

Artigo

Uma Abordagem Química sobre a Pele e a Biocatálise no Desenvolvimento de Moléculas Antioxidantes de Aplicação Cosmética

Mouad, A. M.;* Porto, A. L. M.

Rev. Virtual Quim., 2014, 6 (6), 1642-1660. Data de publicação na Web: 18 de dezembro de 2014

<http://www.uff.br/rvq>

A Chemical Overview of the Skin and the Biocatalysis in the Development of Antioxidant Molecules for Cosmetic Application

Abstract: The primary function of the skin is to protect the body from water loss and the entrance of substances from the environment. The protection barrier against the penetration of compounds is comprised of organic molecules such as ceramides, cholesterol and free fatty acids. However, these lipids can be damaged by free radicals. In this context, cosmetic products are continually developed and seeking to preserve the skin balance by countering the effects of free radicals. Antioxidants such as phenolic acids have shown excellent activity against free radicals. However, phenolic acids present low solubility in cosmetic formulations such as emulsions, due to their high polarity. In order to present higher solubility in cosmetic formulations, derivatives of phenolic acids can be produced through biocatalysis, applying lipases as biocatalysts. These processes can be involved in the production of other classes of bioactive molecules focused on dermal application.

Keywords: Skin; lipids; free radicals; antioxidant; phenolic acids; lipase; biocatalysis.

Resumo

A principal função da pele é proteger o organismo contra a perda de água e entrada de substâncias do ambiente exterior. A barreira de proteção contra a penetração de compostos é composta de moléculas orgânicas como ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres. Contudo, estes lipídios podem sofrer danos causados por radicais livres. Neste contexto, produtos cosméticos são continuamente desenvolvidos buscando preservar o equilíbrio cutâneo através do combate aos efeitos de radicais livres. Antioxidantes como ácidos fenólicos tem exibido excelente atividade contra estas espécies químicas. No entanto, ácidos fenólicos apresentam baixa solubilidade em formulações cosméticas como emulsões, devido a sua elevada polaridade. Em busca de elevar sua solubilidade em formulações cosméticas, derivados de ácidos fenólicos podem ser produzidos através de biocatálise, aplicando enzimas lipases como biocatalisadores. Estes processos podem ser envolvidos na produção de outras classes de moléculas bioativas voltadas para aplicação cosmética.

Palavras-chave: Pele; lipídios; radicais livres; antioxidantes; ácidos fenólicos; lipase; biocatálise.

* Universidade de São Paulo, Laboratório de Química Orgânica e Biocatálise, Instituto de Química de São Carlos, Av. João Dagnone, 1100, CEP 13563-120, São Carlos-SP, Brasil.

✉ anamouad@hotmail.com

DOI: [10.5935/1984-6835.20140106](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20140106)

Uma Abordagem Química sobre a Pele e a Biocatálise no Desenvolvimento de Moléculas Antioxidantes de Aplicação Cosmética

Ana Maria Mouad,* André Luiz Meleiro Porto

Universidade de São Paulo, Laboratório de Química Orgânica e Biocatálise, Instituto de Química de São Carlos, Av. João Dagnone, 1100, CEP 13563-120, São Carlos-SP, Brasil.

* anammouad@hotmail.com

Recebido em 24 de junho de 2014. Aceito para publicação em 18 de dezembro de 2014

- 1. Pele: Estrutura e Constituição Química**
 - 1.1.** A Organização Molecular na Camada Superficial da Pele
 - 1.2.** Modificações no Conteúdo Lipídico: Relação com Doenças e Envelhecimento Precoce
- 2. Os Radicais Livres e o Estresse Oxidativo**
 - 2.1.** Peroxidação de Ácidos Graxos Poli-Insaturados
- 3. Ácidos Fenólicos: Estrutura Química e Ação Antioxidante**
 - 3.1.** Ácidos Fenólicos e Derivados Lipofílicos: Aplicação Tópica
 - 3.2.** Modificações Estruturais de Ácidos Fenólicos
- 4. Lipases: Biocatalisadores na Produção de Antioxidantes Fenólicos e Moléculas Bioativas de Aplicação Cutânea**
- 5. Considerações finais**

1. Pele: Estrutura e Constituição Química

A pele é o órgão mais extenso do corpo humano, correspondendo a aproximadamente 15% do peso corporal e 1,80 m² em um adulto de porte médio.¹ Este

órgão reveste e protege o organismo, exercendo funções como termorregulação e controle hemodinâmico, além de síntese e excreção de metabólitos como vitaminas e hormônios.² Estruturalmente, a pele é composta por três tecidos principais: a hipoderme ou tecido subcutâneo, a derme subjacente e a epiderme, camada superficial³ (Figura 1).

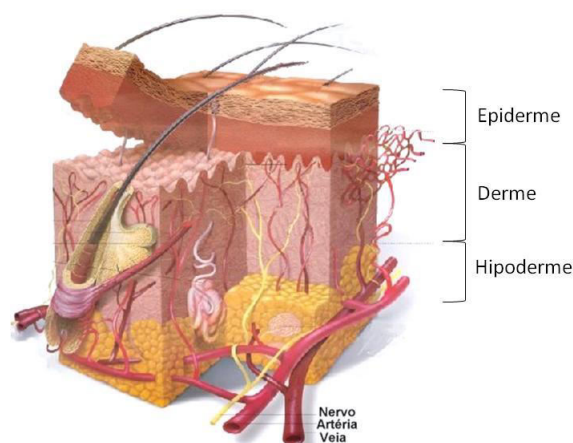


Figura 1. Camadas principais da pele: epiderme, derme e hipoderme.

<http://www.saudetotal.com.br/prevencao/topicos/histologia.asp>

A epiderme, com uma espessura média de 1,00 a 4,00 mm é, por sua vez, subdividida em quatro camadas: basal, de Malpighi, granulosa e por fim, a camada córnea, considerada o verdadeiro limite entre o organismo e o meio exterior.⁴ Entre estas camadas, células chamadas queratinócitos se encontram em constantes transformações. Os queratinócitos são produzidos através de mitose na camada basal e, à medida que migram para as camadas superiores, passam por um processo de diferenciação.⁵

Durante este processo, os queratinócitos produzem moléculas orgânicas essenciais para a formação da camada córnea, como:

Queratina: proteína fibrosa, responsável por conferir elasticidade e força mecânica à camada córnea, sem a qual ocorreria ruptura ou morte celular.⁶ É constituída por cistina, que apresentando átomos de enxofre em ligações dissulfeto, estabilizam fortemente a estrutura proteica⁷ (Figura 2).

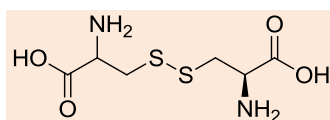


Figura 2. Estrutura química da cistina

Moléculas hidrofílicas: compostas por aminoácidos livres, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico (PCA: *Pyrrolidone Carboxylic Acid*), ácido láctico e ureia (Figura 3). As moléculas hidrofílicas são conhecidas na indústria cosmética como NMF (*Natural Moisture Factors*), sendo fundamentais para hidratação devido suas características

higroscópicas e hidrossolúveis.⁸ Os NMF também regulam o pH cutâneo ao intervir na manutenção da acidez, conferindo ação tamponante frente à adição de substâncias, função importante para evitar o crescimento bacteriano e a proliferação de fungos oportunistas.^{9,10}

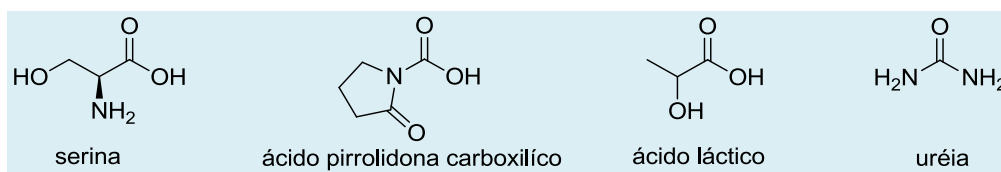
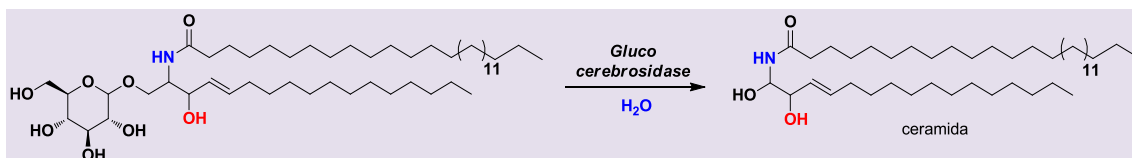


Figura 3. Moléculas hidrofílicas ou *Natural Moisture Factors* (NMFs)

Lipídios: os queratinócitos são responsáveis pela produção de uma variedade de lipídios. Até a camada granulosa, esta variedade é constituída por fosfolipídios, glicosilceramidas, ácidos graxos e colesterol.¹¹ Na camada granulosa, estes lipídios são mantidos em pequenos grânulos lamelares e na interface com a camada

córnea são secretados para o meio celular, onde passam por transformações enzimáticas. Neste ambiente, enzimas fosfolipases (hidrolases) do meio provocam a degradação de fosfolipídios em ácidos graxos livres, bem como glucocerebrosidases levam a formação de ceramidas através de desglicolização^{11,12} (Esquema 1).



Esquema 1. Produção de ceramidas através de hidrólise enzimática

Assim, o conteúdo lipídico que chega à camada córnea é constituído por ceramidas (50%), colesterol (25-30%) e ácidos graxos (10-15%), além de uma pequena porção de sulfato de colesterol.¹³

As ceramidas representam a classe dominante, sendo subdivididas em doze espécies devido à heterogeneidade molecular. Estas moléculas diferem entre si pela estrutura polar (esfingosina ou fitoesfingosina) em uma de suas extremidades (*head group*) e pelo comprimento de sua cadeia carbônica.^{13,14} Em comum, todas apresentam uma função

amida ligada a ácidos graxos, os quais podem ser α -hidroxilados, não hidroxilados ou ainda, apresentar o ácido linoleico esterificado na posição ω da cadeia carbônica, caso das ceramidas tipo 1 ou *ômega- ω -acilceramidas*^{14,15} (Figura 4).

A molécula de colesterol apresenta quatro anéis rígidos de carbono fortemente ligados uns aos outros, tornando as membranas da camada córnea menos flexíveis a agressões externas. Estes lipídios geralmente não se acomodam bem nas bicamadas lipídicas, sendo importantes para aumentar a espessura das membranas¹² (Figura 5).

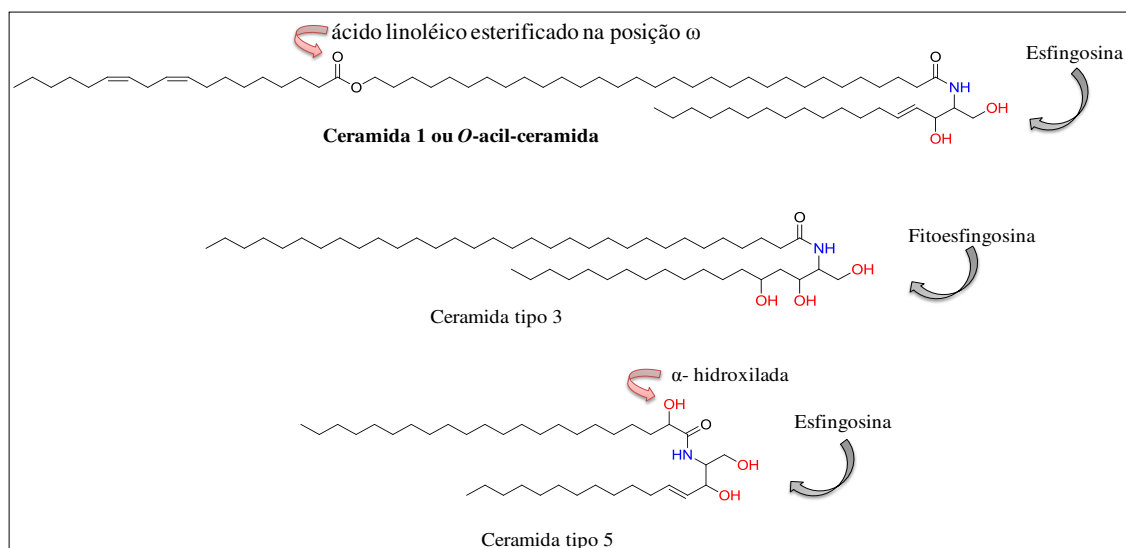


Figura 4. Estrutura química das ceramidas tipo 1, 3 e 5

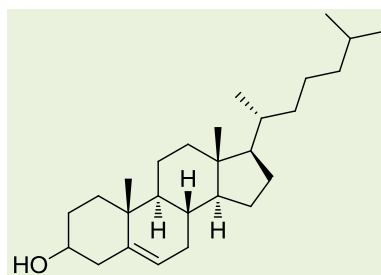


Figura 5. Estrutura química do colesterol

Os ácidos graxos são ácidos carboxílicos com cadeias hidrocarbônicas de 4 a 36 átomos. Em alguns casos, suas cadeias podem ser saturadas, como o ácido palmítico, enquanto os ácidos graxos insaturados contêm uma ou mais ligações duplas, como o ácido linoleico.⁷ (Figura 6).

Além de representarem os componentes estruturais para as membranas, participam de processos que envolvem o crescimento e diferenciação celular, transdução de sinais, regulação de expressão gênica, atuando ainda como fonte de energia para o metabolismo.¹⁶

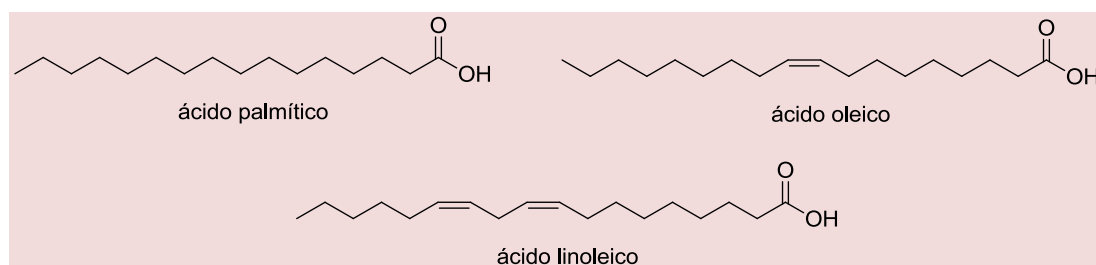


Figura 6. Estruturas químicas de ácidos graxos saturados e insaturados

A produção destas classes de lipídios encerra o processo de diferenciação dos queratinócitos, os quais, ao chegarem à superfície epidérmica sofrem apoptose celular transformando-se em corneócitos.⁴ Estas células por sua vez são distribuídas em várias camadas, as quais progressivamente sofrem descamação, correspondendo às “células mortas” da pele.

No entanto, à medida que são “perdidas”, novos queratinócitos são produzidos na camada basal, garantindo a renovação celular cutânea. Este processo é conhecido como queratinização (mitose, diferenciação e apoptose dos queratinócitos), que ocorre, em média, a cada 28 dias.¹⁷ O processo de queratinização, também conhecido como “turnover” celular, ocorre regularmente graças à organização dos lipídios e corneócitos na camada córnea.¹⁸

1.1. A Organização Molecular na Camada Superficial da Pele

A camada córnea, região superficial da pele, corresponde a uma barreira de 15-20 μm , constituída por diversas camadas de corneócitos embebidos em uma matriz lipídica intercelular.^{19,20} Os corneócitos são constituídos em seu interior por filamentos densos de queratina (razão de sua rigidez) e em seu exterior são envolvidos por um envelope lipoproteico.¹⁷ Os lipídios permanecem preenchendo o espaço intercelular, onde se organizam em bicamadas, mantendo suas cadeias hidrofóbicas voltadas para o interior e os grupos hidrofílicos direcionados para o exterior²¹ (Figura 7).

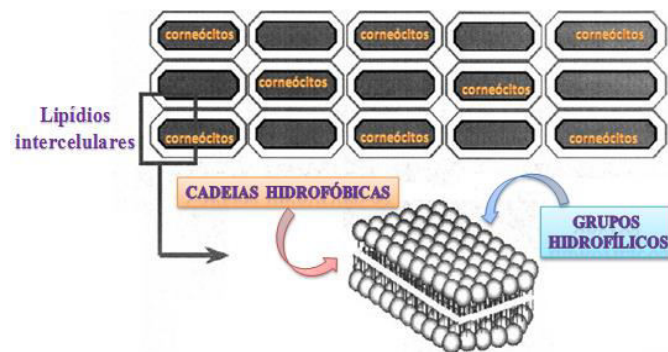


Figura 7. Modelo “tijolos e cimento” da camada córnea

Esta organização proporciona uma verdadeira barreira contra a invasão de organismos patogênicos, da mesma forma que protege a pele contra traumatismos mecânicos.^{22,23} A camada córnea é responsável por regular o fluxo hídrico impedindo a evaporação desregular de água e de moléculas hidrofílicas (NMF). Este papel é essencial tanto para manter sua hidratação e flexibilidade quanto para proporcionar o melhor ambiente para as enzimas, que envolvidas em vias metabólicas, formam os lipídios intercelulares da camada córnea.²⁴ Por esta razão, a camada córnea é

frequentemente descrita como uma “parede” onde os corneócitos representam os tijolos e o conteúdo lipídico se assimila ao cimento.^{25,26} Qualquer modificação na composição lipídica da camada córnea pode resultar em desordens na barreira de proteção.²⁷

1.2. Modificações no Conteúdo Lipídico: Relação com Doenças Cutâneas e Envelhecimento Precoce

Se as condições da barreira não forem adequadas, a água move-se rapidamente através da epiderme, produzindo um fenômeno conhecido como perda de água transepidermica. Este quadro gera alteração no metabolismo dos queratinócitos e ressecamento da pele, sendo o evento central de doenças como dermatite atópica, ictiose e psoríase.¹ Estudos indicam que portadores de dermatite atópica apresentam mudanças no conteúdo lipídico, como diminuições nas concentrações de ceramidas tipo 1 e ácidos graxos poli-insaturados.²⁸

Teorias indicam que o envelhecimento cutâneo também está relacionado a modificações no conteúdo lipídico. O envelhecimento cronológico envolve a deterioração progressiva da função de barreira protetora da pele, prejudicando a habilidade do organismo em manter sua homeostase.²⁹ No entanto, este processo pode ser acelerado quando os lipídios intercelulares são danificados, como ocorre em processos oxidativos. A oxidação de lipídios produz peróxidos lipídicos que podem reduzir a fluidez das membranas, inativar proteínas ligadas à membrana e favorecer a expressão de enzimas que degradam ou diminuem a síntese de colágeno na derme, induzindo a formação de marcas de expressão profundas.³⁰ Este processo pode ser ocasionado por fatores cronológicos e estimulado por fatores exógenos como poluição, estresse, fumo, bebidas alcoólicas e especialmente, pela incidência de radiação ultravioleta. Estes fatores induzem a produção de espécies reativas de oxigênio

como os radicais livres.^{31,32}

2. Os Radicais Livres e o Estresse Oxidativo

Um radical livre é qualquer espécie química que apresente um ou mais elétrons desemparelhados ocupando um orbital atômico ou molecular. A presença deste elétron implica em alta instabilidade e induz a troca de elétrons com moléculas adjacentes.^{33,34} As *Espécies Reativas* centradas no átomo de Oxigênio (EROs) são os radicais hidroxila ($\cdot\text{OH}$), ânion radical superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$) e peroxila ($\cdot\text{OOH}$) juntamente com espécies que embora não apresentem elétrons desemparelhados, são capazes de iniciar reações oxidativas e gerar novos radicais livres, tal como o oxigênio molecular (O_2), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) oxigênio singleto ($^1\text{O}_2$).³⁴

No organismo, as espécies reativas de oxigênio são geradas naturalmente através de processos respiratórios e, em concentrações adequadas, são funcionais como moléculas de defesa e sinalização.³⁵ Embora sejam agentes oxidantes, os tecidos cutâneos dispõem de um sistema integrado composto por antioxidantes lipossolúveis como o α -tocoferol (vitamina E), hidrossolúveis, como o ácido ascórbico (vitamina C) e enzimáticos (catalase, superóxido dismutase), os quais protegem os alvos biológicos da oxidação^{36,37} (Figura 8).

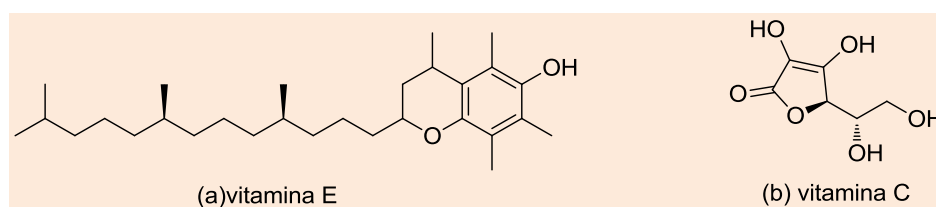


Figura 8. Estrutura química de (a) vitamina E ou α -tocoferol, (b) vitamina C ou ácido ascórbico

No entanto, a incidência de radiação ultravioleta UVA e UVB excessiva associada a um estilo de vida não saudável estimulam a

formação de radicais livres, gerando um desequilíbrio entre os sistemas oxidantes e antioxidantes do organismo.³⁸

Este desequilíbrio é conhecido como estresse oxidativo, um processo que induz a degeneração de biomoléculas como fosfolipídios, glicosilceramidas, ceramidas, ácidos graxos poli-insaturados e colesterol.³⁹ O estresse oxidativo representa um forte agravante para o envelhecimento cutâneo, uma vez que gera a inibição do metabolismo dos queratinócitos, comprometendo assim o processo de queratinização. Este quadro leva a degeneração não apenas de lipídios da camada córnea, mas de seus precursores nas camadas subjacentes. A maior consequência do estresse oxidativo é a peroxidação lipídica, onde particularmente os ácidos graxos são susceptíveis à degeneração.^{40,41} Os ácidos graxos poli-insaturados são as estruturas mais danificadas pelo processo oxidativo, havendo uma dependência direta entre o grau de insaturação e a susceptibilidade à oxidação.⁴²

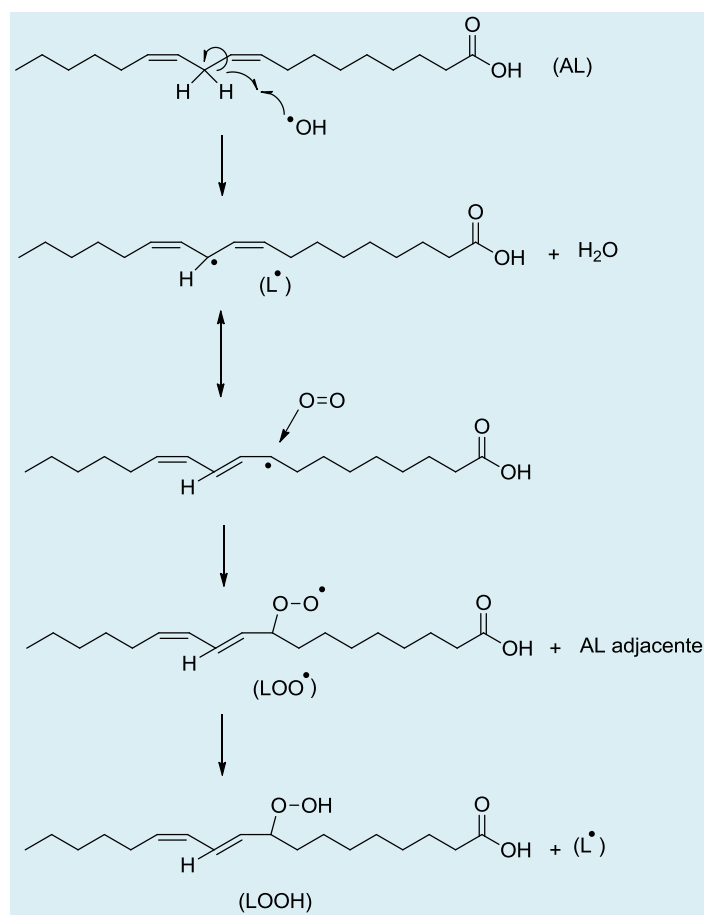
2.1. Peroxidação de Ácidos Graxos Poli-Insaturados

A reação entre as espécies reativas de oxigênio e os ácidos graxos poli-insaturados (*Poly Unsaturated Fatty Acids*: PUFAs) presentes nas membranas celulares inicia um processo em cadeia conhecido como peroxidação lipídica ou lipoperoxidação.⁴³ O processo de peroxidação é caracterizado por três etapas: iniciação, propagação e finalização.³² Tipicamente, o radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$) é o iniciador, via captação de um átomo de hidrogênio ou por adição às ligações duplas de PUFAs, tal como o ácido linoleico.³⁵

A captação do átomo de hidrogênio gera um radical lipídico (L^{\cdot}), que por sua vez, reage com oxigênio molecular para formar o radical peroxila (LOO^{\cdot}).³⁶ Os radicais peroxilas são subprodutos eletrofílicos que geram reações em cadeia com moléculas adjacentes, as quais propagam-se sem a entrada de novas espécies de oxigênio.³⁹ Esses radicais propagam a peroxidação, pois podem captar um átomo de hidrogênio de um ácido graxo adjacente, gerando hidroperóxido (LOOH) e um novo radical lipídico (L^{\cdot})⁴⁴ (Esquema 2).

Consecutivamente, o radical lipídico (L^{\cdot}) pode iniciar um novo ciclo de reações e o hidroperóxido de lipídio (LOOH) pode reagir com metais de transição presentes em grupos prostéticos de enzimas do sistema celular, como, por exemplo, o ferro e o cobre, gerando novos radicais alcóxila (LO^{\cdot}) e peroxila (LOO^{\cdot}), os quais continuam a oxidar as ligações insaturadas enquanto houver ácidos graxos e oxigênio molecular disponíveis.^{35,45}

A finalização das reações ocorre quando dois radicais se recombinam formando um dímero não-radicalar estável, ou quando espécies antioxidantes capturam radicais livres para neutralizá-los.³³ Este é o papel de antioxidantes do organismo; no entanto, como estas espécies são comprometidas pelo estresse oxidativo, uma maneira eficaz de proteger a pele encontra-se na aplicação tópica de compostos antioxidantes. Os antioxidantes podem inibir ou retardar a ação de radicais livres.⁴⁶ Para exercer este papel, os ácidos fenólicos surgem como compostos de interesse contra estas espécies reativas.



Esquema 2. Mecanismo de peroxidação lipídica do ácido linoleico

3. Ácidos Fenólicos: Estrutura Química e Ação Antioxidante

Compostos fenólicos são metabólitos secundários de plantas ou de vegetais que compõem um amplo espectro de estruturas e funções, mas que em comum, possuem um

anel aromático ligado a um ou mais substituintes hidroxilas.⁴⁷

Estruturalmente, os ácidos fenólicos são divididos entre ácidos cinâmicos (C_6-C_3) e ácidos benzóicos (C_6-C_1), caracterizados por apresentar um grupo carboxílico e um anel benzênico substituído com um ou mais grupos hidroxilas ou metoxilas⁴⁸ (Figura 9).

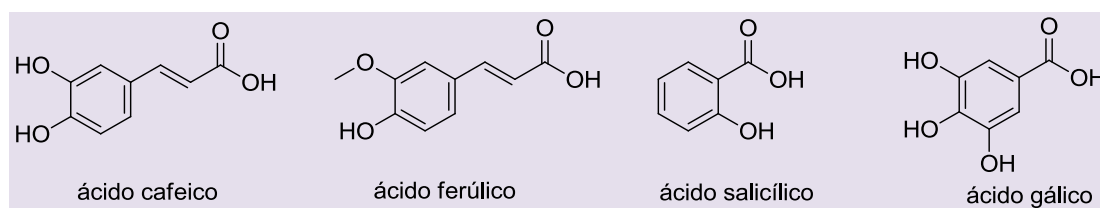


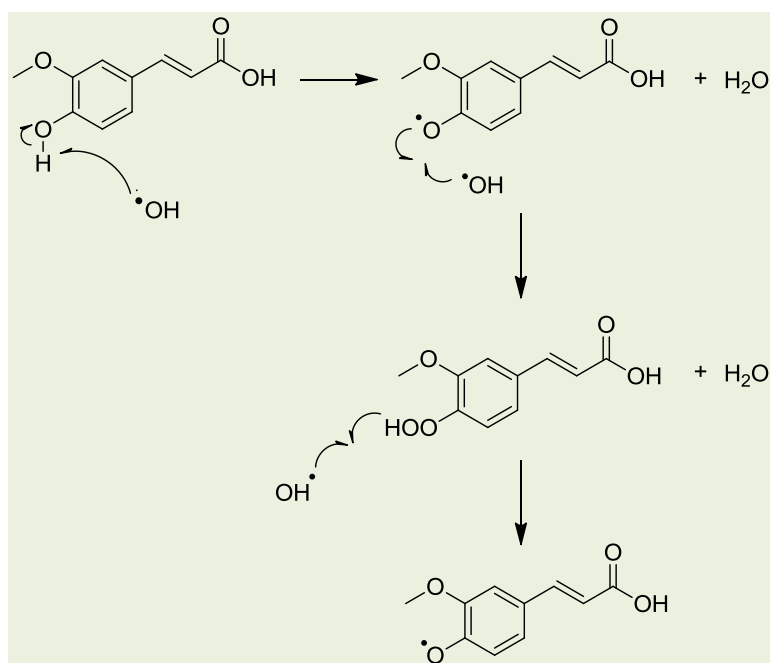
Figura 9. Estrutura química de ácidos fenólicos cinâmicos (cafeico, ferúlico) e benzóicos (salicílico, gálico)

Grupos hidroxilas associados aos compostos fenólicos são os mais comuns e efetivos “sequestradores de radicais livres”, pois doam um elétron ou um átomo de

hidrogênio para interceptar e converter radicais livres em compostos estáveis.⁴⁹ Neste contexto, a presença de uma ou mais hidroxilas ligadas ao anel benzênico caracteriza os ácidos fenólicos como bons nucleófilos, aptos a doar elétrons aos radicais livres eletrofílicos. Já a presença de uma ligação dupla próxima ao anel benzênico eleva a atividade antioxidante dos ácidos cinâmicos, dada sua participação na estabilização do elétron desemparelhado do radical por ressonância.⁵⁰

Em substratos biológicos, os ácidos fenólicos podem inativar reações radiculares tanto na

etapa de iniciação quanto na propagação do processo oxidativo.²⁸ Na etapa de iniciação por exemplo, neutralizam os radicais hidroxilas formando radicais fenólicos intermediários, os quais são relativamente estáveis devido às estruturas de ressonância do anel aromático.⁵¹ Enquanto estes radicais intermediários são convertidos em hidroperóxidos, dão origem a radicais estáveis para suportar a peroxidação lipídica, gerando água como subproduto e submetendo-se às reações em cadeia com os radicais livres, inibindo desta forma, o ataque aos lipídios cutâneos⁵² (Esquema 3).



Esquema 3. Mecanismo de reação entre o ácido ferúlico e o radical hidroxila

3.1. Ácidos Fenólicos e Derivados Lipofílicos: Aplicação Tópica

Os ácidos fenólicos são reconhecidos por propriedades anti-inflamatória, antialérgica, anticarcinogênica e de especial interesse, por seu elevado potencial antioxidante.⁵³

A aplicação de ácidos fenólicos como antioxidantes é de grande importância no setor industrial, pois estes compostos atuam tanto contra a ação de radicais livres no

organismo, tornando-se ingredientes chave em formulações cosméticas, quanto na prevenção da decomposição oxidativa de produtos industrializados, prolongando seu prazo de validade.⁵⁴

A introdução de ácidos fenólicos em formulações cosméticas e farmacológicas de aplicação tópica pode agregar diferentes propriedades benéficas a estes produtos. Entre os ácidos cinâmicos, os ácidos cafeico e ferúlico apresentam atividade fotoprotetora, anti-envelhecimento, anti-inflamatória e

anticancerígena.^{55,56} A aplicação tópica destes antioxidantes representa uma estratégia bem sucedida para proteger a pele contra os danos oxidativos ocasionados pela radiação ultra-violeta.⁵⁷ Pesquisas comprovaram que a aplicação tópica do ácido cafeico inibe a expressão de genes *ciclo-oxigenases 2*, os quais induzidos por radiação UVB, podem ocasionar alteração no metabolismo dos queratinócitos e carcinogênese cutânea.⁵⁸ Estudos também demonstraram que o pré-tratamento com ácido ferúlico em animais, que posteriormente foram expostos à radiação gama, elevou a atividade de enzimas antioxidantes presentes no organismo com consequente diminuição nos níveis de peroxidação lipídica.⁵⁹

Entre os ácidos benzoicos, o ácido salicílico é conhecido por sua ação queratolítica, antimicrobiana e anti-inflamatória. Este ácido é tipicamente utilizado no tratamento de acne, psoríase, ictiose e dermatite seborreica.⁶⁰ Estudos clínicos e experimentais comprovam que a aplicação tópica de ácido salicílico ou do salicilato de sódio pode restaurar o empacotamento regular dos lipídios da epiderme, impedindo a entrada de microrganismos e normalizando o “turnover” celular.⁶¹ No setor cosmético, o ácido salicílico representa um dos ingredientes mais requisitados em formulações. É relatado que sua aplicação tópica e de seus derivados lipofílicos podem diminuir linhas finas de expressão, assim podem como combater os efeitos do foto-envelhecimento de pele.^{62,63}

A utilização de derivados lipofílicos de ácidos fenólicos pode ser justificada, pois estes compostos apresentam pouca solubilidade em água e em soluções oleosas, limitando sua aplicação em grande parte dos sistemas de solventes e em formulações cosméticas, tal como emulsões. Este fato pode ainda resultar na redução do potencial antioxidante e de sua ação biológica.⁵³ Neste contexto, melhorias ou alterações em características como solubilidade e miscibilidade dos compostos fenólicos podem ser alcançadas através de modificações estruturais.⁶⁴

3.2. Modificações Estruturais de Ácidos Fenólicos

A lipofilização, um processo em que os ácidos fenólicos são esterificados com moléculas hidrofóbicas, representa uma maneira eficaz de elevar a biodisponibilidade destes compostos em formulações cosméticas.⁶⁵ A acilação de ácidos fenólicos via esterificação ou transesterificação pode conferir novas propriedades físicas e biológicas às moléculas, aumentando sua aplicação como ativos cosméticos e aditivos antioxidantes.⁶⁶

Em geral, processos industriais que visam a lipofilização de ácidos fenólicos envolvem modificações estruturais via esterificação com álcoois alifáticos. No entanto, os ésteres fenólicos são geralmente preparados utilizando catalisadores corrosivos como o ácido sulfúrico, requerendo posteriores etapas de re-esterificação. Adicionalmente, este tipo de processo oferece pouca seletividade na formação dos produtos.⁶⁷ Desta forma, torna-se crescente o interesse por vias sintéticas sustentáveis que forneçam produtos específicos com elevados rendimentos. Em vista disso, a área de biocatálise pode ser desenvolvida através de rotas sintéticas enzimáticas, envolvendo especialmente lipases como biocatalisadores.

4. Lipases: Biocatalisadores na Produção de Antioxidantes Fenólicos e Moléculas Bioativas de Aplicação Cutânea

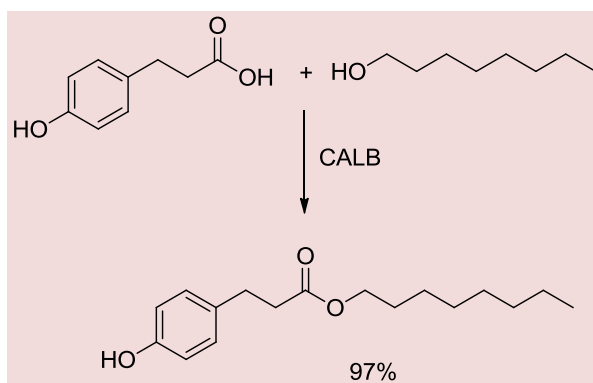
As lipases (triacilglicerol éster hidrolases EC 3.1.1.3.) são consideradas os catalisadores mais versáteis no campo de biotecnologia lipídica, envolvendo, além do setor cosmético, os setores alimentícios, farmacêutico e de detergentes.^{68,69} Embora sejam conceitualmente hidrolíticas, as lipases exibem promiscuidade em relação aos substratos, uma vez que são capazes de catalisar diferentes tipos de reações em

adição às que são fisiologicamente especializadas.⁷⁰

Dependendo do tipo de doador acila e do aceptor (nucleófilo), as reações catalisadas por lipases podem ser de esterificação, transesterificação e aminólise.⁷¹ As lipases atuam sob condições reacionais brandas de temperatura e pressão, o que se traduz na redução de reações laterais (isomerização, racemização, rearranjos) e de custos com o tratamento de resíduos químicos devido sua seletividade.⁷⁰ Estas enzimas não necessitam de cofatores e apresentam habilidade em catalisar reações sob condições não-naturais, como meio anidro e pH extremos.⁷² Ainda, quando utilizadas na forma imobilizada podem ser reutilizadas, oferecendo um

atrativo para a implantação em processos acadêmicos e industriais. Neste contexto, algumas pesquisas envolvendo lipases na lipofilização de compostos fenólicos e compostos bioativos podem ser citadas.

Na literatura, diferentes trabalhos podem ser encontrados reportando-se o potencial biocatalisador de lipases B de *Candida antarctica* (CALB) entre ácidos fenólicos e o substrato octanol. Como exemplo, em um estudo realizado visando a lipofilização do ácido 3-(4-hidroxifenil) propanoico, a enzima CALB foi utilizada como biocatalisador, onde promoveu a acilação do ácido fenólico no respectivo éster propanoato de 3-(4-hidroxifenil)octila com 97% de rendimento⁵⁴ (Esquema 4).



Esquema 4. Esterificação entre ácido 3-(4-hidroxifenil) propanoico e octanol catalisada por CALB

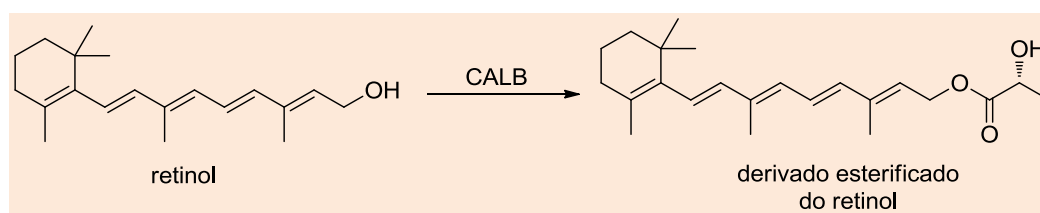
Em um segundo caso, relatou-se a utilização de CALB imobilizada em organelas de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), para produção do éster 4-hidroxibenzoato de octila com 94% de rendimento a partir do ácido 4-hidroxibenzoico.⁴⁸ Em ambos os casos, estes compostos apresentaram elevado potencial antioxidante.

Visando a produção de lipídios fenólicos, a CALB também promoveu a transesterificação do ácido di-hidrocafeico, um metabólito derivado do ácido cafeico que apresenta elevado potencial antioxidante. A enzima catalisou reações com mono- e diacilglicerídeos presentes em óleos isolados de animais marinhos, produzindo os ésteres

fenólicos di-hidrocafeato de mono-oleíla e di-hidrocafeato de doco-hexaenoíla. Estes compostos mostraram cerca de 50% do potencial antioxidante quando comparados ao α -tocoferol ou vitamina E.⁷³

A aplicação de enzimas CALB no setor cosmético se abrange para a produção de outras classes de moléculas bioativas. Os retinóides derivados da Vitamina A, como ácido retinóico e retinol são de grande interesse no setor cosmético devido sua eficácia no rejuvenescimento cutâneo.⁷⁴ Um trabalho reportou a síntese de derivados do retinol através de hidrólise reversa, alcoólise, acidólise e interesterificação empregando uma variedade de enzimas e solventes. Entre

estas, a CALB apresentou a melhor atividade em todos os solventes utilizados, promovendo a acilação do retinol⁷⁴ (Esquema 5).

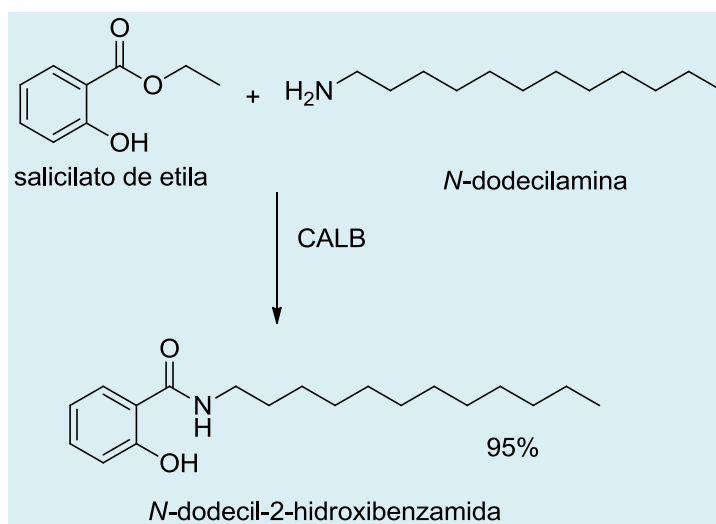


Esquema 5. Acilação do retinol por lipase de *Candida antarctica* (CALB)

A CALB também se mostra um eficaz catalisador para a produção de amidas voltadas para a formulação de cosméticos de aplicação cutânea. Pesquisadores do Bioeurope Groupe Solabia (Anet, França) empregaram a CALB em reações de aminólise entre o éster linoleato de etila (derivado do ômega 6) e aminoálcoois. O produto obtido passou posteriormente por uma reação de transesterificação com oleato de etila, catalisada pela lipase de *Rhizomucor miehei*. Neste caso, moléculas análogas às ceramidas da pele foram produzidas, em um processo

biotecnológico livre de solventes orgânicos.⁷⁵

Em importante colaboração com este centro de pesquisas, os autores deste trabalho promoveram (em Anet, França) reações de aminólise para a produção de moléculas derivadas do ácido salicílico, as quais podem apresentar atividade antioxidante e anti-acne. Neste caso, a CALB catalisou reações entre o éster salicilato de etila e aminas graxas como a *N*-dodecilamina, levando a formação de produtos como a *N*-dodecil-2-hidroxibenzamida com elevados rendimentos (95%)⁷⁶(Esquema 6).



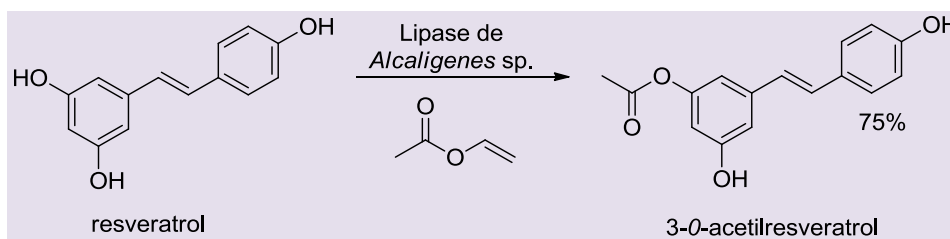
Esquema 6. Síntese de *N*-dodecil-2-hidroxibenzamida por CALB

Além da lipase de *Candida antarctica*, o potencial biocatalisador de lipases de *Alcaligenes* sp., *Rhizomucor miehei* e *Candida cylindracea* também pode ser considerado. O resveratrol, um composto polifenólico de

elevado potencial antioxidante encontrado em sementes de uva, é foco de pesquisas no setor cosmético devido sua ação anti-envelhecimento. Estudos indicam que ésteres de resveratrol apresentam melhor

biodisponibilidade cutânea. Neste contexto, a lipase de *Alcaligenes* sp. foi utilizada para promover a acilação do resveratrol, produzindo o composto esterificado 3-O-

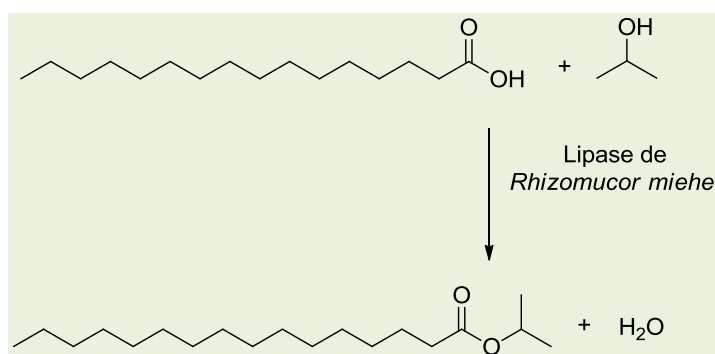
acetilresveratrol com 75% de rendimento, através da transesterificação com acetato de vinila⁷⁷ (Esquema 7).



Esquema 7. Acilação do resveratrol por lipase de *Alcaligenes* sp. Unichem International

Além de promover a acilação de produtos antioxidantes e anti-envelhecimento, as lipases catalisam a produção de moléculas emolientes. A empresa espanhola lançou a produção do éster palmitato de isopropila utilizado como emoliente em produtos como bronzeadores solares e óleos de banho

(Esquema 8). Nesta síntese, a enzima lipase Lipozyme de *Rhizomucor miehei* foi utilizada como biocatalisador. A empresa afirma que a substituição de catalisadores químicos pela enzima gerou um produto de qualidade muito superior requerendo mínima purificação.⁷⁸



Esquema 8. Síntese do éster emoliente palmitato de isopropila catalisada por lipase de *Rhizomucor miehei*

Ésteres de ácidos graxos têm semelhante aplicação em produtos de cuidado pessoal e vêm sendo fabricados pela multinacional inglesa Croda Universal Ltda. A empresa utiliza a lipase de *Candida cylindracea* em um reator de lote e embora o custo global da produção seja ligeiramente superior ao método convencional, a qualidade do produto final justifica todo processo.⁷¹

Voltadas para produção de filtros solares, lipases também foram empregadas pela multinacional alemã Symrise, produzindo o

éster *p*-metoxicinamato de isoamila, utilizado em formulações devido sua capacidade em absorver radiação UVB.⁷⁸

5. Considerações finais

Como é possível constatar, há um grande interesse na síntese de moléculas antioxidantes voltadas para a aplicação cutânea. Este interesse se torna ainda maior

ao considerar a realização de sínteses orgânicas em um menor número de etapas reacionais, que produzam moléculas bioativas com elevados rendimentos por meio de processos menos agressivos ao meio ambiente. Atendendo a estes requisitos, a área de biocatálise vem se solidificando no setor cosmético, onde um leque de reações químicas pode ser promovido empregando lipases como biocatalisadores.

Agradecimentos

Às agências de fomento: CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo). Ao senhor Gérard Josset, presidente do Grupo SOLABIA e aos senhores Dr. Florent Yvergnaux e Mario Gonçalves pela co-orientação durante o doutorado Sanduíche. Aos pesquisadores do centro de pesquisas BIOEUROPE Groupe SOLABIA (Anet, França).

Referências Bibliográficas

¹ Simon, M. La dermatite atopique, est-elle toujours associée à une altération de la barrière épidermique? *Revue Française d'Allergologie* **2013**, *53*, 125. [[CrossRef](#)]

² Azulay, D. R.; *Dermatologia*, 5a. ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2011. [[Link](#)]

³ Anissimov, Y. G.; Jepps, O. G.; Dancik, Y.; Roberts, M. S. Mathematical and pharmacokinetic modelling of epidermal and dermal transport processes. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2013**, *65*, 169. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁴ Dréno, B. Anatomie, immunologie de la peau et de ses annexes. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* **2008**, *135*, 149. [[CrossRef](#)]

⁵ Dubertret, B.; Rivier, N. Geometrical models of the renewal of the epidermis. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences – Series III – Sciences de la Vie* **2000**, *323*, 49. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁶ Gu, L.-H.; Coulombe, P. A. Keratin function in skin epithelia: a broadening palette with surprising shades. *Current Opinion in Cell Biology* **2007**, *19*, 13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

⁷ Lehninger, P.; David, L. N.; Michael, M. C.; *Principles of Biochemistry*, 4a. ed., Worth Publishers: New York, 2000.

⁸ Cohen-Letessier, A. Actualités cosmétiques dans le vieillissement cutané. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* **2009**, *136*, S367. [[CrossRef](#)]

⁹ Morganti, P.; Ruocco, E.; Wolf, R.; Ruocco, V. Percutaneous Absorption and Delivery Systems. *Clinics in Dermatology* **2001**, *19*, 489. [[CrossRef](#)]

¹⁰ Masson, F. Acide hyaluronique et hydratation cutanée. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* **2010**, *137*, 23. [[CrossRef](#)]

¹¹ Haftek, M. Données structurales et ultrastructurales sur les lipides cutanés humains. *Pathologie Biologie* **2003**, *51*, 264. [[CrossRef](#)]

¹² Wertz, P. W. The nature of the epidermal barrier: biochemical aspects. *Advanced Drug Delivery Reviews* **1996**, *18*, 283. [[CrossRef](#)]

¹³ Uchida, Y.; Holleran, W. M. Omega-O-acylceramide, a lipid essential for mammalian survival. *Journal of Dermatological Science* **2008**, *51*, 77. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹⁴ Couturier, L.; Yvergnaux, F. Combined structural and biological activities for new polyunsaturated fatty derivatives obtained by biotechnological process. *International Journal of Cosmetic Science* **2009**, *31*, 209. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

¹⁵ Molina, J. F. Omega ceramide technology: An active molecule stabilization and transportation system to

- preserve and strengthen the integrity of the skin. *Household and Personal Care Today* **2008**, *2*, 12. [[Link](#)]
- ¹⁶ Kim, E. J.; Jin, X.-J.; Kim, Y. K.; Oh, I. K.; Kim, J. E.; Park, C.-H.; Chung, J. H. UV Decreases the synthesis of free fatty acids and triglycerides in the epidermis of human skin in vivo, contributing to development of skin photoaging. *Journal of Dermatological Science* **2010**, *57*, 19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ¹⁷ Pappinen, S.; Hermansson, M.; Kuntsche, J.; Somerharju, P.; Wertz, P.; Urtti, A.; Suhonen, M. Comparison of rat epidermal keratinocyte organotypic culture (ROC) with intact human skin: lipid composition and thermal phase behavior of the stratum corneum. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **2008**, *1778*, 824. [[CrossRef](#)]
- ¹⁸ Uchiyama, N.; Yamamoto, A.; Kameda, K.; Yamaguchi, H.; Ito, M. The activity of fatty acid synthase of epidermal keratinocytes is regulated in the lower stratum spinosum and the stratum basale by local inflammation rather than by circulating hormones. *Journal of Dermatological Science* **2000**, *24*, 134. [[CrossRef](#)]
- ¹⁹ Novotný, J.; Hrabálek, A.; Vávrová, K. Synthesis and structure-activity relationships of skin ceramides. *Current Medicinal Chemistry* **2010**, *17*, 2301. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁰ Andrews, S. N.; Zarnitsyn, V.; Bondy, B.; Prausnitz, M. R. Optimization of microdermabrasion for controlled removal of stratum corneum. *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, *407*, 95. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²¹ Vekmam, A. S. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. *Journal of Cell Science* **2005**, *118*, 3225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²² Bikman, B. T.; Summers, S. A. Ceramides as modulators of cellular and whole-body metabolism. *Journal of Clinical Investigations* **2011**, *121*, 4222. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²³ Baroni, A.; Buommino, E.; De Gregorio, V.; Ruocco, E.; Ruocco, V. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in Dermatology* **2012**, *30*, 257. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁴ Nanayakkara, G. R.; Bartlett, A.; Ben, F.; Marriott, C.; Whitfield, P. J.; Brown, M. B. The effect of unsaturated fatty acids in benzyl alcohol on the percutaneous permeation of three model penetrants. *International Journal of Pharmaceutics* **2005**, *301*, 129. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁵ Madison, K. C. Barrier function of the skin: "La raison d'être" of the epidermis. *Journal of Investigative Dermatology* **2003**, *121*, 231. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁶ Elias, M. P. Structure and Function of the Stratum Corneum Extracellular Matrix. *Journal of Investigative Dermatology* **2012**, *132*, 2131. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁷ Jensen, J. M.; Proksch, E. The skin's barrier. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia* **2009**, *144*, 689. [[Link](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁸ Bito, T.; Nishigori, C. Impact of reactive oxygen species on keratinocyte signaling pathways. *Journal of Dermatological Science* **2012**, *68*, 3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ²⁹ Harman, D. Aging: overview. *Annals of the New York Academy of Science* **2001**, *928*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁰ Martin, I.; Grotewiel, M. S. Oxidative damage and age-related functional declines. *Mechanisms of Ageing and Development* **2006**, *127*, 411. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³¹ Hirata, L. L.; Sato, M. E. O.; Santos, C. A. M. Radicais Livres e o Envelhecimento Cutâneo. *Acta Farmaceutica Bonaerense* **2004**, *23*, 418. [[Link](#)]

- ³² Pinnell, S. R. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *Journal of the American Academy of Dermatology* **2003**, *48*, 1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³³ Pryor, W. A.; *Free radicals in Biology*. Academic Press: London, 1984.
- ³⁴ Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C.; *Free Radicals in Biology and Medicine*, 4a. ed., Clarendon Press: Oxford, 2007.
- ³⁵ Catalá, A. A synopsis of the process of lipid peroxidation since the discovery of the essential fatty acids. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **2010**, *399*, 18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁶ Masaki, H. Role of antioxidants in the skin: Anti-aging effects. *Journal of Dermatological Science* **2010**, *58*, 85. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁷ McLean, J. A.; Karadas, F.; Surai, P. F.; McDevitti, R. M.; Speake, B. K. Lipid-soluble and water-soluble antioxidant activities of the avian intestinal mucosa at different sites along the intestinal tract. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology* **2005**, *141*, 366. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁸ 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. *Anais Brasileiros de Dermatologia* **2011**, *86*, 732. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³⁹ Zimniak, P. Relationship of electrophilic stress to aging. *Free Radical Biology and Medicine* **2011**, *51*, 1087. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁰ Andreassi, M.; Andreassi, L. Antioxidants in dermocosmetology: from the laboratory to clinical application. *Journal of Cosmetic Dermatology* **2003**, *2*, 153. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴¹ Lasch, J.; Schonfelder, U.; Walke, M.; Zellmer, S.; Beckert, D. Oxidative damage of human skin lipids: Dependence of lipid peroxidation on sterol concentration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Lipids and Lipid Metabolism* **1997**, *1349*, 171. [[CrossRef](#)]
- ⁴² Soares, S. E. Ácidos fenólicos como antioxidantes. *Revista de Nutrição* **2002**, *15*, 71. [[CrossRef](#)]
- ⁴³ Lima, E. S.; Abdalla, D. S. P. Peroxidação lipídica: mecanismos e avaliação em amostras biológicas. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* **2001**, *37*, 293. [[Link](#)]
- ⁴⁴ Halliwell, B. Free radicals and antioxidants – *quo vadis?* *Trends in Pharmacological Sciences* **2011**, *32*, 125. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁵ Guaratini, T.; Medeiros, M. H. G.; Colepicolo, P. Antioxidantes na manutenção do equilíbrio redox cutâneo: uso e avaliação de sua eficácia. *Química Nova* **2007**, *30*, 206. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁶ Saliou, J. K.; Kitazawa, M.; McLaughlin, L.; Yang, J.-P.; Lodge, J. K.; Tetsuka, T.; Iwasaki, K.; Cillard, J.; Okamoto, T.; Packer, L. Antioxidants modulate acute solar ultraviolet radiation-induced NF-Kappa-B activation in a human keratinocyte cell line. *Free Radical Biology and Medicine* **1999**, *26*, 174. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁷ Vichapong, J.; Sookserm, M.; Srijesdaruk, V.; Swatsitang, P.; Srijaranai, S. High performance liquid chromatographic analysis of phenolic compounds and their antioxidant activities in rice varieties. *Food Science and Technology* **2010**, *43*, 1325. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁸ Halliwell, B.; Aeschbach, R.; Löliger, J.; Aruoma, O. I. The characterization of antioxidants. *Food and Chemical Toxicology* **1995**, *33*, 601. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁹ Figueroa-Espinoza, M.-C.; Villeneuve P. Phenolic acids enzymatic lipophilization. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15826020> *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2005**, *53*, 2779. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ⁵⁰ Priyadarsini, K. I.; Maity, D. K.; Naik, G. H.; Kumar, M. S.; Unnikrishnan, M. K.; Satav, J. G.; Mohan, H. Role of phenolic O-H and methylene hydrogen on the free radical reactions and antioxidant activity of curcumin. *Free Radical Biology and Medicine* **2003**, *35*, 475. [[CrossRef](#)]
- ⁵¹ Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B.; *Química Orgânica*, 8a. ed., LTC: Rio de Janeiro, 2005.
- ⁵² Stamatis, H.; Sereti, V.; Kolisis, F. N. Enzymatic synthesis of hydrophilic and hydrophobic derivatives of natural phenolic acids in organic media. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2001**, *11*, 323. [[CrossRef](#)]
- ⁵³ Zoupanioti, M.; Merianou, E.; Karandreas, T.; Stamatis, H.; Xenakis, A. Esterification of phenolic acids catalyzed by lipases immobilized in organogels. *Biotechnology Letters* **2010**, *32*, 1457. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- ⁵⁴ Barreiros, A. L. B. S.; David, J. M.; David, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Química Nova* **2006**, *29*, 113. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁵ Srinivasan, M.; Sudheer, A. R.; Pillai, K. R.; Kumar, P. R.; Sudhakaran, P. R.; Menon, V. P. Influence of ferulic acid on γ -radiation induced DNA damage, lipid peroxidation and antioxidant status in primary culture of isolated rat hepatocytes. *Toxicology* **2006**, *228*, 249. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- ⁵⁶ Alias, L. M.; Manoharan, S.; Vellaichamy, L.; Balakrishnan, S.; Ramachandran, C. R. Protective effect of ferulic acid on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced skin carcinogenesis in Swiss albino mice. *Experimental and Toxicologic Pathology* **2009**, *61*, 205. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- ⁵⁷ Saija, A.; Tomaino, A.; Trombetta, D.; de Pasquale, A.; Uccella, N.; Barbuzzi, T.; Paolino, D.; Bonina, F. *International Journal of Pharmaceutics* **2000**, *199*, 39. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁸ Kang, N. J.; Lee, K. W.; Shin, B. J.; Jung, S. K.; Hwang, M. K.; Bode, A. M.; Heo, Y.-S.; Lee, H. J.; Dong, Z. Caffeic acid, a phenolic phytochemical in coffee, directly inhibits Fyn Kinase activity and UVB-induced COX-2 expression. *Carcinogenesis* **2009**, *30*, 321. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- ⁵⁹ Shanthakumar, J.; Karthikeyan, A.; Bandugula, V. R.; Prasad, N. R. Ferulic acid, a dietary phenolic acid, modulates radiation effects in Swiss albino mice. *European Journal of Pharmacology* **2012**, *691*, 268. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- ⁶⁰ Sintov, A. C.; Behar-Canetti, C.; Friedman, Y.; Tamarkin, D. Percutaneous penetration and skin metabolism of ethylsalicylate-containing agent, TU-2100: in-vitro and in-vivo evaluation in guinea pigs. *Journal of Controlled Release* **2002**, *79*, 113. [[CrossRef](#)]
- ⁶¹ Kornhauser, A.; Wei, R.-R.; Yamaguchi, Y.; Coelho, S. G.; Kaidbey, K.; Barton, C.; Takahashi, K.; Beer, J. Z.; Miller, S. A.; Hearing, V. J. The effects of topically applied glycolic acid and salicylic acid on ultraviolet radiation-induced erythema, DNA damage and sunburn cell formation in human skin. *Journal of Dermatological Science* **2009**, *55*, 10. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- ⁶² Merinville, E.; Byrne, A. J.; Rawlings, A. V.; Muggleton, A. J.; Laloëuf, A. C. Three clinical studies showing the anti-aging benefits of sodium salicylate in human skin. *Journal of Cosmetic Dermatology* **2010**, *9*, 174. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- ⁶³ Yan, Y.-D.; Sung, J. H.; Lee, D. W.; Kim, J. S.; Jeon, E.-M.; Kim, D.-D.; Kim, D. W.; Kim, J. O.; Piao, M. G.; Li, D. X.; Yong, C. S.; Choi, H. G. Evaluation of physicochemical properties, skin permeation and accumulation profiles of salicylic acid amide prodrugs as sunscreen

- agent. *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, *419*, 154. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁴ Karboune, S.; St-Louis, R.; Kermasha, S. Enzymatic synthesis of structured phenolic lipids by acidolysis of flaxseed oil with selected phenolic acids. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2008**, *52*, 96. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁵ Choo, W.-S.; Birch, E. J. Radical scavenging activity of lipophilized products from lipase-catalyzed transesterification of triolein with cinnamic and ferulic acids. *Lipids* **2009**, *44*, 145. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁶ Ferreira-Dias, S.; Sandoval, G.; Plou, F.; Valero, F. The potential use of lipases in the production of fatty acid derivatives for the food and nutraceutical industries. *Electronic Journal of Biotechnology* **2013**, *16*, 5. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁷ Stamatis, H.; Sereti, V.; Kollis, F. N. Enzymatic synthesis of hydrophilic and hydrophobic derivatives of natural phenolic acids in organic media. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2001**, *11*, 323. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁸ Kapoor, M.; Gupta, M. N. Lipase promiscuity and its biochemical applications. *Process Biochemistry* **2012**, *47*, 555. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁹ Matsuda, T.; Yamanaka, R.; Nakamura, K. Recent progress in biocatalysis for asymmetric oxidation and reduction. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 513. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁰ Illanes, A.; Cauerhff, A.; Wilson, L.; Castro, G. R. Recent trends in biocatalysis engineering. *Bioresource Technology* **2012**, *115*, 48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷¹ Hasan, F.; Shah, A. A.; Hameed, A. Industrial applications of microbial lipases. *Enzyme and Microbial Technology* **2006**, *39*, 235. [[CrossRef](#)]
- ⁷² Faber, K.; *Biotransformations in organic chemistry*, 5a. ed., Springer-Verlag: Berlin, 2004.
- ⁷³ Sabally, K.; Karboune, S.; St-Louis, R.; Kermasha, S. Lipase-catalyzed synthesis of phenolic lipids from fish liver oil and dihydrocaffeic acid. *Biocatalysis and Biotransformation* **2007**, *25*, 211. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁴ Thierry, M. Application of hydrolases to the enzymatic synthesis of cosmetic Ingredients. *Scientific Study & Research* **2003**, *4*, 39. [[Link](#)]
- ⁷⁵ Couturier, L.; Taupin, D.; Yvergnaux, F. Lipase-catalyzed chemoselective aminolysis of various aminoalcohols with fatty acids. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* **2009**, *56*, 29. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁶ Mouad, A. M.; *Tese de Doutorado*, Universidade de São Paulo, 2014. [[Link](#)]
- ⁷⁷ Torres, P.; Poveda, A.; Jimenez-Barbero, J.; Ballesteros, A.; Plou, F. J. Regioselective lipase-catalyzed synthesis of 3-O-acyl derivatives of resveratrol and study of their antioxidant properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2010**, *58*, 807. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁸ Schorcken, U., Kempers, P. Lipid biotechnology: Industrially relevant production process. *European Journal of Lipid Science and Technology* **2009**, *111*, 627. [[CrossRef](#)]