI, Gislaine Ricci; GASPAR, Lorena Rigo; CAMPOS, Patrícia M. B. G. Maia. Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v.77, n.5, p.563-569, 2002.

LYON, Sandra; SILVA, Rozana Castorina da. **Dermatologia Estética: medicina e cirurgia estética**. 1 ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2015.

MAPRIC. **Informativo técnico do metabissulfito de sódio**. Disponível em: <[http://www.mapric.com.br/anexos/Boletim175\\_02122011-16h04.pdf](http://www.mapric.com.br/anexos/Boletim175_02122011-16h04.pdf)>. Acesso em: 28 de julho 2017.

MATOS, Simone Pires de. **Cosmetologia aplicada**. 1 ed. São Paulo: Érica, 2014.

MILREU, Poliana Galindo de Almeida. **Cosmetologia**. 1 ed. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2012.

MOREIRA, Andréia Mateus; BRAVO, Bruna Souza Felix; AMORIM, Adriana Gutstein da Fonseca; LUIZ, Ronir Raggio; ISSA, Maria Claudia Almeida. Estudo duplo cego comparativo entre hidroquinona e extrato de uva-ursina no tratamento do melasma. **Surg Cosmet Dermatol**, Rio de Janeiro, v.2, n.2, p.99-104, 2010.

NASCIMENTO JÚNIOR, B.J. et al. Estudo da ação da romã (*Punica granatum*L.) na cicatrização de úlceras induzidas por queimadura em dorso de língua de ratos Wistar (*Rattus norvegicus*). **Rev. Bras. Pl. Med.**, Campinas, v.18, n.2, p.423-432, 2016.

PHARMASPECIAL. **Informativo técnico do belides**. Disponível em: <[http://www.pharmaspecial.com.br/media/produtos/6\\_lit\\_belides.pdf](http://www.pharmaspecial.com.br/media/produtos/6_lit_belides.pdf)>. Acesso em: 05 de maio 2017.

RIBEIRO, Claudio. **Cosmetologia aplicada a dermoestética**. 2 ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

RODRIGUES, Bruna. **Estudo comparativo do tratamento da hiperpigmentação utilizando ativos cosméticos e eletroterapia**. 2016. 46f. Trabalho de conclusão (Tecnóloga em Estética e Cosmética) - Universidade de Santa Cruz do Sul. Santa Cruz do Sul. 2016.

SANTOS, Livia Gonçalves dos; ROCHA, Marcia Santos da. O uso de antioxidantes orais na fotoproteção. **Revista Oswaldo Cruz**. Disponível em: <[http://www.revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao\\_11\\_Santos\\_Livia\\_Goncalves.pdf](http://www.revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_11_Santos_Livia_Goncalves.pdf)>. Acesso em: 05 de maio 2017

VIA FARMA. **Informativo técnico do álcool cetoestearílico 30:70**. Disponível em: <<http://viafarmanet.com.br/wp-content/uploads/2015/07/--LCOOL-CETOESTEAR--LICO-30-70.pdf>>. Acesso em: 28 de julho 2017.

WOLF, Klaus; JOHNSON, Richard A.; SAAVEDRA, Arturo P. **Dermatologia de Fitzpatrick**. 7 ed. Rio de Janeiro: AMG, 2015.