

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Influência da encapsulação e associação de derivados da avobenzona
na performance de filtros solares**

Ana Júlia Pasuch Gluzezak

Ribeirão Preto
2021

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

ANA JÚLIA PASUCH GLUZEZAK

**Influência da encapsulação e associação de derivados da avobenzona
na performance de filtros solares**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, área de concentração Medicamentos e Cosméticos, para obtenção do Título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Lorena Rigo Gaspar Cordeiro

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas no dia 04/05/2021. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP

Ribeirão Preto
2021

RESUMO

Gluzezak, A.J.P. Influência da encapsulação e associação de derivados da avobenzona na performance de filtros solares. 2021. 110 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

A radiação solar pode causar vários danos à pele e o uso regular de fotoprotetores é uma das principais medidas de proteção, porém associações de filtros solares fotoestáveis podem levar à formação de fotoprodutos, como Espécies Reativas de Oxigênio (ERO). Com isso, a incorporação de antioxidantes, como o resveratrol (RESV), em fotoprotetores para potencializar e complementar a ação dos filtros solares é uma estratégia interessante visando minimizar os danos provocados pela exposição à radiação UV; entretanto, novas associações devem ter a sua estabilidade, segurança e eficácia garantidas. Dentre os filtros solares mais utilizados tem-se a avobenzona (AVO), que se tornou uma grande candidata à modificação estrutural, na tentativa de se obter derivados mais estáveis, e sua hibridação molecular com outros filtros solares e antioxidantes pode levar a compostos mais seguros e eficazes. Já é conhecido que formulações fotoprotetoras contendo Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (CLN) como sistema de liberação para substâncias lipofílicas, fotoestáveis e antioxidantes apresentam vantagens, como aumento da solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade de ativos. Sendo assim, este trabalho avaliou a influência de dois derivados da AVO, sendo um híbrido com a molécula de resveratrol (M1) e outro com a molécula de metoxicinamato de etilexila (MTX) (M2), na fotoestabilidade e fototoxicidade de uma associação dos filtros solares, AVO+MTX, considerada fotoestável, e avaliou ainda a influência da encapsulação desses compostos na fotoestabilidade, segurança e eficácia desses filtros solares. Os compostos M1, M2, AVO, MTX e RESV, isoladamente e em associação, foram submetidos à avaliação da absorção no UV, fotoestabilidade, fotoreatividade, fototoxicidade em cultura de fibroblastos e atividade antioxidante por captura do radical livre DPPH e proteção contra a formação de ERO induzidas por UVA em cultura de queratinócitos, através da sonda DCFH2-DA. O derivado M2 foi selecionado para ser veiculado no CLN e dar continuidade aos estudos, ou seja, avaliação da fotoestabilidade, fototoxicidade e proteção contra a formação de ERO induzidos por UVA em modelo de monocamadas de queratinócitos e em pele humana reconstituída. Dentre os resultados obtidos, foi verificado que o composto M1 apresentou maior absorção na região do UVB, fotoestabilidade frente a radiação UV e não apresentou potencial fototóxico e fotorreativo, além de atuar como fotoestabilizador da associação de AVO+MTX, aumentando a absorção na região do UVB e reduzindo sua fototoxicidade. Já o composto M2 apresentou maior absorção na faixa do UVA, menor fotoestabilidade, não apresentou potencial fototóxico, porém foi considerado fotorreativo. O composto M2 apresentou maior atividade antioxidante do que M1, tanto no ensaio por captura do radical livre DPPH quanto no ensaio de produção de ERO por UVA em cultura celular. Quando associado a AVO+MTX foi capaz de reduzir a fototoxicidade e aumentar a absorção da associação em ambas faixas do espectro. Foram desenvolvidos CLN com o derivado M2, devido à sua menor fotoestabilidade e sua maior atividade antioxidante, visando aumentar sua solubilidade, fotoestabilidade e, conseqüentemente, sua ação antioxidante contra as ERO induzidas pela radiação solar. Os resultados de segurança e eficácia obtidos mostraram que o CLN promoveu melhora da fotoestabilidade do M2 e da associação com os filtros solares. Além disso, o CLN+M2 não apresentou potencial cito ou fototóxico e protegeu contra a formação de ERO induzidas pela radiação UVA, tanto no modelo de monocamadas quanto no modelo de pele humana reconstituída, sendo que em ambos os ensaios CLN+M2 apresentou atividade antioxidante maior que o M2 livre. Sendo assim, o derivado M1 e o CLN+M2 podem ser adicionados às formulações fotoprotetoras e antienvhecimento visando maior absorção na região do UVA e UVB, melhora da fotoestabilidade dos filtros, proteção contra o estresse oxidativo e os efeitos crônicos da radiação UV, com melhora da eficácia na proteção solar.

Palavras-chave: fotoestabilidade, fototoxicidade, avobenzona, antioxidantes, carreadores lipídicos nanoestruturados, pele humana reconstituída.

ABSTRACT

Gluzezak, A.J.P. **Influência da encapsulação e associação de derivados da avobenzona na performance de filtros solares.** 2021. 110 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

Solar radiation can cause several damages to the skin and the regular use of sunscreens is one of the main protection measures, however photounstable combinations can lead to the formation of photoproducts, such as Reactive Oxygen Species (ROS). Thus, the incorporation of antioxidants, such as resveratrol (RESV), in sunscreens to enhance and supplement the action of UV filters is an interesting strategy for reducing the damage induced by UV radiation exposure; however, new combinations must have their stability, safety and efficacy guaranteed. Among the most used sunscreens, avobenzone (AVO) stands out, which has become a great candidate for structural modification, in an attempt to obtain more stable derivatives, and its molecular hybridization with other sunscreens and antioxidants can lead to safer and effective compounds. It is already known that photoprotective formulations containing Nanostructured Lipid Carriers (NLC) as a delivery system for lipophilic, photounstable and antioxidant substances have advantages, such as increased stability and bioavailability of compounds. Therefore, this research aimed to evaluate the influence of two AVO derivatives, one hybrid with the resveratrol molecule (M1) and the other with the ethylhexyl methoxycinnamate molecule (MTX) (M2), on the photostability and phototoxicity of a photounstable UV filters combination, AVO+MTX, and to evaluate the influence of the encapsulation of these compounds on the photostability, safety and efficacy of these UV filters. Compounds M1, M2, AVO, MTX and RESV, alone and in combination, were submitted to evaluation of UV absorption, photostability, photoreactivity, phototoxicity in 3T3 fibroblast culture and antioxidant activity by DPPH free radical capture and protection against UVA induced ROS production in keratinocyte culture, through the probe DCFH₂-DA. The M2 derivative was selected to be encapsulated in the NLC and to continue the studies, that is, evaluation of the photostability, phototoxicity and protection against the formation of ROS induced by UVA in a model of keratinocyte monolayers and in reconstituted human skin. Among the results obtained, it was found that the M1 compound showed better absorption in the UVB region, photostability against UV radiation and did not present phototoxic and photoreactive potential. In addition, it presented a photostabilizing effect in AVO + MTX combination, increasing absorption in the UVB region and reducing its phototoxicity. Compound M2, on the other hand, showed greater absorption in the UVA range, less photostability, did not present phototoxic potential, however it was considered photoreactive. Compound M2 showed higher antioxidant activity than M1, both in the DPPH free radical capture assay and in the ERO production induced by UVA in cell culture assay, since when used in the concentrations of 500 and 1000 µg/mL, it presented protective potential statistically equivalent to quercetin and different from non-irradiated control. When combined with AVO + MTX it was able to reduce phototoxicity and to increase the absorption of the combination in both UVA and UVB regions. NLC with the M2 derivative were developed, due to their lower photostability and their higher antioxidant activity, aiming to increase their solubility, photostability and, consequently, their antioxidant potential against UV induced ROS production. The safety and efficacy results showed that the NLC improved M2 UV filters combination photostability. In addition, NLC containing M2 did not present cyto or phototoxic potential and protected against the UVA-induced ROS production, both in the monolayer model and in the reconstituted human skin model. Therefore, the M1 derivative and CLN+M2 can be added to photoprotective and anti-aging formulations aiming at greater absorption in the UVA and UVB region, improving the photostability of UV filters, protection against oxidative stress and the chronic effects of UV radiation, with improvement of effectiveness in sun protection.

Keywords: photostability, phototoxicity, avobenzone, antioxidants, nanostructured lipid carriers, reconstituted human skin.

1. INTRODUÇÃO

O sol consiste em energia fundamental para a sobrevivência humana e demais seres vivos, porém a exposição excessiva à radiação solar pode provocar diversos danos, como queimaduras, envelhecimento precoce e até câncer de pele (RENNÓ et al., 2014). De acordo com Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 47/2006, filtros solares são substâncias que, quando adicionadas aos produtos para formulações cosméticas, tem a finalidade de filtrar certos raios ultravioletas visando proteger a pele de certos efeitos danosos causados por estes raios (BRASIL, ANVISA, 2006).

O Brasil é um país que recebe alta incidência de radiação UV praticamente o ano todo, o que ressalta a importância do uso de fotoprotetores, além de vestimentas, acessórios adequados e exposição segura ao sol (BALOGH et al., 2011). A Sociedade Brasileira de Dermatologia divulgou o Consenso Brasileiro de Fotoproteção em 2012 (SCHALKA; STEINER, 2012), documento oficial focado na população brasileira, uma vez que nosso país é considerado o de maior extensão territorial com grande incidência de radiação solar, além da alta miscigenação da população. Além disso, dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) do ano de 2020, estimam mais de 108 mil casos de câncer de pele a cada ano, o que significa que uma em cada quatro novas ocorrências de câncer no Brasil, é de pele (SBD, 2020).

Deve-se salientar que a proteção atingida por um fotoprotetor depende da quantidade do produto aplicada sobre pele, do período de aplicação e de reaplicação, da intensidade das atividades a que o indivíduo pratica, que pode levar a produção excessiva de suor ou exposição à água, que culminarão na remoção do filtro solar aplicado (MILESSI, 2002). Segundo comentam Osterwalder e Herzog (2009) em seu artigo de revisão sobre o assunto: "O melhor fotoprotetor pode só oferecer proteção insuficiente se não aplicado uniformemente, em quantidade insuficiente ou se simplesmente não for aplicado". (SCHALKA, 2011).

Dentre os filtros solares mais utilizados destacam-se a avobenzona (AVO), que oferece proteção UVA, abrangendo o comprimento de onda de 310 – 400 nm (BALOGH et al., 2011), porém sofre significativa degradação perante a exposição à luz, tornando necessária a fotoestabilização da formulação, através da associação a outros filtros solares, como o octocrileno (GASPAR; MAIA CAMPOS, 2006; LHIAUBET-VALLET et al., 2010; SHAATH, 2010) e metoxicinamato de etilexila (MTX), associação com antioxidantes, como ubiquinona (AFONSO et al., 2014) e *trans* resveratrol (FREITAS et al., 2013), incorporação em micropartículas lipídicas (SCALIA, MEZZENA, 2009), dentre outras.

Quando a molécula da AVO recebe fótons provenientes da radiação UV, ocorre isomerização ceto-enólica; quando o equilíbrio ceto-enólico é deslocado em favor da forma cetônica, ocorre uma perda de sua absorção na região de 357 nm (forma enólica) para 260-280

nm (forma ceto) (SCHWACK; RUDOLPH, 1995; LHIAUBET-VALLET et al., 2010; KOCKLER et al., 2012; SHAATH, 2010). Formulações fotoprotetoras que contêm AVO, juntamente com MTX, possuem um desafio ao serem estabilizadas, uma vez que o MTX, ao suprimir o estado excitado da AVO após a radiação, leva a formação de espécies reativas que promovem fotocicloadição. Devido a isso, recomenda-se que o fotoprotetor seja reaplicado com certa frequência, mantendo o filme homogêneo dos filtros solares sobre a pele, e garantindo que a proteção contra a radiação solar se mantenha eficaz (LHIAUBET-VALLET et al., 2010).

Considerando sua grande importância como filtro solar, a AVO tornou-se excelente candidata à modificação estrutural, na tentativa de se obter derivados mais estáveis e compatíveis com os demais componentes da formulação (REIS et al, 2014). Com isso, existem muitas pesquisas voltadas para a descoberta de novos filtros solares e matérias-primas capazes de aumentar a fotoestabilidade dos filtros, principalmente da AVO, além de neutralizarem os radicais livres formados durante sua fotofragmentação (CHAUDHURI et al., 2017).

Sendo assim, é muito interessante a associação dos filtros solares com substâncias antioxidantes para proteção de moléculas e células, através do impedimento da oxidação celular (RIBEIRO, ANDRADE, GRIGNOLI, 2015), potencialização da ação do filtro solar e aumento da faixa de proteção contra a radiação UV (FREITAS et al., 2015; FREITAS, GASPAR, 2016). Um exemplo é o polifenol estilbênico, denominado resveratrol (RESV), que possui ação antioxidante, podendo agir tanto aumentando a atividade de várias enzimas antioxidantes como também neutralizando radicais livres (LASTRA; VILLEGAS, 2007; KURSVIETIEME et al., 2016). Além disso, alguns análogos do RESV também têm sido alvo de análises que buscam comprovar a atividade fotoprotetora desse composto (POLONINI, et al., 2013; PIMENTEL et al., 2017), devido a capacidade de absorver os raios UV de alta energia e convertê-los em moléculas menos energéticas. Assim, o desenvolvimento de filtros solares associados à capacidade antioxidante é uma estratégia interessante na busca de novos fotoprotetores, pois podem minimizar os efeitos cutâneos resultantes da exposição à radiação UV e, simultaneamente, reduzem os danos decorrentes da formação de radicais livres (REIS et al., 2014).

Além disso, já é conhecido que formulações contendo nanopartículas como veículo de liberação para substâncias antioxidantes apresentam vantagens tais como, aumento da estabilidade físico-química dos ativos, da biodisponibilidade e permeabilidade de ativos lipofílicos, liberação prolongada e, ainda, redução de sua toxicidade e efeitos adversos (SOUTO; LOPES, 2011; BELOQUIET et al., 2016; GESZKE-MORITZ E MORITZ, 2016). Dentre as nanopartículas lipídicas, tem-se os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN), que

são desenvolvidos com base na nanoestruturação controlada da matriz da partícula, fornecendo vantagens no que se refere à capacidade de carreamento e termoestabilidade (inclusão de ativos e estabilidade física da suspensão) (RADTKE E MULLER, 2001). Para se obter esses nanocarreadores, faz-se uma mistura de lipídios sólidos e lipídios líquidos utilizando diferentes proporções, com o propósito de produzir partículas onde o óleo é incorporado no núcleo de um lipídio sólido, levando a uma capacidade de carreamento mais elevada e liberação controlada do composto ativo (VARSHOSAZ et al. 2010).

Devido à fotoinstabilidade, sensibilidade ao pH do meio e hidrofobicidade do RESV, assim como da associação dos filtros AVO e MTX, o potencial biológico desses compostos é limitado (SPACH, 2017). Por isso, sistemas particulados que encapsulam e protegem o ativo são de grande interesse. Desta forma, a encapsulação dos compostos derivados da AVO em nanopartículas, em associação com filtros solares, pode ser considerado um sistema promissor para uma formulação para via tópica, uma vez que são capazes de evitar a fotodegradação e aumentar a estabilidade dos filtros solares (JENNING et al, 2000; MÜLLER, RADTKE, WISSING, 2002; UCHECHI et al., 2014; HAMISHEHKAR et al., 2015).

Sendo assim, este estudo apresenta grande relevância por se tratar de uma nova estratégia do uso dos filtros solares e das substâncias antioxidantes, propondo avaliar a influência de dois derivados da AVO, sendo um híbrido com a molécula de RESV (M1) e outro com a molécula de MTX (M2) na fotoestabilidade e fototoxicidade de uma associação dos filtros solares, AVO e MTX, considerada fotoinstável. Além disso, propôs encapsular o derivado que se apresentar como fotoinstável e com maior atividade antioxidante, em um Carreador Lipídico Nanoestruturado (CLN), visando melhorar sua fotoestabilidade e sua solubilidade em água. Por fim, avaliou a influência da encapsulação na fotoestabilidade e fototoxicidade desses filtros solares.

7. CONCLUSÃO

O composto M1 se mostrou uma boa alternativa para associação com filtros solares, uma vez que apresentou maior absorção na região do UVB, fotoestabilidade frente à radiação UV tanto em solução quanto em formulação, não apresentou potencial fototóxico e fotorreatividade. Apresentou atividade antioxidante no ensaio de captura do radical livre DPPH (IC₅₀: 28,5 µg/mL) e protegeu contra a formação de ERO induzidas por UVA em cultura celular, quando utilizado a 125, 250 e 500 µg/mL. Além disso, promoveu aumento considerável da absorção no UVB da associação fotoinstável dos filtros AVO + MTX, reduzindo os valores de fotodegradação e a fototoxicidade da mesma.

O composto M2 apresentou maior absorção na faixa do UVA, fotoinstabilidade frente à radiação UV, não apresentou potencial fototóxico, mas foi considerado fotorreativo. Com relação à atividade antioxidante, apresentou maior atividade que M1, tanto no ensaio analítico por captura do radical livre DPPH (menor valor de IC₅₀: 9,78 µg/mL), quanto pela proteção contra a formação de ERO induzidas por UVA em cultura celular, uma vez que quando utilizado nas concentrações de 500 e 1000 µg/mL, apresentou potencial protetor estatisticamente igual à quercetina e diferente do controle não irradiado. Quando adicionado a uma formulação contendo associação de AVO + MTX, o M2 foi capaz de reduzir o potencial fototóxico e a fotoinstabilidade da mesma.

Assim, o derivado M2 foi o escolhido para veiculação no CLN, pelas características de fotoinstabilidade e maior atividade antioxidante. As soluções e as formulações de CLN + M2 foram considerados fotoestáveis, inclusive quando associados à associação de filtros solares fotoinstável, AVO + MTX. Além disso, os CLN contendo M2 não apresentaram potencial cito ou fototóxico e protegeram contra a formação de ERO induzidas pela radiação UVA, tanto no modelo de monocamadas quanto no modelo de pele humana reconstituída, sendo que em ambos os ensaios, CLN + M2 apresentou atividade antioxidante maior que o M2 livre.

Sendo assim, o derivado M1 e o CLN+M2 podem ser adicionados às formulações fotoprotetoras e antienvhecimento visando maior absorção na região do UVA e UVB, melhora da fotoestabilidade dos filtros, proteção contra o estresse oxidativo e os efeitos crônicos da radiação UV, com melhora da eficácia na proteção solar.

8. REFERÊNCIAS

- ABDEL-SALAM, F.S.; AMMAR, H.O.; ELKHESHEN, S.A.; MAHMOUD, A.A. **Anti-inflammatory sunscreen nanostructured lipid carrier formulations.** *J. Drug Delivery Sci. Technol.*, 37, pp. 13-19. 2017.
- ACQUAVIVA, R., RUSSO, A., CAMPISI, A., SORRENTI, V., DI GIACOMO, C., BARCELLONA, M. L., et al. **Antioxidant activity and protective effect on DNA cleavage of resveratrol.** *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(1), 137–141. 2002.
- AFAQ, F.; ZAID, M.A.; KHAN, N.; DREHER, M.; MUKHTAR, H. **Protective effect of pomegranate-derived products on UVB-mediated damage in human reconstituted skin.** *Experimental Dermatology*, v.18, p. 553-561, June 2009.
- AFAQ, F. **Natural agents: cellular and molecular mechanisms of photoprotection.** *Arch Biochem Biophys.*, v.508, p.144-151, 2011.
- AFONSO, S.; HORITA, K.; SOUSA E SILVA, J. P.; ALMEIDA, I. F.; AMARAL, M. H.; LOBÃO, P. A.; COSTA, P. C.; MIRANDA, M. S.; ESTEVES DA SILVA, J. C. G.; SOUSA LOBO, J. M. **Photodegradation of avobenzone: stabilization effects of antioxidants,** *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 140, p. 36-40, 2014.
- ALAM, M.N.; BRISTI, N.J.; RAFIQUZZAMAN, M. **Review on in vivo and in vitro methods evaluation of antioxidant activity.** *Saudi Pharm J.*, v.2, p.143-52, 2013.
- ALVES, G.A.D.; SOUZA, R.O.; ROGEZ, H.; MASAKI, H.; FONSECA, M.J. **Cecropia obtusa, an Amazonian ethanolic extract, exhibits photochemoprotective effect in vitro and balances the redox cellular state in response to UV radiation.** *Industrial Crops and Products*, v. 94, p. 893-902, 2016.
- AMARO-ORTIZ, A.; YAN, B.; D’ORAZIO, J. **Ultraviolet radiation, aging and the skin: prevention of damage by topical cAMP manipulation,** *Molecules*, v.19, p.6202-19, 2014.
- ANANTACHAISILP, S. et al. **Chemical and structural investigation of lipid nanoparticles: drug-lipid interaction and molecular distribution.** *Nanotechnology*, v. 21, n. 12, Mar 2010.
- ANDRADE, L.M. **Obtenção de carreadores lipídicos nanoestruturados contendo clobetasol e tacrolimus e avaliação da permeação cutânea.** Universidade Federal de Goiás-Goiânia. 2014.
- ARANDA, A.; SEQUEDO, L.; TOLOSA, L.; QUINTAS, G.; BURELLO, E.; CASTELL, J.V.; GOMBAU, L. **Dichloro-dihydro-fluorescein diacetate (DCFH-DA) assay: A quantitative method for oxidative stress assessment of nanoparticle-treated cells.** *Toxicology in Vitro*. Volume 27, Issue 2, March 2013, Pages 954-963. 2013.
- AVENEL-AUDRAN, M., DUTARTRE, H., GOOSSENS, A., et al. **Octocrylene, an Emerging Photoallergen.** *Arch Dermatol.* 2010;146(7):753–757. doi:10.1001/archdermatol.2010.
- BALOGH T.S., VELASCO M.V.R., PEDRIALI C.A., KANEKO T.M., BABY A.R. **Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção.** *Na Bras Dermatol.* 86(4):732-42. 2011.
- BARBOSA, K.B.F.; COSTA, N.M.B.; ALFENAS, R.C.G.; DE PAULA, S.O.; MINIM, V.P.R.; BRESSAN, J. **Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios.** *Rev Nutr.*,v. 23, p.629-643, 2010.
- BARREIROS, A.L.B.S.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P. **Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo.** *Quím Nova*, v.29, p.113-123, 2006.
- BAUR, J., SINCLAIR, D. **Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence.** *Nat Rev Drug Discov* 5, 493–506 (2006). <https://doi.org/10.1038/nrd2060>. 2006.

- BAXTER, R.A.M.D. **Anti-aging properties os resveratrol: review and report of a potente new antioxidant skin care formulation.** *Journal of Cosmetic Dermatology*. November 4, 2007.
- BELOQUI, A. et al. **Nanostructured lipid carriers: Promising drug delivery systems for future clinics.** *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, v.12, n. 1, p. 143 -161, 2016.
- BERSET, G.; GONZENBACH, H.; CHRIST, R.; MARTIN, R.; DEFLANDRE, A.; MASCOTTO, R.E.; JOLLEY, J.D.; LOWELL, W.; PELZER, R.; STIEHM, T. **Proposed protocol for determination of photostability Part I: cosmetic UV filters.** *International Journal of Cosmetic Science*, v. 18, p. 167–177, 1996.
- BONDA, C.; LOTT, D. **Sunscreen Photostability.** In: S.Q. Wang; H.W. Lim (Ed.). *Principles and Practice of Photoprotection*. Adis. Springer International Publishing Switzerland. Part II, p.247-73, 2016.
- BOSE, S., DU, Y., TAKHISTOV, P., MICHNIAK-KOHN, B. **Formulation optimization and topical delivery of quercetin from solid lipid based nanosystems.** *Int. J. Pharm.* 441 (1), 56–66, 2013.
- BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução de Diretoria Colegiada Nº 47, de 16 de março de 2006.** (D.O.U. 20/03/2006). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/legis/index.htm>. Acesso em 18 de julho de 2019.
- BRASIL. Atos do Poder Legislativo. **Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008.** Estabelece procedimentos para o uso científico de animais. *Diário Oficial da União*, Brasília, 9 out. de 2008.
- BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **Resolução normativa nº 18, 24 de setembro de 2014.** Reconhece métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil. *Diário Oficial da União*, Brasília, 25 set. de 2014.
- BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **Resolução normativa nº 31, 18 de agosto de 2016.** Reconhece métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil. *Diário Oficial da União*, Brasília, 19 ago. de 2016b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003.** Determina a publicação do “Guia para validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos” anexo. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2 jun. 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução - RDC nº 30, de 1 de junho de 2012.** Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre Protetores Solares em Cosméticos nos termos desta Resolução. *Diário Oficial da União*, Brasília, 4 de junho de 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução – RDC nº 69, de 23 de março de 2016.** Dispõe sobre o "Regulamento técnico mercosul sobre lista de filtros ultravioletas permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes". *Diário Oficial da União*, Brasília, 24 de março de 2016.
- CAMPOS, P. M. B. G. M.; MERCÚRIO, D. G. **Farmacologia e a pele.** *Revista Brasileira de Medicina*, v. 66, n. supl. 4, 2009.
- CARLOTTI, M. E.; SAPINO, S.; VIONE, D.; MINERO, C.; TROTTA, M.; GALLARATE, M. **Photostability of octyl-p-methoxy cinnamate in o/w emulsions and in SLNs vehicled in the emulsions.** *Journal of Dispersion Science and Technology* 28, 1034–1043, 2007.

- CARLOTTI, M. E.; SAPINO, S.; VIONE, D.; PELIZZETTI, E.; UGAZIO, E.; MOREL, S. **Study on the photostability of octyl-p-methoxy cinnamate in SLN.** Journal of Dispersion Science and Technology 26, 809–816, 2005.
- CERESOLE, R., HAN, Y. K., SIMIONATO, L. D., SEGALL, A. I. **Stability Indicating Hplc Method For The Determination Of Benzophenone-3 And Avobenzene In Cosmetic Formulations.** Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 36:1–13, 2013.
- CERIDONO, M., TELLNER, P., BAUER, D., et al. **The 3T3 neutral red uptake phototoxicity test: Practical experience and implications for phototoxicity testing - The report of an ECVAM-EFPIA workshop.** Regul Toxicol Pharmacol., v.63, p.480-8, 2012.
- CHAUDHURI, R.K.; LASCU, Z.; PUC CETTI, G.; DESHPANDE, A.A.; PAKNIKAR, S.K. **Design of a photostabilizer having built-in antioxidant functionality and its utility in obtaining broad-spectrum sunscreen formulations.** Photochem Photobiol.,v.82, n.3, p.823-828, 2006.
- CHAUDHURI, R.K.; OLLENGO, M.A.; SINGH, P.; MARTINCIGH. **3-(3,4,5-Trimethoxybenzylidene)-2,4-pentanedione: Design of a novel photostabilizer with in vivo SPF boosting properties and its use in developing broad-spectrum sunscreen formulations.** International Journal of Cosmetic Science, v. 39, p. 25-35, 2017.
- CHEN, L.; HU, J.Y.; WANG, S.Q. **The role of antioxidants in photoprotection: a critical review.** J Am Acad Dermatol., v.67, p.1013-24, 2012.
- CHEN, Z.; BERTIN, R.; FROLDI, G. **EC₅₀ estimation of antioxidant activity in DPPH assay using several statistical programs.** Food Chemistry. Volume 138, Issue 1, 1 May 2013, Pages 414-420. 2013.
- CHEN-YU, G., CHUN-FEN, Y., QI-LU, L., QI, T., YAN-WEI, X., WEI-NA, L., GUANG-XI, Z. **Development of a Quercetin-loaded nanostructured lipid carrier formulation for topical delivery.** Int. J. Pharm. 430 (1), 292–298, 2012.
- CHUONG, C.M.; NICKOLOFF, B.J.; ELIAS, P.M., et al. **What is the “true” function of skin?** Experimental Dermatology, v. 11, p. 159-187, 2002.
- CONSENSO BRASILEIRO DE FOTOPROTEÇÃO. SOCIEDADE BASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Fotoproteção no Brasil.** 1ª edição. Rio de Janeiro-RJ. 2012/2013.
- DAMIANI, E., BASCHONG, W., GRECI, L., 2007. **UV-Filter combinations under UV-A exposure: concomitant quantification of over-all spectral stability and molecular integrity.** J. Photochem. Photobiol. B Biol. 87, 95–104, 2007.
- DAMIANI, E.; BASCHONG, W.; GRECI, L. **UV-filter combination under UV-A exposure: Concomitant quantification of over-all spectral stability and molecular integrity.** J Photochem Photobiol., v.87, p.95-104, 2007.
- DOAK, S.H.; GRIFFITHS, S.M.; MANSHIAN, B.; SINGH, N.; WILLIAMS, P.N.; BROWN, A.P.; JENSKINS, G.J.S. **Confounding experimental considerations in nanogenotoxicology.** Mutagenesis, 24, pp. 285-293, 2009.
- DOLATABADI, J. E.N.; VALIZADEH, H.; HAMISHEHKAR, H. **Solid Lipid Nanoparticles as Efficient Drug and Gene Delivery Systems: Recent Breakthroughs.** Adv Pharm Bull. 2015.DONGLIKAR, M.M.; DEORE, S.L. **Sunscreens: A review.** Pharmacogn J., v.1 8, p.171-9, 2016.
- D'ORAZIO, J.; JARRETT, S.; AMARO-ORTIZ, A.; SCOTT, T. **UV radiation and the skin.** Int J Mol Sci., v.14, p.12222-48, 2013.

- EDWARDS, C., MARKS, R. **Evaluation of biomechanical properties of human skin.** Clin Dermatol., v.13, p. 375-380, 1995.
- EU, 2009. **Regulation (EC) N° 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products.** Official Journal of the European Union. L 342,59-209. 2009.
- FAN, H.; LIU, G.; HUANG, Y.; LI, Y.; XIA, Q. **Development of a nanostructured lipid carrier formulation for increasing photo-stability and water solubility of Phenylethyl Resorcinol.** Applied Surface Science. Volume 288, 1 January 2014, Pages 193-200. 2014.
- FAUCONNEAU, B., P. WAFFO-TEGUO, F. HUGUET, L. BARRIER, A. Decendit and J. M. Merillon. 1997. **Comparative study of radical scavenger and antioxidant properties of phenolic compounds from *Vitis vinifera* cell cultures using *in vitro* tests.** Life Sci. 61(21):2103-2110. 1997.
- FONTANEZI, B.B.; CHRYSOSTOMO-MASSARO, T.N.; CARUSO, G.R.; PEREIRA, K.C.; KRESS, M.R.Z.; GASPAS, L.R.; MARCATO, P.D. **Biological activities of nanostructured lipid carriers containing brazilian red propolis for topical administration.** PAN NANO 21, February, 2020.
- FREITAS, J. V. **Avaliação da fotoestabilidade e penetração cutânea de fotoprotetores contendo associações de filtros solares, trans-resveratrol e betacaroteno.** 2013. 162 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2013. Disponível em: Acesso em julho de 2018.
- FREITAS, J. V.; GASPAS, L. R. **In vitro photosafety and efficacy screening of apigenin, chrysin and beta-carotene for UVA and VIS protection.** European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 89, p. 146-153, 2016.
- FREITAS, J. V.; PRAÇA, F. S. G.; BENTLEY, M. V. L. B.; GASPAS, L. R. **Trans-resveratrol and beta-carotene from sunscreens penetrate viable skin layers and reduce cutaneous penetration of UV-filters.** International Journal of Pharmaceutics, v. 484, p. 131-137, 2015.
- FREITAS, J.V.; LOPES, N.P.; GASPAS, L.R. **Photostability evaluation of five UV-filters, trans-resveratrol and beta-carotene in sunscreens.** European Journal of Pharmaceutical Science, v. 78, p. 79-89, 2015.
- GANI, S.S.A., et al. **Engkabang fat esters for cosmeceutical formulation.** Journal Surfactant Detergent. V. 14, p. 227-233, 2011.
- GARCÊ, A., AMARAL, M.H., SOUZA LOBO, J.M., SILVA, A.C. **Formulations based on solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for cutaneous use: A review.** European Journal of Pharmaceutical Sciences 112, 159–167. 2018.
- GASPAS, L. R.; J. THARMANN, P.M.B.G. MAIA CAMPOS, M. LIEBSCH, **Skin phototoxicity of cosmetic formulations containing photounstable and photostable UV-filters and vitamin A palmitate.** Toxicol. Vitr. 27, 418–425, 2013.
- GASPAS, L.R., CAMPOS, P.M.B.G.M. **Photostability and efficacy studies of topical formulations containing UV-filters combination and vitamins A, C and E.** Int. J. Pharm, v. 343, p. 181–189, 2007.
- GASPAS, L.R., MAIA CAMPOS, P.M.B.G. **Evaluation of the photostability of different UV filter combinations in a sunscreen.** Int. J. Pharm., v. 307, p. 123–128, 2006.
- GASPAS, L.R., THARMANN, J., MAIA CAMPOS, P.M.B.G., LIEBSCH, M. **Skin phototoxicity of cosmetic formulations containing photounstable and photostable UV-filters and vitamin A palmitate.** Toxicol *in vitro*, v.27, p. 418-425, 2013.

- GILCHREST, B.A.; ELLER, M.S.; GELLER, A.C.; YAAR, M. **The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation.** *N Engl J Med.*, v.340, p.1341–1348, 1999.
- GIOKAS, D.L., SALVADOR, A., CHRISVERT, A. **UV filters: from sunscreens to human body and the environment.** *Trends Anal Chem* 2615, p. 360-374, 2007.
- GUO, L. **Understanding the cellular basis of skin growth Biomaterials for Treating Skin Loss Woodhead.** In: D. P. Orgill & C. Blanco. *Biomaterials for Treating Skin Loss*, Woodhead Publishing. p.80-6, 2009.
- GRIFFITHS, S.M.; SINGH, N.; JENKINS, J.G.S.; WILLIAMS, P.M.; ORBAEK, A.W.; BARRON, A.R.; WRIGHT, C.J.; DOAK, S.J. **Dextran coated ultrafine superparamagnetic iron oxide nanoparticles: compatibility with common fluorometric and colorimetric dyes.** *Anal. Chem.*, 83, pp. 3778-3785, 2011.
- HALLER, P.H. Aplicações de lipídeos e fosfolipídeos e cosméticos. *Cosm Toil.*, v. 1, n. 4, p. 33-40, 1989.
- HALLIWELL, B. **Biochemistry of oxidative stress.** *Biochem Soc Trans*, 1 November 2007; 35 (5): 1147–1150. 2007.
- HAN, S.B., KWON, S.S., JEONG, Y.M., YU, E.R., PARK, S.N. Physical characterization and in vitro skin permeation of solid lipid nanoparticles for transdermal delivery of quercetin. *Int. J. Cosmet. Sci.* 36 (6), 588–597, 2014.
- HANSON, K.M.; GRATTON, E.; BARDEEN, C.J. **Sunscreen enhancement of UV-induced reactive oxygen species in the skin.** *Free Radic Biol Med.*,v.41, n.8, p.1205-1212, 2006.
- HERZOG, B. In *Photochemistry: Volume 40. Royal Society of Chemistry.* 40, 245-273, 2012.
- HERZOG, B.; WEHRLE, M.; QUASS, K. **Photostability of UV Absorber Systems in Sunscreens.** *Photochemistry and Photobiology*, v. 85, p. 869-878, 2009.
- HOLBROOK, K.A., WOLFF, K. **The structure and development of skin.** In: FITZPATRICK, T.B., EISEN, A.Z., WOLF, K. *Dermatology in general medicine.* 4 edith, New York: McGraw Hill, cap. 16, p. 241-253, 1993.
- HONARI, G., MAIBACH, H. **Applied Dermatotoxicology.** 1st Edition. Academic Express, v. 1, p.1-10, 2014.
- HU, F.Q.; JIANG, S.P.; DU, Y.Z.; YUAN, H.; YE, Y.Q.; ZENG, S. **Preparation and characteristics of monostearin nanostructured lipid carriers.** *International Journal of Pharmaceutics.* Volume 314, Issue 1, 11 May 2006, Pages 83-89. 2006.
- ICCVAM- INTERAGENCY COORDINATING COMMITTEE ON THE VALIDATION OF ALTERNATIVE METHODS. **Recommended Test Method Protocol: "Hen's egg test— chorioallantoic membrane (HET-CAM) test method,** 2010.
- INCA – **Instituto Nacional do Câncer.** Câncer de pele melanoma e não melanoma. 2020.
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 2006.
- ICH Topic Q3A (R2) **Impurities in new Drug Substances.** Available at: https://www.e ma.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-3-r2-impuritiesnew-drug-substances-step-5_en.pdf. Accessed on 11 de março 2021.
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (1996) **ICH harmonised tripartite guideline: photostability testing of new drug substances and products Q1B.** International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals For Human Use. Available at: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1B/Step4/Q1B_Guideline.pdf. Accessed on 11 de março de 2021.

- IOBST, S., SANTHANAM, U., WEINKAUF, R. **Biotechnology in skin care (I): Overview.** In: LAD, R. *Biotechnology in skin care.* New York: Taylor and Francis. Cap 5, p. 117-122. 2006.
- JANJUA, N.R.; MOGENSEN, B.; ANDERSSON, A.M.; PETERSEN, J.H.; HENRIKSEN, M.; SKAKKEBAEK, N.E.; WULF, H.C. **Systemic absorption of the sunscreens benzophenone-3, octyl-methoxycinnamate, and 3-(4-methyl-benzylidene) camphor after whole-body topical application and reproductive hormone levels in humans.** *J Invest Dermatol.*, v.123, n.1, p.57-61, 2004.
- JENNING, V.; GYSLER, A.; KORTING-SCHÄFER, M.; GOHLA, S. H. **Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles for topical use: occlusive properties and drug targeting to the upper skin.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 49, issue 3, p. 211-218, 2000.
- JONES, P.A., KING, A.V., EARL, L.K., LAWRENCE, R.S. **Na assessment of the phototoxic hazard of a personal product ingredient using *in vitro* assay.** *Toxicol in vitro*, v.17, p. 471-480, 2003.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Pele e anexos.** *Histologia Básica*, ed, v. 9, p. 303-309, 2004.
- KALYANARAMAN, B.; DARLEY-USMAR, V.; DAVIES, K.J.A.; DENNERY, P.A.; FORMAN H.J.; GRISHAM, M.B.; MANN, G.E.; MOORE, K.; ROBERTS, J.; ISCHIROPOULOS, H. **Measuring reactive oxygen and nitrogen species with fluorescent probes: challenges and limitations.** *Free Radic Biol Med*, v.52, 2012.
- KARLSSON, I.; HILLERSTROM, L.; STENFELDT, A.L.; MARTENSSON, J.; BORJE, A. **Photodegradation of dibenzoylmethanes: potential cause of photocontact allergy to sunscreens.** *Chem Res Toxicol.*, v.22, n.11, p.1881-1892, 2009.
- KAWAKAMI, C.M.; GASPARI, L.R. **Mangiferin and naringenin affect the photostability and phototoxicity of sunscreens containing avobenzone.** *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 151, p. 239-247, 2015.
- KEJLOVÁ, K., JÍROVÁ, D., BENDO VÁ, H., KANDAROVÁ, H., WEIDENHOFFER, Z., KOLAROVÁ, H., LIEBSCH, M. **Phototoxicity of bergamot oil assessed by *in vitro* techniques in combination with human patch tests.** *Toxicol in vitro*, v. 21, n.7, p. 1298-1303, 2007.
- KIKUCHI, A.; HATA, Y.; KUMASAKA, R.; NANBU, Y.; YAGI, M. **Photoexcited Singlet and Triplet States of a UV Absorber Ethylhexyl Methoxycrylene.** *Photochemistry and Photobiology*, v. 89, p. 523-528, 2013.
- KIM, K.; PARK, H.; LIM, K-M. **Phototoxicity: Its Mechanism and Animal Alternative Test Methods.** *Toxicol Res.*, v.31, p. 97-104, 2015.
- KROLL, A.; PILLUKAT, M.H.; HAHN, D.; SCHNEKENGURGER, J. **Interference of engineered nanoparticles with *in vitro* toxicity assays.** *Arch. Toxicol.* (2012), 10.1007/s00204-012-0837-z
- KOCKLER, J.; OELGEMOLLER, M.; ROBERTSON, S.; GLASS, B.D. **Photostability of sunscreens.** *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, v. 13, p. 91-110, 2012.
- KORUGA, D.; BANDIC, J.; JANJIC, G.; LALOVIC, C.; MUNCAN, J.; DOBROSAVLJEVIC VUKOJEVIC, D. **Epidermal Layers Characterisation by Opto-Magnetic Spectroscopy Based on Digital Image of Skin.** *Acta Physica Polonica Series B.* v.121, n.3, p.606-10, 2012.
- LASTRA, C.A.; VILLEGAS, I. **Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications.** *Biochemical Society Transactions.* Volume 35, part 5, 2007.

- LAWRENCE, K.P., LONG, P.F., YOUNG, A.R. **Mycosporine-Like Amino Acids for Skin Photoprotection**. *Current Medicinal Chemistry*, 25, 5512-5527, 2018.
- LEE, M.; HWANG, J.H.; LIM, K.M. **Alternatives to in vivo draize rabbit eye and skin irritation tests with a focus on 3D reconstructed human cornea-like epithelium and epidermis models**. *Toxicol. Res.*, 33, pp. 191-203, 2017.
- LHIAUBET-VALLET, V.; MARIN, M.; JIMENEZ, O.; GORCHS, O.; TRULLAS, C.; MIRANDA, M. A. **Filter-filter interactions**. Photostabilization, triplet quenching and reactivity with singlet oxygen. *Photochem. Photobiol. Sci.*, v. 9, p. 552–558, 2010.
- LI, Z.D., MA, Q.Y., WANG, C.A. **Effect of resveratrol on pancreatic oxygen free radicals in rats with severe acute pancreatitis**. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(1):137-140. doi:10.3748/wjg. V 12. i1.137. 2006.
- LIEBSCH, M.; SPIELMANN, H. **INVITTOX Protocol No. 78: 3T3 NRU**. 2002. **Phototoxicity Assay**. European Commission DG-JRC, ECVAM, SIS Database, 1998 [WWW Document]. URL <http://ecvamsis.jrc.it/invittox/static/index.html>
- LIEBSCH, M.; SPIELMANN, H.; PAPE, W.; KRUL, C.; DEGUERCY, A.; ESKES, C. **UV-induced effects**. *Altern Lab Anim.*, v.33, p.131-46, 2005.
- LIU, X. -H.; LIANG, X. -Z.; FANG, X.; ZHANG, W.-P. **Preparation and evaluation of novel octylmethoxycinnamate-loaded solid lipid nanoparticles**. *International Journal of Cosmetic Science* 37, 446–453, 2015.
- LOHAN, S.B., BAUERSACHS, S., AHLBERG, S., BAISAENG, N., KECK, C.M., MÜLLER, R.H., WITTE, E., WOLK, K., HACKBARTH, S., RÖDER, B., LADEMANN, J., MEINKE, M.C. **Ultra-small lipid nanoparticles promote the penetration of coenzyme Q10 in skin cells and counteract oxidative stress**. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 89, 201–207, 2015.
- LÓPEZ-ALARCÓN, C.; DENICOLA, A. **Evaluating the antioxidant capacity of natural products: a review on chemical and cellular-based assays**. *Anal Chim Acta.*, v.763, p.1-10, 2013.
- LÜ, J.M.; LIN, P.H.; YAO, Q.; CHEN, C. **Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems**. *J Cell Mol Med.*, v.14, p.840-60, 2010.
- LUEPKE, N.P. e KEMPER, F.H. **The HET-CAM test: An alternative to the Draize eye test**. *Food Chem Toxicol.*, v.24, p.495-6, 1986.
- MADDODI, N.; JAYANTHY, A.; SETALURI, V. **Shining Light on Skin Pigmentation: The Darker and the Brighter Side of Effects of UV Radiation**. *Photochem Photobiol.*, v.88, p.1075-82, 2012.
- MALVERN Instruments Ltd. **Zeta Sizer Nano Series- User Manual**. Reino Unido 2003, 2004.
- MALVERN Instruments Ltd. **NanoSight: Nanoparticle Tracking Analysis**. Material relationships. Reino Unido. 2014.
- MANCEBO, S.E.; HU, J.Y.; WANG, S.Q. **Sunscreens: A Review of Health Benefits, Regulations, and Controversies**. *Dermatol Clin.*, v.32, p.427-38, 2014.
- MANOVÁ, E.; VON GOETZ, H.; HUNGERBUHLER, K. **Ultraviolet filter contact and photocontact allergy: consumer exposure and risk assessment for octocrylene from personal care products and sunscreens**. *Br J Dermatol.*;v.171, n.6, p.1368-1374, 2014.
- MARCATO, P.D. **Preparação, caracterização e aplicações em fármacos e cosméticos de nanopartículas lipídicas sólidas**. *Revista Eletrônica de Farmácia*. < <https://www.revistas.ufg.br/REF/article/view/6545/4804> >. 6 (2) 2009.

- MARIONNET, C. et al. **Diversity of biological effects induced by longwave UVA rays (UVA1) in reconstructed skin.** PloS One vol. 9,8 e105263. 20 Aug. 2014, doi:10.1371/journal.pone.0105263
- MARROT, L.; BELAÏDI, J.P.; LEJEUNE, F.; MEUNIER, J.R.; ASSELINEAU, D.; BERNERD, F. **Photostability of sunscreen products influences the efficiency of protection with regard to UV-induced genotoxic or photoageing-related endpoints.** British Journal of Dermatology, v. 151, n. 6, p. 1234-1244, 2004.
- MARROT, L.; MEUNIER, J.R. **Skin DNA photodamage and its biological consequences.** J Am Acad Dermatol.,v. 58, p.139-148. 2008.
- MATSUI, M.S. **The Role of Topical Antioxidants in Photoprotection.** In: S.Q. Wang; H.W. Lim (Ed.). Principles and Practice of Photoprotection. Adis. Springer International Publishing Switzerland. Part II, p.361-75. 2016.
- MEZZENA, M.; SCALIA, S. **Incorporation in Lipid Microparticles of the UVA Filter, Butyl Methoxydibenzoylmethane Combined with the UVB Filter, Octocrylene: Effect on Photostability.** AAPS PharmSciTech, v. 10, n. 2, 2009.
- MILESSI, S.S.; GUTERRES, S.S. **Fatores Determinantes na Eficácia de Fotoprotetores.** Caderno de Farmácia, v. 18, n. 2, p. 81 – 87, 2002.
- MONTEIRO M.S.D.B. **Filtros Solares em Nanocosméticos: Desenvolvimento e Avaliação da Segurança e Eficácia.** Rio de Janeiro. 164 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. 2008.
- MONTENEGRO, L. et al. **From nanoemulsions to nanostructured lipid carriers: A relevant development in dermal delivery of drugs and cosmetics.** Journal of Drug Delivery Science and Technology, v. 32, p. 100-112, 2016.
- MONTERA, V. S. P. **Benefícios dos Nutrientes Antioxidantes e seus Cofatores no Controle do Estresse Oxidativo e Inflamação na Insuficiência Cardíaca.** Serviço de Nutrição da Enfermaria de Cardiologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro. 2007.
- MORABITO, K.; SHAPLEY, N.C.K.; STEELEY, G.; TRIPATHI, A. **Review of sunscreen and the emergence of non-conventional absorbers and their applications in ultraviolet protection International.** J. Cosmet Sci., v.33, p.385–90, 2011.
- MORGANROTH, P.A.; LIM, H. W.; BURNETT, C.T. **Ultraviolet Radiation and the Skin: An In-Depth Review,** Am J Lifestyle Med., v.7, p.168-81, 2013.
- MÜLLER, R.H.; RADTKE, M.; WISSING, S.A. **Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations.** Adv. Drug Deliv. Rev., 54, pp. S131-S155. 2002.
- NARAYANAN, D.L., SALADI, R.N., JOSHUA, L., FOX, J.L. **Ultraviolet radiation and skin cancer.** Internat J. Dermatol, v. 49, p. 978-986, 2010.
- NASCIMENTO, V. **Síntese E Avaliação Do Potencial Antioxidante De Compostos Biologicamente Importantes Contendo Selênio.** Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015.
- NASH, J.F. **Human safety and efficacy of ultraviolet filters and sunscreen Products.** Dermatol Clin.,v. 24, n.1, p.35-51, 2006.
- NICHOLS, J.A., KATIYAR, S.K. **Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, anti-oxidant and DNA repair mechanisms.** Arch Dermatol Res., v.302, n.2, p.1-19, 2010.
- NIMSE, S.B.; PAL, D. **Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms.** RSC Adv., v.5, p.27986-8006, 2015.
- NOHYNEK G.J., DUFOUR E.K., ROBERTS M.S. **Nanotechnology, cosmetics and the skin: is there a health risk?** Skin Pharmacol Physiol. 21:136-49. 2008.

- NOHYNEK, G.J.; ANTIGNAC, E.; RE, T.; TOUTAIN, H. **Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients.** Toxicol Appl Pharmacol., v.243, p.239–59, 2010.
- OECD- Organization for Economic Co-operation and Development. **OECD Guidelines for Testing of Chemicals Test no. 432:** In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test, 2019.
- OECD- Organization for Economic Co-operation and Development. **OECD Guidelines for the Testing of Chemicals Test No. 495:** Ros (Reactive Oxygen Species) Assay For Photoreactivity, 2019.
- OKONOGI, S., RIANGJANAPATEE, P. **Physicochemical characterization of lycopene-loaded nanostructured lipid carrier formulations for topical administration.** Int. J. Pharm. 478 (2), 726–735, 2015.
- OLIVEIRA, G.L.S. **Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais in vitro pelo método do DPPH• estudo de revisão.** Revista brasileira de plantas medicinais, Botucatu, v. 17, n. 1, p. 36-44, mar. 2015.
- ONOUÉ, S., SUZUKI, G., KATO, M., HIROTA, M., NISHIDA, H., KITAGAKI, M., KOUZUKI, H., YAMADA, S. **Non-animal photosafety assessment approaches for cosmetics based on the photochemical and photobiochemical properties.** Toxicol in Vitro., v.27, p.2316–24, 2013a.
- OSTERWALDER, U.; HERZOG, B. **SPF: World Wide Confusion.** Br J Dermatol. 161(Suppl. 3):13-24. 2009.
- OSTERWALDER, U.; SOHN, M.; HERZOG, B. **Global state of sunscreens.** Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 30(2-3), 62-80, 2014.
- PATTANAARGSON, S.; MUNHAPOL, T.; HIRUNSUPACHOT, P.; LUANGTHONGARAN, P. **Photoisomerization of octyl methoxycinnamate.** J Photochem Photobiol.,v.161, p.269-274, 2004.
- PELIZZO, M.; ZATTRA, E.; NICOLOSI, P.; PESERICO, A.; GAROLI, D.; ALAIBAC, M. **In vitro evaluation of sunscreens: an update for the clinicians.** ISRN Dermatol. p.352135, 2012.
- PENNACCHI, P.C., ALMEIDA, M.E.S., GOMES, A.L.A., FAIÃO-FLORES, F., CREPALDI, M.C.A., SANTOS, M.F., BARROS, S.B.M., MARIA-ENGLER, S.S. **Glycated reconstructed human skin as a platform to study the pathogenesis of skin aging.** Tissue Engineering: Part A, v. 21, p. 2417-2425, 2015.
- PETERS, B., HOLZHUTTER, H. G. **In Vitro Phototoxicity Testing: Development and Validation of a New Concentration Response Analysis Software and Biostatistical Analyses Related to the Use of Various Prediction Models.** Humboldt-Universität Berlin, Medizinische Fakultät (Charité), Institut für Biochemie, Monbijoustrasse 2, 10117 Berlin, Germany, 2002.
- PIMENTEL, K.G.B.; GOMES, A.C.G.; DUARTE, D.B.; SOUZA, C.M.P. **Potencial Fotoprotetor, Antioxidante E Quimioprotetor Do Resveratrol.** II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde. De 14 a 16 de junho de 2017.
- PINTO DA SILVA, L.; FERREIRA, P.J.; DUARTE, D.J.; MIRANDA, M.S.; ESTEVES DA SILVA, J.C. **Structural, energetic, and UV-Vis spectral analysis of UVA filter 4-tert-butyl-4'-methoxydibenzoylmethane.** J Phys Chem A., v.118, p.1511-8, 2014.
- PIVETTA, T.P., SILVA, L.B., KAWAKAMI, C.M., ARAÚJO, M.M., DEL LAMA, M.P.F.M., NAAL, R.M.Z.G., MARIA-ENGLER, S.S., GASPARGAR, L.R., MARCATO, P.D. **Topical formulation of quercetin encapsulated in natural lipid nanocarriers: Evaluation of biological properties and phototoxic effect.** Journal of Drug Delivery Science and Technology 53, 101148. 2019.

- POLONINI, H. C.; LIMA, L. L.; GONÇALVEZ, K. M.; CARMO, A. M. R.; SILVA, A. D.; RAPOSO, N. R. B. **Photoprotective activity of resveratrol analogues**. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Juíz de Fora – MG, p.964-968, 2013.
- PRESTON, D.S.; STERN, R.S. **Non melanoma cancers of the skin**. *N Engl J Med.*, v.327, p.1649–1662, 1992.
- PROKSCH E.; BRANDNER, J.M.; JENSEN, J.M. **The skin: an indispensable barrier**. *Exp Dermatol.*, v.17, n.12, p.1063-72, 2008.
- PUGLIA, C.; BONINA, F.; RIZZA, L.; BLASI, P.; SCHOUBBEN, A.; PERROTTA, R.; TARICO, M. S.; DAMIANI, E. **Lipid nanoparticles as carrier for octyl-methoxycinnamate: in vitro percutaneous absorption and photostability studies**. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 101, 301–311 (2012).
- PUGLIA, C.; DAMIANI, E.; OFFERTA, A.; RIZZA, L.; TIRENDI, G. G.; TARICO, M. S.; CURRERI, S.; BONINA, F.; PERROTTA, R. E. **Evaluation of nanostructured lipid carriers (NLC) and nanoemulsions as carriers for UV-filters: characterization, in vitro penetration and photostability studies**. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 51, 211–217 (2014).
- RADTKE, M., MÜLLER, R.H. **Nanostructured lipid drug carriers**. *New Drugs*. 2, 48–52. 2001.
- RAHMAN, N.F.A., et al. **High yield lipase-catalyzed synthesis of Engkabang fat esters for the cosmetic industry**. *Bioresource Technology*, v. 102, n.3, p. 2168-2176, 2011.
- RAMALHO, V.C.; JORGE, N. **Atividade antioxidante do α -tocoferol e do extrato de alecrim em óleo de soja purificado**. *Rev. Inst. Adolfo Lutz (Impr.)*, São Paulo, v. 65, n. 1, 2006.
- RANGEL, K.C.; VILLELA, L.Z.; PEREIRA, K.C.; COLEPICOLO, P.; DEBONSI, H.M.; GASPAR, L.R. **Assessment of the photoprotective potential and toxicity of Antarctic red macroalgae extracts from *Curdiea racovitzae* and *Iridaea cordata* for cosmetic use**. *Algal Research-Biomass Biofuels and Bioproducts JCR*, v. 50, p. 101984, 2020.
- RASMUSSEN, C., et al. **The StrataTest® human skin model, a consistent in vitro alternative for toxicological testing**, *Toxicology in Vitro*, Volume 24, Issue 7, 2010.
- REIS, J. S., CORREA, M. A., CHUNG, M. C., SANTOS, J. L. **Synthesis, antioxidante and photoprotection activities of hybrid derivatives useful to prevent skin câncer**. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 22 (2014) 2733–2738. 2014.
- REIS, J. S., FERREIRA, L. M. B., CHIARI, B. G., REIS JR, M. A., CORREA, M. A., DOS SANTOS, J. L. **Síntese E Avaliações Fotoprotetora, Antioxidante, Clareadora E De Estabilidade Térmica De Hidrazonas Derivadas De Produtos Naturais Úteis Na Prevenção Do Câncer De Pele**. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Campus Araraquara, 2014.
- REIS, J.S. **Planning, synthesis and in vitro evaluation of triazine derivatives useful as sunscreens**. 2018. 164 f. Thesis (PhD in Pharmaceutical Sciences) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2018.
- REIS, L. V. C., LEÃO, K. M. M., SPERANZA, P., RIBEIRO, A. P. B., MACEDO, G. A., MACEDO, J. A. **Produção de carreadores lipídicos nanoestruturados (CLNs) com óleo de buriti interesterificado**. XXV Congresso Brasileiro de Ciência e Tecnologia de Alimentos. FAURGS – Gramado – RS. 24 a 27 de outubro de 2016.
- RENNÓ F.C., RENNO R.C., NASSIF P.W. **Atualização em Fotoprotetores**. *Revista UNINGÁ Review*. Vol. 18, n.3, pp.56-61 (Abr - Jun 2014).
- RIBEIRO J.A.O., ANDRADE J.T., GRIGNOLI L.C.E. **Associação dos Filtros Solares com Antioxidantes na Prevenção do Envelhecimento Cutâneo**. *Revista Científica da FHO|UNIARARAS* v. 3, n. 2/2015.

- RIGON, R., FACHINETTI, N., SEVERINO, P., SANTANA, M., CHORILLI, M. **Skin delivery and in vitro biological evaluation of trans-resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles for skin disorder therapies.** *Molecules* 21 (1), 116, 2016. ROELANDTS, R. **Shedding light on sunscreens.** *Clin Exp Dermatol.*, v.23, n.4, p.147-157, 1998.
- ROGUET, R.; RÉGNIER, M.; COHEN, C.; DOSSOU, K.G.; ROUGIER, A. **The use of in vitro reconstituted human skin in dermatotoxicity testing.** *Toxicology in Vitro.* Volume 8, Issue 4, Pages 635-639. 1994.
- ROHANA, S.; VIMALA, S.; RASHIH, A.A.; ILHAM, A.M. **Engkabang (*Shorea macrophylla*): antioxidant evaluation.** Proceedings of the Seminar on Medicinal and Aromatic Plants-Towards Modernisation of Research and Technologies in Herbal Industries, July 24-25, Kuala Lumpur: Forest Research Institute Malaysia, Pp: 120-123. 2002.
- SAMBANDAN, D.R.; RATNER, D. **Sunscreens: An overview and update.** *J Am Acad Dermatol.*, v.64, n.4, p.748-758, 2011.
- SANG, S.; LAPSLEY, K.; ROSEN, R.T.; HO, C.T. **New prenylated benzoic acid and other constituents from almond hulls (*Prunus amygdalus Batsch*).** *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 50, pp. 607-609. 2002.
- SCALIA, S.; MEZZENA, M. **Photostabilization effect of quercetin on the UV filter combination, butyl methoxydibenzoylmethane-octyl methoxycinnamate.** *Photochem Photobiol.*,v.86, p.273-278, 2010.
- SCARPIN, M.S.; KAWAKAMI, C.M.; RANGEL, K.C.; PEREIRA, K.C.; BENEVENUTO, C.G.; GASPAR, L.R. **Effects of UV-filter Photostabilizers in the Photostability and Phototoxicity of Vitamin A Palmitate Combined with Avobenzone and Octyl Methoxycinnamate.** *Photochemistry and Photobiology. Research Article*, DOI: 10.1111/php.13407. 2021.
- SCHALKA, S.; REIS, V.M.S. **Fator de proteção solar: significado e controvérsias.** *An Bras Dermatol.* 2011;86(3):507-15. 2011.
- SCHWACK, W., RUDOLPH, T. **Photochemistry of dibenzoylmethane UVA filters Part 1.** *Journal of Photochemistry and Photobiology*, v. 28, n. 3, p. 229 – 234, 1995.
- SCHWARZ, J.C., BAISAENG, N., HOPPEL, M., LÖW, M., KECK, C.M., VALENTA, C. **Ultrasmall NLC for improved dermal delivery of coenzyme Q10.** *Int. J. Pharm.* 447 (1), 213–217, 2013.
- SFAHLAN, A.J.; et al. **Antioxidants and antiradicals in almond hull and shell (*Amygdalus communis L.*) as a function of genotype.** *Food Chemistry.* Volume 115, Issue 2, Pages 529-533. July, 2009.
- SHAATH, N. A. **Ultraviolet Filters.** *Photochemical & Photobiological Sciences.* 2010. SHALKA, S.; STEINER, D.; RAVELLI, F.N. et al. **Brazilian Consensus on Photoprotection.** *An. Bras. Dermatol.*,v. 89, n. 6, s. 1, p.S6-75, 2014.
- SHANKAR, S., SINGH, G., SRIVASTAVA, R.K. **Chemoprevention by resveratrol: molecular mechanisms and therapeutic potential.** *Front Biosci.* 2007; 12:4839-4854. Published 2007 Sep 1. doi:10.2741/2432. 2007.
- SHROTRIYA, S.N., RANPISE, N.S., VIDHATE, B.V. **Skin targeting of resveratrol utilizing solid lipid nanoparticle-engrossed gel for chemically induced irritant contact dermatitis.** *Drug Deliv. Transl. Res.* 7 (1), 37–52, 2017.
- SOARES, S.E. **Ácidos fenólicos como antioxidantes.** *Rev. Nutr.*, Campinas, v. 15, n. 1, p. 71-81, Jan. 2002.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **A Sociedade Brasileira de Dermatologia alerta: um sinal pode ser câncer de pele.** 2020. Disponível em: <http://www.sbd.org.br/noticias/a-sociedade-brasileira-de-dermatologia-alerta-um->

- sinal-pode-ser-cancer-de-pele/SOUTO, E. B.; LOPES, C. M. Novas Formas Farmacêuticas Para Administração de Fármacos. Porto: 2011.
- SOUZA, P. F. **Desenvolvimento De Carreador Lipídico Nanoestruturado (CLN) Como Sistema De Co-Encapsulação De Curcuminóides E Timol para Aplicação Tópica.** Universidade De São Paulo, Faculdade De Ciências Farmacêuticas De Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, 2017.
- SUN, M.; NIE, S.; PAN, X.; ZHANG, R.; FAN, Z.; WANG, S. **Quercetin-nanostructured lipid carriers: Characteristics and anti-breast cancer activities *in vitro*.** Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. Volume 113, 1 January 2014, Pages 15-24. 2014.
- SPACH, M.C. **Preparação, Caracterização de Nanopartículas Contendo Resveratrol e Avaliação do Efeito Fotoprotetor *in vitro* Frente à Peroxidação Lipídica Causada pela Radiação Solar.** Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Junho de 2017.
- TAKEOKA, G.R.; DAO, L.T. **Antioxidant Constituents of Almond [*Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb] Hulls.** Journal of Agricultural and Food Chemistry, 51 (2), 496-501. 2003.
- TAVARES, R.S.N.; KAWAKAMI, C.M.; PEREIRA, K.C.; AMARAL, G.T.; BENEVENUTO, C.G.; MARIA-ENGLER, S.S.; COLEPICCOLO, P.; DEBONSI, H.M.; GASPAR, L.R. **Fucoanthin for Topical Administration, a Phototoxic vs. Photoprotective Potential in a Tiered Strategy Assessed by In Vitro Methods.** Antioxidants 2020, 9, 328; doi:10.3390/antiox9040328
- TEIXEIRA, M. C.; CARBONE, C.; SOUTO, E. B. **Beyond liposomes: Recent advances on lipid based nanostructures for poorlysoluble/poorly permeable drug delivery.** Progress in Lipid Research. 2017.
- TENG, Z.; YU, M.; DING, Y.; et al. **Preparation and characterization of nimodipine-loaded nanostructured lipid systems for enhanced solubility and bioavailability.** Int J Nanomedicine. 14: 119–133. 2019.
- TIVERON, A. P. **Atividade antioxidante e composição fenólica de legumes e verduras consumidos no Brasil.** Universidade de São Paulo, 2010.
- TUCHINDA, C.; LIM, H.W.; OSTERWALDER, U.; ROUGIER, A. **Novel emerging sunscreen technologies.** Dermatol Clin., v.24, p.105–117, 2006.
- UCHECHI, O.; OGBONNA, J.D.N.; ATTAMA, A.A. **Nanoparticles for dermal and transdermal drug delivery.** Application of Nanotechnology in Drug Delivery. Chapter 6. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/58672>
- VANETTEN, H.D., MANSFIELD, J.W., BAILEY, J.A. & FARMER, E.E. 1994. **Two classes of plant antibiotics: phytoalexins versus “phytoanticipins”.** Plant Cell., 6(9): 1191-1192. <http://dx.doi.org/10.1105/tpc.6.9.1191>. 1994.
- VARSHOSAZ, J., ESKANDARI, S., TABAKHIAN, M. **Production and optimization of valproic acid nanostructured lipid carriers by the Taguchi design.** Pharmaceutical Development and Technology. 15 (1), 89–96. 2010.
- VELASCO, M.R.V., BALOGH, T.S., PEDRIALLI, C.A., SARRUF, F.D., PINTO, C.A.S.O., KANEKO, T.M., BABY, A.R. **Novas metodologias analíticas para avaliação da eficácia fotoprotetora (*in vitro*) – revisão.** Ver Ciênc Farm Básica Apl., v. 32, n.1, p. 27 – 34, 2011.
- VINARDELL, M.P. **The use of non-animal alternatives in the safety evaluations of cosmetics ingredients by the Scientific Committee on consumer safety (SCCS).** Regulatory Toxicology and Pharmacology, v. 71, p. 198-204, 2015.
- VIOUX-CHAGNOLEAU, C.; LEJEUNE, F.; SOK, J.; PIERRARD, C.; MARIONNET, C.; BERNERD, F. **Reconstructed human skin: From photodamage to sunscreen**

- photoprotection and anti-aging molecules.** Journal of Dermatological Science Supplement, v.2, p.S1—S12, 2006.
- WANG, S.Q.; BALAGULA, Y.; OSTERWALDER, U. **Photoprotection: a Review of the Current and Future Technologies.** Dermatol Ther, v. 23, p.31-47, 2010.
- WEBER, S. **Light-driven enzymatic catalysis of DNA repair: a review of a recent biophysical studies on photolyase.** Biochim Biophys Acta, v.1707, p.1-23, 2005.
- WEI, Q.; YANG, Q.; WANG, Q.; SUN, C.; ZHU, Y.; NIU, Y.; YU, J.; XU, X. **Formulation, Characterization, and Pharmacokinetic Studies of 6-Gingerol-Loaded Nanostructured Lipid Carriers.** AAPS PharmSciTech, Vol. 19, No. 8, November 2018 (2018) DOI: 10.1208/s12249-018-1165-2.
- WHO-WORLD HEALTH ORGANIZATION. Disponível em:
<http://www.who.int/uv/sun_protection/en/>. Acessado: 02 de Julho de 2020.
- WICKETT, R. R.; VISSCHER, M. O. **Structure and function of the epidermal barrier.** American Journal of Infection Control, v. 34, n. 10, p. S98–S110, 6 out. 2015.
- WILSON, S. L.; AHEARNE, M.; HOPKINSON, A. **An overview of current techniques for ocular toxicity testing.** Toxicology, v.327 p.32–46, 2015.
- WISSING, S.A.; MULLER, R.H. **A novel sunscreen system based on tocopherol acetate incorporated into solid lipid nanoparticles.** Int. J. Cosmet. Sci., 23, pp. 233-243. 2001.
- XIA, Q.; SAUPE, A.; MULLER, R.H.; SOUTO, E.B. **Nanostructured lipid carriers as novel carrier for sunscreen formulations.** International Journal of Cosmetic Science, 29, 2007.
- YUE, Y., ZHOU, H., LIU, G., LI, Y., YAN, Z., DUAN, M. **The advantages of a novel CoQ10 delivery system in skin photo-protection.** Int. J. Pharm. 392 (1), 57–63, 2010.