

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta Dissertação será disponibilizado somente a partir de 07/06/2020.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Araraquara



Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

Estudo da eficácia *in vitro* e citotoxicidade do ácido ferúlico e sua incorporação em emulsão cosmética

Danieli Camilo Marcato

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Corrêa

Araraquara- SP

2019



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Araraquara



Faculdade de Ciências Farmacêuticas Câmpus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

Estudo da eficácia *in vitro* e citotoxicidade do ácido ferúlico e sua incorporação em emulsão cosmética

Danieli Camilo Marcato

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Corrêa

Araraquara- SP

2019

M313e

Marcato, Danieli Camilo.

Estudo da eficácia *in vitro* e citotoxicidade do ácido ferúlico e sua incorporação em emulsão cosmética / Danieli Camilo Marcato. – Araraquara, 2019. 97 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa em Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Marcos Antonio Corrêa.

1. Ácido ferúlico. 2. Emulsão. 3. *Skin care*. 4. Cosméticos. 5. Antienvelhecimento. I. Corrêa, Marcos Antonio, orient. II. Título.

Diretoria do Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara

CAPES: 33004030078P6

Esta ficha não pode ser modificada

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Estudo da eficácia in vitro e citotoxicidade do ácido ferúlico e sua incorporação em emulsão cosmética

AUTORA: DANIELI CAMILO MARCATO

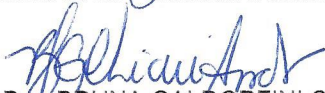
ORIENTADOR: MARCOS ANTONIO CORREA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área de conhecimento: Sem Área de Conhecimento pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. MARCOS ANTONIO CORREA

Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara



Profa. Dra. BRUNA GALDORFINI CHIARI ANDRÉO

Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde / Universidade de Araraquara-UNIARA



Profa. Dra. MARILISA GUIMARÃES LARA

Departamento de Ciências Farmacêuticas / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP - Ribeirão Preto

Araraquara, 07 de junho de 2019

DEDICATÓRIA

“Dedico este trabalho a todas as pessoas que me incentivam a sempre
buscar conhecimento. “

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, pelo apoio ao presente trabalho.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas e ao programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UNESP.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcos Antonio Corrêa, pela oportunidade de me aceitar como aluna, incentivo, confiança e ensinamentos compartilhados.

Aos professores Prof.a Dra. Vera Lucia Borges Isaac, Prof.a Dra. Maria Virgínia Scarpa, Prof.a Dra. Herida Regina Nunes Salgado, Prof.a Dra. Regina Cicarelli e Prof. Dr. Édison Pecoraro que contribuíram para esta pesquisa.

À Dra. Caroline Magnani Spagnol pela ajuda fundamental e conhecimentos compartilhados na execução deste trabalho.

À Lígia Fernandes de Souza pela ajuda fundamental no trabalho com métodos cromatográficos.

À Alessandra Custódio, por estar presente desde a etapa de seleção.

À Amanda Manzini, aluna de iniciação científica, pela ajuda fundamental neste trabalho e por contribuir pelo meu crescimento pessoal e acadêmico.

Ao Wagner Soares Ramos, pelas ideias compartilhadas e pela troca de conhecimento que me ajudou muito na evolução deste trabalho.

Aos meus colegas de laboratório, que sempre estavam dispostos a me ajudar, em especial: Fernanda Colombo, Gabriel, Mariane, Bia, Any e Lia.

À técnica de laboratório Ilza Yogui, pela ajuda e colaboração;

As minhas amigas do mestrado Elida, Laura, Gabriela Prado e Bruna Figueiredo pelos conhecimentos e momentos compartilhados.

À Jéssica Tambor, pela parceria e amizade, desde as etapas de seleção.

A todos meus amigos, em especial: Janaína, Mari, Rafa e Thiago por sempre me ajudarem e estarem presentes nas etapas dessa pesquisa.

À minha prima Natalia Guerreiro, pela inspiração, ajuda e apoio ao longo do trabalho.

Aos meus irmãos Jéssica, Edú e Amanda pelo amor incondicional e pelo apoio.

Aos meus pais, Laís e Geraldo, por tudo que fizeram por mim até hoje. Vocês são fundamentais nas minhas conquistas.

EPIGRAFE

"Eu fui ensinada que o caminho do progresso não é rápido, nem fácil" - Marie Curie

RESUMO

O mercado brasileiro de cosméticos está entre os mais importantes do mundo. Neste mercado, os produtos antienvhecimento apresentam forte tendência de crescimento e dentre esses produtos se destacam os antioxidantes, tais como os compostos fenólicos que estão amplamente distribuídos no reino vegetal e em micro-organismos. Os ácidos cinâmicos fazem parte desses compostos, sendo o ácido ferúlico um dos seus representantes. Segundo a literatura, este ácido apresenta potencial antioxidante e propriedades anticancerígenas, anti-inflamatórias e antimicrobianas. O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia *in vitro* e a citotoxicidade do AF para sua incorporação em uma emulsão cosmética. Foram realizados estudos da atividade antioxidante através de duas metodologias analíticas (DPPH e ABTS), da avaliação da atividade antimicrobiana, da atividade inibidora da tirosinase (despigmentante), além da avaliação do potencial citotóxico, utilizando duas linhagens de células (HaCat e HDFa), do desenvolvimento de emulsões, da validação de uma metodologia analítica para quantificação do ácido ferúlico por CLAE. Também foi realizado estudo de estabilidade acelerada e ensaios de liberação, permeação e retenção *in vitro*. O ácido ferúlico apresentou um $IC_{50} = 12,21 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para o radical DPPH e de $2,84 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para o radical ABTS. Já no ensaio despigmentante, o ácido ferúlico apresentou um $IC_{50} = 2,89 \mu\text{g.mL}^{-1}$. Na avaliação da atividade antimicrobiana foram necessárias concentrações variando de $0,75$ a 2 mg.mL^{-1} , do ácido ferúlico para inibir o crescimento das bactérias testadas neste trabalho. Nos estudos de citotoxicidade, verificou-se que o ácido ferúlico não apresentou toxicidade significativa nas concentrações utilizadas para HDFa e para HaCat apresentou um $IC_{50} = 1092 \mu\text{g.mL}^{-1}$. O método analítico desenvolvido foi validado assegurando todos os parâmetros de linearidade, especificidade, precisão, exatidão e robustez estabelecidos. A emulsão foi submetida a diversas condições de estresse e se manteve estável ao longo dos 90 dias do estudo de estabilidade acelerada. No estudo de permeação, grande parte do ativo permeado encontrou-se no estrato córneo e a concentração quantificada na derme e epiderme foi baixa, o que demonstra resultados favoráveis para um produto cosmético. Com os resultados obtidos neste trabalho, pode-se sugerir que o ácido ferúlico apresenta multifuncionalidade e grande potencial para o mercado de cosméticos *skin care*.

Palavras-chave: Ácido ferúlico; Emulsão; *Skin care*; Antienvhecimento; Cosméticos.

ABSTRACT

The Brazilian cosmetic market is among the most important in the world. In this market, anti-aging products have strong growth trend and among these products stand antioxidants such as phenolic compounds that are widely distributed in the plant kingdom and micro-organisms. Cinnamic acids are part of these compounds, ferulic acid being one of their representatives. According to the literature, this acid has antioxidant potential and anticancer, anti-inflammatory and antimicrobial properties. The objective of this work has been to evaluate the *in vitro* efficacy and the cytotoxicity of FA for its incorporation in a cosmetic emulsion. Studies of antioxidant activity through two analytical methodologies (DPPH and ABTS), tyrosinase inhibitory activity (depigmentation), antimicrobial activity, cytotoxic potential evaluation using two cell lines (Hacat and HDFa), validation of an analytical methodology for the quantification of ferulic acid by HPLC and release, permeation and retention *in vitro*. Ferulic acid showed an $IC_{50} = 12,21 \mu\text{g.mL}^{-1}$ for DPPH radical and an $IC_{50} = 2,84 \mu\text{g.mL}^{-1}$ for ABTS radical. In the evaluation of the antimicrobial activity, concentrations varying from 0,75 to 2,0 mg.mL^{-1} of the ferulic acid were required to inhibit the growth of the bacteria tested in this study. Already in the depigmenting assay, ferulic acid presented an $IC_{50} = 2,89 \mu\text{g.mL}^{-1}$. From the cytotoxicity studies, it has been verified that the ferulic acid is not cytotoxic in the concentrations used for HDFa and for HaCat it has an $IC_{50} = 1092 \mu\text{g.mL}^{-1}$. The analytical method developed was validated, assuring all the parameters of linearity, specificity, precision, accuracy and robustness have been established. The emulsion has been subjected to various stress conditions and remained stable throughout the 90 days of the accelerated stability study. In the permeation study, much of the active permeate has been found in the stratum corneum and the quantified concentration in the dermis and epidermis was low, which shows favorable results for a cosmetic product. With the results obtained in this work, it can be suggested that ferulic acid presents multifunctionality and great potential for the *skin care* cosmetics market.

Keywords: Ferulic acid; Emulsion; *Skin care*; Anti-aging; Cosmetics.

5.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INIBIDORA DE TIROSINASE	58
5.5 AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CITOTÓXICO	60
5.6 PREPARO DAS EMULSÕES	61
5.7 DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO QUANTITATIVO	63
POR CLAE	63
5.7.1 LINEARIDADE	64
5.7.2 SELETIVIDADE	65
5.7.3 PRECISÃO	68
5.7.4 EXATIDÃO	69
5.7.5 ROBUSTEZ	70
5.7.6 LIMITE DE DETECÇÃO	70
5.7.7 LIMITE DE QUANTIFICAÇÃO	71
5.8 ESTUDO DE ESTABILIDADE DA EMULSÃO CONTENDO AF	72
5.8.1 TESTE DE CENTRIFUGAÇÃO	72
5.8.2 AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA	72
5.8.3 AVALIAÇÃO MACROSCÓPICA	75
5.8.4 DETERMINAÇÃO DO pH	76
5.8.5 DETERMINAÇÃO DA VISCOSIDADE	76
5.8.6 DETERMINAÇÃO DO TEOR DE AF	77
5.9 ESTUDOS DE LIBERAÇÃO, PERMEAÇÃO E RETENÇÃO CUTÂNEA <i>IN VITRO</i>	78
6. CONCLUSÕES.....	84
REFERÊNCIAS.....	86

1. INTRODUÇÃO

O mercado brasileiro de cosméticos está entre os mais importantes, ocupando a 4ª posição no ranking mundial, perdendo para Estados Unidos, China e Japão. No último ano, a Indústria Brasileira de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (HPPC) apontou um crescimento real de 2,75%. Esse crescimento se deve a vários fatores, dentre eles o aumento da expectativa de vida, que trouxeram a necessidade de manter uma aparência mais jovial (ABIHPEC, 2018).

Considerando o panorama atual, do ponto de vista da cosmetologia, vislumbram-se novas perspectivas de crescimento para o setor, como uma oportunidade de negócios às preparações que envolvam o cuidado da pele, conhecidos como preparações *skin care*. No Brasil, esta expectativa ganha contornos mais relevantes ao considerar que se trata de um setor com altíssimas perspectivas a ser desenvolvido. Dados recentes informam que o Brasil é o 2º maior mercado em proteção solar, desodorantes, produtos masculinos e perfumes; o 3º mercado em preparações capilares, preparações para uso infantil e higiene oral; o 4º mercado em preparações para o banho; o 5º mercado para as maquiagens e depilatórios; e apenas o 8º mercado para os produtos para pele (ABIHPEC, 2018).

Apesar desta 8ª posição no mercado mundial de produtos para pele, estes representavam 39% do consumo nacional de cosméticos em 2014 (ABIHPEC, 2014). Fatores como o crescimento da expectativa de vida, o maior consumo das jovens brasileiras, o aumento do consumo masculino e a maior demanda por produtos de limpeza e hidratação foram fatores que contribuíram para esta posição (ABIHPEC, 2018).

O mercado de *skin care*, por sua vez, é muito segmentado incluindo, dentre outros produtos, os cremes faciais com função antienvelhecimento, os cremes hidratantes faciais, as preparações destinadas à limpeza, as preparações auxiliares no tratamento da acne, os tonificantes, as preparações clareadoras da pele, as preparações para os cuidados dos lábios, as máscaras faciais, entre outros (ABDI; ABIHPEC; SEBRAE, 2013). Apesar desta segmentação, percebe-se que há, ainda, um espaço de crescimento neste específico segmento de mercado.

Este crescimento pode ser justificado se baseando nas seguintes características, atitudes e comportamentos: o clima tropical brasileiro faz com que as pessoas sintam a necessidade de hidratarem a pele do corpo e fundamentalmente a da face; há uma

frequente prescrição de produtos cosméticos por dermatologistas; os produtos para tratamento da pele estão atingindo cada vez mais as gerações dos anos 80, 90 e 2000; a conscientização dos danos causados pelo sol tem reforçado a necessidade de cuidados específicos; a longevidade com o caráter saudável tem incrementado o segmento das preparações antienvhecimento; e, finalmente, pode-se afirmar, de acordo com as prospecções, que os produtos para tratamento facial devem manter crescimento estimado de 9,3% ao ano (ABDI; ABIHPEC; SEBRAE, 2013).

Outro aspecto que está em constante crescimento é o apelo “natural” em produtos cosméticos, ou seja, a busca por produtos com ingredientes de origem vegetal no segmento de produtos para HPPC aumenta ano a ano (ABIHPEC; SEBRAE, 2018).

Os conceitos de sustentabilidade e consciência, incluindo o consumo de produtos com composições mais naturais possíveis, têm se apresentado como uma forte tendência nos últimos anos. Estas tendências vêm influenciado o consumo consciente e vêm afetando sobremaneira o consumidor que, diante dos apelos do natural, saudável, nutritivo e sustentável tem permitido o crescimento de vendas neste setor. Estima-se que a demanda por este tipo de preparação e apelo possa atingir, nos próximos anos, 2% do mercado global de *personal care*. No Brasil, apesar das definições não serem muito claras em relação ao que seja um produto natural, existe clara percepção de mercado que o tema é bastante relevante a ponto de estar consolidado em fabricantes importantes deste setor (ABDI; ABIHPEC; SEBRAE, 2013; ABIHPEC; SEBRAE, 2018; BOTEGA, 2018).

Outro conceito que vem ao encontro destas tendências e é justificável em função das dificuldades técnicas encontradas em algumas associações de ativos, bem como a possibilidade de se ter menores custos para a aplicação, diz respeito ao conceito do “multifuncional”. A alta demanda por produtos que ofereçam mais de um benefício é uma realidade para o setor cosmético em nível global. Fatores tecnológicos e de marketing têm conduzido a esta situação. Do ponto de vista tecnológico, diversas matérias primas têm sido introduzidas facilitando as técnicas de formulações e proporcionando habilidades para desenvolver produtos que possam apresentar estas multifunções (WIECHERS, 2003).

Neste contexto, o consumo de produtos cosméticos com base em ativos eficazes para a pele tem crescido amplamente nos últimos anos, levando a indústria cosmética a investir fortemente no desenvolvimento de produtos e técnicas de produção inovadoras.

Porém, mais do que isto, é necessário conhecer o comportamento dos materiais ativos quando incorporados aos sistemas de veiculação que, adicionalmente, devem apresentar um sensorial agradável para boa aceitação do usuário, eficácia pertinente e aceitável grau de segurança. Nesta perspectiva, o mercado de HPPC está se preparando para atender este público, que, em 2050, chegará a 65 milhões de pessoas no Brasil (ABDI; ABIHPEC; SEBRAE, 2013).

A pesquisa e o desenvolvimento de produtos antienvhecimento são crescentes a cada ano. Isto se deve à imensa demanda que produtos desta categoria geram ao mercado que, conseqüentemente, requer inovação. Os ativos antienvhecimento podem ser divididos em 5 grandes categorias: antioxidantes, renovadores celulares, ativos *pro-lifting*, ativos dermo-relax, neurocosméticos e fatores de crescimento (VANZIN; CAMARGO, 2011). Dentre estas categorias, destacam-se os antioxidantes, os quais são encarregados pela proteção frente à ação oxidativa produzida pelos radicais livres no organismo, os quais podem danificar as membranas das células e acelerar o processo de envelhecimento (CHORILLI; LEONARDI; SALGADO, 2007; HALLIWELL et al., 1995; PÓVOA, 1995; YOUNGSON, ROBERT, 1995).

O antioxidante de origem vegetal utilizado com frequência no setor cosmético é o ácido ascórbico. Este ácido é solúvel em água e atua como um bom antioxidante devido ao seu potencial redox. Além do mais, este ativo apresenta outras propriedades como ação despigmentante e estimulante da síntese de colágeno. No entanto, seu uso é limitado devido à sua instabilidade química, pois em contato com a luz, sofre degradação (CHORILLI; LEONARDI; SALGADO, 2007; DUARTE-ALMEIDA; GENOVESE; LAJOLO, 2006; MAIA, 2002). Sendo assim, a busca por antioxidantes estáveis é muito importante.

Considerando o exposto e os aspectos comerciais atuais que envolvem a necessidade de maior conhecimento sobre os ativos antienvhecimento e multifuncionais, o presente trabalho estudou o comportamento de um conhecido antioxidante de origem vegetal, o ácido ferúlico.

6. CONCLUSÕES

O presente trabalho realizou o estudo de um antioxidante derivado do grupo dos ácidos fenólicos, denominado ácido ferúlico (AF), com a finalidade de investigar sua multifuncionalidade para a aplicação em cosméticos destinados ao tratamento da pele.

O AF apresentou atividade antioxidante, podendo atuar em cosméticos antienvhecimento, e também apresentou atividade despigmentante, podendo atuar em cosméticos para o clareamento de manchas da pele. Porém são necessárias concentrações superiores para manter as mesmas atividades que o ácido ascórbico (AA) que é muito utilizado no setor de cosméticos devido a sua multifuncionalidade. Em contrapartida, o AA possui instabilidade química na presença de luz sendo que no AF não foi observado tal instabilidade na presença de luz. Esta característica do AF traz uma grande vantagem na sua utilização mesmo que sejam necessárias maiores concentrações.

Em relação à atividade antimicrobiana, o AF possui grande potencialidade, pois foram necessárias pequenas concentrações para inibir o crescimento das bactérias *E.coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *S. epidermidis* testadas neste trabalho, podendo auxiliar na conservação do produto cosmético.

Nos estudos de citotoxicidade *in vitro* realizados com as células HaCat e HDFa, verificou-se que o AF não possui toxicidade significativa nas concentrações utilizadas neste trabalho, podendo apresentar grande margem de segurança na aplicação em cosméticos.

Para a quantificação nos estudos de estabilidade, liberação, permeação e retenção cutânea *in vitro*, foi desenvolvida uma metodologia analítica por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), a qual foi validada assegurando todos os parâmetros de linearidade, especificidade, precisão, exatidão e robustez estabelecidos.

As emulsões desenvolvidas neste trabalho apresentaram aparência branca, sensorial agradável, alta espalhabilidade, alta emoliência e secagem rápida. O estudo de estabilidade acelerada da emulsão contendo 1% de AF, conduzido por 90 dias com exposição às diversas condições de estresse, se manteve estável, apesar da presença de cristais na avaliação microscópica. Desse modo, este produto atende as exigências para comercialização.

De acordo com os dados obtidos pelo ensaio de liberação, pode-se concluir que a formulação usada é capaz de liberar o AF nela incorporado, permitindo que haja o

contato do mesmo com a pele e, assim, ocorra disponibilidade à penetração na superfície cutânea.

No estudo de *tape stripping*, observou-se a baixa permeação do ativo proposto, sendo possível observar que grande parte do ativo permeado se encontra no estrato córneo e que a concentração quantificada na derme e epiderme foi baixa.

Diante do exposto, é possível notar que o AF possui multifunções e, possivelmente, pode ser utilizado como ativo em produtos cosméticos com esta finalidade, contribuindo assim para o crescente mercado *skin care*, no Brasil.

REFERÊNCIAS

- ABDI. Agência brasileira de desenvolvimento industrial; ABIHPEC. Associação brasileira da indústria de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos; SEBRAE. Serviço brasileiro de apoio às micro e pequenas empresas. **Caderno de tendências 2014-2015: Higiene Pessoal-Perfumaria-Cosméticos**. São Paulo, 2013. Cap. 5, 6, 7, p. 52-175. Disponível em: <https://www.abihpec.org.br/ABIHPEC_Caderno_de_Tendencias_2014_2015.pdf> Acesso em: 15 abr. 2019.
- ABIHPEC. **Aumenta procura por produtos para pele**. São Paulo, 2014. Disponível em: <<https://www.abihpec.org.br/2014/05/abihpec-aumenta-procura-por-produtos-para-pele/>>. Acesso em: 15 abr. 2019.
- ABIHPEC. **Panorama do Setor de HPPC 2018**. São Paulo, 2018. Disponível em: <<https://abihpec.org.br/publicacao/panorama-do-setor-2018/>>. Acesso em: 15 out. 2018.
- ALMEIDA, M. G. J. **Avaliação da eficácia e segurança de um sistema emulsionado contendo extrato de *Ascophyllum nodosum***. 2013. 119 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2013.
- ALMEIDA, M. G. J.; CHIARI, B. G.; CORRÊA, M. A.; CHUNG, M. C.; ISAAC, V. L. B. Validation of an alternative analytical method for the quantification of antioxidant activity in plant extracts. **Acta Farm. Bonaer.**, v. 32, p. 90-95, 2013.
- ANDREASEN, M. F.; CHRISTENSEN, L. P.; MEYER, A. S.; HANSEN, A. Ferulic acid dehydrodimers in rye (*Secale cereale* L.). **J Cereal Sci.** v. 31, p. 303–307, 2000.
- AWIKA, J. M.; ROONEY, L. W.; WU, X.; PRIOR, R. L.; Cisneros-Zevallos, L. Screening methods to measure antioxidant activity of Sorghum (*Sorghum bicolor*) and Sorghum products. **J. Agric. Food Chem.**, v.51, p. 6657-6662, 2003.
- BARBEROUSSE, H.; ROISEUX, O.; ROBERT, C.; PAQUOT, M.; DEROANNE, C.; BLECKER, C. Analytical methodologies for quantification of ferulic acid and its oligomers. **J Sci Food Agric.** v. 88, p. 1494–1511, 2008.
- BARRY, B.W. Dermatological Formulations: Percutaneous absorption. England: Marcel Dekker, INC, p.1-233, 351-407, 1983.
- BENSON, H. A. E.; ROBERTS, M. S.; LEITE-SILVA, V. R.; WALTERS, K. A. **Cosmetic formulation: Principles and Practice**. Florida: CRC Press, 2019.

- BOLINA, C. C. **Estudo numérico-experimental para proposição de modelo biodinâmico do corpo humano submetido a vibrações**. 2013. 227 f. Tese (Doutorado em Estruturas e Construção Civil) – Universidade de Brasília, Brasília, 2013.
- BORGES, A.; FERREIRA, C.; SAAVEDRA, M. J.; SIMÕES, M. Antibacterial activity and mode of action of ferulic and gallic acids against pathogenic bacteria. **Microb Drug Resist.** v. 19, n. 4, p. 256–265, 2013.
- BORGES, A.; SAAVEDRA, M. J.; SIMÕES, M. The activity of ferulic and gallic acids in biofilm prevention and control of pathogenic bacteria. **Biofouling.** v. 28, n. 7, p. 755–767, 2012.
- BOTEGA, D. C. Z. **Desenvolvimento de organogéis para aplicação em emulsões a frio para produtos cosméticos**. 2018. 206 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Engenharia de Alimentos- Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2018
- BOURNE, L. C.; RICE-EVANS, C. A. The effect of the phenolic antioxidant ferulic acid on the oxidation of low density lipoprotein depends on the pro-oxidant used. **Free Radic Res.** v. 27, n. 3, p. 337–344, 1997.
- BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT - Food Sci Technol.** v. 28, n. 1, p. 25-30, 1995.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 166, De 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 25 jul. 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos, 2004. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/guia_series.htm> Acesso em: 16 abr. 2019.
- BROINIZI, P. R. B. Avaliação da atividade antioxidante dos compostos fenólicos naturalmente presentes em subprodutos do pseudofruto de caju (*Anacardium occidentale* L.). **Ciênc Tecnol Aliment.** v. 27, n. 4, p. 902–908, 2007.
- BRUGGINSSER, R. et. al. Interference of plant extracts, phytoestrogens and antioxidants with the MTT tetrazolium assay. **Planta Med.**, v. 68, p. 445-448, 2002.
- CADWALLAGER, D. E. Stability testing. **Cosmet. Toiletries**, Oak Park, v.104, n.11, p.87-102, 1989

- CASTELLUCCIO, C.; BOLWELL, G. P.; GERRISH, C.; RICE-EVANS, C. A. Differential distribution of ferulic acid to the major plasma constituents in relation to its potential as antioxidant. **Biochem J.** v. 316, p. 691–694, 1996.
- CHIARI, B. G.; SEVERI, J. A.; DE PAULI-CREDENDIO, P. A.; SYLOS, C. M.; VILEGAS, W.; CORRÊA, M. A.; ISAAC, V. L. B. Assessment of the chemical profile, polyphenol content and antioxidant activity in extracts of *Psidium guajava* L. fruits. **JPPS**, v. 4, p. 331336, 2012.
- CHOI, J. H.; PARK, J. K.; KIM, K. M.; LEE, H. J.; KIM, S. J. In vitro and in vivo antithrombotic and cytotoxicity effects of ferulic acid. **Biochem Mol Toxicol.** 2018;32:1–9.
- CHORILLI, M.; LEONARDI, G. R.; SALGADO, H. R. N. Radicais livres e antioxidantes: conceitos fundamentais para aplicação em formulações farmacêuticas e cosméticas. **Rev. Bras. Farm.** v. 88, n. 3, 2007.
- CHOWDHURY, S.; GHOSH, S.; RASHID, K.; SIL, P. C. Deciphering the role of ferulic acid against streptozotocin-induced cellular stress in the cardiac tissue of diabetic rats. **Food Chem Toxicol.** v. 97, p. 187–198, 2016.
- CLSI. **Manual Clinical and Laboratory Standards Institute.** Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standards-6 th ed. Document M7-A6 performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA., 2006.
- CLSI. **Manual Clinical and Laboratory Standards Institute.** Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standards-6 th ed. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixteenth informational supplement M100-S16 (tab 2J). Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA., 2006a.
- CORRÊA, M. A. **Cosmetologia: Ciência e Técnica.** São Paulo: Editora Medfarma, 2019.
- COTA-ARRIOLA, O.; PLASCENCIA-JATOMEA, M.; LIZARDI-MENDOZA, J.; ROBLES-SÁNCHEZ, R. M.; EZQUERRA-BRAUER, J. M.; RUÍZ-GARCÍA, J.; VEGA-ACOSTA, J. R.; CORTEZ-ROCHA, M. O. Preparation of chitosan matrices with ferulic acid: physicochemical characterization and relationship on the growth of *Aspergillus parasiticus*. **Cyta J Food.** v. 15, n. 1, p. 65–74, 2017.

- CUVELIER, M. E.; RICHARD, H.; BERSET, C. Comparison of antioxidative activity of some acid-phenols; structure-activity relationship. **Biosci Biotechnol Biochem.** v. 56, n. 2, p. 324–235, 1992.
- DEGÁSPARI, C. H.; WASZCZYNSKYJ, N. Antioxidants properties of phenolic compounds. **Visão Acadêmica.** v. 5, n. 1, p. 33–40, 2004.
- EGAWA, M.; ISHIDA, K.; MAEKAWA, M.; SATO, Y. Skin preparations containing antioxidants and ellagic acids. **Japan Kokai.** v. 89, p. 501–518, 1990.
- FARMACOPEIA brasileira. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2010.
- FLORES, N.; SIRÉS, I.; GARRIDO, J. A.; CENTELLAS, F.; RODRÍGUEZ, R. M.; CABOT, P. L.; BRILLAS, E. Degradation of trans-ferulic acid in acidic aqueous medium by anodic oxidation, electro-Fenton and photoelectro-Fenton. **J Hazard Mater.** v. 319, p. 3–12, 2016.
- FU, L.; LU, W. Q.; ZHOU, X. M. Phenolic compounds and in vitro antibacterial and antioxidant activities of three tropic fruits: persimmon, guava, and sweetsop. **Biomed Res Int.** v. 2016, p. 1–9, 2016.
- FUKUSHIMA, R. S.; WEIMER, P. J.; KUNZ, D. A. Use of photocatalytic reduction to hasten preparation of culture media for saccharolytic *Clostridium* species. **Brazilian Journal of Microbiology,** v. 34, n. 1, p. 22-26, 2003.
- GAŁUSZKA, A.; KONIECZKA, P.; MIGASZEWSKI, Z. M.; NAMIESNIK, J. Analytical eco-scale for assessing the greenness of analytical procedures. **Trends Analyt Chem.** v. 37, p. 61–62, 2012.
- GARCIA-JIMENEZ, A. TERUEL-PUCHE, J. A.; ORTIZ-RUIZ, C. V.; BERNA, J.; TUDELA, J.; GARCIA-CANOVAS, F. 4-n-Butylresorcinol, a Depigmenting Agent used in Cosmetics, Reacts with Tyrosinase. **UBMB Life.,** v. 68, n.8, p.663-672, 2016;
- GIADA, M. L. R.; MANCINI FILHO, J. Importância dos compostos fenólicos na dieta na promoção da saúde humana. **Publ. UEPG Ci Biol Saúde.** v. 12, n. 4, p. 7–15, 2006;
- GRAF, E. Antioxidant potential of ferulic acid. **Free Radic Biol Med.** v. 13, p. 435–448, 1992.
- GUDIÑA, E. J., ROCHA, V.; TEIXEIRA, J. A.; RODRIGUES, L. R. Antimicrobial and antiadhesive properties of a biosurfactant isolated from *Lactobacillus paracasei ssp. paracasei* A20. **Letters in Applied Microbiology,** v. 50, n. 4, p. 419-424, 2010.
- HALLIWELL, B.; MURCIA, M.A.; CHIRICO, S.; ARUOMA, O.I. Free radicals and antioxidants in food and in vivo: what they do and how they work. **Crit. Rev. Food Sci.**

- HARRIS, D. C. **Análise química quantitativa**. 8. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012. 900 p.
- HAWSER, S.; ISLAM, K. Comparisons of the effects of fungicidal and fungistatic antifungal agents on the morphogenetic transformation of *Candida albicans*. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 43, n. 3, p. 411-413, 1999.
- HIGUCHI, T. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs in solid matrices. **J. Pharm. Sci.**, New York, v. 52, p. 1145-1149, 1963.
- HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. **J. Pharm. Sci.**, New York, v. 50, p. 874-875, 1961.
- HÖRNER, M.; GIGLIO, V. F.; SANTOS, A. J. R. W. A.; WESTPHALEN, A. B.; IGLESIAS, B. A.; MARTINS, P. R.; AMARAL, C. H.; MICHELOT, T. M.; REETZ, L. G. B.; BERTONCHELI, C. M.; PARAGINSKI, G. L.; HORNER, R. Triazenos e atividade antibacteriana. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 3, p. 441-449, 2008.
- HUANG, X.; SU, S.; CUI, W.; LIU, P.; DUAN, J.; GUO, J.; LI, Z.; SHANG, E.; QIAN, D.; HUANG, Z. Simultaneous determination of paeoniflorin, albiflorin, ferulic acid, tetrahydropalmatine, protopine, typhaneoside, senkyunolide I in Beagle dogs plasma by UPLC–MS/MS and its application to a pharmacokinetic study after Oral Administration of Shaofu Zhuyu Decoction. **J Chromatogr B**. v. 962, p. 75–81, 2014.
- ISAAC, V. L. B.; CEFALI, L. C.; CHIARI, B. G.; OLIVEIRA, C. C. L. G.; SALGADO, H. R. N.; CORRÊA, M. A. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Rev. Cienc. Farm. Básica Apl.**, v. 29, n.1, p. 85-100, 2008.
- KASBAUM, F. E. **Desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada contendo dapsona para tratamento da hanseníase**. 2010. 96 f. Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica, Goiás, 2010.
- KHATKAR, A.; NANDA, A.; KUMAR, P.; NARASIMHAN, B. Synthesis and antimicrobial evaluation of ferulic acid derivatives. **Res Chem Intermed**. v. 41, n. 1, p. 299–309, 2015.
- KHAZAELI, P.; GOLDOOZIAN, R.; SHARIFIFAR, F. An evaluation of extracts of five traditional medicinal plants from Iran on the inhibition of mushroom tyrosinase activity and scavenging of free radicals. **Int. J. Cosm. Sci.**, v.31, p.375-381, 2009.

- KIKUZAKI, H.; HISAMORO, M.; HIROSE, K.; AKIYAMA, K.; TANIGUCHI, H. Antioxidant properties of ferulic acid and its related compounds. **J Agric Food Chem.** v. 50, p. 2161–2168, 2002.
- KROON, P. A.; FAULDS, C. B.; RYDEN, P.; ROBERTSON, J. A.; WILLIAMSON, G. Release of covalently bound ferulic acid from fiber in the human colon. **J Agric Food Chem.** v. 45, p. 661–667, 1997.
- LANÇAS, F. M. **Cromatografia Líquida Moderna: HPLC / CLAE.** 2. ed. Campinas: Átomo, 2016.
- LEMANSKA, K.; SZYMUSIAK, H.; TYRAKOWSKA, B.; ZIELINSKI, R.; SOFFER, A. E. M. F.; RIETJIENS, I. M. C. M. The influence of pH on the antioxidant properties and the mechanism of antioxidant action of hydroxyflavones. **Free Radical Biol. Med.**, v.31, p.869-881, 2001.
- LI, X.; LI, X.; WANG, L.; LI, Y.; XU, Y.; XUE, M. Simultaneous determination of danshensu, ferulic acid, cryptotanshinone and tanshinone IIA in rabbit plasma by HPLC and their pharmacokinetic application in danxiongfang. **J Pharm Biomed Anal.** v. 44, p. 1106–1112, 2007.
- LI, Y.; BI, K. HPLC determination of ferulic acid in rat plasma after oral administration of Rhizoma Chuanxiong and its compound preparation. **Biomed Chromatogr.** v. 17, p. 543–546, 2003.
- LU, G.; CHAN, K.; LEUNG, K.; CHAN, C.; ZHAO, Z.; JIANG, Z. Assay of free ferulic acid and total ferulic acid for quality assessment of *Angelica sinensis*. **J Chromatogr A.** v. 1068, p. 209–219, 2005.
- MAGNANI, C.; ISAAC, V. L. B.; CORRÊA, M. A.; SALGADO, H. R. N. Caffeic acid: a review of its potential use in medications and cosmetics. **Anal Methods.** v. 6, p. 3203–3210, 2014.
- MARCO, B. A.; NATORI, J. S. H.; FANELLI, S.; TÓTOLI, E. G.; SALGADO, H. R. N. Characteristics, properties and analytical methods of amoxicillin: a review with green approach. **Crit Rev Anal Chem.** 2017;47(3):267–277.
- MARINOVA, E. M.; YANISHLIEVA, N. V. Inhibited oxidation of lipids II: Comparison of the antioxidative properties of some hydroxy derivatives of benzoic and cinnamic acids. **Fat Sci Technol.** v. 94, n. 11, p. 428–432, 1992.

- MARQUELE, F.D.; OLIVEIRA, A.R.M.; BONATO, P.S.; LARA, M.G.; FONSECA, M.J.V. Propolis extract release evaluation from topical formulations by chemiluminescence and HPLC. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v.41, p.461–468, 2006.
- MARUF, A. A.; LIP, H. Y.; WONG, H.; O'BRIEN, P. J. Protective effects of ferulic acid and related polyphenols against glyoxal- or methylglyoxal-induced cytotoxicity and oxidative stress in isolated rat hepatocytes. **Chem Biol Interact.** v. 234, p. 96–104, 2015.
- MATHEW, S.; ABRAHAM, E. T. Ferulic acid: An antioxidant found naturally in plant cell walls and feruloyl esterases involved in its release and their applications. **Crit Rev Biotechnol.** v. 24, n. 2-3, p. 59–83, 2004.
- MELERO, A.; GARRIGUES, T.M.; ALO's, M.; KOSTKA, K.H.; LEHR, C.M.; SCHAEFER, U.F. Nortriptyline for smoking cessation: release and human skin diffusion from patches. **Int J Pharm** 378:101–107, 2009.
- MENSOR, L. L. et. al. Screening of Brazilian plant extracts for antioxidant activity by the use of DPPH free radical method. **Phytother. Res.**, v.15, p.127–130, 2001.
- MOLYNEUX, P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. **Songklanakarin J. Sci. Technol.**, v.26, n.2, p.211–219, 2004.
- MONTEIRO, L. M.; SOUZA, A. E.; GIANOTTO, E. A. S.; NERY, M. M. F.; DUARTE, J. C.; FREITAS, O.; CASAGRANDE, R.; BARACAT, M. M. Comprimidos matriciais preparados com hidroxipropilmetilcelulose e pectina contendo quercetina para liberaç o c olon-espec fica. **Lat. Am. J. Pharm.**, v.26, n.2, p.179-184, 2007.
- MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and cytotoxicity assays. **J. Immunol. Methods**, v.65, p. 55-63, 1983.
- MOTA, F. L. Aqueous solubility of some natural phenolic compounds. **Ind Eng Chem Res.** v. 47, p. 5182–5189, 2008.
- MUHEIM, A.; LERCH, K. Towards a high-yield bioconversion of ferulic acid to vanillin. **Appl Microbiol Biotechnol.** v. 51, p. 456–461, 1999.
- NATALEA, A.; NARDIELLOA, D.; PALERMOA, C.; MUSCARELLA, M.; QUINTOA, M.; CENTONZEA, D. Development of an analytical method for the determination of polyphenolic compounds in vegetable origin samples by liquid chromatography and pulsed amperometric detection at a glassy carbon electrode. **J Chromatogr A.** v. 1420, p. 66–73, 2015.

- NAZARÉ, A. C. **Avaliação *in vitro* e *ex vivo* da atividade anti-espécies reativas de oxigênio (EROs) do ácido ferúlico e seus ésteres e seu perfil de liberação em preparações dermatológicas.** 2013. 102 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas- Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2013.
- NAZARÉ, A. C.; FARIA, C. M.Q.; CHIARI, B. G.; PETRÔNIO, M. S.; REGASINI, L. O.; SILVA, D. H. S.; CORRÊA, M. A.; ISAAC, V. L. B.; FONSECA, L. M.; XIMENES, V. F. Ethyl Ferulate, a Component with Anti-Inflammatory Properties for Emulsion-Based Creams. **Molecules.** v.19, p. 8124-8139, 2014.
- NEWBURGER, S. H. **Newburger's Manual of cosmetic analysis.** Washington : Association of Official Analytical Chemists, 1977, 150 p.
- NILE, S. H.; KO, E. Y.; KIM, D. H.; KEUM, Y. S. Screening of ferulic acid related compounds as inhibitors of xanthine oxidase and cyclooxygenase-2 with anti-inflammatory activity. **Rev bras farmacogn.** v. 26, p. 50–55, 2016.
- Nutr.** v. 35, n. 1-2, p. 7-20, 1995.
- O'BRIEN, J. et. al. Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity. **European Journal of Biochemistry,** v. 67, n. 17, p. 5421-5426, 2000.
- O'NEIL, M. J.; et al. **The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals.** Cambridge: RSC Publishing, 2013.
- OECD. ORGANIZATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT. **Guidance document for the conduct of skin absorption studies,** n.28, Paris, 2004.
- OGIWARA, T.; SATOH, K.; KADOMA, Y.; MURAKAMI, Y.; UNTEN, S.; ATSUMI, T.; SAKAGAMI, H.; Fujisawa, S. Radical scavenging activity and cytotoxicity of ferulic acid. **Anticancer Res.** v. 22, n. 5, p. 2111–2117, 2002.
- OUIMET, M. A.; GRIFFIN, J.; CARBONE-HOWELL, A. L.; WU, W. H.; STEBBIND, N. D.; DI, R.; UHRICH, K. E. Biodegradable ferulic acid-containing poly(anhydride-ester): degradation products with controlled release and sustained antioxidant activity. **Biomacromolecules.** v. 14, p. 854–861, 2013.
- OYAMA, T. et. al. Discovery of a new type of scaffold for the creation of novel tyrosinase inhibitors. **Bioorg. Med. Chem.,** v. 24, p.4509–4515, 2016;
- PALOMINO, J. C; MARTIN, A.; CAMACHO, M.; GUERRA, H.; SWINGS, J.; PORTAELS, F. Resazurin Microtiter Assay Plate: simple and inexpensive method for

detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 8, p. 2720-2722, 2002.

PENG, C. C.; CHYAU, C. C.; WANG, H. E.; CHANG, C. H.; CHEN, K. C.; CHOU, K. Y.; PENG, R. Y. Cytotoxicity of ferulic acid on T24 cell line differentiated by different microenvironments. **Biomed Res Int**. v. 2013, p. 1–7, 2013.

PÉREZ-JIMÉNEZ, J.; SAURA-CALIXTO, F. Anti-oxidant capacity of dietary polyphenols determined by ABTS assay: a kinetic expression of the results. **Int. J. Food Sci. Tech.**, v.43, p.185-191, 2008.

PÓVOA, L.G.; PÓVOA FILHO, H. Radicais livres (Generalidade) In: PÓVOA, H. **Radical Livres: em Patologia Humana**. Rio de Janeiro: Imago, 1995, p.163-182

PubChem. **Ferulic acid**. Disponível em:

<<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/445858#section=Top>> Acesso em : 13 abr. 2019

PUSSAYANAWIN, V.; WETZEL, L.; FULCHER, R. G. Fluorescence Detection and Measurement of Ferulic Acid in Wheat Milling Fractions by Microscopy and HPLC. **J. Agric. Food Chem**, v. 36, p. 515-520, 1988.

RAMALHO, V. C.; JORGE, N. Antioxidantes utilizados em óleos, gorduras e alimentos gordurosos. **Quim Nova**. v. 29, n. 4, p. 755–760, 2006.

RAMANAUSKIENĖ, K.; INKĖNIENĖ, A. M. Propolis oil extract: quality analysis and evaluation of its antimicrobial activity. **Nat Prod Res**. v. 25, n. 15, p. 1463–1468, 2011.

SARI, R. **Otimização da extração de compostos fenólicos das Folhas de *Tabernaemontana catharinensis* e avaliação dos marcadores de estresse oxidativo em ratos diabéticos**. 2018. 95 f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Pato Branco, 2018.

SCOTT, B. C.; BUTLER, J.; HALLIWELL, B.; AROUMA, O. I. Evaluation of the antioxidant actions of ferulic acid and catechins. **Free Rad Res Comms**. v. 19, n. 4, p. 241–253, 1993.

SHI, C.; ZHANG, X.; SUN, Y.; YANG, M.; SONG, K.; ZHENG, Z.; CHEN, Y.; LIU, X.; JIA, Z.; DONG, R. CUI, L.; XIA, X. Antimicrobial activity of ferulic acid against *Cronobacter sakazakii* and possible mechanism of action. **Foodborne Pathog Dis**. v. 13, n. 4, p. 196–204, 2016.

- SIENIAWSKA, E.; BAJ, T.; LOS, R.; SKALICKA-WOZNIAK, K.; MALM, A.; SIENIAWSKA, K.; Phenolic acids content, antioxidant and antimicrobial activity of *Ligusticum mutellina* L. **Nat Prod Res.** v. 27, n. 12, p. 1108–1110, 2013.
- SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**; Florianópolis: Editora da UFSC, 2010.
- SOARES, D. G.; ANDREAZZA, A. C.; SALVADOR, M. Avaliação de compostos com atividade antioxidante em células da levedura *Sacharomyces cerevisiae*. **Rev Bras Cienc Farm.** v. 1, p. 95–100, 2005.
- SOARES, S. E. Ácidos fenólicos como antioxidantes. **Rev Nutri.** v. 15, n. 1, p. 71–78, 2002.
- SPAGNOL, C. M. **Estudo da eficácia e citotoxicidade de filme e sistema emulsionado contendo ácido cafeico.** 2014. 146 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2014.
- SPAGNOL, C. M. **Micropartículas poliméricas biodegradáveis contendo ácido cafeico para aplicação tópica.** 2018. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2018.
- SPAGNOL, C. M.; ISAAC, V. L. B.; CORRÊA, M. A.; SALGADO, H. R. N. Validation of HPLC–UV Assay of Caffeic Acid in Emulsions. **Journal of Chromatographic Science**, Araraquara, v. 34, n. 3, p. 305-311, Out. 2015.
- SPAGNOL, C.M.; FILIPPO, L.D.; ISAAC, V.L.B.; CORRÊA, M.A.; SALGADO, H.R.N. Caffeic acid in dermatological formulations: *in vitro* release profile and skin absorption. **Comb. Chem. High Throughput Screen.**, v. 20, n. 8, p.675-681, 2017.
- SRINIVASAN, M.; SUDHEER, A. R.; MENON, V. P. Ferulic acid: therapeutic potential through its antioxidant property. **J Clin Biochem Nutr.** v. 40, p. 92–100, 2007.
- TÓTOLI, E. G.; SALGADO, H. R. N. Besifloxacin: A critical review of its characteristics, properties, and analytical methods. **Crit Rev Anal Chem.** v. 48, n. 2, p. 132–142, 2018.
- TYRAKOWSKA, B.; SOFFERS, A. E. M. F.; SZYMUSIAK, H.; BOEREN, S.; BOERSMA, M.G.; LEMANSKA, K.; VERVOORT, J.; RIETJEMS, I. M. C. M. TEAC

antioxidant activity of 4-hydroxybenzoates. **Free Radical Biol. Med.**, v.27, p.1427-1436, 1999.

VANZIN, S. B.; CAMARGO, C. P. **Entendendo cosmeceuticos: diagnósticos e tratamentos**. 2. Ed. São Paulo: Santos, 2011. 398p.

VASHISTH, P.; KUMAR, N.; SHARMA, M.; PRUTHI, V. Biomedical applications of ferulic acid encapsulated electrospun nanofibers. **Biotechnol Rep.** v. 8, p. 36–44, 2015.

WIECHERS, J. W. Aspects of multifunctionality in skin care products. In: SCHUELLER, R.; ROMANOWSKI, P. (Ed.). **Multifunctional cosmetics**. New York: Marcel Dekker, 2003, v.26 (Cosmetic Science and Technology Series), Cap. 5, p.83-98.

YANISHLIEVA, N. V.; MARINOVA, E. M. Effects of antioxidants on the stability of triacylglycerols and methyl esters of fatty acids of sunflower oil. **Food Chem.** v. 54, n. 4, p. 377–382, 1995.

YOUNGSON, R. **Como combater os radicais livres: o programa de saúde dos antioxidantes**. Rio de Janeiro: Campus, 1995. 151p.

ZHANG, Y.; WU, L. J.; TASHIRO, S.; ONODERA, S.; IKEJIMA, T. Evadamine induces tumor cell death through different pathways: apoptosis and necrosis. **Acta Pharm.**, v.25, p. 83-89, 2004.

ZIMMERMANN A.; TÓTOLI E. G.; FERNANDES, F. H. A.; SALGADO, H. R. N. An eco-friendly and low-cost method for the quantification of cefazolin sodium in powder for injectable solution using thin-layer chromatography assisted by digital images. **J Planar Chromat.** v. 30, n. 4, p. 285–290, 2017.

ZUPFER, J. M.; CHURCHILL, K. E.; RASMUSSEN, D. C.; FULCHER, R. G. Variation in ferulic acid concentration among diverse barley cultivars measured by HPLC and microspectrophotometry. **J Agric Food Chem.** v. 46, p. 1350–1354, 1998.