

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 27/07/2019.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

Micropartículas poliméricas biodegradáveis contendo ácido cafeico para aplicação tópica

Caroline Magnani Spagnol

ORIENTADOR: Prof. Dr. Marcos Antonio Corrêa

COORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Hérica Regina Nunes Salgado

Araraquara- SP

2018



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"



Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

Micropartículas poliméricas biodegradáveis contendo ácido cafeico para aplicação tópica

Caroline Magnani Spagnol

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

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antonio Corrêa
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Hérica Regina Nunes Salgado

Araraquara- SP

2018

Ficha Catalográfica

Elaborada Por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

S735m Spagnol, Caroline Magnani
Micropartículas poliméricas biodegradáveis contendo ácido cafeico para
aplicação tópica / Caroline Magnani Spagnol. – Araraquara, 2018.
198 f. : il.

Tese (Doutorado) – 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.
Coorientadora: Hérica Regina Nunes Salgado.

1. Ácido cafeico. 2. Micropartículas. 3. Emulsão. 4. Filme. 5. Permeação
Cutânea. I. Corrêa, Marcos Antonio, orient. II. Salgado, Hérica Regina Nunes,
coorient. III. Título.

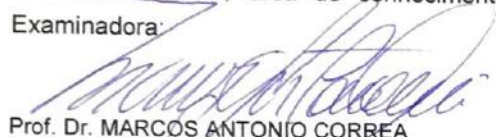
CAPES: 40300005

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

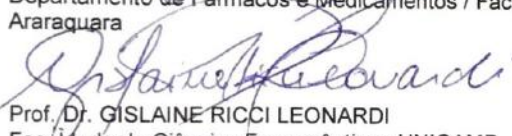
TÍTULO DA TESE: MICROPARTÍCULAS POLIMÉRICAS BIODEGRADÁVEIS CONTENDO ÁCIDO
CAFEICO PARA APLICAÇÃO TÓPICA

AUTORA: CAROLINE MAGNANI SPAGNOL
ORIENTADOR: MARCOS ANTONIO CORREA
COORIENTADOR: MARCOS ANTONIO CORREA
COORIENTADORA: HERIDA REGINA NUNES SALGADO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora 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-Câmpus de
Araraquara



Prof. Dr. GISLAINE RICCI LEONARDI
Faculdade de Ciências Farmacêuticas-UNICAMP



Prof. Dr. ANDRÉ ROLIM BABY
Departamento de Farmácia / Faculdade de Ciências Farmacêuticas-USP-São Paulo



Prof. Dr. MARLUS CHORILLI
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas-UNESP-Câmpus de
Araraquara



Profa. Dra. VERA LUCIA BORGES ISAAC
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas-UNESP-Câmpus de
Araraquara

Araraquara, 26 de julho de 2018

Dedicatória

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, que coloca as pessoas certas em meu caminho, por ser meu porto seguro e estar presente em todos os momentos da minha vida auxiliando no meu crescimento pessoal, profissional e espiritual.

Dedico também a meus pais, pois sempre estiveram prontos a me apoiar e me aconselhar quando necessário, não medindo esforços para que eu pudesse tornar-me quem eu sou e atingir meus objetivos oferecendo-me carinho, força, consolo, sendo exemplos para minha vida e meu porto seguro.

Ao meu marido, Heitor, que enfrentou ao meu lado os momentos mais difíceis, por todo carinho e paciência nos períodos que estive ausente. Eu te amo muito.

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. **Marcos Antonio Corrêa**, por ter me orientado durante todo período, desde estágios durante a graduação, pelos ensinamentos e pela amizade.

À minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. **Hérída Regina Nunes Salgado**, por ter lido e corrigido incansavelmente todos os meus trabalhos. Por estar sempre presente nos momentos mais importantes da minha vida, pela confiança, compreensão, incentivo e colaboração. Posso considerar-me abençoada por ter esses dois como verdadeiros pais científicos.

À Prof^a. Dr^a. **Ana Melero Zaera** da Universidade de Valência por ter me recebido tão bem para a realização do Doutorado Sanduíche. Que, além de uma grande pesquisadora e professora, se tornou uma grande amiga.

À Prof^a. Dr^a. **Vera Lucia Borges Isaac**, pela amizade e parceria.

Agradecemos ao GFQM-IQ pelas medidas de Difração de Raios X. Aos professores da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”: Profa. Dra. Maria Virgínia Scarpa, Prof. Dr. Iguatemy Lourenço Brunetti, Prof^a. Dr^a. Marisa Spirandeli Crespi, por permitirem a utilização de seus laboratórios, cederem materiais, equipamentos e ensinamentos que colaboraram para que este trabalho fosse desenvolvido.

Ao Prof. Dr. Clóvis Augusto Ribeiro, do Instituto de Química da UNESP-Araraquara pela disponibilização do seu laboratório para que fossem realizadas as análises DSC (Calorimetria Exploratória Diferencial) e TG (Termogravimetria), e por disponibilizar seu tempo para discussão dos resultados. Obrigada pela sua contribuição. Ao Jovan Duran, por toda ajuda na execução das análises, disposição e atenção.

A toda minha **família**, em especial minhas tias que sempre estiveram presentes me auxiliando em todos os momentos.

Aos meus **colegas** de laboratório, com os quais compartilhei conhecimentos, alegrias, conquistas, frustrações, tristezas, anseios que a pesquisa nos proporciona. Do time Lacos: Alessandra, Amanda, Ana Carolina, Beatriz, Dani, Fernanda, Isa, Leo, Lia, Wagner e Ilza querida. A Ana Carolina, Bruna, Daniele, Gabi Romão, pela ajuda e companheirismo, mesmo não

estando mais presentes no laboratório. Da família Controle: Bia, Carol Kogawa, Danilo, Eliane, Mariana, Rubia, Tahisa, Felipe e Fátima. Aos meus **amigos**, da dança, do pedal e da vida que sempre estiveram ao meu lado tornando meus dias mais felizes e minha jornada mais leve.

Aos **funcionários** da Faculdade de Ciências Farmacêuticas que sempre se mostraram solícitos em ajudar no que fosse necessário. À **secretaria** de pós-graduação, em especial *Cláudia, Aniele, Daniela e Christiane*. Aos funcionários da **biblioteca** da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, sempre dispostos a ajudar.

Ao Curso de **Pós-graduação** em Ciências Farmacêuticas da UNESP.

À **Shimadzu do Brasil**, pela doação da balança ao nosso laboratório, à **Allcrom** pela doação de colunas cromatográficas.

À **Fapesp** (Fundação de Amparo à Pesquisa) pelo apoio financeiro concedido, Fapesp (2015/02619-3) e BEPE Fapesp (2016/06742-7).

Muitas vezes as pessoas são egocêntricas, ilógicas e insensatas.

Perdoe-as assim mesmo.

Se você é gentil, as pessoas podem acusá-lo de egoísta, interesseiro.

Seja gentil, assim mesmo.

Se você é um vencedor, terá alguns falsos amigos e alguns inimigos verdadeiros.

Vença assim mesmo.

Se você é honesto e franco, as pessoas podem enganá-lo.

Seja honesto assim mesmo.

O que você levou anos para construir, alguém pode destruir de uma hora para outra.

Construa assim mesmo.

Se você tem Paz e é Feliz, as pessoas podem sentir inveja.

Seja Feliz assim mesmo.

Dê ao mundo o melhor de você, mas isso pode nunca ser o bastante.

Dê o melhor de você assim mesmo.

Veja que, no final das contas, é entre você e DEUS.

Nunca foi entre você e as outras pessoas.

(Kent M. Keith/ Madre Tereza)

RESUMO

Os compostos fenólicos ocorrem de maneira universal no reino vegetal, sendo os ácidos cinâmicos integrantes desse grupo de compostos orgânicos. O ácido cafeico (AC) é um representante, com potente ação antioxidante, prevenindo o envelhecimento precoce da pele. As clássicas emulsões são muito utilizadas pelo consumidor pelo sensorial agradável e refrescante que proporcionam; no entanto, preparações desenvolvidas na forma de filme ou película seca apresentam-se como uma alternativa tecnológica pela sua facilidade e segurança no transporte. Para vencer a barreira cutânea, sistemas micro e nanoestruturados têm sido desenvolvidos, a fim de facilitar a entrega de ativos disponibilizando-os ao tecido por um período de tempo prolongado, sem causar danos ou toxicidade. O objetivo deste trabalho foi a avaliação exploratória das atividades antioxidante e antimicrobiana do AC a fim de utilizá-lo como um ativo multifuncional veiculado em micropartículas (MP) de quitosana. Assim, foi determinada a atividade antioxidante e antimicrobiana do ácido cafeico. Em seguida, dois tipos de micropartículas de quitosana contendo AC foram obtidas por *spray drying*. As oriundas de solução hidroalcoólica, denominadas MPI, e as oriundas de solução aquosa, denominadas MP II. As MPs foram caracterizadas físico-quimicamente e incorporadas em uma emulsão e uma preparação cosmética em filme. Por fim foi avaliado o perfil de liberação, permeação *in vitro* das micropartículas de AC a partir da emulsão e do filme. Os valores de atividade antioxidante do ácido cafeico foram muito próximos dos padrões em todos os testes. Além disso, o AC apresentou atividade antioxidante maior que o ácido ascórbico e trolox, e tem a vantagem de ser mais estável que o ácido ascórbico e ser extraído de fontes naturais quando comparado ao trolox. O *screening* realizado revelou que o ácido cafeico apresenta atividade antimicrobiana frente à *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *P. acnes* com concentrações variando de 375 a 1500 µg/mL, sendo um composto promissor pela sua multifuncionalidade, além de atender à crescente demanda por substâncias que substituam ou reduzam as concentrações de antimicrobianos clássicos. O desenvolvimento da emulsão e da preparação cosmética em filme propiciou a obtenção de formulações compatíveis com as micropartículas e com aspecto sensorial e características físico químicas as mais adequadas possíveis. Os resultados mostraram que o *spray drying* é um método eficiente para obtenção de MP de quitosana contendo AC, produzindo microestruturas de 1 a 5 µm de diâmetro. As MP II oriundas de solução aquosa demonstraram-se esféricas e com superfície lisa, ideal para liberação controlada, já as oriundas de solução hidroalcoólica (MPI) apresentaram-se porosas e com material residual não internalizado. Esse resultado foi condizente com o perfil de liberação e permeação já que as MP II apresentaram liberação e permeação mais lenta e controlada que as MPI. Os resultados mostraram-se promissores em relação a proposta de desenvolvimento de formulações contendo AC como um ativo multifuncional veiculado em micropartículas (MP) de quitosana destinadas a aplicação facial.

Palavras-chave: Ácido cafeico; Micropartículas; Emulsão; Filme; Permeação Cutânea.

ABSTRACT

Phenolic compounds occur universally in the plant kingdom, with cinnamic acids being part of this group of organic compounds. Caffeic acid (CA) is one representative, with potent antioxidant action, preventing the premature aging of the skin. The classic emulsions are widely used by the consumer for the pleasant and refreshing sensory they provide, however, preparations developed in the form of dry film present themselves as a technological alternative for their ease and safety in transportation. To overcome the cutaneous barrier, micro and nanostructured systems have been developed to facilitate the delivery of substances by making them available to the tissue for an extended period of time, without causing damage or toxicity. The objective of this work was the exploratory evaluation of the antioxidant and antimicrobial activities of CA in order to use it as a multifunctional active carried in microparticles (MP) of chitosan. Thus, the chitosan microparticles containing CA were obtained by spray drying and physico-chemically characterized, and then they were incorporated into an emulsion and a cosmetic preparation on film. The antimicrobial and antioxidant activity of caffeic acid was determined and the profile of the release, permeation and *in vitro* retention of the microparticles of CA from the emulsion and the film were evaluated. The antioxidant activity values of CA were similar to the standards in all tests. In addition, CA showed higher antioxidant activity than ascorbic acid and trolox, and has the advantage of being more stable than ascorbic acid and extracted from natural sources when compared to trolox. The present study showed that caffeic acid has antimicrobial activity against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* and *P. acnes* with concentrations varying from 375 to 1500 µg/ mL, being a promising compound for its multifunctionality. In addition to meeting the growing demand for substances that replace or reduce the concentrations of classical antimicrobials. The development of the emulsion and cosmetic preparation on film has shown that this is a crucial step in the execution of a project, since choosing the raw materials in a non-judgmental manner can compromise the entire planning of the research. Thus, it was possible to obtain formulations compatible with the microparticles under study and that had the most suitable sensorial aspect and physicochemical characteristics. The results showed that spray drying is an efficient method to obtain MP of chitosan containing CA, producing microstructures of 1 to 5 µm in diameter. The MPII originated from aqueous solution proved to be spherical and with smooth surface, suitable for controlled release, whereas those from hydroalcoholic solution (MPI) had become porous with waste material not internalized. This result was consistent with the release and permeation profile since the MPII showed slower and more controlled release and permeation than those obtained from MPI. The results were promising in relation to the development of formulations containing AC as a multifunctional active in microparticles (MP) of chitosan for facial application.

Key words: Caffeic acid, Microparticles, Emulsion, Film, Skin Permeation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Camadas da pele e anexos.....	26
Figura 2. Camadas da epiderme.	27
Figura 3. Esquema das diferentes camadas da pele, rotas de administração e exemplos de tratamentos para fins locais ou sistêmicos.	31
Figura 4. Estrutura dos biopolímeros quitosana, quitina e celulose.	35
Figura 5. Estrutura química dos principais ácidos cinâmicos. Ácido cinâmico: $R_1=R_2=R_3=R_4=H$; ácido <i>o</i> -cumárico: $R_2=OH$; ácido <i>p</i> -cumárico: $R_3=OH$; ácido cafeico: $R_2=R_3=OH$; ácido ferúlico: $R_2=OCH_3$ e $R_3=OH$	36
Figura 6. Estrutura química do ácido cafeico e da <i>orto</i> -quinona.	38
Figura 7. Estrutura química dos padrões utilizados nos ensaios de atividade antioxidante.	49
Figura 8. Esquema da placa utilizado no ensaio de atividade antioxidante pelo método de sequestro de ânions superóxido.	52
Figura 9. Esquema do preparo das microplacas.	57
Figura 10. Fluxograma representativo da obtenção da MPI e MP2.	59
Figura 11. Mini <i>spray dryer</i> Buchi-191 e o esquema do processo de obtenção das micropartículas. Solução atomizada (1); bomba peristáltica (2); aspersor, formação das microgotas (3); câmara de secagem (4); saída de ar (5); ciclone (6); coletor (7) e aspirador (8).	60
Figura 12. Preparação das micropartículas para Microscopia Eletrônica de Varredura de Alta Resolução.	61
Figura 13. Exemplos de arranjo atômico cristalino.....	129
Figura 14. Esquema representativo da reação entre o radical DPPH [•] e antioxidantes.	74
Figura 15. Perfil de captura do radical DPPH [•] pelo trolox.	75
Figura 16. Perfil de captura do radical DPPH [•] pelo ácido gálico.	76
Figura 17. Perfil de captura do radical DPPH [•] pelo ácido ascórbico.	76
Figura 18. Perfil de captura do radical DPPH [•] pelo ácido cafeico.	77
Figura 19. Esquema representativo da reação entre o radical ABTS ^{•+} e antioxidantes.	80

Figura 20. Tubos reacionais para obtenção da curva analítica da capacidade de captura sobre o ABTS ^{•+} do AC em concentração de 0 a 2,97 µg.mL ⁻¹ .	80
Figura 21. Perfil de captura do ABTS ^{•+} pelo trolox.	81
Figura 22. Perfil de captura do ABTS ^{•+} pelo ácido gálico.	81
Figura 23. Perfil de captura do ABTS ^{•+} pelo ácido ascórbico.	82
Figura 24. Perfil de captura do ABTS ^{•+} pelo ácido cafeico.	82
Figura 25. Estrutura química do DPPH [•] e do ABTS ^{•+} .	83
Figura 26. Representação esquemática da reação na qual o antioxidante atua como a SOD.	85
Figura 27. Perfil de captura do O ₂ ^{•-} pelo trolox (SOD-like activity).	86
Figura 28. Perfil de captura do O ₂ ^{•-} pelo ácido gálico (SOD-like activity).	86
Figura 29. Perfil de captura do O ₂ ^{•-} pelo ácido ascórbico (SOD-like activity).	87
Figura 30. Perfil de captura do O ₂ ^{•-} pelo ácido cafeico (SOD-like activity).	87
Figura 31. Representação esquemática da formação do O ₂ ^{•-} <i>in vitro</i> e a reação com NBT na ausência (A) e presença de antioxidantes (B).	89
Figura 32. Perfil de captura do O ₂ ^{•-} pelo trolox.	90
Figura 33. Perfil de captura do O ₂ ^{•-} pelo ácido gálico.	90
Figura 34. Perfil de captura do O ₂ ^{•-} pelo ácido ascórbico.	91
Figura 35. Perfil de captura do O ₂ ^{•-} pelo ácido cafeico.	91
Figura 36. Representação da estrutura da crocina	93
Figura 37. Reações envolvidas no clareamento da crocina com a termólise do AAPH (adaptado de ASSIS et al., 2015); A, representa um antioxidante (amostra).	94
Figura 38. Esquema representativo da reação do radical peroxila com a substância antioxidante.	94
Figura 39. Representação entre as razões das velocidades e das concentrações, no ensaio de clareamento da crocina com Trolox. v ₀ , velocidade na ausência de Trolox; v, velocidade na presença de Trolox.	95
Figura 40. Representação entre as razões das velocidades e das concentrações, no ensaio de clareamento da crocina com ácido gálico. v ₀ , velocidade na ausência de ácido gálico; v, velocidade na presença de ácido gálico.	96
Figura 41. Representação entre as razões das velocidades e das concentrações, no ensaio de clareamento da crocina com ácido ascórbico.	

v_0 , velocidade na ausência de ácido ascórbico; v , velocidade na presença de ácido ascórbico.	96
Figura 42. Representação entre as razões das velocidades e das concentrações, no ensaio de clareamento da crocina com AC. v_0 , velocidade em ausência de AC; v , velocidade na presença de AC.	97
Figura 43. Representação esquemática da reação de oxidação do TMB e da captura de HOCl/OCl ⁻ por um antioxidante.	100
Figura 44. Perfil de captura do HOCl/OCl ⁻ pelo trolox.	100
Figura 45. Perfil de captura do HOCl/OCl ⁻ pelo ácido gálico.	101
Figura 46. Perfil de captura do HOCl/OCl ⁻ ácido ascórbico.	101
Figura 47. Perfil de captura do HOCl/OCl ⁻ pelo AC.	102
Figura 48. Representação esquemática da reação entre H ₂ O ₂ e TNB e da captura do H ₂ O ₂ por substâncias antioxidantes.	104
Figura 49. Perfil de Captura (CE ₅₀ µmol/L) do H ₂ O ₂ pelo ácido ascórbico.	105
Figura 50. Perfil de Captura do H ₂ O ₂ (CE ₅₀ µmol/L) pela catalase.	105
Figura 51. Reação de redução da resazurina.	109
Figura 52. Teste da Concentração Inibitória Mínima e teste da Concentração Bactericida Mínima no subcultivo em placas de ágar do AC frente ao <i>S. aureus</i> (a, b); <i>S. epidermidis</i> (c, d); <i>E. coli</i> (e, f); <i>P. aeruginosa</i> (g, h).	111
Figura 53. Teste da Concentração Inibitória Mínima do AC frente à <i>P. acnes</i>	112
Figura 54. Obtenção de micropartículas por <i>spray drying</i>	115
Figura 55. Fotomicrografias das MPI (aumentos: 10.000x, 18.000x, 20.000x e 25.000x).	117
Figura 56. Fotomicrografias das MP II (aumentos: 2.000x, 2.000x, 20.000x e 25.000x).	117
Figura 57. Espectro de absorção na região infravermelho de ácido cafeico.	119
Figura 58. Espectro de absorção na região infravermelho de quitosana.	120
Figura 59. Espectro de absorção na região infravermelho de estearilamina.	121
Figura 60. Estrutura molecular da estearilamina.	122
Figura 61. Espectro de absorção na região infravermelho do Polysorbate 80.	123
Figura 62. Estrutura molecular do Polysorbate 80.	124
Figura 63. Espectro de infravermelho da mistura física I.	124

Figura 64. Espectro de infravermelho da MPI.	125
Figura 65. Espectro de infravermelho da mistura física II (quitosana + AC). .	126
Figura 66. Espectro de infravermelho da MP II	127
Figura 67. Difratoograma da quitosana.	130
Figura 68. Difratoograma da estearilamina.	130
Figura 69. Difratoograma ácido cafeico.....	131
Figura 70. Difratoograma da mistura física I.	131
Figura 71. Difratoograma da mistura física II.	132
Figura 72. Difratoograma das MPI.	132
Figura 73. Difratoograma das MP II.	133
Figura 74. Curvas DSC (a) e TG/DTG (b) da quitosana.	135
Figura 75. Curvas DSC (a) e TG/DTG (b) da estearilamina.....	136
Figura 76. Curvas DSC (a) e TG/DTG (b) do ácido cafeico.	136
Figura 77. Curvas DSC (a) e TG/DTG (b) da mistura física I.....	137
Figura 78. Curvas DSC (a) e TG/DTG (b) da Mistura física II.....	138
Figura 79. Curvas DSC (a) e TG/DTG (b) das MPI.....	139
Figura 80. Curvas DSC (a) e TG/DTG (b) da MP II.....	140
Figura 81. Curvas DSC de todas as substâncias estudadas. MP2: Micropartículas 2; MPI: Micropartículas I; Mistura física 2; Mistura física 1; Ácido cafeico; Estearilamina; Quitosana.....	141
Figura 82. Curvas de DSC modulado da MPI mostrando os eventos reversíveis e irreversíveis.....	142
Figura 83. Curvas de DSC modulado da MP II mostrando os eventos reversíveis e irreversíveis.....	143
Figura 84. Curvas de TG/DTG da MP2: micropartícula 2, MP1: micropartícula 1; mistura física 2; mistura física 1.....	144
Figura 85. Curvas de TG/DTG da quitosana, estearilamina e ácido cafeico.	145
Figura 86. Perfil de distribuição de tamanho das MPI (a) e MP II (b).....	147
Figura 87. Fórmula estrutural da quitosana e do poliacrilato de sódio.	151
Figura 88. Formação de agregados entre as cargas opostas do poliacrilato de sódio (carga negativa) e da quitosana (carga positiva).	151
Figura 89. Teste piloto de liberação das formulações E14 e E17.	154
Figura 90. Emulsão E17 base e emulsão E17 com AC.	154
Figura 91. Formulação em filme F6.....	156

Figura 92. Estabilidade do ácido cafeico em três diferentes tipos de soluções receptoras, tampão pH 5,5 + etanol (50:50); tampão pH 7,4 + etanol (50:50); água + etanol (50:50) ao longo de 336 h.....	157
Figura 93. Perfil de liberação do AC a partir das dispersões de MPI e MPPII ao longo de 104 h (Qt e Qinf são as quantidades cumulativas absolutas de fármaco liberadas no momento t e tempo infinito respectivamente).....	158
Figura 94. Perfil de liberação de ordem zero do AC a partir da dispersão de MPI nas primeiras 10 h. cm^2	159
Figura 95. Perfil de liberação de Power não ajustado do AC a partir da dispersão de MPI (Qt e Qinf são as quantidades cumulativas absolutas de fármaco liberadas no momento t e tempo infinito respectivamente).....	160
Figura 96. Perfil de liberação ajustado para Power do AC a partir da dispersão de MPPII (Qt e Qinf são as quantidades cumulativas absolutas de fármaco liberadas no momento t e tempo infinito respectivamente).....	161
Figura 97. Perfil de liberação do AC a partir dos filmes de MPI e MPPII por 104 h (Qt e Qinf são as quantidades cumulativas absolutas de fármaco liberadas no momento t e tempo infinito respectivamente).	162
Figura 98. Perfil de liberação de ordem zero do AC a partir do filme de MPI nas primeiras 10 h.	163
Figura 99. Perfil de liberação de Power não ajustado do AC a partir do filme de MPI (Qt e Qinf são as quantidades cumulativas absolutas de fármaco liberadas no momento t e tempo infinito respectivamente).....	164
Figura 100. Perfil de liberação ajustado para Power do AC a partir do filme de MPPII (Qt e Qinf são as quantidades cumulativas absolutas de fármaco liberadas no momento t e tempo infinito respectivamente).....	164
Figura 101. Perfil de liberação do AC a partir das emulsões de MPI e MPPII ao longo de 104 h (Qt e Qinf são as quantidades cumulativas absolutas de fármaco liberadas no momento t e tempo infinito respectivamente).....	165
Figura 102. Perfil de liberação de ordem zero do AC a partir das emulsões de MPI nas primeiras 10 h.	165
Figura 103. Perfil de liberação de Power não ajustado do AC a partir das emulsões de MPI (Qt e Qinf são as quantidades cumulativas absolutas de fármaco liberadas no momento t e tempo infinito respectivamente).....	166

Figura 104. Perfil de liberação ajustado para Power do AC a partir das emulsões de MP11 (Q_t e Q_{inf} são as quantidades cumulativas absolutas de fármaco liberadas no momento t e tempo infinito respectivamente).....	166
Figura 105. Porcentagem de liberação das formulações contendo AC.	167
Figura 106. Perfil de permeação (média $\pm$ desvio padrão) do AC através da epiderme a partir de diferentes controles AC: solução controle de ácido cafeico; AC + Q: solução controle de ácido cafeico e quitosana; AC+Q+T: solução controle de ácido cafeico, quitosana e polissorbato 80.	170
Figura 107. Perfil de permeação (média $\pm$ desvio padrão) do AC através da epiderme a partir da MP1 e da MP11.	171
Figura 108. Perfil de permeação (média $\pm$ desvio padrão) do AC através da epiderme a partir do filme com MP1 e do filme com MP11.	171
Figura 109. Perfil de permeação (média $\pm$ desvio padrão) do AC através da epiderme a partir da emulsão com MP1 e da emulsão com MP11.	172

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Composição dos reagentes para determinação da atividade antioxidante pelo método ABTS ^{•+}	51
Tabela 2. Composição percentual e função dos componentes das emulsões inicialmente propostas.	65
Tabela 3. Composição percentual e função dos componentes das emulsões propostas na segunda etapa do desenvolvimento.	65
Tabela 4. Composição percentual das emulsões propostas na terceira etapa do desenvolvimento.	66
Tabela 5. Composição percentual das emulsões propostas e função dos componentes na quarta etapa do desenvolvimento.	66
Tabela 6. Composição percentual da emulsão escolhida para prosseguimento dos testes.	67
Tabela 7. Composição percentual e função dos componentes da formulação em filme proposta.	69
Tabela 8. Valores de CE ₅₀ para o AC e padrões pelo método de captura do radical DPPH [•]	78
Tabela 9. Valores de CE ₅₀ para o AC e padrões pelo método de captura do radical ABTS ^{•+}	83
Tabela 10. Valores de CE ₅₀ para o AC e padrões método de captura do O ₂ ^{•-} (SOD-like activity).	88
Tabela 11. Valores de CE ₅₀ para o AC e padrões método de captura do O ₂ ^{•-}	92
Tabela 12. Equação da reta e valores de CE ₅₀ para o AC e os padrões pelo método de clareamento da crocina.	97
Tabela 13. Comparação entre as capacidades de captura do radical ROO [•] do AC em equivalentes aos padrões.	98
Tabela 14. Valores de CE ₅₀ para o AC e padrões pelo método de captura do HOCl/OCl ⁻	102
Tabela 15. Valores de CE ₅₀ para os padrões pelo método de captura de H ₂ O ₂	106
Tabela 16. Atividades de eliminação de EROs pelo trolox, ácido gálico, ácido ascórbico e ácido cafeico expressos como concentração necessária para 50% de captura (CE ₅₀ , µg/mL).	106

Tabela 17. Concentração AC nos poços.	110
Tabela 18. Atividade antimicrobiana do ácido cafeico frente às bactérias estudadas.....	113
Tabela 19. Bandas características da quitosana, do ácido cafeico, da estearilamina, da mistura física I e II e das micropartículas estruturadas I e II, obtidas por espectroscopia na região do infravermelho.	128
Tabela 20. Parâmetros cinéticos de permeação epidérmica do AC nos controles.....	169
Tabela 21. Parâmetros cinéticos de permeação epidérmica do AC microparticulado nas formulações.	173

LISTA DE ABREVIATURAS

A/O - Água em Óleo

AA: ácido ascórbico

AAPH: 2,2'-azobis-(2-amidinopropano) dihidroclorato

Abs: Absorbância

ABTS^{•+}: Radical 2,2'-azinobis-(3-ethylbensothiazoline)-6-sulfonic acid

AC: ácido cafeico

AF: ácido ferúlico

ANOVA: *Analysis of variance*

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATCC: *American Type Culture Collection*

BHA: butil hidroxianisol

BHT: butil hidroxitolueno

CBM: Concentração bactericida mínima

CE₅₀: concentração efetiva 50, necessária para capturar 50% de espécies reativas

CIM: concentração inibitória mínima

CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

DMSO: dimetilsulfóxido

DPPH[•]: Radical 1,1-difenil-2-picrilhidrazila

DRX: Difração de raios X

DSC: Calorimetria exploratória diferencial

DTG: Termogravimetria derivada

DTNB: ácido 2-nitrobenzoico

EDTA: ácido etilenodiaminotetraacético

ERNs: Espécies reativas de nitrogênio

EROs: Espécies reativas de oxigênio

H₂O₂: peróxido de hidrogênio

HO[•]: radical hidroxila

HO₂[•]: radical hidroperoxila

HOCl: ácido hipocloroso

HPMC: hidroxipropil metilcelulose

INCI: *International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*

J: Fluxo do AC através da epiderme
Kp: coeficiente de permeabilidade
LDL: lipoproteína de baixa densidade
LPO: lipoperoxidação
MP: micropartícula
N₂: nitrogênio
Na₄P₂O₇: pirofosfato de sódio
NADH: nicotinamida adenina dinucleotídeo
NBT: azul de tetrazólio
O/A: óleo em água
O₂: oxigênio molecular
O₂^{•-}: radical ânion superóxido
OCl⁻: ânion hipoclorito
pH: potencial hidrogeniônico
PMS: metossulfato de fenazina
q.s.p.: quantidade suficiente para
r: Coeficiente de correlação
r²: Coeficiente de determinação
SAXS: espalhamento de raios x a baixo ângulo
SOD: superóxido dismutase
TG: termogravimetria
TI: tempo de latência
TMB: 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina
TNB: ácido 2-nitro-5-tiobenzoico
TSB: caldo de triptona soja
UFC: Unidades formadoras de colônia
UV: ultravioleta
v/v: Volume por volume
WST: 2-(2-iodophenyl)-3-(4-(nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H-tetrazolium, monosodium salt

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	22
2 REVISÃO DA LITERATURA	25
2.1 A Pele.....	25
2.2 Administração tópica de ativos.....	30
2.3 Ácido cafeico.....	36
2.3.1 Atividade antioxidante	37
2.3.2 Atividade antimicrobiana	41
3 OBJETIVO GERAL.....	46
3.1 Objetivos Específicos	46
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	47
Material	47
Equipamentos	48
Métodos	49
4.1 Determinação do potencial antioxidante	49
4.1.1 Capacidade de captura sobre o DPPH [•]	49
4.1.2 Capacidade de captura sobre o ABTS ^{•+}	50
4.1.3 Método enzimático de captura de ânion superóxido- Kit SOD Assay	51
4.1.4 Capacidade de captura sobre o Ânion Radical Superóxido.....	53
4.1.5 Ensaio do Clareamento (<i>Bleaching</i>) da Crocina	53
4.1.6 Captura do ácido hipocloroso.....	54
4.1.7 Capacidade de captura sobre o H ₂ O ₂	54
4.2. Determinação da atividade antimicrobiana	55
4.2.1. Preparo do inóculo	55
4.2.2. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)	56
4.3. Obtenção das micropartículas por <i>spray drying</i>	58
4.4 Caracterização físico-química das micropartículas.....	60
4.4.1 Microscopia eletrônica de varredura	60
4.4.2 Espectroscopia na região do infravermelho	61
4.4.3 Difração de raios-X.....	61
4.4.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)/ Termogravimetria (TG) e Termogravimetria derivada (DTG)	62
4.4.5. Determinação do potencial zeta da dispersão de micropartículas	62
4.4.6. Quantificação do AC nas micropartículas	63
4.5. Desenvolvimento das formulações	63
4.5.1. Desenvolvimento do sistema emulsionado	63
4.5.2. Desenvolvimento de um sistema em filme	68
4.6. Avaliação do perfil de liberação <i>in vitro</i>	70
4.6.1 Estabilidade do AC na solução receptora	70

4.6.2. Estudo de liberação.....	70
4.7. Avaliação da permeação <i>in vitro</i> do AC	71
5.RESULTADOS	E
	DISCUSSÃO
.....	73
5.1 Determinação do potencial antioxidante	73
5.1.1 Capacidade de captura sobre o DPPH [•]	73
5.1.2 Capacidade de captura sobre o ABTS ^{•+}	79
5.1.3 Método enzimático de captura de ânion radical superóxido- <i>Kit SOD Assay</i>	84
5.1.4 Capacidade de captura sobre o Ânion Radical Superóxido	88
5.1.5 Ensaio do Clareamento (<i>Bleaching</i>) da Crocina	93
5.1.6 Captura do ácido hipocloroso.....	99
5.1.7 Capacidade de captura sobre o H ₂ O ₂	103
5.1.8. Análise comparativa entre os testes	106
5.2. Determinação da atividade antimicrobiana	108
5.3 Obtenção das micropartículas por <i>spray drying</i>	114
5.4. Caracterização das micropartículas	116
5.4.1 Microscopia eletrônica de varredura	116
5.4.2 Espectroscopia na região do infravermelho	118
5.4.3 Difração de raios-X.....	129
5.4.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)/Termogravimetria (TG) e Termogravimetria derivada (DTG)	134
5.4.5. Determinação do potencial zeta da dispersão de micropartículas	146
5.4.6. Quantificação do AC nas micropartículas	147
5.5. Desenvolvimento das formulações	148
5.5.1. Desenvolvimento do sistema emulsionado	148
5.5.2. Desenvolvimento de um sistema em filme	154
5.6. Avaliação do perfil de liberação <i>in vitro</i> do AC.....	156
5.6.1. Estabilidade do AC na solução receptora	156
5.6.2. Estudo de liberação.....	158
5.7. Avaliação da permeação <i>in vitro</i> do AC	169
6. CONCLUSÃO	175
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	176
ANEXO I	200

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. Nos últimos 20 anos, a Indústria Brasileira de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (HPPC) exibiu um crescimento médio de 11,4%. Esse crescimento se deve a vários fatores, dentre eles o aumento da expectativa de vida, que trouxe a necessidade de conservar uma impressão de juventude (ABIHPEC, 2017).

Considerando o panorama atual onde a longevidade concretiza-se como grande avanço, do ponto de vista da cosmetologia, vislumbram-se novas perspectivas de crescimento para o setor que pode e deve enxergar como uma oportunidade de negócios as preparações que envolvam o cuidado da pele, conhecidas como preparações *skin care*. No Brasil esta expectativa ganha contornos mais relevantes ao considerar-se tratar de um setor com altíssimas perspectivas de crescimento. Dados recentes informam que o país é o 2º maior mercado em proteção solar, desodorantes, produtos masculinos, fragrâncias e depiladores; 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 apenas o 8º mercado para as preparações que objetivam tratar a pele (ABIHPEC, 2018).

Apesar desta 8ª posição no mercado mundial de produtos para pele, esses representavam 39% do consumo nacional em 2014 (ABIHPEC, 2017). Fatores como o aumento da expectativa de vida, o maior consumo das jovens brasileiras, o aumento do consumo masculino e a maior procura por produtos de limpeza e hidratação foram fatores que contribuíram para esta posição (ABIHPEC, 2018).

Outro conceito que vem ao encontro às 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 preparações que ofereçam mais de um benefício é uma realidade para o setor cosmético. 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 atender a estas multifunções (WIECHERS, 2003). Concentrar esforços na busca deste tipo de quesito consoma-se em uma temática de real valor a ser almejado.

Além disso, as preparações antienvhecimento ou anti-idade que contenham ativos naturais vêm ganhando destaque no setor cosmético. Esses ativos se mostram tecnicamente e economicamente mais viáveis quando possuem propriedades multifuncionais (WIECHERS, 2003). O ácido cafeico (AC) é um dos metabólitos fenilpropanoides mais amplamente distribuído nos tecidos das plantas e se destaca por sua atividade antioxidante. Este polifenol está presente em muitas fontes alimentares, incluindo bebidas de café, mirtilos, maçãs e cidras. Além dos alimentos, o AC está presente em vários medicamentos de uso popular, na maioria, à base de própolis, sendo responsável pelo poder antibiótico da resina (LUSTOSA et al., 2008; MAGNANI et al., 2014a).

Para incorporação de ativos, as clássicas emulsões são muito utilizadas pelo consumidor pelo sensorial agradável e refrescante que proporcionam; no entanto, preparações desenvolvidas na forma de filme ou película seca apresentam-se como uma alternativa tecnológica pela sua facilidade e segurança no transporte pois o peso e o risco de vazamento são inconvenientes praticamente eliminados. Além disso, esse tipo de produto apresenta praticidade e comodidade no uso, uma vez que, ao ser aplicado na pele úmida, deve dissolver-se rapidamente, deixando sobre a mesma seus componentes (SANFELICE & TRUITI, 2010).

O desafio da aplicação tópica é vencer a barreira do estrato córneo e disponibilizar a concentração efetiva do ativo nas camadas mais profundas da epiderme e derme. Considerando as propriedades dos princípios ativos e as características da pele, nem sempre os ativos conseguem exercer a sua função da maneira mais adequada (CORRÊA, 2012). Assim, para vencer a barreira cutânea, sistemas micro e nanoestruturados têm sido desenvolvidos a fim de facilitar a entrega de ativos tanto hidrofílicos quanto lipofílicos, cujo principal objetivo é disponibilizar o ativo no tecido por um período de tempo prolongado, sem causar danos ou toxicidade.

Assim, esse trabalho pretendeu realizar uma avaliação exploratória das atividades antioxidante e antimicrobiana do AC a fim de utilizá-lo como um ativo multifuncional veiculado em micropartículas (MP) de quitosana.

A relevância deste estudo baseia-se no uso cada vez mais frequente de produtos cosméticos, dessa forma estudos que evidenciem e esclareçam as suas funções são de extrema importância.

6. CONCLUSÃO

✓ Ácido cafeico mostrou atividade antioxidante significativa. Especialmente na captura de $O_2^{\cdot-}$ e $HOCl/OCl^-$ que são relevantes nos processos de sinalização e defesa do organismo.

✓ Promissor como agente antimicrobiano, de modo a atender à crescente demanda por substâncias que substituam ou reduzam as concentrações de antimicrobianos clássicos.

✓ O desenvolvimento da emulsão e da preparação cosmética em filme evidenciou que esta é uma etapa crucial na execução de um trabalho, visto escolha das matérias primas de maneira não criteriosa pode comprometer todo o planejamento da pesquisa. Assim, foi possível obter formulações compatíveis com as micropartículas em estudo e que tivessem aspecto sensorial e características físico químicas o mais adequadas possíveis.

✓ Os resultados mostraram que o *spray drying* é um método eficiente para obtenção de MP de quitosana contendo AC, produzindo microestruturas de 1 a 5 μm de diâmetro. As MP oriundas de solução aquosa demonstraram-se esféricas e com superfície lisa, ideal para liberação controlada, já as oriundas de solução hidroalcoólica apresentaram-se porosas e com material residual não internalizado.

✓ Esse resultado foi condizente com o perfil de liberação e permeação já que as MP obtidas a partir de solução aquosa apresentaram liberação e permeação mais lenta e controlada que as obtidas a partir de solução hidroalcoólica. Assim, conclui-se que o método de produção e composição das micropartículas influi no perfil de liberação do ácido cafeico, por tanto, todas as condições de produção devem ser estreitamente controladas.

Os resultados mostraram-se promissores em relação a proposta de desenvolvimento de formulações contendo AC como um ativo multifuncional veiculado em micropartículas (MP) de quitosana destinadas a aplicação facial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DUFFIE, J. A.; MARSHALL, W. R. Jr. Factors influencing the properties of spray-dried materials. *Chem. Eng. Prog.*, v. 49, n. 9, p. 480-486, 1953.

CROSBY, E. J.; MARSHALL, W. R. Jr. Effects of drying conditions on the properties of spray-dried particles. *Chem. Eng. Prog.*, v. 54, n. 7, p. 53-63, 1958.

KIM, D-J.; JUNG, J-Y. Granule performance of zirconia/ alumina composite powders spray-dried using polyvinyl pyrrolidone binder. *Journal of the European Ceramic Society*, v. 27, p. 3177-3182, 2007.

BERTRAND, G.; FILIATRE, C.; MAHDJOUR, H.; FOISSY, A.; CODDET, C. Influence of slurry characteristics on the morphology of spray-dried alumina powders. *Journal of the European Ceramic Society*, v. 23, p. 263-271, 2003.

ABIHPEC. **Aumenta procura por produtos para pele.** Disponível em: <https://www.abihpec.org.br/2014/05/abihpec-aumenta-procura-por-produtos-para-pele>. Acesso em: 25 mar. 2018.

ABIHPEC. **Panorama do Setor de HPPC.** Disponível em: <https://www.abihpec.org.br/novo/wp-content/uploads/2016-PANORAMA-DO-SETOR-PORTUGU%C3%8AS-14jun2016.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2017.

ABRAMS, R. **California Becomes Latest State to Ban Plastic Microbeads.** Disponível em: <https://www.nytimes.com/2015/10/09/business/california-bans-plastic-microbeads.html>. Acesso em: 20 mar. 2018.

AHMAD, M.; MANZOOR, K.; SINGH, S.; IKRAM, S. Chitosan centered bionanocomposites for medical specialty and curative applications: A review. *Int. J. Pharm.*, v. 529, n.1, p. 200-217, 2017.

ALLEVATO, M. A. Sistemas terapêuticos transdérmicos. *Act. Terap. Dermatol.*, v.30, n.3, p.154-165, 2007.

ALMAJANO, M.P.; CARBO, R.; DELGADO, M.E.; GORDON, M.H. Effect of pH on the antimicrobial activity and oxidative stability of oil-in-water emulsions containing caffeic acid. *J. Food Sci.*, v.72, n.5, p. 258-263, 2007.

- ALMEIDA, M.G.J.; CHIARI, B.G.; CORREA, M.A.; MAN CHIN, 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.
- ALPAR, H.O.; SOMAVARAPU, S.; ATUAH, K.N.; BRAMWELL, V.W. Biodegradable mucoadhesive particulates for nasal and pulmonar antigen and DNA delivery. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v.57, n.33, p. 411-430, 2005.
- ALVES, C.Q.; DAVID, J.M.; BAHIA, M.V.; AGUIAR, R.V. Métodos para a determinação de atividade antioxidante *in vitro* em substratos orgânicos. **Quím. Nova**, v.33, n.10, p.2202-2210, 2010.
- ARNAO, M.B. Some methodological problems in the determination of antioxidant activity using chromogen radicals: a practical case. **Trends Food Sci. Technol.**, v. 11, n. 11, p. 419-421, 2000.
- ASSIS, R.P.; CASTRO, J.F.A.; GUTIERRES, V. O.; ARCARO, C. A.; BROTTTO, R. S.; OLIVEIRA, O. M.M.F.; BAVIERA, A. M.; BRUNETTI, I. L. Effects of uremic solutes on reactive oxygen species in vitro model systems as a possibility of support the renal function management. **BMC Nephrol.**, v.16, n.50, p.1-13, 2015.
- AZEVEDO, V.V.C.; CHAVES, S.A.; BEZERRA, D.C.; FOOK, M.V.L.; COSTA, A.C.F.M. Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais. **Rev. Eletr. Mat. Proc.**, v. 2, n. 3, p. 27-34, 2007.
- BARBASSA, L. **Micropartículas poliméricas catiônicas contendo antibióticos quinolônicos para potencial liberação controlada intra-ocular.** Dissertação de mestrado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Araraquara-SP, 2014.
- BARON, S. **Medical Microbiology.** 4. ed. Texas: University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.
- BARREIROS, A.L.B.S.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P. Oxidative stress: Relations between the formation of reactive species and the organism's defense. **Quím. Nova**, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.
- BARRY, B.W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur. J. Pharm. Sci.*, v.14, p.101-114, 2001.

- BATISTUZZO, A.O.B.; ETO, Y.; ITAYA, M. **Formulário Médico Farmacêutico**. 2.ed. São Paulo: Tecnopress, 2002.
- BENITA, S. **Microencapsulation: methods and industrial applications**. 2. ed. – Drugs and Pharmaceutical Sciences, New York: Taylor & Francis Group, v.73, p. 1-122, 2006.
- BERRA, C.M.; MENCK, C.F.M. Estresse oxidativo, lesões no genoma e processos de sinalização no controle do ciclo celular. **Quím. Nova**, v.6, p.1340-1344, 2006.
- BERROZPE, J.D.; LANAO, J.M.; GUITART, P. **Tratado general de biofarmacia y farmacocinética I**. Madrid: Sintesis, 2013.
- BLOIS, M.S. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. **Nature**, v.181, p.1199-1200, 1958.
- BOAVENTURA, G. **Proibição dos microplásticos em cosméticos**. Disponível em: <https://cosmeticaemfoco.com.br/proibicao-dos-microplasticos-em-cosmeticos/>. Acesso em: 20 mar. 2018.
- BORGUINI, R.G. **Avaliação do potencial antioxidante e de algumas características físico-químicas do tomate (*Lycopersicon esculentum*) orgânico em comparação ao convencional**. Tese de Doutorado. Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, 2006.
- BORS, W.; MICHAEL, C.; SARAN, M. Inhibition of the bleaching of the carotenoid crocin a rapid test for quantifying antioxidant activity. **Biochim. et Biophys. Acta**, v. 796, p.312-319, 1984.
- BORTOLINI, G. V. **Atividade antioxidante, antigenotóxica e antimutagênica de extratos de folhas de *Vitis labrusca* (variedade Isabel) orgânica e convencional em células de mamífero**. Dissertação de mestrado. Universidade de Caxias do Sul, 2012.
- BRAND-WILLAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. **Food Sci. Technol.**, v.28, p.25-30, 1995.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 3: Principais Síndromes Infecciosas – Brasília: Anvisa, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO - RDC Nº 29, de 1º de junho de 2012. Lista de Substâncias de Ação Conservante permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.

BRAVO-OSUNA, I.; VAUTHIER, C.; FARABOLLINI, A.; PALMIERI, G.F.; PONCHEL, G. Mucoadhesion mechanism of chitosan and thiolated chitosan-poly (isobutyl cyanoacrylate) core-shell nanoparticles. **Biomaterials**, v.28, p.2233-43, 2007.

BRESTEL, E. P. Co-oxidation of luminol and hydrogen peroxide. Implications for neutrophil chemiluminescence. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 126, p. 482-488, 1985.

BUNHAK, E.J.; MENDES, E.S.; PEREIRA, N.C.; CAVALCANTI, O.A. Influência do sulfato de condroitina na formação de filmes isolados de polimetacrilato: avaliação do índice de intumescimento e permeabilidade ao vapor d'água. **Quím. Nova**, v.30, n.2, p.312-317, 2007.

BÜYÜKOKUROGLU, M. E.; GÜLÇİN, I.; OKTAY, M.; KÜFREVİOĞLU, Ö. I. *In vitro* antioxidant properties of dantrolene sodium. **Pharmacol. Res.**, v.44, n.6, p.491–495, 2001.

CADENAS, E. Biochemistry of oxygen toxicity. **Rev. Biochem.**, v.58, p.79-110, 1989.

CAMPOS, F.M.; COUTO, J.A.; HOGG, T.A. Influence of phenolic acids on growth and inactivation of *Oenococcus oeni* and *Lactobacillus hilgardii*. **J. Appl. Microbiol.**, v. 94, n. 2, p.167-74, 2003.

CANILLAC, N.; MOUREY, A. Effects of several environmental factors on the anti- *Listeria monocytogenes* activity of an essential oil of *Picea excelsa*. **Int. J. Food Microbiol.**, v.92, n. 1, p. 95-103, 2004.

CHADHA, R.; BHANDARI, S. Drug-excipient compatibility screening- Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 87, p. 82-97, 2014.

CHEN, F.; LI, S.; LI, C.; LIU, M.; LI, Z.; XUE, H.; JING, X.; WANG, J. A novel method for speech acquisition and enhancement by 94 GHz millimeter-wave sensor. **Sensors**, v.16, n.1, p.1-14, 2016.

CHEN, Z.; BERTIN, R.; FROLDI, G. EC₅₀ estimation of antioxidant activity in DPPH[•] assay using several statistical programs. **Food Chem.**, v.138, p.414-420, 2013.

CHIARI, B. G.; SEVERI, J.A.; PAULI-CREDENDIO, P.A.; SYLOS, C.M.; VILEGAS, W.; CORREA, 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. 331-336, 2012.

CHIEN, Y. W. **Novel Drug Delivery Systems**. 2. ed. New York: Marcel Dekker, p. 300-375, 2001.

CHING, T.; JONG, J.; BAST, A. A method for screening hypochlorous acid scavengers by inhibition of the oxidation of 5-thio-2-nitrobenzoic acid: application to antiasthmatic drugs. **Anal. Biochem.**, v. 218, p. 377-381, 1994.

CLIFFORD, M. N. Chlorogenic acids and other cinnamates - nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. **J. Sci. Food Agric.**, v. 80, p. 1033–1043, 2000.

CLSI. **Manual Clinical and Laboratory Standards Institute**. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standards- 6. ed. Document M7-A6 performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2006.

CORRÊA, M.A. **Cosmetologia: Ciência e Técnica**. São Paulo: Medfarma, 2012.

CORRÊA, M.A. **Incorporação de naproxeno em sistema microemulsionado: liberação in vitro e avaliação biológica**. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. São Paulo, 1997. 146p.

COTINGUIBA, G.G.; SILVA, NASCIMENTO, J.R.N.; AZEVEDO, R.R.S.; ROCHA, T.J.M.; SANTOS, A.F. Método de avaliação da defesa antioxidante:

uma revisão de literatura. **UNOPAR Cient. Ciênc. Biol. Saúde**, v.15, n.3, p. 231-237, 2013.

CUNHA, M.G.; CUNHA, A.L.G.; MACHADO, C.A. Hipoderme e tecido adiposo subcutâneo: duas estruturas diferentes. **Surg. Cosmet. Dermatol.** v.6, n.4, p.355-359, 2014.

CUVELIER, M.E.; RICHARD, H.; BERSET, C. Antioxidative activity and phenolic composition of pilot-plant and commercial extracts of sage and rosemary. **J. Am. Oil Chem. Soc.** v.73, p.645-652, 1996.

DANIELS, R. Strategies for skin penetration enhancement. **Skin Care Forum**, v.37, n.1, p. 50-55, 2004.

DASH, S.; MURTHY, P. N.; NATH, L.; CHOWDHURY, P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. **Acta Pol. Pharm- Drug Res.**, v. 67, n. 3, p. 217- 223, 2010.

DE PINHO, R. A.; ARAÚJO, M.C.; GHISI, G.L.M.; BENETTI, M. Coronary heart disease, physical exercise and oxidative stress. **Arqui. Bras. Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 515-521, 2010.

DEG. **Rapihix A-60 - Informe técnico, 2014.** Disponível em: http://www.fagron.com.br/Literaturas/LITERATURAS%20COSMETICAS/RAPITHIX_A%2060.pdf. Acesso em: 10 fev. 2018.

DESAI, K.G.H.; PARK, H.J. Recent developments in microencapsulation of food ingredients. **Drying Technol.**, v. 23, n. 7, p.1361-1394, 2005.

DIMZON, I.K.D.; KNEPPER, T.P. Degree of deacetylation of chitosan by infrared spectroscopy and partial least squares. **Int. J. Biol. Macromol.**, v.72, p. 939-945, 2015.

DOSSIÊ DE ANTIOXIDANTES. **Os Antioxidantes.** Disponível em: <http://www.revista-fi.com/materias/83.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2018.

DUH, P.D.; TU, Y.Y.; YEN, G.C. Antioxidant activity of water extract of harnng jyur (*Chrysanthemum morifolium* Ramat). **Lebens. Wiss. Technol.**, v.32, p.269–277, 1999.

EATON, J.W. Catalases and peroxidases and glutathione and hydrogen-peroxide - mysteries of the bestiary. **J. Lab. Clin. Med.**, v.118, n.1, p.3-4, 1991.

ELDER, D.E.; ELENITSAS, R.; JOHNSON JR., B.L.; MURPHY, G. F.; LEVER, X. **Histopatologia da pele**. 10. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2011.

ENCICLOPÉDIA Britannica Digital Learning. Edição. Chicago, Il.: Encyclopedia Britannica Inc, 2018. Disponível em: <http://https://escola.britannica.com.br/levels/fundamental/assembly/view/135568>
Acesso em: 20 março 2018.

ERENO, D. Nanotecnologia- Beleza fundamentada. **Pesquisa Fapesp**, n.146, p. 80-85, 2008.

FINKEL, T.; HOLBROOK, N.J. Oxidative stress and aging: catalase is a longevity determinant enzyme. **Nature**, v.408, p.239, 2000.

FONSECA, Y. M. **Desenvolvimento de formulações tópicas contendo extrato de própolis verde: estudos de estabilidade, liberação, permeação e retenção cutânea**. Tese de doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2007.

FREIBERG, S.; ZHU, X. X. Polymer microspheres for controlled drug release. **Int. J. Pharm.**, v.282, p. 1-18, 2004.

FREITAS, M.N.; MARCHETTI, J.M. Nimesulide PLA microspheres as a potential sustained release system for the treatment of inflammatory diseases. **Int. J. Pharm.**, v.295, p.201-211, 2005.

FRIEDMAN, M.; JURGENS, H.S. Effect of pH on the stability of plant phenolic compounds. **J. Agric. Food Chem.**, v.48, p.2101- 2110, 2000.

FRONZA, T.; GUTERRES, S.; POHLMANN, A.; TEIXEIRA, H. **Nanocosméticos: em direção ao estabelecimento de marcos regulatórios**. Porto Alegre: UFRGS, 2007.

FU, Y.J.; SHYU, S.S.; SU, F.H.; YU, P.C. Development of biodegradable co-poly (D,L-lactic/glycolic acid) microspheres for the controlled release of 5-FU by the spray drying method. **Colloids Surf. B**, v. 25, p. 269-279, 2002.

- FUKAI, T.; USHIO-FUKAI, M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. **Antioxid. Redox Signal.**, v.15, n.6, p.1583-1606, 2011.
- FUKUMOTO, L. R.; MAZZA, G. Assessing antioxidant and prooxidant activities of phenolic compounds. **J. Agric. Food Chem.**, v.48, p.3597–3604, 2000.
- FUKUSHIMA, R. S.; WEIMER, P. J.; KUNZ, D. A. Use of photocatalytic reduction to hasten preparation of culture media for saccharolytic *Clostridium* species. **Braz. J. Microbiol.**, v. 34, n. 1, p. 22-26, 2003.
- GAN, L.; WANG, J.; JIANG, M.; BARTLETT, H.; OUYANG, D.; EPERJESI, F.; LIU, J.; GAN, Y. Recent advances in topical ophthalmic drug delivery with lipid based nanocarriers. **Drug Discovery Today**, v.18, n.5, p. 290-297, 2013.
- GARRIDO, M.P.J.; CERQUEIRA, A.S.; CHAVARRI, D.; SILVA, T.; BORGES, F., GARRIDO, J.M.P.J. Microencapsulation of caffeic acid phenethyl ester and caffeic acid phenethyl amide by inclusion in hydroxypropyl- β -cyclodextrin. **Food Chem.**, v. 254, p. 260- 265, 2018.
- GENARO-MATTOS, T.C.; MAURÍCIO, Â.Q.; RETTORI, D.; ALONSO, A.; HERMES-LIMA, M. Antioxidant activity of caffeic acid against iron-induced free radical generation - a chemical approach. **Plos One**, n.10, p.1-12, 2015.
- GENNARO, A. R. **Remington the science and practice of pharmacy**. 20. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- GRAF, E. Antioxidant potential of ferulic acid. **Free Radic. Biol. Med.**, v.13, p.435- 448, 1992.
- GREENWALD, P. Clinical trials in cancer prevention: current results and perspectives for the future. **J. Nutr.**, v.134, p.3507-3512, 2004.
- GROSS, R.; MARX, A. Symmetry, Crystal Systems and Bravais Lattices. Disponível em: <http://www.physics-in-a-nutshell.com/article/6/symmetry-crystal-systems-and-bravais-lattices>. Acesso em: 22 mar. 2018.
- GÜLÇİN, I.; BÜYÜKOKUROĞLU, M. E.; OKTAY, M.; KÜFREVIÖĞLU, Ö. I. On the *in vitro* antioxidant properties of melatonin. **J. Pineal Res.**, v.33, p.167–171, 2002.

GUO, Q.; ALY, A.; SCHIEIN, O.; TREXLER, M.M.; ELISSEEFF, J.H. Moxifloxacin *in situ* gelling microparticles - bioadhesive delivery system. **Results Pharma Sci.**, v.2, n.1. p.66-71, 2012.

HADJIOANNOU, T.P.; CHRISTIAN, G.D.; KOUPPARIS, M.A. **Quantitative calculations in pharmaceutical practice and research**. New York: VCH Publishers, 1993.

HADSHIEW, M. I.; ELLER, M. S.; GILCHREST, B. A. Skin aging and photoaging: the role of DNA damage and repair. **Am. J. Contact Dermat.**, v.11, n.1, p.19-25, 2000.

HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants: updating a personal view. **Nutr. Reviews**, v.70, n.5, p.257–265, 2012.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. **Free Radicals in Biology and Medicine**. 5. ed. New York: Oxford University Press, 2015.

HAVSTEEN, B. Flavonoids, A class of natural products of high pharmacological potency. **Biol. Pharm.**, v.32, p.1141-1148, 1983.

HAZRA, B.; BISWAS, S.; MANDAL, N. Antioxidant and free radical scavenging activity of *Spondias pinnata*. **BMC Complement. Altern. Med.**, v.8, n.63, p.1-10, 2008.

HOEFEL, H.H.K.; LAUTERT, L. Intravenous administration of antibiotics and bacterial resistance: nursing responsibility. **Nurs. Electr.**, v.8, p.441-449, 2006.

HONEYWELL-NGUYEN, P.L.; WOUTER GROENINK, H.W.; DE GRAAFF, A.M.; BOUWSTRA, J.A. The *in vivo* transport of elastic vesicles into human skin: effects of occlusion, volume and duration of application. **J. Contr. Release**, v.90, n.2, p. 243-255, 2003.

HUANG, M.T.; FERRARO, T. Phenolic-compounds in food and cancer prevention. **ACS Symposium Series**, v.507, p.8-34, 1992.

HYNES, M.J.; O'COINCEANAINN, W. The kinetics and mechanisms of reactions of iron(III) with caffeic acid, chlorogenic acid, sinapic acid, ferulic acid and naringin. **J. Inorg. Biochem.**, v.98, p.1457-1464, 2004.

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.

ITO, M.; BAN, A.; ISHIHARA, M. Anti-ulcer effects of chitin and chitosan, healthy foods, in rats. **Jap. J. Pharmacol.**, v. 82, p. 218-225, 2000.

JOSHI, A.S.; GAHANE, A.; THAKUR, A.K. Deciphering the mechanism and structural features of polysorbate 80 during adsorption on PLGA nanoparticles by attenuated total reflectance – Fourier transform infrared spectroscopy. **RSC Adv.**, v.6, p.108545-108557, 2016.

JUKANTI, R.; GADDAM, P.; JALAGAM, M.; BUNDARI, S. Transcorneal permeation of ciprofloxacin liposomes. Effect of surface charge and nonionic surfactants. **J. Dispersion Sci. Technol.**, v. 32, p. 935-942, 2011.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

JUNGINGER, H. I. Multiphase emulsions. In: RIEGER, M. M.; RHEIN, L. D. (Ed.). **Surfactants in cosmetics**. New York: Marcel Dekker, 1997. cap.7, p.155-182.

KABARA, J.J.; ORTH, D.S. Preservative-free and self-preserving cosmetics and drugs. In: KABARA, J.J.; ORTH, D.S. (Ed.). **Principles for product preservation**. New York: Marcel Dekker, 1997.

KAKKAR, P.; DAS, B.; VISWANATHAN, P. N. A modified spectrophotometric assay of superoxide dismutase. **J. Biochem. Biophys.**, v. 21, p. 130-132, 1984.

KHAN, T.; PARK, J. K.; KWON, J. H. Functional biopolymers produced by biochemical technology considering applications in food engineering. **Korean J. Chem. Eng.**, v. 24, n. 5, p. 816-826, 2007.

KONDO, S.; HOZUMI, Y.; ASO, K. Organ culture of normal and psoriatic skin: Effect of serum-free medium and lymphoid cells on epidermal differentiation of explants. **J. Dermatol. Sci.**, v.1, n.3, p. 222, 1990.

KUMAR, R.; PHILIP, A. Modified Transdermal Technologies: Breaking the barriers of drug permeation via the skin. **Trop. J. Pharm. Res.**, v.6, n. 1, p.633-644, 2007.

KUMARAN, K.S.; PRINCE, P.S.M. Caffeic acid protects rat heart mitochondria against isoproterenol-induced oxidative damage. **Cell Stress Chaperones**, v. 15, p. 791-806, 2010.

LAFAY, S.; GIL-IZQUIERDO, A. Bioavailability of phenolic acids. **Phytochem. Rev.**, v.7, n.2, p.301, 2008.

LAPENNA, D.; CUCCURULLO, F. Hypochlorous acid and its pharmacological antagonism: An update picture. **Gen. Pharmacol.**, v. 27, n. 7, p. 1145- 1147, 1996.

LEGRAND, P.; BARRATT, G.; MOSQUEIRA, V.; FESSI, H.; DEVISSAGUET, J-Ph.; S.T.P. Polymeric nanocapsules as drug delivery systems: A review. **Pharma Sci.**, v. 9, p. 411 418, 1999.

LEONARDI, G.R.; GASPAR, L.R.; MAIA CAMPOS, P.M.B.G. 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. **An. Bras. Dermatol.**, v. 77, p.563-569, 2002.

LIBO; REZA F. Zero-Order release kinetics from a self-correcting floatable asymmetric configuration drug delivery system. **J. Pharm. Sci.**, v.85, p.170, 1996.

LIU, J.; WEN, X.; LU, J.F.; KAN, J.; JIN, C. Free radical mediated grafting of chitosan with caffeic and ferulic acids: Structures and antioxidant activity. **Int. J. Biol. Macromol.**, v.65, p.97-106, 2014.

LOBO, V.; PATIL, A.; PHATAK, A.; CHANDRA, N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. **Pharmacogn. Rev.**, v.4, n.8, p. 118–126, 2010.

LÚCIO, M.; NUNES, C.; GASPAR, D.; FERREIRA, H.; LIMA, J.L.F.C.; REIS, S. Antioxidant activity of vitamin e and trolox: understanding of the factors that govern lipid peroxidation studies *in vitro*. **Food Biophys.**, v. 4, p. 312–320, 2009.

LUSTOSA, S. R.; GALINDO, A. B.; NUNES, L. C. C.; RANDAU, K. P.; ROLIM NETO, P. J. Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v.18, n.3, p.447-454, 2008.

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(a).

MAGNANI, C.; CHIARI, B.G.; ISAAC, V.L.B.; CORRÊA, M.A.; SALGADO, H.R.N. *In vitro* safety evaluation of caffeic acid. **Athens J. Health**, v. 1, p. 01-08, 2014(b).

MARCUCCI, M.C. Propriedades biológicas e terapêuticas dos constituintes químicos da própolis. **Quim. Nova**, v.19, p.529-535, 1996.

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.

MARTI-MESTRES, G.; MESTRES, J. P.; BRES, J.; MARTIN, S.; RAMOS, J.; VIANA, L. The “*in vitro*” percutaneous penetration of three antioxidant compounds. **Int. J. Pharm.**, v.331, n.1, p.139-144, 2007.

MASEK, A.; CHRZESCIJANSKA, E.; LATOS, M. Determination of antioxidant activity of caffeic acid and p-coumaric acid by using electrochemical and spectrophotometric assays. **Int. J. Electrochem. Sci.**, v.11, p.10644-10658, 2016.

MATHES, C.; MELERO, A.; CONRAD, P.; VOGT, T.; RIGO, L.; SELZER, D.; PRADO, W.A.; DE ROSSI, C.; GARRIGUES, T.M.; HANSEN, S.; GUTERRES, S.S.; POHLMANN, A.R.; BECK, R.C.R.; LEHR, C.M.; SCHAEFER, U.F. Nanocarriers for optimizing the balance between interfollicular permeation and follicular uptake of topically applied clobetasol to minimize adverse effects. **J. Control. Release**, v.223, p. 207-214, 2016.

MAURYA, D. K.; DEVASAGAYAM, T. P. A. Antioxidant and prooxidant nature of hydroxycinnamic acid derivatives ferulic and caffeic acids. **Food Chem. Toxicol.**, v.48, p.3369-3373, 2010.

MELERO, A.; GARRIGUES, T.M.; ALMUDEVER, P.; MARTIN VILLODRE, A.; LEHR, C.M.; SCHAFER, U. Nortriptyline hydrochloride skin absorption: Development of a transdermal patch. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v.69, p. 588-596, 2008.

MELERO, A. **Desarrollo de un parche transdérmico de clorhidrato de nortriptilina como terapia de apoyo en deshabituación tabáquica**. Thesis Doctoral. Universitat de Valencia, 2009.

MENDES, A.A.; OLIVEIRA, P.C.; CASTRO, F.; GIORDANO, R.L.C. Aplicação de quitosana como suporte para a imobilização de enzimas de interesse industrial. **Quím. Nova**, v. 34, n. 5, p. 831-840, 2011.

MENEZES, H. Própolis: uma revisão dos recentes estudos de suas propriedades farmacológicas. **Arq. Inst. Biol.**, v.72, p.405-441, 2005.

MENON G.K. New insights into skin structure: scratching the surface. **Adv. Drug. Deliv.**, v.54, n.1, p. 3-17, 2002.

MENON, G. K.; DRYER, L.; KALAFSKY, R. Approaches to the development of cosmetic products to counter the effects of skin aging. In: DAYAN, N. (Ed.), **Skin aging handbook: An integrated approach to biochemistry and product development**. Norwich, New York: William Andrew, p. 265-290, 2009.

MENSOR, L.L.; MENEZES, F.S.; LEITÃO, G.G.; REIS, A.S.; DOS SANTOS, T.C.; COUBE, C.S.; LEITÃO, S.G. Screening of Brazilian plant extracts for antioxidant activity by the use of DPPH[•] free radical method. **Phytother. Res.**, v.15, p.127-130, 2001.

MILOUDI, L.; BONNIER, F.; BERTRAND, D.; BYRNE, H. J.; PERSE, X.; CHOURPA, I.; MUNNIER, E. Quantitative analysis of curcumin-loaded alginate nanocarriers in hydrogels using Raman and attenuated total reflection infrared spectroscopy. **Anal. Bioanal. Chem.**, v.409, p. 4593-4605, 2017.

MITTAL, A.; RABER, A.S.; SCHAEFER, U.F.; WEISSMANN, S.; EBENSEN, T.; SCHULZE, K.; GUZMÁN, C. A.; LEHR, C.M.; HANSEN, S. Non-invasive delivery of nanoparticles to hair follicles: A perspective for transcutaneous immunization. **Vaccine**, v.31, n.34, p.3442-3451, 2013.

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 liberação cólon-específica. **Lat. Am. J. Pharm.**, v.26, n.2, p.179-184, 2007.

MUDGIL, M.; PAWAR, P.K. Preparation and *in vitro/ex vivo* evaluation of moxifloxacin-loaded PLGA nanosuspensions for ophthalmic application. **Sci. Pharm.**, v. 81, n.2, p.591-606, 2013.

MOSTEFA, N. M.; SADOK, A. H.; SABRI, N.; HADJI, A. Determination of optimal cream formulation from long-term stability investigation using a surface response modeling. **Int. J. Cosmet. Sci.**, v.28, n.3, p. 211-218, 2006.

MURRAY, J. C.; BURCH, J. A.; STREILEIN, R. D.; IANNACCHIONE, M. A.; HALL, R. P.; PINNELL, S. R. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.59, p.418-425, 2008.

NARASIMHAN, B.; MALLAPRAGADA, S.K.; PEPPAS N.A. **Quantitative calculations in pharmaceutical**. New York: John Wiley and Sons, 1999.

NAZER, A.I.; KOBILINSKY, A.; THOLOZAN, J.L.; DUBOIS-BRISSENET, F. Combinations of food antimicrobials at low levels to inhibit the growth of *Salmonella* sv. *Typhimurium*: a synergistic effect? **Food Microbiol.**, v. 22, p.391-8, 2005.

NEELGUND, G.M.; KARTHIKEYAN, B., SHIVASHANKAR, S.A., OKI, A. Single-step, size-controlled synthesis of colloidal silver nanoparticles stabilized by octadecylamine. **Appl. Surf. Sci.**, v. 356, p. 726-731, 2015.

NEMANIC, M. M.; WHITNEY, J.; ARNAUD, S.; HERBERT, S.; ELIAS, P.M., Vitamin D3 production by cultured human keratinocytes and fibroblasts. **Biochem. Biophys. Res. Comm.**, v.115, n.2, p. 444-450, 1983.

NEVES, K. Nanotecnologia em cosméticos. **Cosmetics & Toiletries**, v. 20, p.22, 2008.

NIMSE, S. B.; PAL, D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. **RSC Adv.**, v.35, p.1-36, 2015.

O'BRIEN, J.; WILSON, I.; ORTON, T.; POGNAN, F. Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity. **Eur. J. Biochem.**, v. 267, n. 17, p. 5421-5426, 2000.

OECD. Organization for Economic Cooperation and Development. Guidance document for the conduct of skin absorption studies, n.28, Paris, 2004.

O'LENICK JR, A.J.; O'LENICK, T. **Organic Chemistry for Cosmetic Chemists**. Allured: Carol Stream, 2008.

O'NEIL, M.J.; SMITH, A.; HECKELMAN, P.E. (Ed.). **The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals**. 14th. ed. Whitehouse Station, New Jersey: Merck & Co., 2006.

OKONOGI, S.; DUANGRAT C.; ANUCHPREEDA, S.; TACHAKITTIRUNGROD, S.; CHOWWANAPHOONPOHN, S. Comparison of antioxidant capacities and cytotoxicities of certain fruit peels. **Food Chem.**, v.103, n.3, p.839-846, 2007.

OLIVEIRA, G.L.S. Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais in vitro pelo método do DPPH[•]: estudo de revisão. **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.17, n.1, p.36-44, 2015.

OSMAN, R.; KAN, P.L.; AWAD, G.; MORTADA, N.; EL-SHAMY, A.E.; ALPAR, O. Spray dried inhalable ciprofloxacin powder with improved aerosolisation and antimicrobial activity. **Int. J. Pharm.**, v. 449, p.44-58, 2013.

OZTURK, G.; GINIS, Z.; AKYOL, S.; ERDEN, G.; GUREL, A.; AKYOL, O. The anticancer mechanism of caffeic acid phenethyl ester (CAPE): review of melanomas, lung and prostate cancers. **Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.**, v.16, p. 2064-2068, 2012.

PAIVA-MARTINS, F.; GORDON, M. H. Effects of pH and ferric ions on the antioxidant activity of olive polyphenols in oil-in-water emulsions. **J. Am. Oil Chem. Soc.**, v.79, n.6, p.571-6, 2002.

PALOMINO, J. C.; MARTIN, A.; CAMACHO, M.; GUERRA.; SWINGS, J.; PORTAELS, F. Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 46, n. 8, p. 2720-2722, 2002.

PANI, R.; LAITANO, R.F.; PELLEGRINI, R. Diagnostic X-ray spectra measurements using a silicon surface barrier detector. **Phys. Med. Biol.**, v.32, n.9, p.1135-49, 1987.

PEDREIRO, L.N. Desenvolvimento de dispersões sólidas e nanopartículas poliméricas mucoadesivas de zidovudina e avaliação da interação biológica com a mucosa intestinal. 2015, 149f. Tese de Doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara.

PELLATI, F.; BENVENUTI, S.; MAGRO, L.; MELEGARI, M.; SORAGNI, F. Analysis of phenolic compounds and radical scavenging activity of *Echinacea* spp. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v.35, n.2, p.289-301, 2004.

PEPPAS, N. A. Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers. **Pharm. Acta Helv.**, v. 60, p. 110-111, 1985.

PEREIRA, A.L.; LEAL, F.; AZULAY, D.R. **Infecções bacterianas da pele**. 5. ed. Rio de janeiro: Guanabara Koogan, p.301-21, 2011.

PÉREZ-GREGORIO, M.R.; REGUEIRO, J.; ALONSO-GONZÁLEZ, E.; PASTRANA-CASTRO, L.M.; SIMAL-GÁNDARA, J. Influence of alcoholic fermentation process on antioxidant activity and phenolic levels from mulberries (*Morus nigra* L.). **Food Sci. Technol.**, v. 44, n. 8, p. 1793-1801, 2011.

PIROT, F.; BERARDESCA, E.; KALIA, N.; SINGH, M.; MAIBACH, I.; GUY, R. Stratum corneum thickness and apparent water diffusivity: facile and non-invasive quantitation in vivo. **Pharm. Res.**, v.15, n.3, p.492-494, 1998.

PRIOR, R. L.; CAO, G. H. *In vivo* total antioxidant capacity: Comparison of different analytical methods. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 27, n. 11- 12, p. 1173-1181, 1999.

PRIOR, R. L.; WU, X. L.; SCHAICH, K. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. **J. Agric. Food Chem.**, v. 53, n.10, p.4290-4302, 2005.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia farmacêutica**. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008.

RE, R.; PELLEGRINI, N.; PROTEGGENTE, A.; PANNALA, A.; YANG, M.; RICE-EVANS, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free Radic. Biol. Med.**, v.26, n.9-10, p.1231-1237, 1999.

REYNAUD, F.; TSAPIS, N.; DEYME, M.; VASCONCELOS, T.G.; GUEUTIN, C.; GUTERRES, S.S.; POHLMANN, A.R.; FATTALA, E. Spray-dried chitosan-metal microparticles for ciprofloxacin adsorption: kinetic and equilibrium studies. **Soft Matter**., v.7, n.16, p.7304- 7312, 2011.

ROBY, M.H.H.; SARHAN, M. A., SELIM, K.A.H., KHALEL, K.I. Evaluation of antioxidant activity, total phenols and phenolic compounds in thyme (*Thymus vulgaris* L.), sage (*Salvia officinalis* L.), and marjoram (*Origanum majorana* L.) extracts. **Ind. Crops. Prod.**, v.43, p.827- 831, 2013.

RODRIGUES, L.B.; AVALOS, A.; CHIAIA, N.; NADARAJAH, A. Effect of formulation and process parameters on chitosan microparticles prepared by an emulsion crosslinking technique. **AAPS Pharm. Sci. Tech.**, v.18, n.4, p.1084-1094, 2017.

ROSA M. F. F.; RODRIGUES, S.; SOUZA E.K.F. Sistema complexo bio inspirado – Modelagem matemática da pele humana via Bond Graph. **Est. Tecn. Eng.**, v.10, n.2, p.49-56, 2014.

ROSEN, M.R. **Delivery system handbook for personal care and cosmetic products**. New York: William Andrew Publishing, 2005.

ROSSANEZI, G. **Micropartículas biodegradáveis para liberação prolongada de Ceterolaco de trometamina obtidas por *Spray drying***. 2008, 68f. Dissertação de mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2008.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6. ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.

ROY, H.; NAYAK, B. S. Formulation and design of microparticles based drug delivery system of selective anti-retroviral drug by chitosan. **Sch. Acad. J. Pharm.**, v.6, n.1, p.34-39, 2017.

SAIJA, A.; TOMAINO, A.; LO CASCIO, R.; TROMBETTA, D.; PROTEGGENTE, A.; DE PASQUALE, A.; UCCELLA, N.; BONINA, F. Ferulic and caffeic acids as potential protective agents against photooxidative skin damage. **J. Sci. Food Agric.**, v.79, n.3, p.476-480, 1999.

SAIJA, A.; TOMAINO, A.; TROMBETTA, D.; UCCELLA, N.; BARBUZZI, T.; PAOLINO, D.; BONINA, F. *In vitro* and *in vivo* evaluation of caffeic and ferulic acids as topical photoprotective agents. **Int. J. Pharm.**, v.199, n.1, p. 39-47, 2000.

SALAS-REYES, M.; HERNÁNDEZ, J.; DOMÍNGUEZ, Z.; GONZÁLEZ, F.J.; ASTUDILLO, P.D.; NAVARRO, R.E.; MARTÍNEZ-BENAVIDEZ, E.; VELÁZQUEZ-CONTRERAS, C.; CRUZ-SÁNCHEZ, S. Electrochemical Oxidation of Caffeic and Ferulic Acid Derivatives in Aprotic Medium. **Braz. Chem. Soc.**, v. 22, n. 4, p.693-701, 2011.

SANFELICE, A. M; TRUITI, M. C. T. Produtos em filme – Inovação na tecnologia de cosméticos. *Acta Sci. Biol. Sci.*, v. 32, n. 1, p. 61-66, 2010.

SALEEM, M.; KIM, H.J.; JIN, C.; LEE, Y.S. Antioxidant caffeic acid derivatives from leaves of *Parthenocissus tricuspidata*. **Arch. Pharm. Res.**, v.27, n.3, p.300-304, 2004.

SANCHEZ-MORENO, C.; JIMENEZ-ESCRIG, A.; SAURA-CALIXTO, F. Study of low-density lipoprotein oxidizability indexes to measure the antioxidant activity of dietary polyphenols. **Nutr. Res.**, v.20, n.7, p.941-953, 2000.

SANCTIS, D.S. Emulsões aspectos técnicos e práticos para o desenvolvimento de formulações. **Rev. Racine**, p.51, 2000.

SANTOS, J.; SOARES, J.P.; DOCKAL, R.; CAMPANA-FILHO, S.P.; CAVALHEIRO, E.T.G. Caracterização de quitosanas comerciais de diferentes origens. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v.13, n.4, p.242-249, 2003.

SCHAFER, F. Q.; BUETTNER, G. R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. **Free Radic. Biol. Med.**, v.30, n.11, p.1191-1212, 2001.

SCHAFFAZICK, S.R.; GUTERRES, S.S.; FREITAS, L.L.; POHLMANN, A.R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos

nanoparticulados para administração de fármacos. **Quim. Nova**, v.26, n.5, 726-737, 2003.

SELOMULYA, C.; LIU, W.; WU, W.D.; CHEN, X.D. Uniform chitosan microparticles prepared by a novel spray - drying technique. **Int. J. Chem. Eng.**, p.1-7, 2011.

SETYAWAN, D.; SARI, R.; YUSUF, H.; PRIMA HARINASTITI, R. **Preparation and characterization of artesunate - nicotinamide cocrystal by solvent evaporation and slurry method**. 7. ed. Airlangga: Inovare Academic Sciences, 2014.

SILVA-JUNIOR, A.A. **Micropartículas biodegradáveis para liberação prolongada intraocular de fármacos**. Dissertação de Mestrado- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2005.

SILVA-JUNIOR, A.A. **Micropartículas de ácido poli-lático-co-glicólico obtidas por *Spray drying* para liberação prolongada intra-ocular de fármacos**. 2008, 179f. Tese de Doutorado- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2008.

SILVA, C.; RIBEIRO, A.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Administração oral de peptídeos e proteínas: II. Aplicação de métodos de microencapsulação. **Braz. J. Pharm. Sci.**, v.39, n.1, p.1-20, 2003.

SILVA, E.C.; SOARES, I.C. Tecnologia de emulsões. **Cosmet. Toiletries**, v.8, n.5, p.37-46, 1996.

SILVEIRA, G.P.; NOME, F.; GESSER, J.C.; SÁ, M.M.; TERENCE, H. Estratégias utilizadas no combate à resistência bacteriana. **Quim. Nova**, v. 29, n. 4, p. 844-855, 2006.

SINGH, R. S.; SAINI, G. K.; KENNEDY, J. F. Pullulan: microbial sources, production and applications. **Carbohydrate Polymers**, v.73, n.4, p.515-531, 2008.

SINHA, V.R.; SINGLA, A.K.; WADHAWAN, S.; KAUSHIK, R.; KUMRIA, R.; BANSAL, K.; DAHAWAN, S. Produção de micropartículas pelo método de *Spray Dryer*. **Int. J. Pharm.**, v.274, p.1-33, 2004.

SIQUEIRA, V.L. **Cuidados microbiológicos em cosméticos e produtos de higiene pessoal**. Disponível em: http://www.crq4.org.br/informativomat_394. Acesso em: 25 mar. 2018.

SMITH, E. W.; MALBACH, H. I.; SURBER, C. **Use of emulsions as topical drug delivery systems**. In: NIEDELLOU, F.; MARTI-MESTRES, G. *Pharmaceutical emulsions and suspensions*. New York: Marcel Dekker, 2000. p. 259-269.

SOARES, D. G.; ANDREAZZA, A. C.; SALVADOR, M. Avaliação de compostos com atividade antioxidante em células da levedura *Sacharomyces cerevisiae*. **Rev. Bras. Ciênc. Farm.**, v.1, n.1, p.95-100, 2005.

SOARES, S. E. Ácidos fenólicos como antioxidantes. **Rev. Nutr.**, v.15, n.1, p.71-81, 2002.

SONI, M. G.; CARABIN, I.G.; BURDOCK, G.A. Safety assessment of esters of hydroxybenzoic acid (parabens). **Food Chem. Toxicol.**, n.43, p.985-1015, 2005.

SPAGNOL, C.M. **Estudo da eficácia e citotoxicidade de filme e sistema emulsionado contendo ácido cafeico**. 148f. Dissertação de mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2014.

SPAGNOL, C.M.; ISAAC, V.L.B.; CORRÊA, M.A.; SALGADO, H.R.N. Validation of HPLC-UV assay of caffeic acid in emulsions. **J. Chromatogr. Sci.**, v.54, n.3, p.305-311, 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.

SPAGNOL, C.M., ISAAC, V.L.B., CORRÊA, M.A., SALGADO, H.R.N., 2017. Patente: **Processo de preparo de filmes poliméricos secos, formulação de filmes poliméricos secos obtida e seu uso**. INPI – Instituto Nacional da Propriedade Industrial. BR1020150173342 (b).

SPAGNOL, C.M., ZAERA, A.M., ISAAC, V.L.B., CORRÊA, M.A., SALGADO, H.R.N. Release and permeation profiles of spray-dried chitosan microparticles containing caffeic acid. **Saudi Pharm. J.**, v.26, p.410-415, 2018.

STEINBERG, D. C. **Preservatives for Cosmetics**. 2. ed. Carol Stream: Allured Publishing Corp, 2006.

STROHAL R., PAUCZ, L.; FRIEDL, J.; PEHAMBERGER, H.; STINGL, G. The T-cell receptor repertoire of lymphocytes infiltrating cutaneous melanoma is predominated by V[alpha] specificities present in Tcells of normal skin. **Abstracts from the Second Tricontinental Meeting of JSID, SID and ESDR**. v.6, n.1, 1993.

SWAMINATHAN, S.; PASTERO, L.; SERPE, L.; TROTTA, F.; VAVIA, P.; AQUILANO, D.; TROTTA, M.; ZARA, G.; CAVALLI, R. Cyclodextrin-based nanosponges encapsulating camptothecin: physicochemical characterization, stability and cytotoxicity. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v.74, n.2, p.193-201, 2010.

TAINER, J.A.; GETZOFF, E.D.; RICHARDSON, J.S.; RICHARDSON, D.C. Structure and mechanism of copper, zinc superoxide- dismutase. **Nature**, v. 306, n. 5940, p. 284-287, 1983.

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 Multidisciplinas da Saúde**, p.61-74, 2011.

TERAO, J.; KARASAWA, H.; ARAI, H.; NAGAO, A.; SUZUKI, T.; TAKAWA, K. Peroxyl radical scavenging activity of caffeic acid and its related phenolic compounds in solution. **Biosci. Biotechnol. Biochem.**, v.57, 1204-1205, 1993.

TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L. **Microbiologia**. Artmed, Porto Alegre, 2017.

TRAN, T.N.; SCHULMAN, J.; FISHER, D. E. UV and pigmentation: molecular mechanisms and social controversies. **Pigm. Cell Melanoma R.**, v. 21, n. 5, p. 509-516, 2008.

TSAI, Y.L.; CHIOU, S.Y.; CHAN, K.C.; SUNG, J.M.; LIN, S.D. Caffeic acid derivatives, total phenols, antioxidant and antimutagenic activities of *Echinacea purpurea* flower extracts. **LWT - Food Science Technol.**, v.46, p. 169-176, 2012.

TUBARO, F.; GHISELLI, A.; RAPUZZI, P.; MAIORINO, M.; URSINI, F. Analysis of plasma antioxidant capacity by competition kinetics. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 24, n. 7/8, p. 1228-1234, 1998.

UCHEGBU, I.F.; SCHÄTZLEIN, A.G. **Polymers in Drug Delivery**. 1. ed. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2006.

UJVARI, E. C. **A história da humanidade contada pelos vírus**. 4. ed. São Paulo: Contexto, 2015.

VALDIVIA, A.; PÉREZ-ALVAREZ, S.; AROCA-AGUILAR, J.D.; IKUTA, I.; JORDÁN, J. Superoxide dismutases: a physiopharmacological update. **J. Physiol. Biochem.**, v. 65, n. 2, p. 195-208, 2009.

VALKO, M.; LEIBFRITZ, D.; MONCOL, J.; CRONIN, M. T.; MAZUR, M.; TELSER, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **Int. J. Biochem. Cell Biol.**, v.39, n.1, p.44-84, 2007.

VAN ROSSUM, M.M.; MOMMERS, J.M.; VAN HOOIJDONK, C.A.E.M.; VAN ERP, P.E.J.; VAN DE KERKHOF, P.C.M. The response of distant uninvolved psoriatic skin to standardised injury is not different from that in normal skin. **J. Dermatol. Sci.**, v.16, n.1, p. 85, 1998.

VASCONCELLOS, F.C.; GOULART, G.A.S.; BEPPU, M.M. Production and characterization of chitosan microparticles containing papain for controlled release applications. **Powder Technol.**, v.205, p.65-70, 2011.

VEHRING, R.; FOSS, W. R.; LECHUGA-BALLESTEROS, D. Particle formation in spray drying. **J. Aerosol Sci.**, v.38, n.7, p. 728-746, 2007.

VENTURA, C.A.; TOMMASINI, S.; CRUPI, E.; GIANNONE, I.; CARDILE, V.; MUSUMECI, T.; PUGLISI, G. Chitosan microspheres for intrapulmonary administration of moxifloxacin: Interaction with biomembrane models and *in vitro* permeation studies. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v.68, n.2, p.235-244, 2008.

VIERA, G.H.; MOURÃO, J.A.; ANGELO, A.M.; COSTA, R.A.; VIEIRA, R.H. Antibacterial effect (*in vitro*) of *Moringa oleifera* and *Annona muricata* against Gram positive and Gram negative bacteria. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.**, v.52, n.3, p.129- 132, 2010.

VILLASMIL-SANCHES, S.; RABASCO, A.M.; GONZALES-RODRIGUES, M.L. Thermal and ³¹P-NMR studies to elucidate sumatriptan succinate entrapment behavior in phosphatidylcholine/cholesterol liposomes. Comparative ³¹P-NMR analysis on negatively and positively-charged liposomes. **Colloids Surf. B Biointerfaces**, v.1, n.105, p.14-23, 2013.

VINSON, J. A.; TEUFEL, K.; WU, N. Red wine, dealcoholized red wine, and especially grape juice, inhibit atherosclerosis in a hamster model. **Atherosclerosis**, v.156, p.67–72, 2001.

WANG, S. Q.; BALAGULA, Y.; OSTERWALDER, U. Photoprotection: A review of the current and future technologies. **Dermatol. Ther.**, v.23, p. 31-47, 2010.

WANG, F.; YANG, J. A comparative study of caffeic acid and a novel caffeic acid conjugate SMND-309 on antioxidant properties in vitro. **LWT - Food Sci. Technol.**, v.46, p. 239-244, 2012.

WEN, A.M.; DELAQUIS, P.; STANICH, K.; TOIVONEN, P. Antilisterial activity of selected phenolic acids. **Food Microbiol.**, v.20, p. 305-11, 2003.

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.

WHITEMAN, M.; CHEUNG, N.S.; ZHU, Y.Z.; CHU, S.H.; SIAU, J.L.; WONG, B.S.; ARMSTRONG, J.S.; MOORE, P.K. Hydrogen sulphide: a novel inhibitor of hypochlorous acid-mediated oxidative damage in the brain? **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 326, n. 4, p. 794-798, 2005.

WILKINSON, J. B.; MOORE, R. J. **Cosmetología de Harry**. Madri: Ediciones Díaz Santos, 1990.

WILLIAMS, D.F.; SCHMITT, W.H. **Cosmetics and toiletries industry**. 2. ed. London: Blackie Academic & Professional, 1992.

WORLDWIDE CHEMICAL INFORMATION, TRADING & ADVERTISING.

Caffeic Acid. Disponível em:

<http://www.chemicaland21.com/lifescience/phar/CAFFEIC%20ACID.htm>.

Acesso em: 25 mar. 2018.

WRIGHT, G.D. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Chem. Commun.**, v. 47, p. 4055-4061, 2011.

YANG, Y.; CHUNG, T.; BAI, X. L.; CHAN, W. K. Effect of preparation conditions on morphology and release profiles of biodegradable polymeric microspheres containing protein fabricated by double-emulsion method. **Chem. Eng. Sci.**, v. 55, p. 2223-2236, 2000.

YAAR, M.; GILCHREST, B. A. Photo ageing: Mechanism, prevention and therapy. **Br. J. Dermatol.**, v.157, p.874–877, 2007.

YAMADA, Y.; YASUI, H.; SAKURAI, H. Suppressive effect of caffeic acid and its derivatives on the generation of UVA-induced reactive oxygen species in the skin of hairless mice and pharmacokinetic analysis on organ distribution of caffeic acid in ddY mice. **Photochem. Photobiol.**, v.82, p.1668-1676, 2006.

YU, Y.; WANG, Q.; YUAN, J.; FAN, X.; WANG, P.; LI, CUI. Hydrophobic modification of cotton fabric with octadecylamine via laccase/TEMPO mediated grafting. **Carbohydr Polym.**, v.137, p. 549- 555, 2016.

ZANETTI-RAMOS, B.G. Quebrando paradigmas com a nanotecnologia. **Cosmetics & Toiletries**, v. 27, p.50, 2015.

ZHAVEH, S.; MOHSENIFAR, A.; BEIKI, M.; KHALILI, S. T.; ABDOLLAHI, A.; RAHMANI-CHERATI, T.; TABATABAEI, M. Encapsulation of Cuminum cuminum essential oils in chitosan-caffeic acid nanogel with enhanced antimicrobial activity against *Aspergillus flavus*. *Ind. Crops and Prod.*, v.69, p. 251- 256, 2015.

ZGLICZYŃSKI, J.M.; STELMASZYŃSKA, T.; DOMAŃSKI, J.; OSTROWSKI, W. Chloramines as intermediates of oxidation reaction of amino acids by myeloperoxidase. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 235, n. 3, p. 419-&, 1971.