

## PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FILTROS SOLARES E PRODUTOS EM FOTOPROTEÇÃO

Thaygra Severo Bernardes<sup>1</sup>

Dione Silva Corrêa<sup>2</sup>

### RESUMO

Fotoprotetores representam produtos de interesse crescente, reconhecidos os danos decorrentes da incidência de radiação ultravioleta (UV) sobre a pele. Contudo, poucos insumos são comercializados mundialmente com características de fotoestabilidade e eficácia em comprimentos de onda superiores a 340 nm (UVA longo), justificando a pesquisa de novas moléculas. Neste trabalho realizou-se a síntese de moléculas heterocíclicas, caracterizadas por possuírem alta estabilidade química, fotoquímica e térmica. O produto final obtido foi avaliado quanto às propriedades físico-químicas, apresentando-se como um absorvedor de amplo espectro para uso como filtro solar, sendo uma molécula promissora para aplicação no segmento de fotoproteção.

**Palavras-chave:** Fotoproteção, absorvedor UV, filtros químicos, espectro solar, fotoestabilidade.

### ABSTRACT

The photo-protectors represent a growing interest product, recognized the dangers by incidence of the ultraviolet radiation (UV) on the skin. However, there are few raw materials sold in the world with the technical features of photo-stability and effectiveness in wave length higher than 340 nm (UVA), justifying the research of new molecules. In this research, was carried out the synthesis of heterocyclic molecules, characterized to have high chemical, photochemical and thermal stability. The product obtained was valued by physical, chemical and toxicological properties. It seems like a wide spectrum absorber to use as sunblock. It is a promising molecule to apply in photoprotection segment.

**Keywords:** Photoprotection, UV absorber, chemical filters, solar spectrum, photostability.

### INTRODUÇÃO

Segundo a Resolução nº 30 de 1º de junho de 2012 da Anvisa (ANVISA, 2012), protetor solar é qualquer preparação cosmética destinada a entrar em contato com a pele humana, com a finalidade exclusiva ou principal de protegê-la contra a radiação UVB e UVA. A forma com que estes produtos são abordados pela legislação depende de cada país. Nos Estados Unidos os protetores solares são considerados quase medicamento,

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Química Industrial/ ULBRA - Bolsista PROBITI/FAPERGS

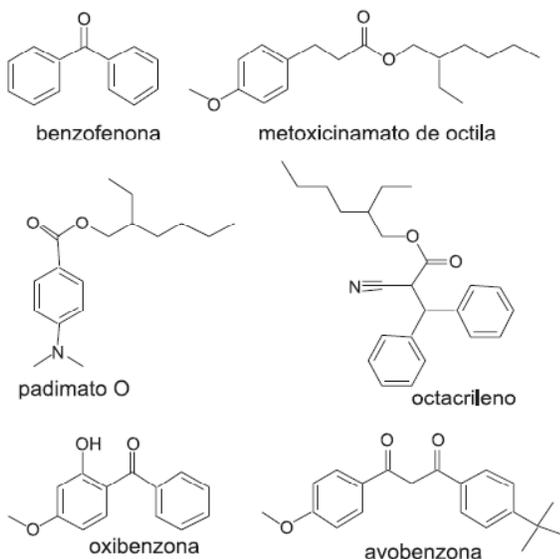
<sup>2</sup> Professora - Orientadora do curso de Química e do Programa de Pós-Graduação em Genética e Toxicologia Aplicada/ULBRA (dionecorre@uol.com.br)

chamados de produtos *Over-the-counter*. No Brasil, são classificados como cosméticos de acordo com a RDC nº 47 de 16 de março de 2006 (ANVISA, 2006). Mesmo não sendo um medicamento, o filtro solar deve ter o seu uso adequado por inúmeros fatores, devendo ser considerados tanto aqueles relacionados ao paciente, que busca proteção, quanto os relacionados à própria formulação. (CABRAL et al., 2011)

Produtos com finalidade fotoprotetora da pele tem representado uma categoria de cosméticos de interesse crescente, reconhecidos os danos decorrentes da incidência de radiação ultravioleta sobre a pele. Reconhecendo esta necessidade, um novo Regulamento Técnico sobre protetores solares em cosméticos foi aprovado no MERCOSUL (MERCOSUL, 2010). Neste regulamento, uma das novidades para o setor é a necessidade de comprovação de um fator de proteção UVA (FPUVA) mínimo, relativo a 1/3 do fator de proteção solar (FPS) indicado no rótulo. Em consenso com esta proposta, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária publicou a Portaria n. 2466 de 31 de agosto de 2010, onde uma nova redação para a normativa em fotoproteção, pela primeira vez, exige a comprovação de eficácia no UVA para fotoprotetores (ANVISA, 2010).

Mesmo neste contexto, porém, poucas matérias-primas estão disponíveis comercialmente com eficácia de proteção no UVA, especialmente em comprimentos de onda mais longos. Atualmente, a Resolução RDC nº 47 de 16 de março de 2006 (ANVISA, 2006) define a “lista de filtros ultravioletas permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes” que contempla 38 compostos. Assim, o uso e a concentração de substâncias para formulação de fotoprotetores no Brasil são restritos a esta lista. Algumas das moléculas presentes nesta lista estão exemplificadas na Figura 1.

**Figura 1** - Compostos utilizados nas principais associações de fotoprotetores comercializadas no Brasil.



Fonte: (GUARATINI et al., 2009)

Desta forma, pesquisas de novas moléculas fotoestáveis para utilização em protetores solares ainda são extensivamente realizadas, sendo que atualmente se destaca um interesse crescente para o desenvolvimento de novos filtros baseados em produtos naturais. A escolha de novos ativos envolve principalmente a capacidade de absorção da luz ultravioleta pelos cromóforos de cada molécula, associada à possível atividade antioxidante (VESSECCHI et al., 2007).

Entende-se por radiação ultravioleta a região do espectro eletromagnético emitido pelo sol compreendida entre os comprimentos de onda de 200 a 400 nanômetros (nm). Esta região está conceitualmente dividida em três faixas, ultravioleta C (UVC) de 200 a 290 nm, ultravioleta B (UVB) de 290 a 320 nm e ultravioleta A (UVA) de 320 a 400 nm. A radiação UVA ainda pode ser subdividida em UVA I, com emissão entre 340 e 400 nm e UVA II, entre 320 e 340 nm (ANVISA, 2010; DUARTE et al., 2009).

Estudos envolvendo combinações adequadas de filtros absorvedores, refletores ou dissipadores de radiação UVA e UVB são indispensáveis à qualidade técnica de um produto final destinado à fotoproteção. Os filtros absorvedores podem ser classificados como “químicos”, ou seja, moléculas fotoestáveis e que possuem grupos cromóforos que absorvem a radiação. Ou “físicos” (refletores), que atuam como uma barreira mecânica, impedindo assim a penetração da radiação na pele. Os dissipadores combinam ambos os mecanismos. Além de eficaz, um produto para proteção solar deve ser estável, evitando o contato da pele com produtos de degradação. Não deve ser irritante, sensibilizante ou fototóxico, características intimamente relacionadas aos insumos empregados. Paralelamente, os produtos devem recobrir e proteger a superfície da pele, mas não devem penetrá-la, para que não se tenha uma exposição sistêmica a seus constituintes (NOHYNEK, 2001).

Flor e Davolos (2007) descrevem que os anéis aromáticos geralmente contidos nas estruturas dos filtros solares possuem um substituinte doador de elétrons (como um grupo amina ou um metoxila) na posição *orto* ou *para* do anel aromático. Ao absorver a radiação UV, os elétrons das insaturações situados no orbital  $\pi$  HOMO (orbital molecular preenchido de mais alta energia) são excitados para orbital  $\pi^*$  LUMO (orbital molecular vazio de mais baixa energia). Este processo não é permanente e ao retornarem para o estado fundamental, o excesso de energia absorvida é liberado em forma de calor.

Abrangendo critérios de fotoestabilidade e eficácia de proteção em comprimentos de onda superiores a 340 nm, onde a permeação cutânea da radiação UV é maximizada, poucos insumos são comercializados mundialmente. A BASF, uma das maiores empresas químicas mundiais, controla a comercialização dos três principais filtros solares empregados na obtenção de produtos de amplo espectro de proteção, sejam eles o Uvinul® A Plus (diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate) (BASF, 2003), Tinosorb® M (methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol) e Tinosorb® S (bis-ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine) (CIBA, 2002). Dada a quantidade restrita de insumos com esta finalidade, a L'Oréal sintetizou e registrou sob patente dois novos filtros solares, o Mexoryl® SX (terephthalylidene dicamphor sulfonic acid) e o Mexoryl® XL (Drometrizole trisiloxane), os quais utiliza com exclusividade.

Assim, novas alternativas para proteção em comprimentos de onda longo são continuamente estudadas. É objeto do presente trabalho um processo de síntese de moléculas heterocíclicas, visando obter novos filtros solares que apresentem absorção da radiação em regiões espectrais específicas. Bem como avaliar as propriedades ópticas e a fotoestabilidade desses derivados.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Os procedimentos de síntese foram conduzidos no Laboratório 505 da Central de Laboratórios e no Centro Petroquímico de Pesquisa e Desenvolvimento (CEPPED), ambos na Universidade Luterana do Brasil (ULBRA /Canoas).

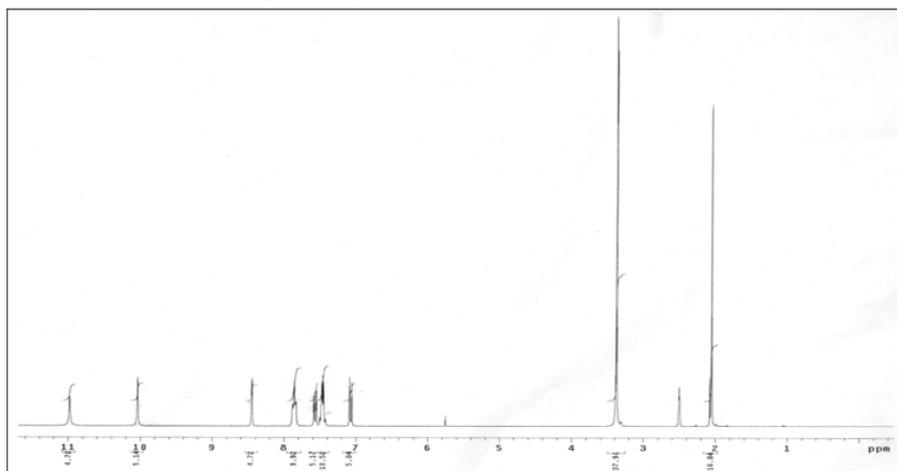
Os compostos heterocíclicos deste estudo foram sintetizados através de reações de condensação entre derivados carboxílicos aromáticos substituídos com anilinas funcionalizadas em presença de um agente de desidratação. Um novo derivado foi sintetizado através da reação de acilação de um substituinte amino, visando o deslocamento na região de absorção para maiores comprimentos de onda. Para a purificação foram empregadas a cromatografia em coluna e cristalização/recristalização em solventes adequados, sempre visando um alto grau de purificação do produto final. Todas as reações de síntese foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD), empregando sílica-gel sobre placas de alumínio, usando gradientes de solventes adequados para cada etapa e observação das manchas sob luz ultravioleta.

Os compostos foram caracterizados pelo emprego de técnicas espectroscópicas. Para confirmação do novo produto obtido, empregaram-se as técnicas de ponto de fusão e RMN-<sup>1</sup>H. A avaliação de absorbância foi realizada através de espectrofotometria de varredura no UV/VIS entre 290 e 400 nm. Os ensaios de irradiação para avaliação da fotoestabilidade foram conduzidos com simulador solar, constituído por uma câmara em conformidade às normas do ICH (International Conference on Harmonisation). A solubilidade foi avaliada em dois solventes usualmente utilizados em formulações de protetores solares: álcool etílico e TCM (triglicerídeos de ácido cáprico caprílico).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

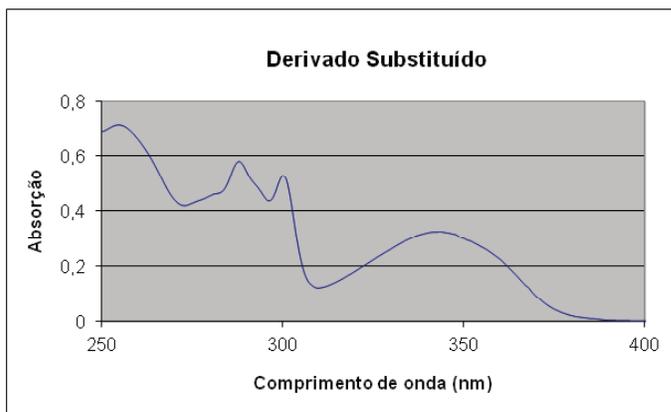
O novo produto sintetizado foi avaliado quanto às propriedades físico-químicas e fotofísicas. Os resultados do ponto de fusão e RMN-<sup>1</sup>H confirmaram a estrutura da molécula. Com o ponto de fusão, pode-se verificar que o produto obtido no fim da síntese era realmente diferente do de partida. No espectro de RMN-<sup>1</sup>H, como pode-se observar na Figura 2, observa-se os prótons característicos dos substituintes da molécula obtida.

**Figura 2** - Espectro RMN-<sup>1</sup>H do derivado substituído



A análise UV/VIS apresentou bandas de absorção na faixa de 320-370 nm, caracterizando seu emprego como potencial filtro solar efetivo no UVA longo, conforme a Figura 3.

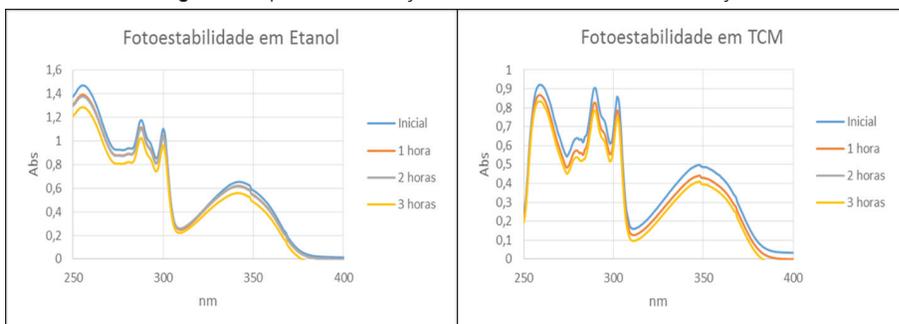
**Figura 3** - Espectro UV/VIS do novo composto sintetizado.



No teste de solubilidade, a molécula apresentou-se solúvel em álcool etílico e TCM, com auxílio de banho de ultrassom por 2 minutos.

A perda de fotoestabilidade foi de 14,2% em etanol e 18,0% em TCM após 3 horas de irradiação, valores satisfatórios se comparados a filtros comerciais, como Avobenzona com uma perda de 42,2%. A Figura 4 apresenta os espectros de UV/Vis durante as 3 horas de irradiação.

**Figura 4 - Espectros de absorção UV/VIS do derivado durante irradiação**



tizado, afim de avaliar a fotoestabilidade neste meio, não foi observada instabilidade ao introduzir-se o filtro em estudo. A formulação quando submetida aos testes de fotoestabilidade apresentou estabilidade à radiação ultravioleta superior a 86,6%.

## CONCLUSÕES

Os resultados obtidos demonstraram que a nova molécula sintetizada apresentou máximo de absorção na região UVA de interesse (330-370 nm), sendo fotoestável e caracterizando-se com um absorvedor de amplo espectro e promissor para aplicação no segmento de fotoproteção.

## AGRADECIMENTOS

FAPERGS; PROPESQ / ULBRA; CEPED / ULBRA; LNMO-IQ / UFRGS.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopéia Brasileira**. 5. ed. Brasília: ANVISA, 2010. Disponível em: <[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)>. Acesso em: dez. 2013.

BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos**. Brasília: ANVISA, 2003.

BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia para Avaliação de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. Brasília: ANVISA, 2004. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Acesso em: mar. 2014.

BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Portaria n. 2466 de 31 de agosto de 2010**. Regulamento Técnico

MERCOSUL sobre Protetores Solares em Cosméticos. Brasília: ANVISA, 2010.

BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução - RDC nº 47, de 16 de março de 2006.** Lista de Filtros Ultravioletas Permitidos para Produtos de Higiene Pessoais, Cosméticos e Perfumes. Brasília: ANVISA, 2006. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/14c345804ace4083b759bfa337abae9d/Resolu%C3%A7%C3%A3o+RDC+n%C2%BA+47,+de+16+de+mar%C3%A7o+de+2006.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: nov. 2013.

BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução - RDC nº 30, de 1º de junho de 2012.** Aprova o Regulamento Técnico MERCOSUL sobre Protetores Solares em Cosméticos e dá outras providências. Brasília: ANVISA, 2012. Disponível em: <[www.in.gov.br/visualiza/index.jsp?data=04/06/2012&jornal=1&pagina=83&totalArquivos=176](http://www.in.gov.br/visualiza/index.jsp?data=04/06/2012&jornal=1&pagina=83&totalArquivos=176)>. Acesso em: dez. 2013.

BASF Aktiengesellschaft. Fine Chemicals Division. **Uvinul A Plus:** Preliminary Data Sheet. October, 2003.

BERSON, D. S. Natural antioxidants. Skincareupdate: The role of natural products in clinicalpractice. **Journal of Drugs in Dermatology.** All Rights Reserved, v. 7, p. 7-12, 2008.

CABRAL, L. D. S.; PERREIRA, S. O.; PARTATA, A. K. Filtros Solares e Fotoprotetores mais utilizados nas formulações do Brasil. **Revista Científica do Itapac,** Araguaiana, v. 4, n. 3, Pub. 4, jul. 2011.

CIBA Specialty Chemicals Inc. **Tinosorb M.** 2002.

DUARTE, I. et al. Qual é o tipo de fototerapia mais comumente indicada no tratamento da psoríase? UVB banda estreita e PUVA: comportamento da prescrição. **Anais Brasileiros de Dermatologia,** v. 3, p. 244-248, 2009.

FLOR, J.; DAVOLOS, M. R. Protetores Solares. **Química Nova,** São Paulo, v. 30, n. 1, p. 153-8, 2007.

GUARATINI, T. et al. Fotoprotetores derivados de produtos naturais: perspectivas de mercado e interações entre o setor produtivo e centros de pesquisa. **Química Nova,** São Paulo, v. 32, p. 717-21, 2009.

JOHNSON, M. Development translates discoveries into products. **Nature Biotechnology,** v. 26, n. 12, p. 1385-6, 2008.

MELQUIADES, F. L. et al. Análise de bloqueadores solares através da metodologia de EDXRF. **LFNATEC: Publicação técnica do Laboratório de Física Nuclear Aplicada,** Paraná, v. 11, n. 1, p. 1-21, 2007.

MERCOSUL. **Resolução n. 01 de 2010.** Regulamento Técnico MERCOSUL sobre Protetores Solares em Cosméticos, 2010.

NOHYNEK, G. J.; SCHAEFER, H. Benefit an drisk of organic ultraviolet filters. **Regul. Toxicol. Pharm.**, v. 33, p. 285-99, 2001.

PEREIRA, B. K. **Avaliação do efeito fotoprotetor de três extratos de plantas da Antártica por diferentes modelos biológicos.** 2007. 83f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Centro de Biotecnologia do Estado do Rio Grande do Sul, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007. Porto Alegre: UFRGS, 2007.

RODEMBUSCH, F. S. et al. Synthesis and spectroscopic characterization of new ESIPT fluorescent protein probes. **Photochem. Photobiol. Sci.**, v. 4, p. 254-259, 2005.

SHI, L. et al. Nanoparticles as delivery vehicles for sunscreen agents. **Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects**, v. 396, p. 122-9, 2012.

STEFANI, V. et al. Synthesis of proton-transfer fluorescent dyes: 2,5-bis (2'-benzazoly) hydroquin ones and related compounds. **Dyes and Pigments**, v. 20, n. 11, p. 97-107, 1992.

VESSECCHI, R. et al. Radical Ion Generation Processes of Organic Compounds in Electro spray Ionization Mass Spectrometry. **Mini-Rev. Org. Chem.**, v. 4, n. 1, p. 75-87, 2007.