



# *Bioturmin* **WHITE**

BIOVITAL

IMAGEM MERAMENTE ILUSTRATIVA

## LITERATURA CIENTÍFICA

INCIName (CAS): *Aqua* (7732-18-5), *Glycerin* (56-81-5), *Sucrose Dilaurate* (25915-57-5), *Polysorbate 20* (9005-64-5), *Pisum Sativum Extract* (90082-41-0), *Phenoxyethanol* (122-99-6), *Sorbitol* (50-70-4), *Caprylyl Glycol* (1117-86-8), *p-Anisic Acid* (100-09-4), *Sorbic Acid* (110-44-1), *Sodium Hyaluronate* (9067-32-7), *Ethylhexylglycerin* (70445-33-9).

# BIOLUMIN WHITE

## MECANISMO DE AÇÃO INOVADOR. UM PASSO ANTES DA FORMAÇÃO DO MELANÓCITO

**Biolumin White** é um ativo clareador rico em ingredientes naturais e biotecnológicos que promove clareamento uniforme sem acarretar efeitos indesejáveis restaurando a beleza e luminosidade da pele. **Biolumin White** é uma alternativa vegetal segura e eficaz e sem os efeitos indesejáveis da hidroquinona.

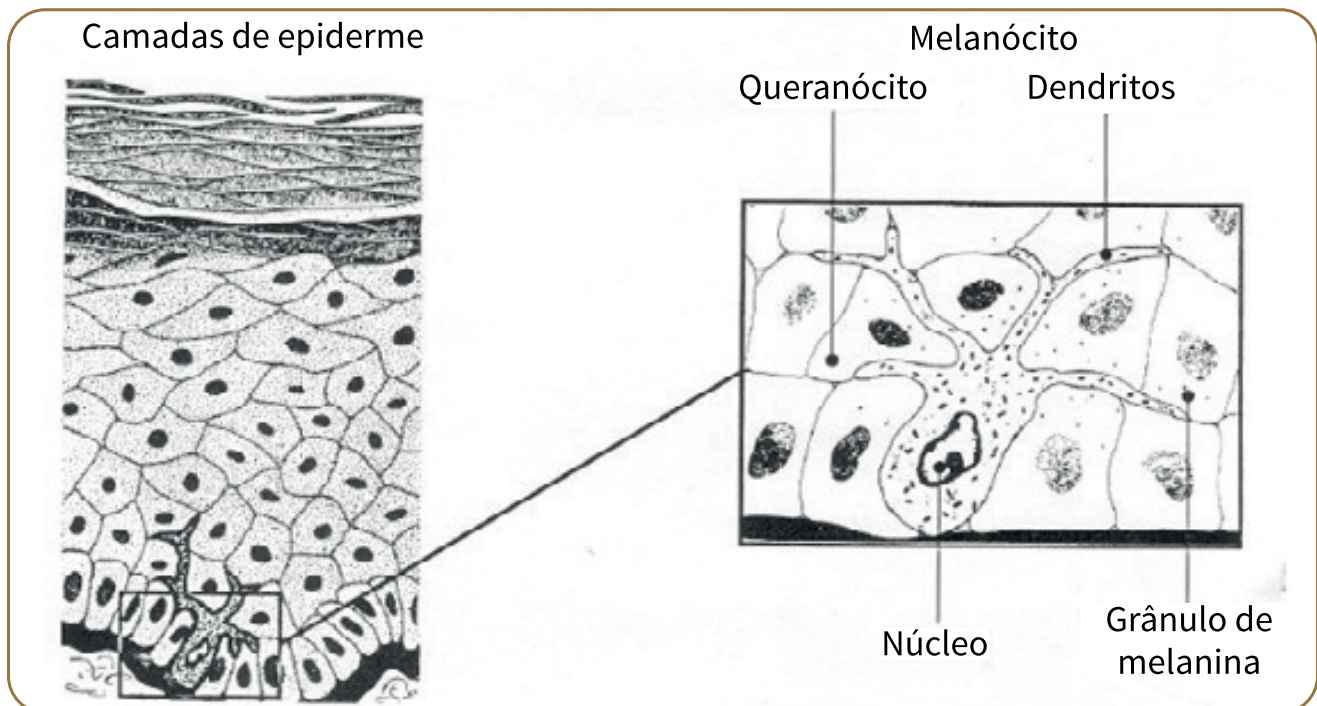
### Propriedades & conceitos

O conceito de beleza procurado pela grande maioria das mulheres é o de uma pele jovem, isenta de manchas ou rugas. A Biovital traz para o mercado dermocosmético uma tecnologia exclusiva que uniformiza e renova o tecido cutâneo, combatendo as manchas promovendo a auto-estima e bem estar.

### *Pele & melanina*

A melanina é um termo genérico empregado para descrever um grupo diversificado de biopolímeros heterogêneos, pigmentados, polifenólicos de alto peso molecular. Apesar de possuírem precursores semelhantes e de uma fenoxidase nos estágios iniciais de síntese, as melaninas possuem origem, composição química e propriedades físicas diversas. Ocorrem nos tecidos vivos na forma insolúvel e são encontradas praticamente em todos os organismos vivos (SILVA, 1998).

Nos seres humanos a melanina é produzida pelas células dendríticas especializadas, os melanócitos (Figura 1), responsáveis pela coloração da pele, cabelo e olhos. Os melanócitos absorvem a luz visível e a ultravioleta (UV), protegendo a pele contra danos provocados pelas radiações, especificamente as radiações ultravioleta A e B (UVA-UVB) (SCOTTI & VELASCO, 2003; THIBODEANS, 2004).



**Figura 1.** Esquema do melanócito na epiderme.

### *Classificações da melanina*

- Eumelanina: pigmento insolúvel, de coloração variável de marrom a preto.
- Feomelanina: pigmento heterogêneo, de coloração variável de amarelo a marrom avermelhado.

# BIOLUMIN WHITE

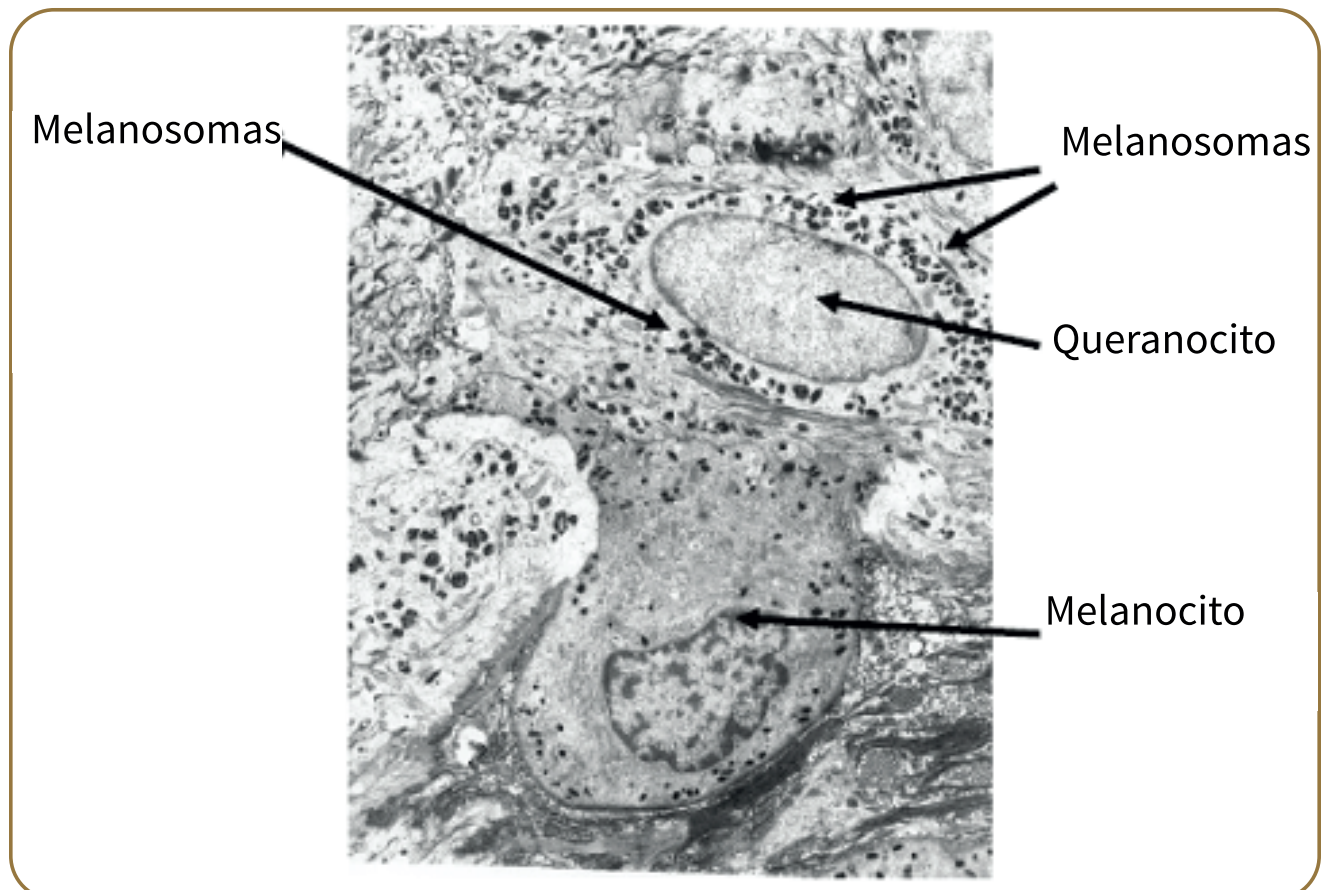
Raramente a feomelanina e a eumelanina são encontradas na forma isolada, pois durante a melanogênese formam-se melaninas em diferentes proporções, o que explica as diferentes tonalidades de cores que ocorrem na natureza (HERNANDEZ & FRESNEL, 1999).

A Tabela 1 mostra as variações na pigmentação entre as três raças maiores:

Raça	Melanina	Informações
Caucasiana	Eumelanina	Os melanossomos são identificados na camada granulosa pelo tipo monglóide e são destruídos antes pelo tipo caucasiano.
Negróide	Eumelanina	Os melanossomos são de grandes tamanhos e muito numerosos nos melanócitos. Chegam intactos à camada córnea.
Céltica	Feomelanina	Os melanossomos estão ainda presentes no nível da camada filamentosa de Malpighi.

## *Melanócitos & melanogênese*

Na pele normal os melanócitos são encontrados apenas na camada basal. Eles estão dispersos entre os queratinócitos dessa camada. Por meio de prolongamentos de seu citoplasma, cada melanócito está em contato com 30 a 40 queratinócitos (Figura 2).

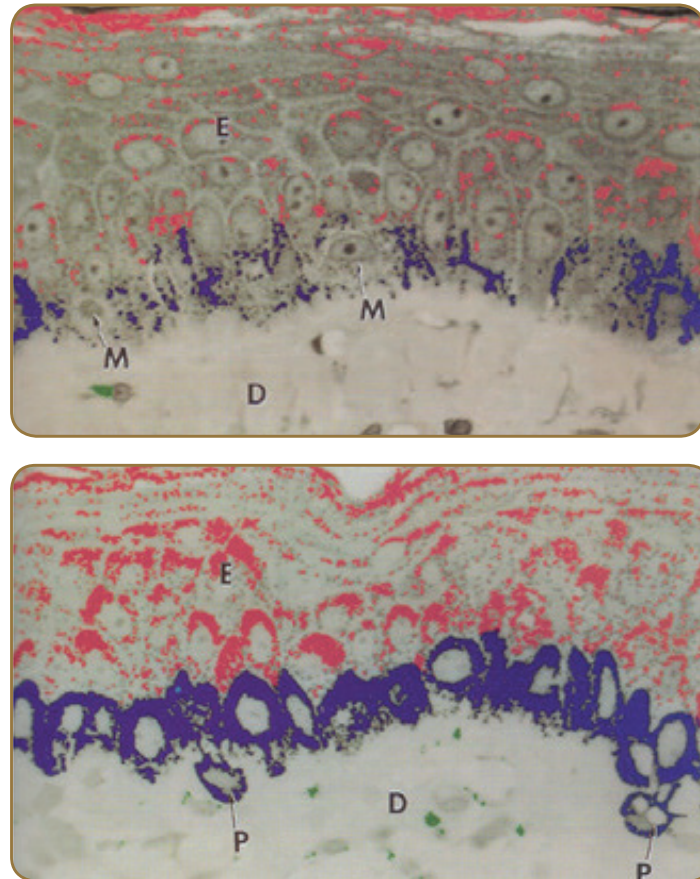


**Figura 2.** Micrografia do melanócito em contato com o queratinócito e melanossomas transferidos.

# BIOLUMIN WHITE

Os melanócitos localizados na camada basal da epiderme e folículo pilossebáceo produzem e secretam, continuamente, a melanina para os queratinócitos, sendo essa atividade diminuída gradativamente com o envelhecimento do indivíduo (NOGUEIRA, 2002; THIBODEANS, 2004; WILKSON & MOORE, 1990; OLIVEIRA & ALMEIDA, 2003).

Na Figura 3, pode-se observar a diferença dos melanócitos da pele escura dos melanócitos da pele clara.



**Figura 3.** Fotomicrografias dos melanócitos de pele clara e escura respectivamente.

A melanina é sintetizada em organelas celulares denominadas melanossomos a partir de um precursor comum, a tirosina. A síntese melânica é estimulada principalmente pela radiação UV. A síntese da melanina (Figura 4) começa com a oxidação enzimática de L-tirosina à L-dopa a dopaquinona e ocorre em aerobiose.

Com a transformação espontânea da dopaquinona em leucodopacromo e dopacromo inicia-se uma cascata bioquímica, a qual termina com a formação de pigmento da eumelanina. A conjugação de dopaquinona com cisteína ou glutathione resulta em cisteinildopa e glutathionildopa. Ambos passam por uma série de transformações, gerando a feomelanina. Além destas enzimas, fatores não enzimáticos interferem na síntese do pigmento, tais como pH, concentrações íons metálicos ou oligoelementos como o  $\text{Ca}^{++}$  (NOGUEIRA, 2002; THIBODEANS, 2004; WILKSON & MOORE, 1990; OLIVEIRA & ALMEIDA, 2003).

A tirosinase é uma cuproteína que contém uma fração glicídica (ácido neurâmico e galactose) que controla o processo melanogênico. É sintetizada na superfície do retículo endoplasmático rugoso e depois transferida para o complexo de Golgi associada com o lisossomo, no qual é ativada pela adição de uma cadeia de açúcar, antes de ser secretada em vesículas. Um pré-melanossomo liberado do complexo de Golgi funde-se com a vesícula para formar o melanossomo.

# BIOLUMIN WHITE

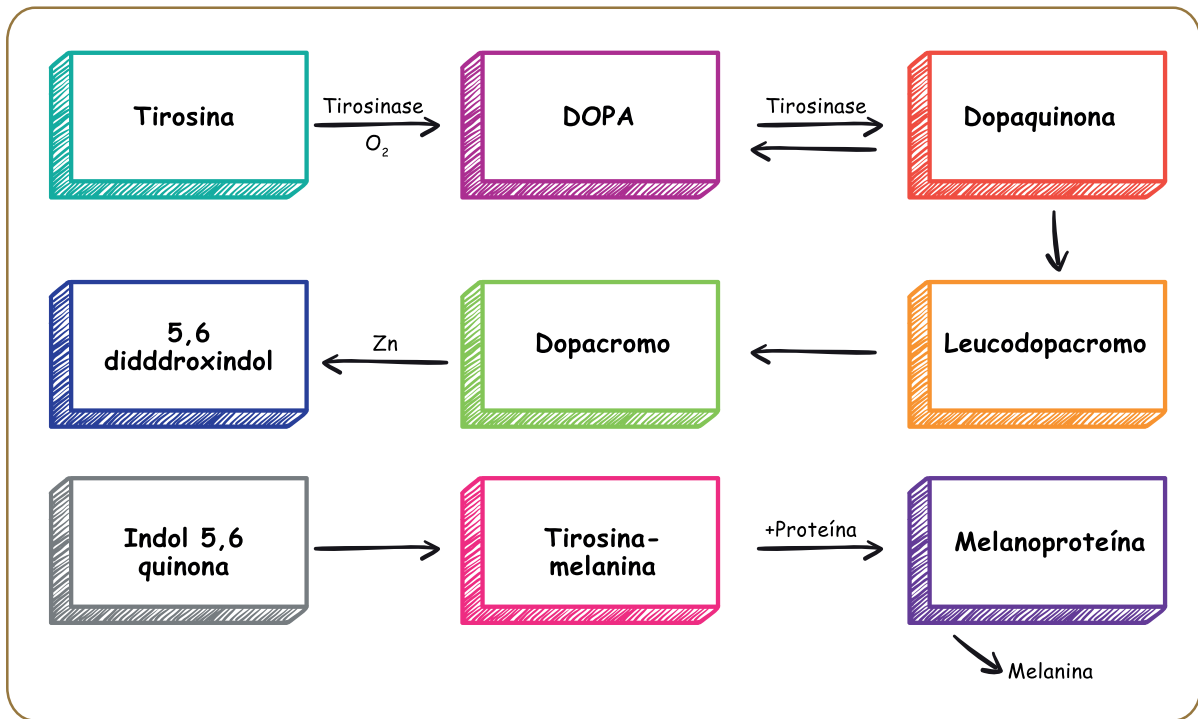


Figura 4. Etapas químicas da melanogênese.

## Envelhecimento cutâneo & manchas

O envelhecimento pode ser definido como sendo um conjunto de alterações morfológicas, fisiológicas e bioquímicas inevitáveis que ocorrem progressivamente no organismo ao longo da vida. Essas alterações levam à perda gradativa das funções dos vários órgãos que formam o organismo humano, entre ele a pele, aumentando a vulnerabilidade ao meio ambiente e diminuindo a sua capacidade de homeostasia (RIBEIRO, 2006).

Durante sua vida o indivíduo sofre diversas agressões por agentes físicos, químicos ou biológicos, que podem levar ao aparecimento de patologias ou alterar o processo de envelhecimento. Os tecidos gradualmente passam por mudanças de acordo com a idade, sendo que, na pele, essas alterações são mais facilmente reconhecidas.

Atrofia, enrugamento e lassidão representam os sinais mais aparentes de uma pele senil (ORIÁ et al, 2003). A Figura 5 mostra a diferenciação histológica de pele jovem e envelhecida intrinsecamente.

Sendo assim, observa-se a clara fragmentação das fibras elásticas ao longo da derme com o envelhecimento. Na derme superficial, o aparelho elástico perdeu quase completamente sua disposição vertical na pele senil.

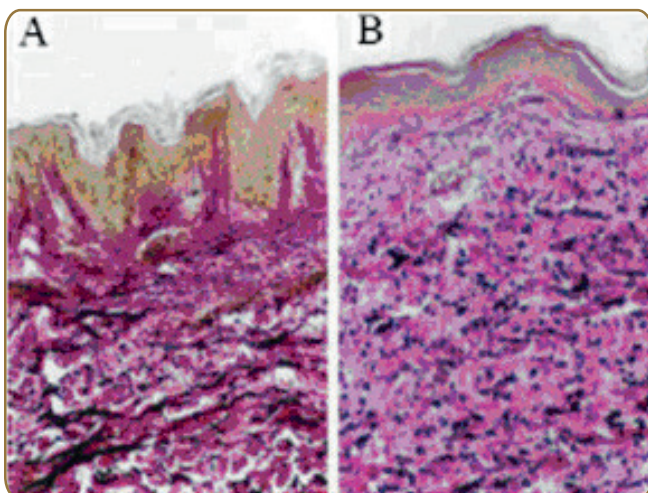


Figura 5. Diferenciação histológica de pele jovem e envelhecida intrinsecamente. Espécimes de pele dos grupos jovem (A) e idoso (B) corados pelo tricrômio de Van Gieson-elastina, em que as fibras elásticas são observadas em preto.

Com o passar dos anos e principalmente após os 30 anos de idade, surgem rugas, manchas de hiperpigmentação, redução na espessura da pele e dificuldade de cicatrização. O envelhecimento cutâneo devido a fatores externos e principalmente influenciado pela radiação solar é conhecido como envelhecimento extrínseco ou actínico.

# BIOLUMIN WHITE

## Manchas & radiação ultravioleta

Os cuidados em relação à radiação ultravioleta tornaram-se vitais, uma vez que a exposição desprotegida ao sol causa diversos efeitos prejudiciais à saúde, provocando danos oculares, ao sistema imunológico e à pele.

No entanto, o culto ao bronzear atingiu limites de exagero resultando no crescente aumento das dermatoses de origem actínica, com particular destaque para os carcinomas cutâneos.

Os efeitos bioquímicos da radiação além de catalisar a síntese de vitamina D, a pigmentação da pele, hiperplasia epidérmica, perspiração, e envelhecimento, podem ocasionar reações fotossensibilizantes, fototóxicas, fotoalérgicas, eritema, fotoenvelhecimento e câncer. Um dos processos mais importantes de defesa natural que o organismo dispõe para se proteger da agressão solar é o aumento da pigmentação levando a formação de manchas. Na Figura 6, pode-se observar os efeitos causados pela radiação UV.

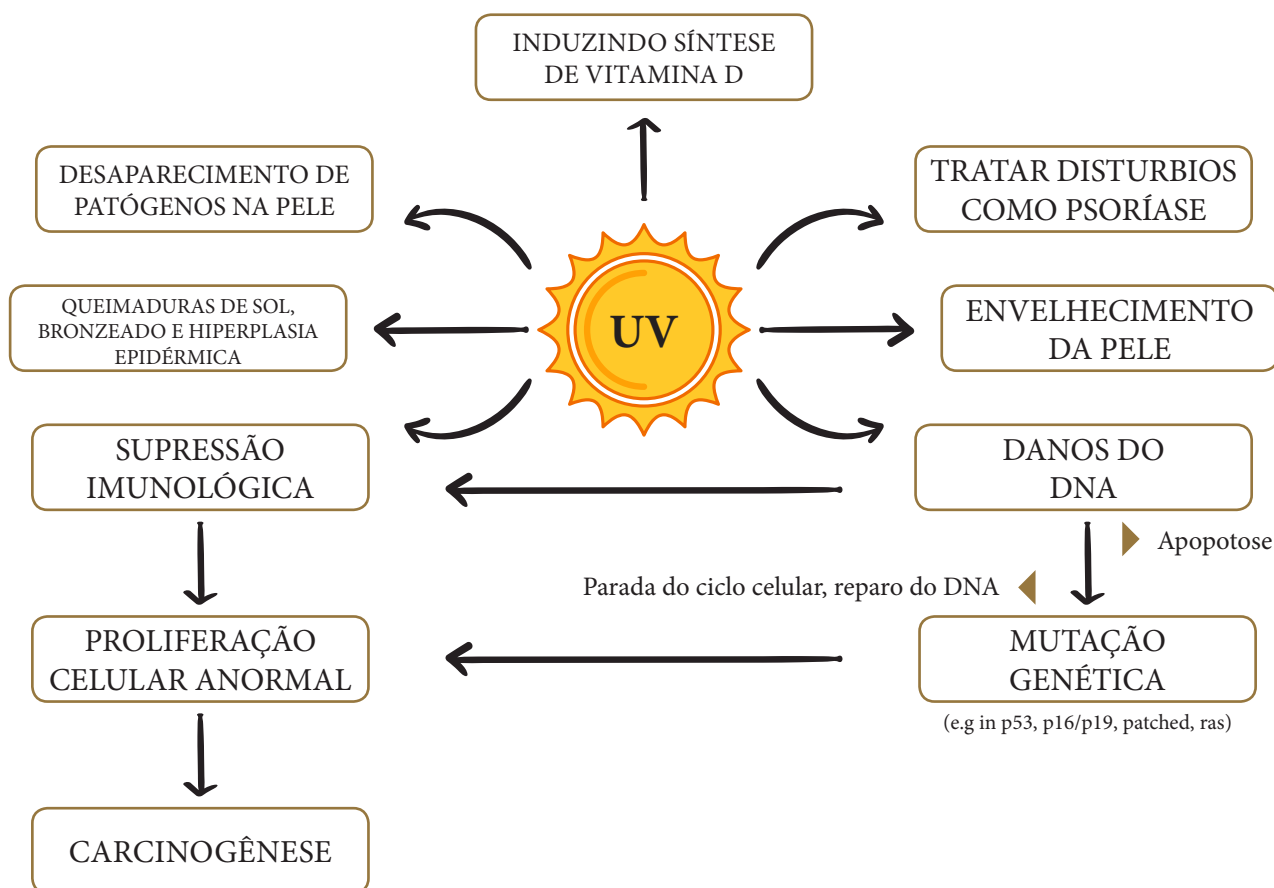


Figura 6. Etapas químicas da melanogênese.

Esses dados intensificam a necessidade da utilização de ativos despigmentantes como o **Biolumin White** que sejam eficazes no tratamento desses distúrbios cutâneos provocados pelo sol.

### *Distúrbios Hiperpigmentares*

Os pacientes com alterações pigmentares na pele procuram tratamento principalmente por razões estéticas. As alterações pigmentares são geralmente assintomáticas e podem ser classificadas em hipopigmentares e hiperpigmentares. A produção aumentada de melanina caracteriza um grande número de doenças da pele, que podem se manifestar na epiderme, derme ou ambas.

# BIOLUMIN WHITE

As desordens hiperpigmentares da pele são comuns e se manifestam sob diferentes formas. Por causa da natureza visível das doenças dermatológicas, elas têm um considerável efeito psicológico nos pacientes. Lesões faciais desfigurantes podem afetar significativamente o estado emocional de uma pessoa, podendo contribuir para a diminuição de sua inserção social, produtividade no trabalho e prejudicar a auto-estima. Como resultado de sua localização prevalente em áreas expostas ao sol, a hiperpigmentação adquirida tem relevância psicossocial e cosmética. As desordens de hiperpigmentação mais comuns são melasma, lentigos, hiperpigmentação pós inflamatória e as efélides ou sardas.

## *Hidroquinona e Legislação Brasileira*

A hidroquinona é um despigmentante tradicional que apresenta efeitos colaterais diversos como: despigmentação definitiva, ocronose exógena e despigmentação em “confete”. A hidroquinona já está proibida em muitos continentes e está proibido desde 31 de dezembro de 2007. A resolução n 215, de 25 de julho de 2005, aborda o regulamento técnico sobre lista de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter, exceto nas condições e com as restrições estabelecidas. Nessa resolução há a determinação de que a hidroquinona não pode ser utilizada em cosméticos como agente para clarear a pele localmente em concentração de 2% e que sua utilização em produtos cosméticos fica proibida a partir de 31 de dezembro de 2007. Dessa forma, o mercado exige alternativas cosméticas eficazes e menos agressivas à hidroquinona, como o **Biolumin White**.

## *Generalidades*

Complexo sinérgico com eficácia específica no clareamento da pele.

## **Seleção dos ingredientes ativos**

Os componentes dilaurato de sacarose, extrato de ervilha e hialuronato de sódio foram selecionados para a obtenção do **Biolumin White**. Esses componentes foram identificados como resultado da inibição da melanogênese com mecanismo de ação diferenciado quando comparado a agentes clareadores tradicionais como: arbutin e ácido kójico (inibidores diretos da tirosinase) ou derivados do ácido ascórbico (antioxidantes).

Para o desenvolvimento do **Biolumin White**, primeiramente foram identificados vários glicosídeos de ésteres de ácidos graxos para inibir a melanogênese in vitro. Pois, esses compostos são conhecidos pela sua segurança, eficácia e estabilidade e ainda representam uma família de compostos com excelente potencial para clareamento da pele. Entre vários ésteres de ácidos graxos de glicose, frutose, trealose e sacarose, o éster derivado da sacarose foi o que apresentou a maior atividade inibidora da melanogênese. Na segunda fase, o extrato de ervilha foi associado ao dilaurato de sacarose por apresentar efeito sinérgico na redução da atividade da tirosinase. O sinergismo entre os componentes tem sido comprovadamente eficaz e seguro.

## *Características dos ingredientes ativos*

### *Dilaurato de sacarose*

Em produtos cosméticos e para cuidados pessoais, os ésteres de sacarose são empregados em uma variedade de produtos para corpo, rosto, mãos e cabelos. O efeito clareador do dilaurato de sacarose está baseado na inibição da tirosinase. BEHERA et al, 2004 comprovou que a sacarose potencializa o efeito clareador in vitro em culturas de melanócitos humanos.

Os ésteres de sacarose obtidos a partir de ácidos graxos são compostos anfífilos, atóxicos e compatíveis com a pele. O balanço entre a hidrofiliabilidade e a lipofiliabilidade dos sucroésteres (HLB- “hydrophilic/lipophilic balance”) não é significativamente alterado por variações na temperatura, mas pode ser regulado pelo grau de substituições e pelo tamanho e número de insaturações das cadeias alquílicas.

# BIOLUMIN WHITE

Desta forma, é possível conseguir uma grande variação nas características surfactantes dos sucroésteres. Dado que a escala de HLB 14 varia de 0 a 20, sucroésteres com alto valor de HLB solubilizam óleo em água, enquanto os sucroésteres com baixos valores de HLB solubilizam água em óleo. A título de exemplo, o HLB do dilaurato de sacarose (Figura 7) é igual a 5.

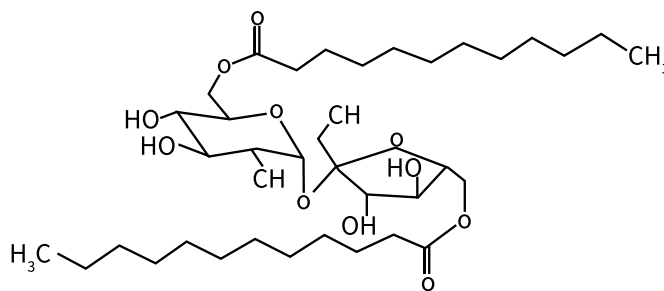


Figura 7. Estrutura química do dilaurato de sacarose.

A sacarose tem mostrado ser uma matéria-prima versátil, de crescente interesse tecnológico e muitos outros exemplos de seus derivados e aplicações podem ser voltados para uso em dermocosméticos.

## Extrato de ervilha (*Pisum sativum*)

A ervilha (*Pisum sativum*) é uma planta (legume) da qual existem mais de duzentas variedades, e de suas vagens são extraídos diversos tipos de grãos que constituem excelentes propriedades. A planta, chamada de “Ervilheira” tem a sua origem na Ásia Central e na Europa. Produz ervilhas rica em vitaminas K1, C, B1, A e B6.

O extrato de ervilha é um ativo de origem botânica que protege o colágeno e a elastina, dos efeitos nocivos da atividade das proteases (enzimas responsáveis pela degradação das proteínas) durante o envelhecimento. Apresenta propriedades hidrorreguladoras, inibindo o excesso de proteases dentro da camada córnea.



Figura 8. Fotos de diferentes partes da “ervilheira”.

## Hialuronato de Sódio

O hialuronato de sódio é um agente inovador para hidratação cutânea. É derivado do ácido hialurônico e pertence a família das glicosaminoglicanas. Tem como função promover alta umectação por reter água na matriz extracelular, fornecendo vitalidade e formando um filme sobre a pele. Promove um sensorial sedoso e proporciona firmeza e elasticidade cutânea.

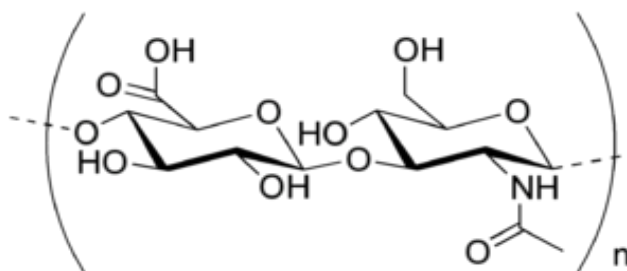


Figura 9. Estrutura química do dilaurato de sacarose.



# BIOLUMIN WHITE

## Benefícios à pele

O efeito clínico do **Biolumin White** comprova que sua eficácia deve-se a atuação do ativo em diferentes mecanismos:

- Ação na maturação dos melanossomas;
- Ação na catalisação de enzimas da síntese de melanina.

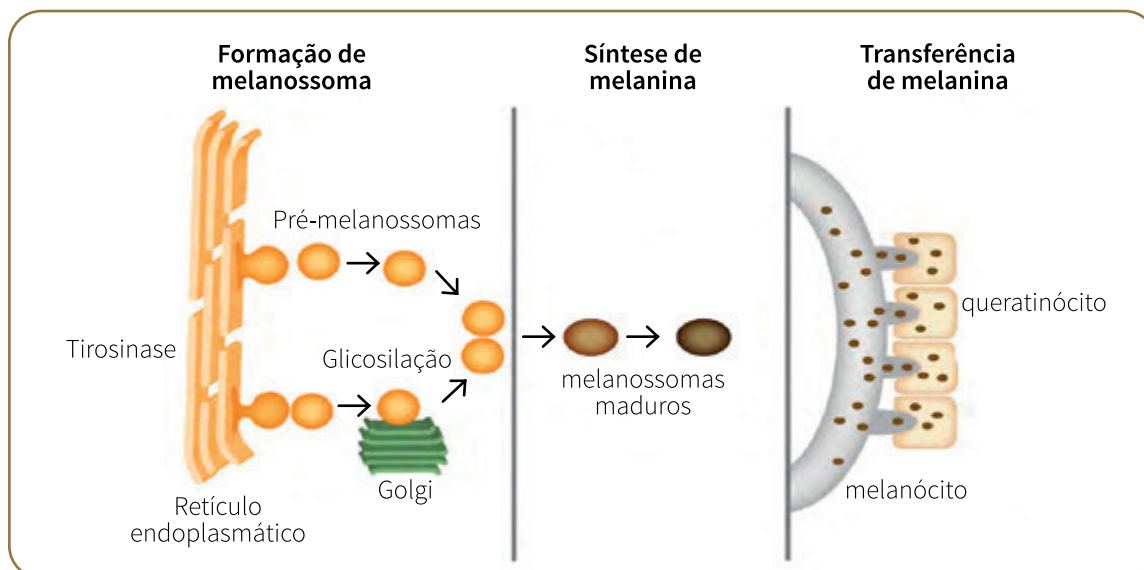


Figura 10. Metabolismo da melanina.

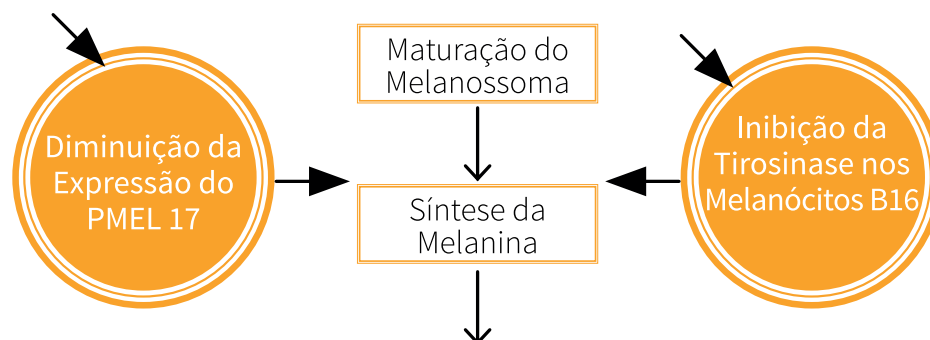
## Aplicações em dermocosméticos & compatibilidades

Clareadores e iluminadores da pele, produtos anti-idade nas mais variadas apresentações: cremes para as mãos, emulsões corporais e faciais, serum e géis. Devido ao seu comportamento químico neutro, **Biolumin White** pode ser incorporado à todos os tipos de formulações e é compatível com moléculas capazes de potencializar sua eficácia clareadora assim como alfa-hidroxi-ácidos (AHAs) e derivados do ácido ascórbico. Além disso, conta com sistema conservante de baixo potencial alergênico.

## Mecanismo de ação

A eficácia do efeito sinérgico dos ingredientes do **Biolumin White** e o seu mecanismo de ação na formação da melanina foi avaliada in vivo e in vitro. Sendo assim, seu mecanismo de ação está baseado na:

- Diminuição da expressão do gene PMEL 17, envolvido na maturação dos melanossomas e na síntese da melanina.
- Inibição da atividade da tirosinase nos melanócitos B16.
- Inibição da melanogênese (na formação da melanina em melanócitos B16).



**Migração dos melanossomas e transferência para os queratinócitos**  
**Biolumin White** age na melanogênese e nos melanócitos

# BIOLUMIN WHITE

## Estudos de segurança & eficácia do Biolumin White

Efeito sinérgico do extrato de ervilha e do dilaurato de sacarose na inibição da tirosinase.  
(Tipo do teste: Teste in vitro - Melanócitos B16).

### Objetivo

Demonstrar o efeito sinérgico dos dois componentes ativos do **Biolumin White** baseado na mensuração da inibição da tirosinase em culturas de melanócitos B16. O ácido kójico foi usado como substância de referência.

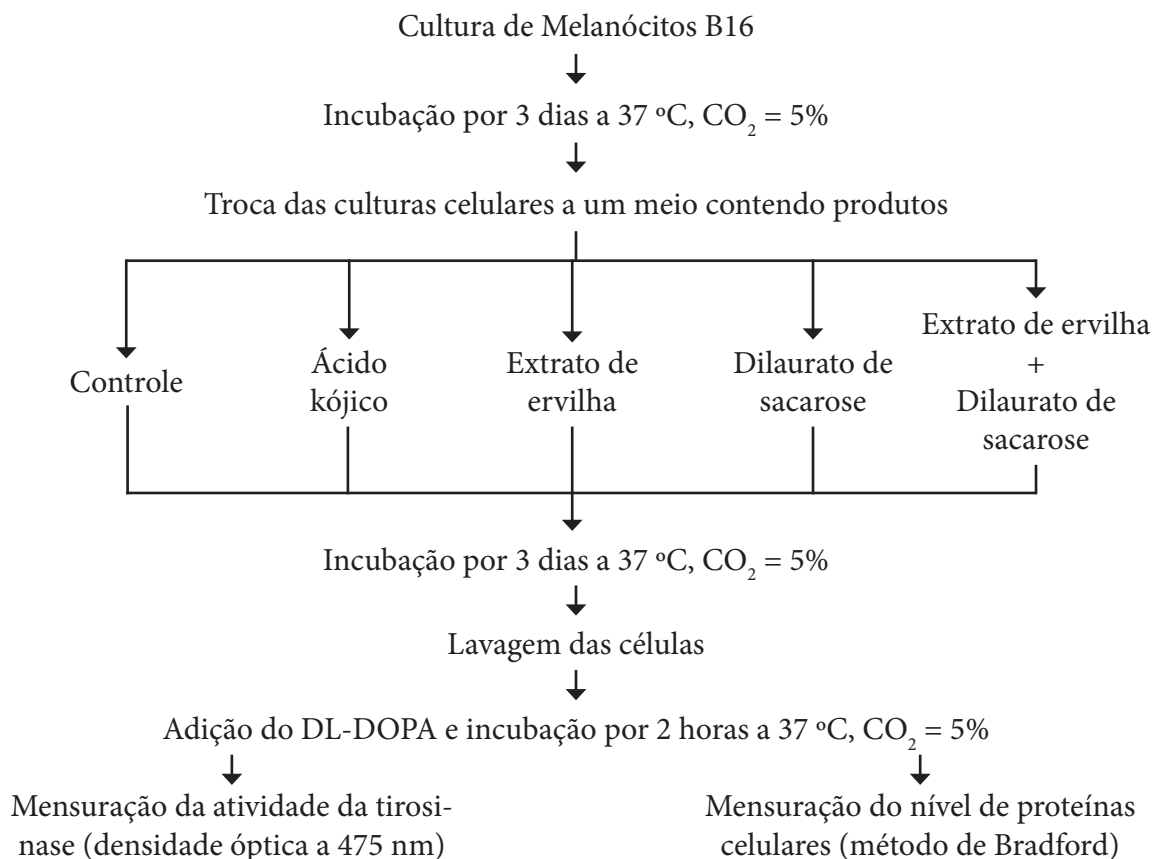


Figura 11. Protocolo de avaliação da atividade da tirosinase nos melanócitos B16.

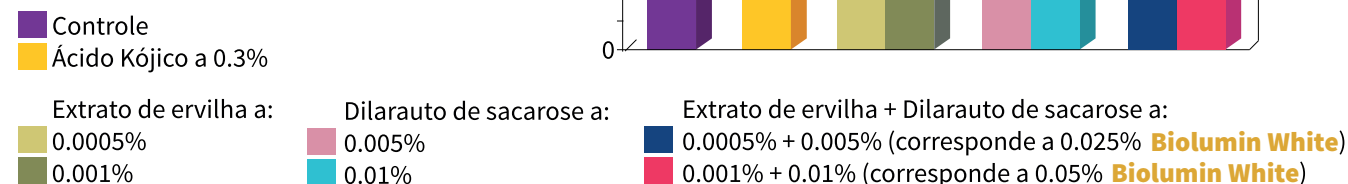
### Objetivo

Demonstrar o efeito sinérgico dos dois componentes ativos do **Biolumin White** baseado na mensuração da inibição da tirosinase em culturas de melanócitos B16. O ácido kójico foi usado como substância de referência.

### Resultados

A associação do extrato de ervilha com dilaurato de sacarose potencializou em 33% a eficácia dos ativos na inibição da enzima tirosinase nos melanócitos B16.

Figura 12. Diminuição da atividade da tirosinase nos melanócitos B16.



# BIOLUMIN WHITE

## Conclusão

Dilaurato de sacarose reduziu a atividade da tirosinase nas células, enquanto o extrato de ervilha não apresentou nenhum efeito sozinho. Quando os dois componentes foram associados, apresentaram eficácia superior aos componentes isoladamente, comprovando o efeito sinérgico sem apresentar efeito tóxico nas células.

Influência na expressão do gene dos melanócitos.  
(Tipo do teste: In vitro). Metodologia: RT-qPCR.

## Objetivo

Avaliar o efeito do **Biolumin White** na expressão do gene nos melanócitos humanos epidérmicos de modo a identificar os genes envolvidos na modificação da melanogênese. O arranjo de DNA específico para melanogênese foi usado e a expressão de variação do gene PMEL 17 confirmado por RT-qPCR (Transcrição Polimerase-Reversa).

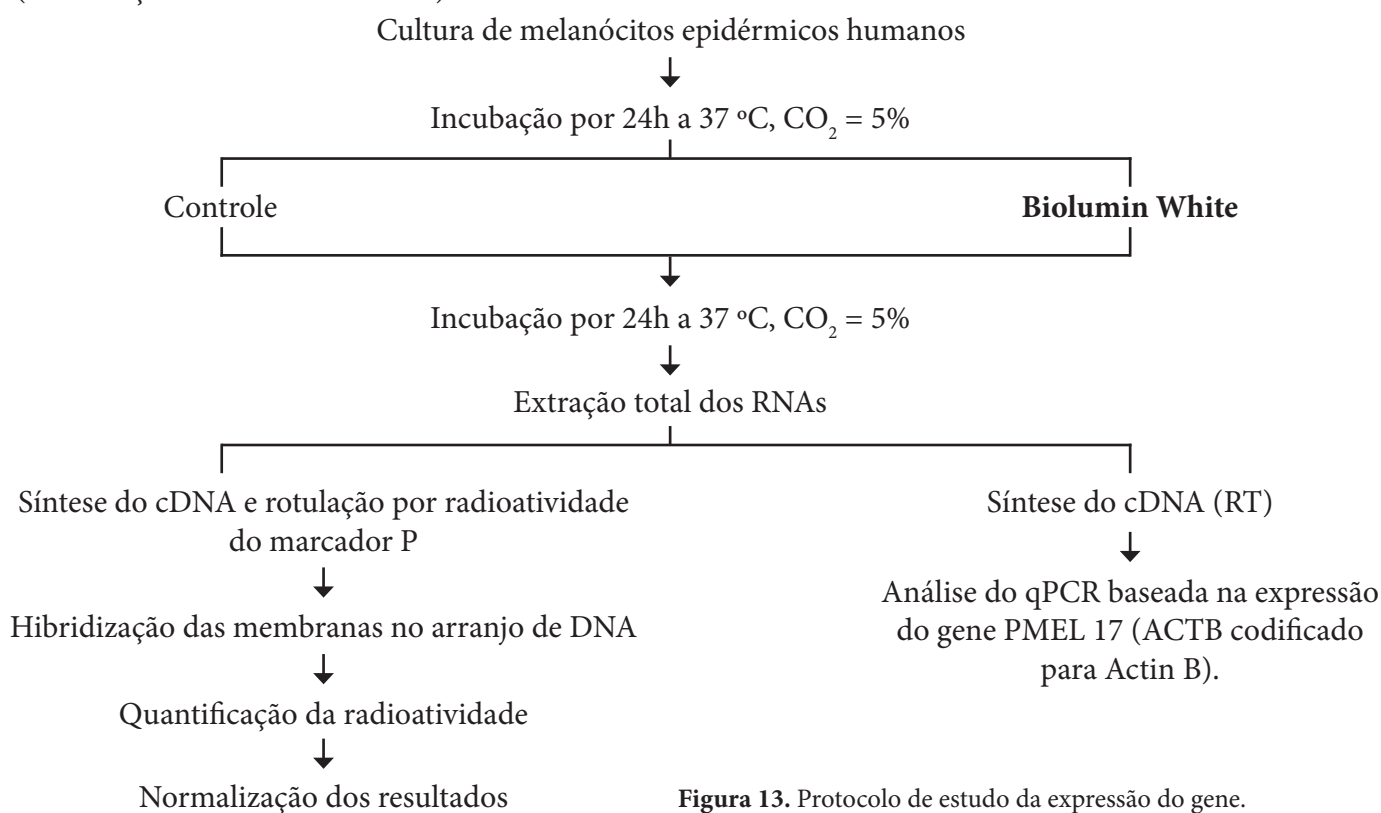
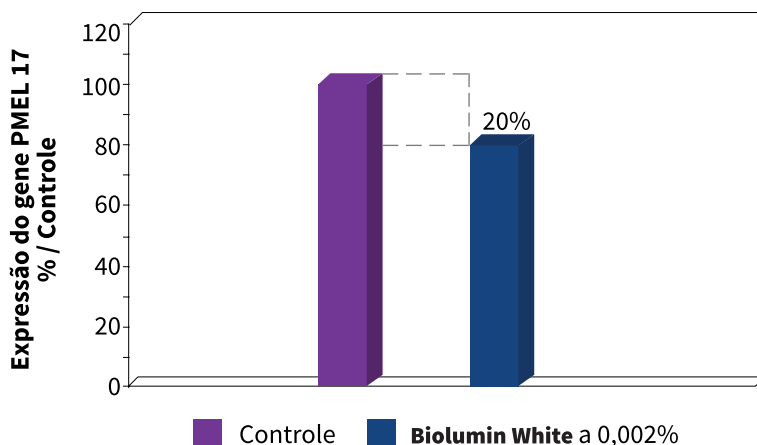


Figura 13. Protocolo de estudo da expressão do gene.

## Resultados

O efeito do **Biolumin White** na expressão do perfil do gene em melanócitos humanos foi analisado por arranjo de DNA. A expressão do código do gene PMEL17 por uma proteína envolvida na maturação dos melanossomas foi inibida de forma significativa pelo tratamento com **Biolumin White** à 0,002%. A proteína do PMEL17 está associada à síntese de melanina, a hidrólise dessa proteína permite a catálise da produção intra-melanossomal na polimerização de melaninas. O uso do **Biolumin White** inibe o gene PMEL17 a 0,002% usando a metodologia RT-qPCR. **Biolumin White** inibiu 20% a expressão do gene PMEL17 em relação ao controle.

Figura 14. Inibição do gene PMEL17 por Biolumin White analisado pela metodologia RT-qPCR.



# BIOLUMIN WHITE

## Conclusão

**Biolumin White** inibiu a expressão do gene PMEL17, devido à inibição da síntese da melanina e da maturação dos melanossomas. A atividade clareadora do **Biolumin White** deve-se parcialmente a sua ação no estágio inicial da síntese da melanina: maturação dos melanossomas.

## Objetivo

Avaliar a capacidade do **Biolumin White** na inibição da atividade da tirosinase em culturas de melanócitos B16. Ácido Kójico foi empregado como substância de referência.

## Protocolo

Efeito na atividade da tirosinase.

(Tipo do teste: in vitro em melanócitos B16).

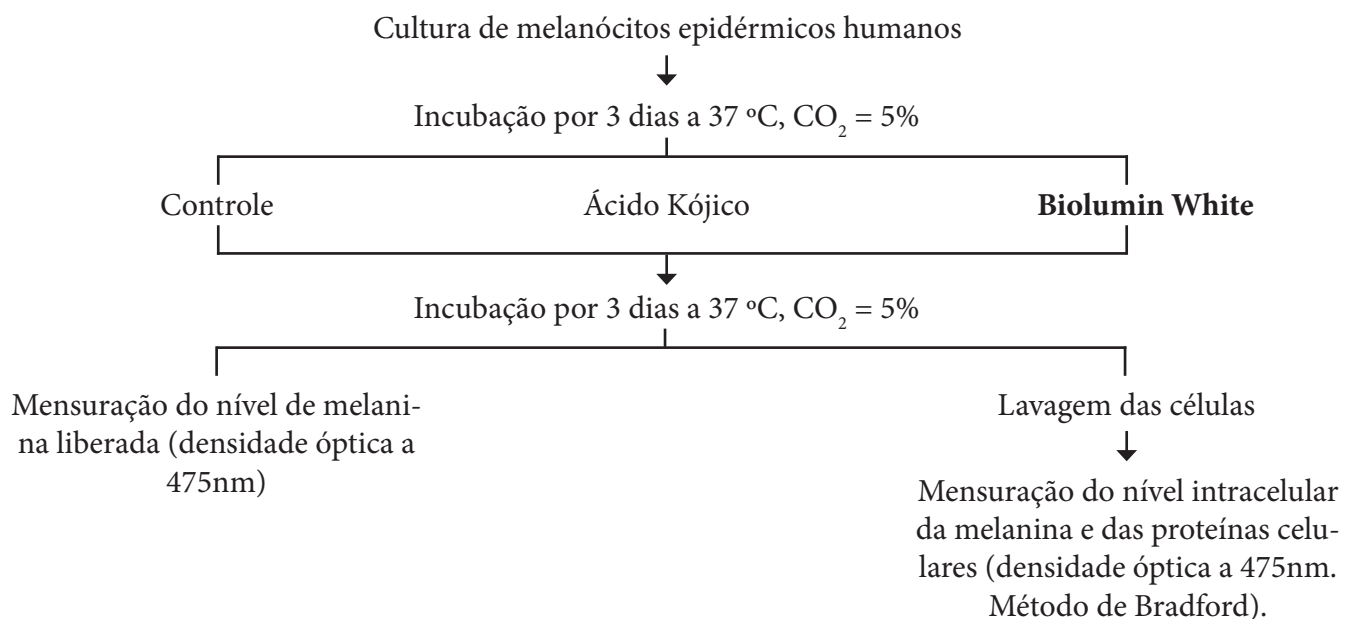


Figura 15. Protocolo de avaliação da atividade da tirosinase nos melanócitos B16.

## Resultados

**Biolumin White** inibiu 10% a atividade da enzima tirosinase à 0,025% e 40% à 0,05% nos melanócitos B16.

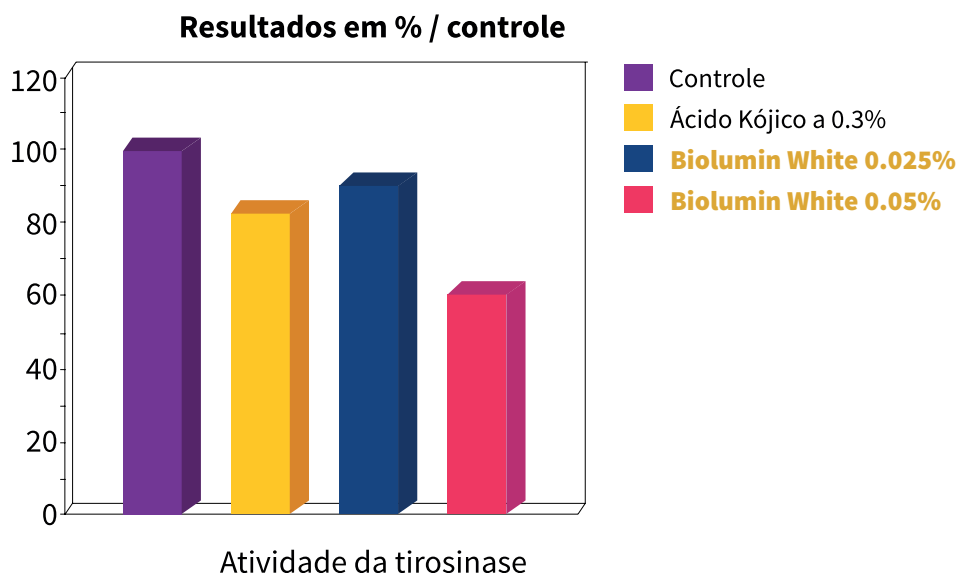


Figura 16. Diminuição da atividade da tirosinase nos melanócitos B16.

# BIOLUMIN WHITE

## Efeito na melanogênese.

(Tipo do teste: in vitro em melanócitos B16).

## Objetivo

Avaliar a capacidade do **Biolumin White** na inibição da melanogênese em culturas de células de melanócitos B16. Ácido Kójico foi empregado como substância de referência.

## Protocolo

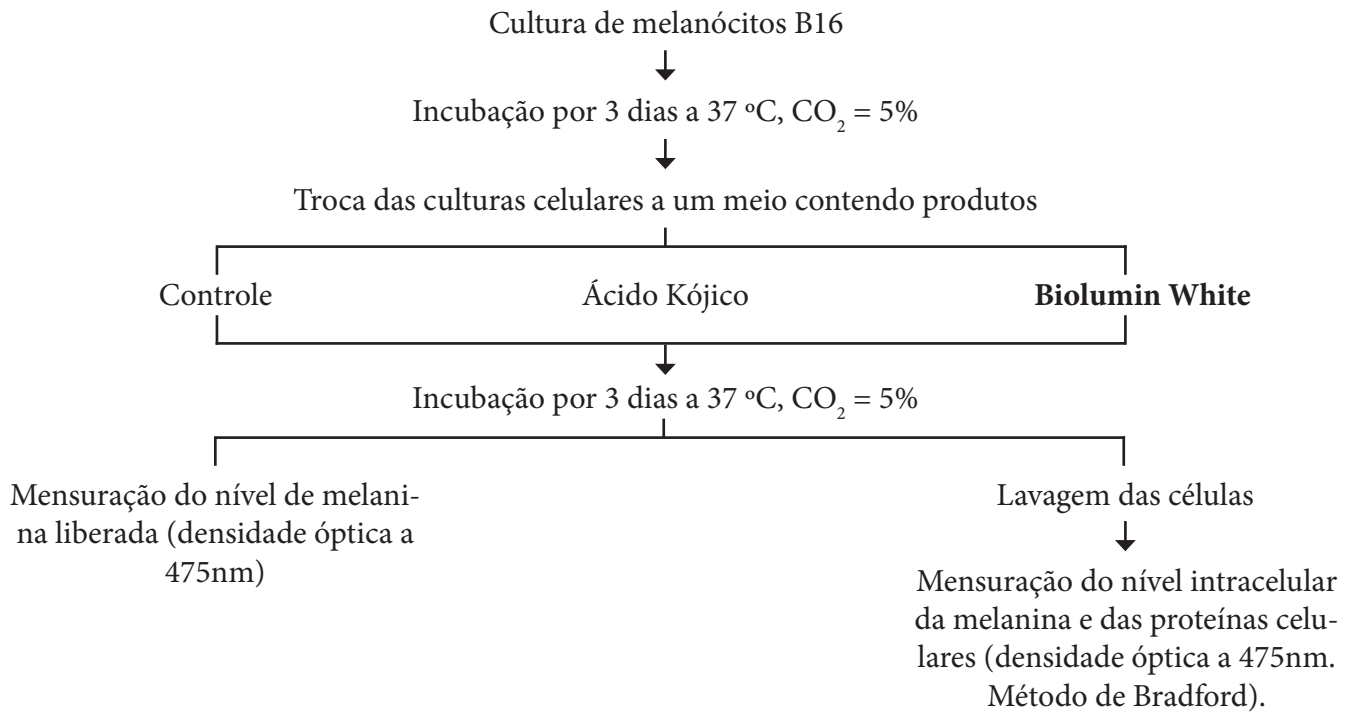


Figura 17. Protocolo de avaliação da melanogênese nos melanócitos B16.

## Resultados

**Biolumin White** apresentou inibição da melanogênese (na formação da melanina em melanócitos B16).  
pH: 4-8 | Dosagem Usual: 2-5%

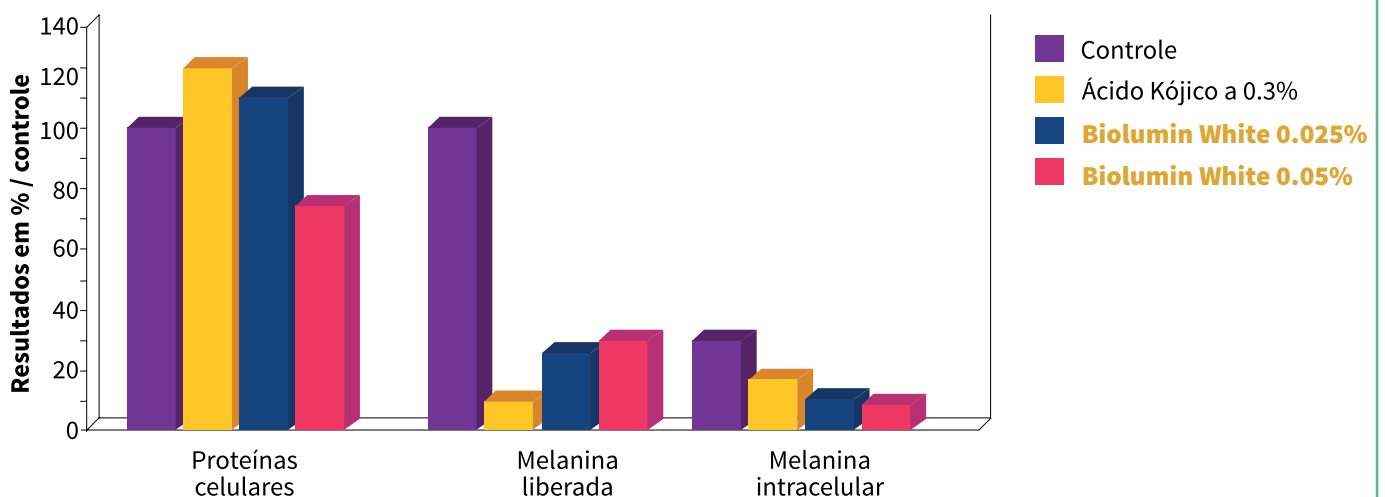


Figura 18. Diminuição da melanogênese nos melanócitos B16.

# BIOLUMIN WHITE

## Eficácia no clareamento da pele em voluntários asiáticos

(Tipo do teste: *in vivo*).

### Objetivo

Avaliar a eficácia clareadora do **Biolumin White In Vivo** em uma emulsão contendo 2,5% de **Biolumin White** em comparação com uma emulsão contendo 2% de hidroquinona em voluntários humanos após 6 e 12 semanas de tratamento com frequência de uso de 2 vezes ao dia.

### Protocolo



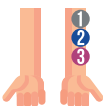
- 26 Voluntárias asiáticas do sexo feminino, 18 a 45 anos com manchas escuras ou muito escuras do lado externo do braço.



- Foram randomizadas aplicações 2 vezes ao dia por 6 e 12 semanas.



- Mensuração quantitativa da evolução da coloração da pele 6 e 12 semanas de tratamento.



- 1 - Controle (área não tratada)
- 2 - Emulsão com 2% de hidroquinona
- 3 - Emulsão com 2,5% de **Biolumin White**

Figura 19. Protocolo de avaliação clínica do efeito clareador.

### Método

O estudo duplo-cego foi realizado em 26 mulheres de origem asiática, com idade entre 18-45 anos com pele escura ou muito escura na parte externa do braço.

### Resultados

**Biolumin White** apresentou atividade despigmentante extremamente significativa. Após 6 semanas, apresentou eficácia similar a hidroquinona, sem causar irritação à pele. O tratamento prolongado com o ativo confirmou sua eficácia e os resultados demonstraram ótima tolerância e não oferece nenhum efeito colateral tais como esfoliação abrasiva e fotossensibilidade.

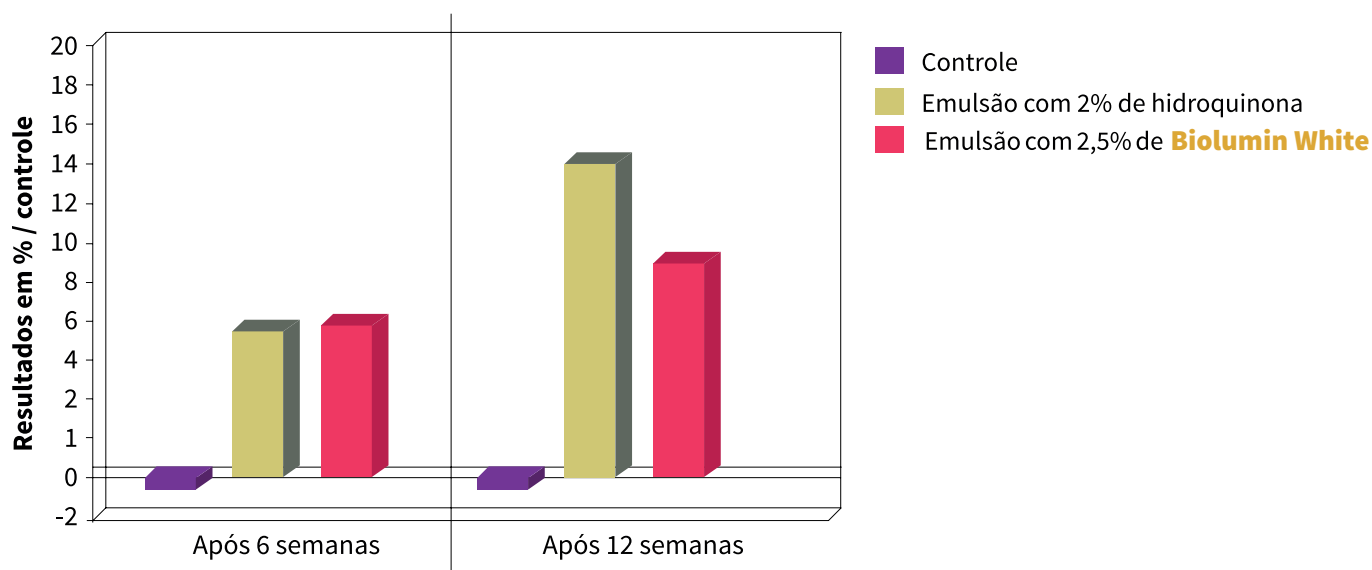


Figura 20. Efeito no tratamento da coloração da pele.

# BIOLUMIN WHITE

## Características físico-químicas

Aparência: líquido opalescente

Cor: amarelado a amarelo

Odor: característico

pH: 4 - 8

Solubilidade: solúvel em água

Contagem total de bactérias: máx. 1000 UFC/g

Contagem total de bolores e leveduras: máx. 100 UFC/g

Pesquisa de *Staphylococcus sp*: ausente/ g

Pesquisa de Coliformes totais: ausente/g

Pesquisa de *Salmonella sp*: ausente/g

Pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa*: ausente/g

## Estocagem

Manter em local seco e arejado e em temperatura ambiente.

## Referências bibliográficas

AUSTRIA, R; SEMENZATO, A; BETTERO, A. Stability of vitamin C derivatives in solution and topical formulations. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v.15, p 795-801, 1997.

BABY, A.R; MACIEL, C.P.M; ZAGUE, V; KANEKO, T.M; CONSIGLIERI, V.O; VELASCO, M.V.R. Estabilidade de Produtos de Aplicação Tópica. International Journal of Pharmaceutica Compounding, v.6, no3, p 130-139, 2004.

BERARDESCA, E; MAIBACH, H. Pele étnica: avaliação da estrutura e função. J Am Acad Dermatol., p.1-4, 1996.

BONINA, F; SAIJA, A; TOMAINO, A; LOCASCIO, R; RAPISARDA, P; DEDEREN, J.C. In vitro antioxidant activity and in vivo photoprotective effect of a red orange extract. International Journal of Cosmetic Science, v.20, p.331-342, 1998.

BRAND-WILLIAMS; CUVELIER, M.E ; BERSET,C. Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. Lebensm. Wiss.u.technol, v.28, p. 25-30, 1995.

BUENGER, J; ACKERMANN, H. et al. An interlaboratory comparison of methods used to assess antioxidant potentials. International Journal of Cosmetic Science, v.28, p. 135-146, 2006.

CARDOSO, T.M; RODRIGUES, P.O; STULZER, H.K; SILVA, M.A.S. Physical-chemical characterization and polymorphism determination of two nimodipine samples deriving from distinct laboratories. Drug development and Industrial Pharmacy. 31, p. 631-637, 2005.

GALLARATE, M; CARLOTTI, M.E; TROTTA, M; BOVO, S. On stability of ascorbic acid in emulsified systems for topical and cosmetic use. International Journal of Pharmaceutics.v.188, p. 233-241 ,1999.

GUILLEN, J.S.Q.; BATISTA, I.A.S.A.; MATOS, J.R.M. Contribuição da análise térmica na avaliação de princípios ativos empregados na prevenção do envelhecimento da pele isolados e/ou incorporados em geis e emulsões, Cosmetics & Toiletries, v.18, no2, p.50-52, 2006.

KASZUBA, M; CONNAH, M; MATTISON, K. High concentration particle size measurements using dynamic light scattering. Lab Plus International, Malvern-UK, 2004.

KEDE, M.P.V., SABATOVICH, O. Dermatologia Estética. São Paulo: Atheneu, p.66, p.258-264, 2004.

MAIA CAMPOS, P.M.B.G; GIANETI, M.D; KANASHIRO, A; VALIM, Y.M.L; GASPAR, L.R. In Vitro Antioxidant and In Vivo Photoprotective Effects of an Association of Bioflavonoids with Liposoluble Vitamins. Photochemistry and Photobiology, v.82, p.683-688, 2006.

