

ÁCIDO ASCÓRBICO E ASCORBIL FOSFATO DE MAGNÉSIO NA PREVENÇÃO DO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

G.M.S. GONÇALVES¹
P.M.B.G. MAIA CAMPOS²

1. Farmacêutica bioquímica, doutora em Fármaco e Medicamento, docente da disciplina de Tecnologia Farmacêutica e de Cosméticos, Curso de Ciências Farmacêuticas da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC), Av. John Boyd Dunlop, s/n; 13059-900, Campinas (SP), Brasil.
2. Farmacêutica industrial, doutora em Ciências Farmacêuticas, docente da disciplina de Tecnologia de Cosméticos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (USP), Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Autor responsável: G.M.S.Gonçalves. E-mail: profagisele@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

O envelhecimento do organismo tem sido uma constante preocupação nos diversos campos da Ciência, visando seu maior conhecimento e, principalmente, prevenção. O envelhecimento cutâneo ocorre por uma associação de fatores que, por motivos didáticos, dentre outros, têm sido subdividido em intrínseco ou cronológico, e extrínseco, o qual é causado pelo estresse e, principalmente, pela radiação ultravioleta (UV) (Sayre et al., 1994).

O envelhecimento extrínseco apresenta-se como uma intensificação do envelhecimento cronológico e do aparecimento de características diferentes do envelhecimento comum. Assim, esse é o motivo pelo qual as áreas expostas e não expostas à radiação UV costumam apresentar aspectos muito diferentes (Enjelke et al., 1997; Steiner, 1997).

O estudo da variação dos componentes fundamentais da pele em consequência do envelhecimento mostra que a elastina, responsável pela elasticidade cutânea, sofre profundas alterações perdendo a sua qualidade elástica com o avanço da idade. O colágeno, por sua vez, diminui com o passar do tempo (Elson, 1997), sendo que na pele neonatal, o colágeno está presente na forma de pequenos feixes, alinhados paralelamente à superfície da pele. Na pele envelhecida esses feixes ficam mais apertados e densos (Rieger, 1996).

Com base nas evidências atualmente disponíveis, o envelhecimento da pele parece ocorrer em paralelo com o decréscimo da síntese de colágeno e/ou aumento da atividade da enzima colagenase.

A Ciência tem evoluído de maneira a prevenir o envelhecimento precoce e, até mesmo, retardar o envelhecimento fisiológico, tanto pela utilização de produtos cosméticos com funções de umectação e regeneração celular, bem como pelo emprego da terapia ortomolecular e técnicas avançadas utilizando-se de tecnologias específicas como, por exemplo, o laser (Steiner, 1995). Com a evolução da Ciência Cosmética, é preciso conhecer mais profundamente os fatores que podem potencializar os efeitos destes produtos.

A preocupação primordial dos formuladores cosméticos tem sido com o tecido epidérmico, o fino enrugamento do estrato córneo e a transformação de ceratinócitos em células escamosas. Entretanto, as grandes mudanças histológicas associadas ao envelhecimento ocorrem na derme. Assim, são de particular importância a perda de vascularidade (ou suprimento de sangue) e a notável incapacidade de formar a matriz dérmica.

Ácido Ascórbico e Ascorbil Fosfato de Magnésio em Dermocosméticos

A busca de novas substâncias ativas com finalidades cosméticas e dermatológicas e a elucidação científica dos reais benefícios a elas atribuídos têm sido exigência do mercado consumidor. O objetivo do uso de tais formulações centraliza-se, muitas vezes, na prevenção ao envelhecimento cutâneo precoce e, até mesmo, no retrocesso do mesmo (Scott, 2002; Shapiro & Saliou, 2001; Wolf, 2001; Idson, 1994).

Dentre estas substâncias, o ácido ascórbico tem despertado o crescente interesse da comunidade científica devido às funções fisiológicas atribuídas a essa substância, consideradas como auxiliares na manutenção de uma pele jovem e saudável e na melhoria das características gerais da pele.

Na natureza, a proteção antioxidante conferida pelo ácido ascórbico é utilizada por plantas e animais. Apenas os humanos e alguns mamíferos são incapazes de sintetizá-lo (Mukhopadhyay et al., 1993; Padh, 1990) e a qualidade da alimentação é um fator fundamental para o suprimento adequado ao organismo. Depois de sua ingestão, o ácido ascórbico é absorvido no trato gastrointestinal e, após o encaminhamento aos tecidos, os sistemas de consumo celular controlam os níveis celulares dessa substância. A sua carência ocasiona o escorbuto, o qual é uma doença amplamente conhecida que afeta o tecido conjuntivo (Mumma, 1972).

De maneira geral, todas as funções fisiológicas atribuídas ao ácido ascórbico são dependentes das propriedades de oxido-redução desta vitamina, que é um co-fator para

hidroxilases e enzimas mono-oxigenases envolvidas na síntese de colágeno e, até mesmo, de neurotransmissores.

Assim, o ácido ascórbico combate os conhecidos efeitos danosos gerados pelos radicais livres. Essas espécies de oxigênio reativas danificam os lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos das células, colocando em risco a integridade tecidual (Taonne et al., 1993). A presença dos radicais livres em abundância está relacionada ao desenvolvimento de melanomas, ao fotoenvelhecimento cutâneo e outras desordens observadas na pele, fato que realça a importância da terapia antioxidante (Ames et al., 1993; Darr et al., 1996; Nakamura et al., 1997).

Na pele, a epiderme contém uma quantidade de ácido ascórbico cinco vezes superior à encontrada na derme (Fox, 1995b; Jass & Elias, 1991; Shindo et al., 1993; Shindo et al., 1994). Depois da exposição aguda à luz ultravioleta, os níveis de ácido ascórbico na derme, e principalmente na epiderme, mostram-se altamente reduzidos (Fox, 1995a; Nakamura et al., 1997; Pinnell, 1995; Shindo et al., 1993), sendo o mesmo fato observado quando da exposição ao ozônio (Thiele et al., 1997) e em ambos os casos ocorre a indução da lipoperoxidação nas camadas epidérmicas. Alguns autores mostram, inclusive, a redução da incidência de câncer de pele em animais cuja dieta é rica em antioxidantes, ou quando há uso tópico das vitaminas C e E, sendo fato conhecido o papel da vitamina C na regeneração da vitamina E oxidada (Jentzsch et al., 2001; Ames et al., 1993; Darr & Fridovich, 1994; Fox, 1995).

Idson (1994) sugeriu, para o ácido ascórbico, uma ação profilática à agressão provocada pelos radicais livres, considerada de suma importância, pois grande quantidade deles é gerada durante a exposição cutânea à radiação ultravioleta.

O ácido ascórbico é necessário na síntese do colágeno, porque atua como cofator nas reações de hidroxilação de prolina e lisina, sendo que vários autores têm demonstrado que os fibroblastos, quando em franco envelhecimento, apesar de apresentarem sua atividade diminuída quando submetidos a um tratamento *in vitro* com o ácido ascórbico (cultura de células), são capazes de aumentar a síntese de colágeno (Nusgens et al., 2001; Lupo, 2001; Shapiro & Saliou, 2001; Hayashi et al., 1995; Lavker et al., 1995; Manuskiatti et al., 1998; Liu et al., 1993; Middelkoop et al., 1995; Padh, 1990; Pinnell, 1995; Phillips et al., 1994; Tagawa et al., 1988). Por essa mesma razão, é de extrema importância para a recuperação de pacientes submetidos a cirurgias bastantes invasivas, devido à cicatrização necessária na recuperação de cortes cirúrgicos (Naidu, 2003).

Além da função antioxidante e do seu papel na formação do colágeno, outro benefício atribuído ao ácido ascórbico é a redução da produção de pigmentos melanínicos, via inibição da enzima tirosinase. Esta enzima é a principal reguladora das reações de formação desses pigmentos. Assim, o uso de ácido ascórbico tem sido sugerido como agente despigmentante quando aplicado topicamente de

maneira regular e periódica (Iozumi et al., 1993; Prota, 1993; Takashima et al., 1971).

Apesar de ser uma substância ativa altamente desejável devido às funções que lhes são atribuídas, o emprego do ácido ascórbico como componente de preparações cosméticas tem sido dificultado pelo fato de apresentar baixa estabilidade química em soluções aquosas, oxidando-se facilmente em géis, géis cremes ou emulsões O/A (Austria et al., 1997; Semenzato et al., 1994; Gallarate et al., 1999; Kassem et al., 1969; Loukas et al., 1996; Silva & Maia Campos, 2000; Silva & Maia Campos, 1997).

Assim sendo, investiu-se na obtenção de derivados do ácido ascórbico que exerçam as mesmas funções, que possuam maior estabilidade química e, ainda, penetração cutânea em níveis eficazes a fim de que não ocorra comprometimento dessas funções farmacodinâmicas.

Um destes derivados é o ascorbil fosfato de magnésio (A. F. M.) obtido pela reação de esterificação de um grupo hidroxila por uma cadeia inorgânica, que protege o anel enediol das reações de degradação (Tagawa & Tabata, 1988). Este derivado foi desenvolvido para apresentar maior estabilidade em relação ao ácido ascórbico, quando adicionado em formulações com alto conteúdo aquoso e pH neutro ou levemente alcalino.

Estudos anteriormente realizados demonstraram que o ascorbil fosfato de magnésio, ao penetrar na epiderme, devido à ação das enzimas estearases presentes, libera vitamina C livre, tornando-se capaz de exercer as funções desta vitamina, como por exemplo, a inibição da melanogênese (Kameyama et al., 1996; Tagawa & Tabata, 1988). Segundo Silva & Maia Campos (2000), que estudaram a penetração cutânea *in vitro* do ácido ascórbico e do ascorbil fosfato de magnésio, ambos princípios ativos possuem capacidade de penetração cutânea a partir de formulações cosméticas, sendo a do ácido ascórbico maior que a do ascorbil fosfato de magnésio. Além disso, segundo Tagawa & Tabata (1988), o ascorbil fosfato de magnésio apresenta atividade na inibição da melanogênese, quando fornecido em baixas concentrações a culturas de melanócitos humanos.

Silva & Maia Campos (2000b) investigaram as possíveis alterações histopatológicas, morfométricas e estereológicas na epiderme, causadas pela aplicação de formulações contendo ácido L-ascórbico ou ascorbil fosfato de magnésio. Estes autores concluíram que as formulações contendo qualquer uma das substâncias ativas em questão atuam na epiderme, provocando o espessamento do epitélio a custa de hidratação intra e extracelular.

A tendência atual em termos de formulação é a veiculação de diversas substâncias ativas num mesmo produto (Wolf, 2001). Esta mistura de substâncias muitas vezes é vantajosa, pela facilidade do uso de um produto multifuncional (umectante, protetor solar e anti-envelhecimento, por exemplo) e porque se obtém, em determinados casos, potencialização dos efeitos quando certas substâncias são veiculadas simultaneamente. Um exemplo desse sinergismo

seria o caso do ácido glicólico, que é um hidróxi-ácido que pode aumentar os níveis de penetração cutânea da vitamina A palmitato (Leonardi & Maia Campos, 1998), favorecendo a obtenção dos efeitos desejáveis pelo uso desta vitamina, quando associado à mesma.

Outro estudo semelhante foi realizado por Scott (2002), que também concluiu que a associação de retinóides com α -hidróxi ácidos aumenta sua eficácia na melhoria das condições da pele fotoenvelhecida.

Porém, o uso do ascorbil fosfato de magnésio em associações fica limitado à restrita faixa de pH permitida para a formulação (pH de 7 a 8). Para contornar esta situação e viabilizar seu emprego em conjunto com outras substâncias (hidróxi-ácidos, por exemplo), o ascorbil fosfato de magnésio foi recentemente apresentado ao mercado cosmético mundial na forma encapsulada. Essa forma de apresentação tem como função manter esta substância ativa em um *container* orgânico sólido e biocompatível, com funções de carreador e protetor, bem como proporcionar a liberação gradual do ascorbil fosfato de magnésio do produto para a pele. Assim, segundo alguns autores (Tagawa & Tabata, 1988), ao penetrar na pele, a matriz orgânica constituinte deste sistema sofrerá a ação das enzimas presentes e, dessa forma, ocorrerá a liberação do ascorbil fosfato de magnésio.

Portanto, a interação do ascorbil fosfato de magnésio com os demais componentes da formulação é limitada, proporcionando maior estabilidade ao produto e permitindo seu uso em ampla faixa de pH, bem como a sua associação com hidróxi ácidos (Ramos-e-Silva et al., 2001). Entretanto, cabe salientar que, apesar da intenção desta encapsulação do ascorbil fosfato de magnésio ser também a liberação gradual do mesmo, ainda não há trabalhos científicos comprovando que isto realmente ocorra.

Gonçalves (2003) realizou um estudo de eficácia, diretamente em humanos, de formulações contendo ácido ascórbico ou ascorbil fosfato de magnésio, livre ou encapsulado, e verificaram que, após quatro e oito semanas de uso contínuo, ocorreram algumas alterações na pele. Dentre estas alterações, foi observado que estas substâncias ativas atuaram na visco-elasticidade da pele, com aumento na firmeza cutânea.

Em relação ao uso de produtos cosméticos com finalidades de prevenir e retroceder o envelhecimento cutâneo, os que prometem melhorar as características visco-elásticas da pele têm tido grande destaque e aceitação pelo consumidor. Assim, vários produtos têm sido lançados com este apelo de vendas. Entretanto, a comprovação dos efeitos de tais produtos frente ao seu uso e a elucidação de seu mecanismo de ação, por meio de protocolos experimentais devidamente elaborados, que utilizem as medidas das propriedades mecânicas da pele, tornam-se de fundamental importância.

Quando se considera o complexo mecanismo envolvido no envelhecimento cutâneo, para a afirmação de que um

produto tem ação antienvhecimento, julgamos necessária a avaliação da pele como um todo, ou seja, o estudo das alterações que podem ocorrer na epiderme, como na velocidade de renovação celular, no padrão de pigmentação, nas condições de hidratação, etc., e na derme (firmeza, sustentação e elasticidade), anteriormente mencionadas durante a revisão da literatura. Essas alterações se traduzem clinicamente por uma pele aparentemente maior ou menos hidratada, lisa e, ainda, com mais ou menos rugas.

Finalizando, o emprego de substâncias ativas como as vitaminas e, neste caso, a vitamina C e seus derivados, precisa ser criteriosamente indicado, pois, muitas vezes, a pele necessita apenas se restabelecer ou manter sua hidratação (peles jovens, secas ou normais) e, conseqüentemente, a manutenção de sua vitalidade. Porém, acreditamos que a vitamina C e o seu derivado ascorbil fosfato de magnésio, quando utilizados na pele em veículos e concentrações adequados, em um período de tempo suficiente para que exerçam não somente os seus efeitos na epiderme, mas também em profundidade, são de grande valia para prevenir e até mesmo tratar algumas alterações oriundas do envelhecimento cutâneo, melhorando o aspecto da pele como um todo, ou seja, mantendo-a com bons níveis de hidratação, aumentando a sua firmeza e diminuindo, conseqüentemente, a aparência das rugas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMES, B. N.; SHIGENAGA, M. K.; HAGEN, T. M. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 90, n. 7, p. 7915-7922, 1993.
- AUSTRIA, R.; SEMENZATO, A.; BETTERO, A. Stability of vitamin C derivatives in solution and topical formulations. *J. Pharm. Biomed. Anal.* v. 15, n. 6, p. 795 – 801, 1997.
- DARR, D. et al. Effectiveness of antioxidants (vitamin C and E) with and without sunscreens as topical photoprotectants. *Acta Derm. Venereol. Suppl. (Stockh.)*, Oslo, v. 76, n. 4, p. 264 – 268, 1996.
- ELSON, M.L. Rejuvenescimento tópico da pele. *Rev. Cosmiatria Med. Estética*, v. 5, p. 25-28, 1997.
- ENJELKE, M.; JENSEN, J.-M.; EKANAYAKE-MUDIYANSELAGE, S.; PROKSCH, E.. Effects of xerosis and ageing on epidermal proliferation and differentiation. *Br. J. Dermatol.*, v. 137, p. 219-225, 1997.
- FOX, C. Advances in cosmetic science and technology IV. Skin care and treatment. (Review) *Cosm. Toil.*, v. 110, p. 63, May, 1995b.
- GONÇALVES, G. M. S. *Estabilidade de formulações dermocosméticas contendo ácido ascórbico ou ascorbil fosfato de magnésio e avaliação dos seus efeitos na pele humana por bioengenharia cutânea*. 2003. 184f. Tese (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo –USP, Ribeirão Preto.
- HAYASHI, A. et al. Partial characterization of a unique 84 – kDa polypeptide stimulated by ascorbic acid in skin fibroblasts. *Arch. Dermatol. Res.*, New York, v. 287, n. 3-4, p. 310 – 314, 1995.
- IAONNE, A. et al. Free radical production during metabolism of organic hydroperoxides by normal human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, Malden, v. 101, n. 1, p. 59-63, 1993.
- IDSON, B. Vitaminas e a pele. *Cosm. Toil.*, v. 6, p. 59 – 68, 1994.
- IOZUMI, K. et al. Role of tyrosinase as the determinant of pigmentation in cultured human melanocytes. *J. Invest. Dermatol.*, Malden, v. 100, n. 6, p. 806-11, 1993.

- JASS, H. E., ELIAS, P. M. The living stratum corneum: implications for cosmetic formulation. *Cosm. Toil*, Carol Stream, v. 106, n. 10, p. 47-53, 1991.
- JENTZSCH, A.; STREICHER, H.; ENGELHART, K The synergistic antioxidative effect of ascorbyl 2-phosphate and alpha-tocopheryl acetate. *Cosm. Toil*, Carol Stream, v. 116, n. 6, p. 55-62, 2001.
- KAMEYAMA, K. et al. Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v. 34, n. 1, p. 29-33, 1996.
- LAVKER, R. M. et al. Cumulative effects from repeated exposures to suberythemal doses of UVA and UVB in human skin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v. 32, n. 1, p. 53-62, 1995.
- LEONARDI, G. R.; MAIA CAMPOS, P. M. B. G. Influence of glycolic acid as a component of different formulations on skin penetration by vitamin A palmitate. *J. Cosmet. Sci.*, New York, v. 49, p. 23-32, 1998.
- LIU, E. et al. Secreted collagen induced by ascorbic acid in L5 cloned muscle cultures does not affect acetylcholine receptor expression. *Exp. Cell Res.*, San Diego, v. 209, n. 1, p. 76 - 81, 1993.
- LUPU, M. F. Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clin. Dermatol.*, New York, v. 19, p. 467-473, 2001.
- MIDDELKOOP, E. et al. Adherence, proliferation and collagen turnover by human fibroblasts seeded into different types of collagen sponges. *Cell Tissue Res.*, New York, v. 280, n. 2, p. 447 - 453, 1995.
- MUKHOPADHYAY, M.; MUKHOPADHYAY, C. K.; CHATTERJEE, I. B. Protective effect of ascorbic acid against lipid peroxidation and oxidative damage in cardiac microsomes. *Molec. Cell. Biochem.*, Dordrecht, v. 126, n. 1, p. 69 - 75, 1993
- MUMMA, R. O et al. Anti-ascorbic effect of ascorbic acid 2-sulfate in the guinea pig. *Nutr. Rep. Int.*, v. 6, p. 133-137, 1972.
- NAIDU, K. A. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutr. J.*, v. 2, p. 7, 2003.
- NAKAMURA, T. et al. Vitamin C abrogates the deleterious effects of UVB radiation on cutaneous immunity by a mechanism that does not depend on TNF - α . *J. Invest. Dermatol.*, Malden, v. 109, n. 1, p. 20 - 24, 1997.
- NUSGENS, B.V. et al.. Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. *J. Invest. Dermatol.*, Malden, v. 116, n. 6, p. 853-859, 2001.
- PADH, H. Cellular functions of ascorbic acid. *Biochem. Cell Biol.*, Ottawa, v. 68, n. 10, p. 1166 - 1173, 1990.
- PHILLIPS, C. L.; COMBS, S. B. ; PINNELL, S.R. Effects of ascorbic acid on proliferation and collagen synthesis in relation to the donor age of human dermal fibroblasts. *J. Invest. Dermatol.*, Malden, v. 103, n. 2, p. 228-232, 1994.
- PINNELL, S. R. Vitamina C tópica. *Revista de Cosmiatria e Medicina Estética*, v. 3, n. 4, p. 31, 1995.
- PROTA, G. Regulatory mechanisms of melanogenesis: beyond the tyrosinase concept. *J. Invest. Dermatol.*, Malden, v. 100, n. 2, p.156S - 161S, 1993.
- RAMOS-E-SILVA, M. et al. Hydroxy acids and retinoids in cosmetics. *Clin. Dermatol.*, New York, v. 19, n. 4, p. 460-466, 2001.
- RIEGER, M. Ceramides: their promise in skin care. *Cosm. Toil*, Carol Stream, v. 111, Dec., p. 33-45, 1996.
- RIEGER, M. M. Keratinocyte function - and skin health. *Cosm. Toil*, Carol Stream, v. 107, n. 7, p. 35-43, 1992.
- RIEGER, M. M. Skin. *Harry's Cosmetology*, New York: Chemical Publishing Co., 2000. p. 3-38.
- RIEGER, M. Water, water, everywhere. *Cosm. Toil*, Carol Stream, v. 113, Sep., p.75-87, 1998.
- SAYRE, R. M. et al. Changing the risk spectrum of injury and the performance on sunscreen products throughout the day. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, Copenhagen, v. 10, n.4, p. 148 - 153, 1994.
- SCOTT, I.R. Real performance in cosmetic antiaging products. In: IFSCC CONGRESS, 22., 2002, Edinburgh. *Cosmetic Science for a Global Marketplace*, Edinburgh, 2002. CD-ROM.
- SEMENZATO, A. et al. Rheology: a new approach for stability testing and formulation development. In: IFSCC CONGRESS, 21., 2000, Berlin. *Cosmetic Science for the New Century*, Berlin, 2000. CD-ROM.
- SEMENZATO, A. et al. Stability of vitamin A palmitate in cosmetics emulsions: influence of physical parameters. *Int. J. Cosmet. Sci.*; v. 16, p. 139 - 47, 1994.
- SHAPIRO, S.S.; SALIOU, C. Role of vitamins in skin care, *Nutrition*, New York, v. 17, n. 10, p. 839-844, 2001.
- SHINDO, Y. et al. Dose - response effects of acute ultraviolet irradiation on antioxidants and molecular markers of oxidation in murine epidermis and dermis. *J. Invest. Dermatol.*, Malden, v.102, n.4, p. 470 - 475, 1994.
- SHINDO, Y.; WITT, E.; PACKER, L. Antioxidant defense mechanisms in murine epidermis and dermis and their responses to UV light. *J. Invest. Dermatol.*, Malden, v.100, n. 3, p. 260-265, 1993.
- SILVA, G. M.; MAIA CAMPOS, P. M. B. G. Ascorbic acid and its derivatives in cosmetic formulations. *Cosm. Toil*, Carol Stream, v.115, n. 6, p.59-62, 2000.
- SILVA, G. M.; MAIA CAMPOS, P. M. B. G. Histopathological, morphometric and stereological studies of ascorbic acid and magnesium ascorbyl phosphate in a skin care formulation. *Int. J. Cosmet. Sci.*, v. 22, n. 3, p. 169-179, 2000.
- SILVA, G. M.; MAIA CAMPOS, P. M. B. G. Study of the rheologic behaviour and HPLC determination of a skin care formulation containing ascorbic acid or magnesium ascorbyl phosphate. In: IFSCC CONGRESS, 21., 2000, Berlin. *Cosmetic Science for the New Century*, Berlin, 2000. CD-ROM.
- STEINER, D. Envelhecimento cutâneo. *Cosm. Toil*, São Paulo, v. 7, Jul/Ago, p.29, 1995.
- TAGAWA, M. UJI, K.; TABATA, Y. The application of magnesium ascorbate phosphate to skin care cosmetics. In: IFSCC CONGRESS, 15.1988, v.3, p. 399.
- TAKASHIMA, H. et al. Ascorbic acid esters and skin pigmentation. *Am. Perf. Cosm.*, v. 86, n. 7, p. 29, 1971.
- THIELE, J. J. et al. In vivo exposure to ozone depletes vitamins C and E and induces lipid peroxidation in epidermal layers of murine skin. *Free Rad. Biol. Med.*, Kidlington, v. 23, n. 3, p. 385 - 391, 1997.
- WOLF, R. A glance into the crystal ball: winners and losers in cosmetics. *Clin. Dermatol.*, New York, v.19, n. 4, p. 516-523, 2001.