



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102014032966-8 A2

(22) Data do Depósito: 30/12/2014

(43) Data da Publicação: 05/07/2016



* B R 1 0 2 0 1 4 0 3 2 9 6 6 A

(54) Título: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS BENZAZÓLICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS DA PELE

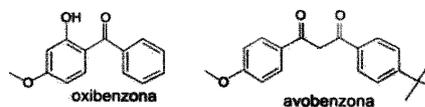
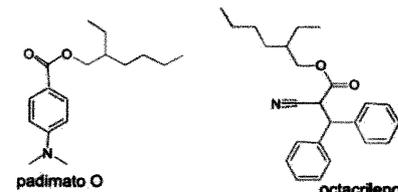
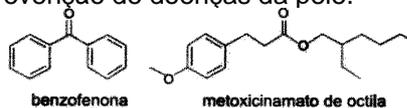
(51) Int. Cl.: A61K 8/49; A61K 8/37; A61K 8/34; A61K 8/06; A61Q 17/04

(52) CPC: A61K 8/4946; A61K 8/37; A61K 8/345; A61K 8/06; A61Q 17/04

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, UNIVERSIDADE LUTERANA DO BRASIL

(72) Inventor(es): DIONE SILVA CORRÊA, VALTER STEFANI, LEANDRA FRANCISCATO CAMPO, ELIANE SEMPÉ OBACH, JAQUELINE NASCIMENTO PICADA, IVANA GRIVICICH

(57) Resumo: PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS BENZAZÓLICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS DA PELE A presente invenção descreve o processo de obtenção de filtros solares compreendendo compostos benzazólicos, composições fotoprotetoras e sua utilização para a prevenção de doenças da pele.



PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS
BENZAZÓLICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO
DE DOENÇAS DA PELE

Campo da Invenção

[001] A presente invenção descreve o processo de obtenção de filtros solares compreendendo compostos benzazólicos, composições fotoprotetoras e sua utilização para a prevenção de doenças da pele.

Antecedentes da Invenção

[002] Fotoprotetores representam produtos de interesse crescente, reconhecidos os danos decorrentes da incidência de radiação ultravioleta (UV) sobre a pele. As radiações UVB e UVA são biologicamente importantes em função de efeitos pró-oxidantes, responsáveis por fotoenvelhecimento e carcinogênese, estabelecendo a necessidade do desenvolvimento de fotoprotetores efetivos tanto no UVB quanto no UVA.

[003] Em 2010 um novo Regulamento Técnico sobre protetores solares foi aprovado no MERCOSUL, destacando a necessidade de comprovação de um fator de proteção UVA (FPUVA) mínimo relativo a 1/3 do FPS. No Brasil, a ANVISA publicou a Resolução RDC n. 30 de 2012, adotando a normativa do MERCOSUL e gerando alterações para registro de fotoprotetores comercializados no mercado nacional. Passou a ser adotada a comprovação do FPUVA, constando como rotulagem obrigatória, levando à revisão das formulações do mercado e a novos produtos condizentes com estas diretrizes. Entretanto, poucos insumos são comercializados mundialmente com características de fotoestabilidade e eficácia em comprimentos de onda superiores a 340nm (UVA longo), justificando pesquisas de novas moléculas.

[004] Estudos preliminares realizados pelo Grupo de Pesquisa do Laboratório de Novos Materiais Orgânicos (UFRGS) mostram que compostos da família dos benzazóis possuem alta estabilidade química, fotoquímica e térmica.

[005] 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. Entende-se por

radiação ultravioleta a região do espectro eletromagnético emitido pelo sol compreendida entre os comprimentos de onda de 200 e 400 nanômetros (nm). Esta região está conceitualmente dividida em três faixas, sendo estas o ultravioleta C (UVC) de 200 a 290nm, ultravioleta B (UVB) de 290 a 320nm e ultravioleta A (UVA) de 320 a 400nm. A radiação UVA ainda pode ser subdividida em UVA I, com emissão entre 340 e 400nm e UVA II, entre 320 e 340nm. Os efeitos bioquímicos da radiação solar sobre a pele são causados, principalmente, pelas radiações UVA e UVB, como o desencadeamento de estresse oxidativo, danos ao DNA celular, à membrana lipídica e proteínas constituintes da epiderme e derme. O UVA, por ser mais penetrante, atinge a derme profunda, tornando-se um dos fatores mais relevantes no fotoenvelhecimento (BRASIL, 2010; DUARTE et al., 2009; BAREL, PAYE, MAIBACH, 2009).

[006] Desta forma, a necessidade do desenvolvimento de produtos fotoprotetores efetivos tanto em comprimentos de onda relativos ao UVB quanto ao UVA tem se estabelecido. Assim, estudos envolvendo combinações adequadas de filtros absorvedores, refletores ou dissipadores de radiação são indispensáveis à qualidade técnica do produto. Além de eficaz, um produto para proteção solar deve ainda ser estável, evitando o contato da pele com produtos de degradação, não deve ser irritante, sensibilizante ou fototóxico (NOHYNEK; SCHAEFER, 2001).

[007] No entanto, mesmo neste contexto, 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 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) 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 (BRASIL, 2006). Algumas das moléculas presentes nesta lista estão exemplificadas na Figura 1.

[008] Anéis aromáticos geralmente contidos nas estruturas dos filtros solares possuem um substituinte doador de elétrons (como uma amina ou uma metoxila) na posição *orto* ou *para* do anel aromático em relação a substituinte carbonila. Ao absorver a radiação UV, os elétrons das insaturações situados no orbital π HOMO (orbital molecular preenchido de mais alta energia) são excitados para orbital π^* 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. Estudos preliminares feitos pelo Grupo de Pesquisa do Laboratório de Novos Materiais Orgânicos (LNMO/IQ/UFRGS), mostram que compostos da família dos benzazóis possuem alta estabilidade química, fotoquímica e térmica, não mostrando alteração em sua estrutura química, cor e fluorescência mesmo após semanas de exposição à luz e ao ar (SANTOS et al., 2011). Os compostos da classe dos 2'-hidroxifenilbenzazóis possuem um elevado deslocamento de Stokes e uma boa estabilidade térmica e fotofísica, graças ao mecanismo de Transferência de Próton Intramolecular no Estado Eletrônico Excitado (ESIPT), conforme demonstrado na Figura 2.

[009] 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 longos comprimentos de onda são continuamente estudadas.

[010] Analisando-se o mercado farmacêutico como um todo desde 2003, observa-se um crescimento médio de 12% ao ano, enquanto que somente o mercado de fotoprotetores cresce em média 35% ao ano. Este crescimento

acima da média é acompanhado ainda pelo aumento no número de produtos, de 13 em 2003 para 49 em 2007 (GUARATINI et al., 2009).

[011] Paralelamente, no Brasil, a ANVISA publicou a Resolução RDC n. 30 de 2012, adotando a normativa do MERCOSUL e gerando alterações para registro de fotoprotetores comercializados no mercado nacional (BRASIL, 2012). Passou a ser adotada a comprovação do FPUVA, constando como rotulagem obrigatória, levando à revisão das formulações do mercado e a novos produtos condizentes com estas diretrizes.

[012] Com a recente caracterização da radiação UVA como responsável por importantes alterações cutâneas ligadas ao envelhecimento e à gênese de tumores, se estabeleceu mundialmente a necessidade da obtenção de produtos fotoprotetores efetivos nestes comprimentos de onda. Muitos insumos, no entanto, estão disponíveis para proteção no UVB, mas poucos para proteção no UVA, limitando as possibilidades de inovação por parte da indústria.

[013] Assim, a síntese e avaliação das moléculas objeto desta invenção, denominadas benzazóis, visam atender a demanda de crescimento do mercado e de adequações legais, possibilitando sua oferta como alternativas no grupo de filtros solares de amplo espectro.

[014] No estado da técnica foi encontrada a patente EP0921126 A1, 25/11/1998, "*Dérivés siliciés de benz-x-azoles filtres, compositions cosmétiques photoprotectrices les contenant et utilisations*", da L'OREAL, que trata de derivados benzazólicos para emprego em fotoproteção. No entanto, as moléculas protegidas por este documento correspondem a derivados silícicos de benzoxazóis, de alto peso molecular e estrutura relativamente complexa. As moléculas sintetizadas e objeto deste requerimento não são classificadas como derivados silícicos, sendo caracterizadas por apresentarem ligantes diferentes à estrutura principal – benzazol – que não correspondem de nenhuma forma aos derivados reclamados pela patente EP0921126A1.

[015] Da mesma forma, a depositante L'OREAL obteve a patente DK0660701, 19/01/1998, "*Composition cosmétique filtrante photostable contenant un filtre*

UV-A et un polymère filtre du type silicone benzotriazole” que trata de polímeros com capacidade filtrante do tipo derivados silícicos de benzotriazóis (DK0660701). Neste documento, as reivindicações correspondem a composições filtrantes de aplicações cosméticas variadas contendo metoxidibenzoilmetano e um polímero filtrante do tipo silicone benzotriazol. As moléculas sintetizadas e objeto deste requerimento não são classificadas como benzotriazóis, tampouco correspondem a derivados silícicos.

[016] Desta forma, nenhum dos documentos citados corresponde às moléculas sintetizadas, derivados benzazólicos, por este grupo de pesquisa.

[017] Adicionalmente, no INPI estão disponíveis para consulta no site de buscas de patentes 16 pedidos empregando algum derivado do tipo benzoxazol desde 1997 até 2010. Entretanto, os pedidos em questão não se referem aos derivados objeto de nosso estudo e apresentam aplicações como medicamentos, pesticidas ou herbicidas, sendo que diversos desses pedidos foram arquivados. Da mesma forma, para a palavra chave benzoxazol são encontrados 3 pedidos entre 1997 e 2009 sem relação estrutural com as moléculas em questão e uso como medicamento. Dos três, apenas um não foi arquivado e se refere a um pedido internacional dos EUA na fase nacional, PI0920500-4, 02/11/2209, *“Inibidores de quinase benzoxazola e métodos de uso”*. Para este último, o requerimento se refere a inibidores de benzoxazol com emprego como medicamento. Desta forma, não parecem haver indícios impeditivos desta solicitação que se baseia no emprego de derivados de benzazóis como filtros solares.

Sumário da Invenção

[018] É um objeto da presente invenção um processo de síntese de moléculas da família dos benzazóis, caracterizadas por possuir alta estabilidade química, fotoquímica e térmica.

[019] É um objeto adicional da presente invenção, a obtenção de filtros solares compreendendo compostos benzazólicos.

[020] É um objeto adicional da presente invenção uma composição fotoprotetora e sua utilização na prevenção de doenças da pele.

[021] É um objeto adicional da presente invenção a obtenção de compostos benzazólicos e seu uso como filtro solar de amplo espectro, para proteção também no UVA.

Descrição detalhada das figuras

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

Figura 2: Transferência de Próton Intramolecular no Estado Eletrônico Excitado (ESIPT)

Figura 3: Derivados Benzazólicos e seus Substituintes

Figura 4: Síntese dos derivados aminofenilbenzazol

Figura 5: Espectros de Absorção Ultravioleta dos Derivados 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol e 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol

Figura 6: Espectros de Absorção Ultravioleta Após Irradiação dos Derivados 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol e 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol

Figura 7: Espectro de Absorção Ultravioleta da Formulação com os Derivados 2-(4'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol e 2-(5'-amino-2'-hidroxifenil)benzoxazol

Descrição Detalhada da Invenção

[022] A presente invenção descreve o processo de obtenção de filtros solares compreendendo compostos benzazólicos, composições fotoprotetoras e sua utilização para a prevenção de doenças da pele.

[023] Estudos demonstram que compostos da família dos benzazóis possuem alta estabilidade química, fotoquímica e térmica.

[024] Até o presente momento já foram sintetizadas por nosso grupo de pesquisa, neste trabalho, as moléculas (1); (2); (3); (4); (5); (6); (8) e (9). (figura- 3)

[025] Sendo os compostos benzazólicos (1); (2); (3); (4); (5) em que Y= H; X=O, S; R₁= OH; R₃=NR₄R₅; R₂=H; R₄=H; R₅= COCH₃, COCH₂CH₃; (5) em que Y= H; X=O, NH, S; R₁= OH; R₂= NR₄R₅; R₃=H; R₄=H; R₅= COCH₃, COCH₂CH₂CH₃ e (9) em que Y= H; X=O, NH, S; R₁= OH; R₂= NR₄R₅, R₃=H; R₄=R₅= CH₂CH₃ já publicados para outras aplicações, enquanto as demais são moléculas novas.

[026] As moléculas (6) e (8) novas foram sintetizadas neste trabalho:

[027] Os compostos heterocíclicos da presente invenção foram sintetizados através de reações de condensação entre derivados carboxílicos aromáticos substituídos com anilinas funcionalizadas em presença de um agente de desidratação e outros derivados foram sintetizados pela adição de diferentes substituintes no grupo amino de derivados aminobenzazólicos preparados em etapa anterior. Para purificação foram empregados cromatografia em coluna e cristalização/recristalização em solventes. A avaliação de absorbância foi realizada através de espectrofotometria de varredura no UV/VIS entre 290 e 400nm. Os ensaios de irradiação para avaliação da fotoestabilidade foram conduzidos com simulador solar, constituído por uma câmara em conformidade às normas do ICH e lâmpadas da marca Golden. A leitura das amostras, antes e depois da irradiação foi efetuada em espectrofotômetro UV/VIS. Os resultados obtidos demonstraram que as moléculas estudadas apresentam pico de absorção no UV entre 340 e 400nm e são fotoestáveis, caracterizando seu emprego como potenciais filtros solares efetivos no UVA longo. Estudos de avaliação de segurança apontam para ausência de efeito genotóxico e citotóxico e um produto fotoprotetor foi obtido com características sensoriais adequadas à proposta de uso, com alta capacidade de extinção da radiação.

[028] A invenção pode ser mais bem compreendida, de forma não limitante, aos exemplos abaixo:

Exemplo 1: Síntese de Moléculas do Tipo Benzazol

[029] Para a síntese de compostos heterocíclicos foram utilizados métodos clássicos de química orgânica sintética: reações de condensação entre derivados carboxílicos aromáticos, convenientemente substituídos, com anilinas adequadamente funcionalizadas, em presença de um agente de desidratação. Para a purificação foram empregadas a cromatografia em coluna e cristalização/recristalização em solventes adequados, sempre visando o alto grau de purificação dos novos derivados. Todas as reações de síntese foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) empregando sílica-gel sobre placas de alumínio, usando gradientes de solvente adequados

para cada etapa e observação das manchas sob luz ultravioleta. Os compostos foram caracterizados pelo emprego de técnicas espectroscópicas e espectrométricas como irradiação na região do infravermelho, espectrometria de massas (EM), ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , ultravioleta-visível e fluorescência.

[030] Os derivados benzazólicos podem ser representados pela Figura 3, onde X, Y, R₁, R₂ e R₃ são os possíveis substituintes.

Exemplo 2: Síntese dos Derivados 2- (Aminofenil)benzazóis (4)

[031] Os compostos Benzazólicos foram sintetizados a partir de compostos aminoaromáticos substituídos ou não, reagindo com ácido aminossalicílico em presença de um agente desidratante, como o ácido polifosfórico em altas temperaturas.

[032] Uma mistura composta de quantidade que varia preferivelmente desde 0,05% até 0,20% em peso de ácido aminobenzóico em excesso em relação a correspondente anilina substituída em ácido polifosfórico, em volume mínimo para solubilizar os reagentes, foi aquecida à temperatura de 200° C por 4 horas sob agitação. Depois de resfriada, a mistura foi vertida em água gelada e o precipitado obtido foi filtrado, neutralizado com uma solução de carbonato de sódio, lavado com água e seco.

[033] O produto anteriormente obtido pelo procedimento geral foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel com diclorometano ou clorofórmio como eluente ou recristalização. Após a purificação o produto foi obtido como um sólido com rendimentos superiores a 70%.

Exemplo 3: Produto N-Acilado (5)

[034] O composto aminofenilbenzazol (4) foi empregado como material de partida e convertido ao correspondente derivado N-acicado. Diferentes tipos de reação de acilação de aminas aromáticas foram testados e comparados, como em fase aquosa não catalisada ou catalisada por bases inorgânicas; acilação com ácido acético, ácido propanóico, butanóico, pentanóico ou hexanóico sob refluxo; acetilação clássica empregando anidrido em excesso ou catalisada por ácido sulfúrico concentrado ou ácido ortofosfórico. Em alguns casos a acilação

a frio em meio aquoso com anidrido acético e acetato de sódio como base foi o procedimento de escolha devido às vantagens de rendimento (70-90%) e pureza obtida.

Exemplo 4: Benzazóis N-alquilsulfonados (6)(8)(10)(11)

[035] Preparação dos compostos com grupo alquilsulfônico na posição 4 ou 5 do anel fenílico, foi realizada pela reação do derivado aminofenilbenzazol (**4**) com composto cíclico sultona, resultando no produto com anel aberto.

[036] Uma solução de aminofenilbenzazol e composto cicloalcanossultona em isopropanol ou dimetilformamida foi refluxada, com agitação, por 6 horas. O solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo bruto purificado por cromatografia, inicialmente eluindo com acetato de etila para remover toda sultona não reagida e então eluída com metanol:acetato etila 1:1.

[037] O sólido foi seco a pressão reduzida resultando no produto.

Exemplo 5: Derivados N-alquilcarboxílicos (11-13)

[038] Adição de Michael de ácido acrílico ou ácidos insaturados de cadeias maiores com aminofenilbenzazol (**4**) em quantidades próximas a estequiométricas originam o produto com grupo N-alquilcarboxílico. Um excesso de 3:1 do ácido carboxílico insaturado conduz ao produto dissubstituído. Uma solução de aminofenilbenzazol em ácido acrílico ou ácidos superiores e água foi aquecida a 70° C por 4 h. A mistura reacional foi resfriada e etanol foi adicionado e mantido a 5° C por 12 horas. O precipitado formado foi filtrado, lavado com etanol e seco para obter o derivado com grupo alquilcarboxílico no nitrogênio amínico da posição 4' ou 5'.

Exemplo 6: Derivados N-alquilidroxilados (14)

[039] Preparação do derivado N-alquilidroxilado foi realizada a partir do compostos carboxílico. Uma solução do composto N-alquilcarboxílico em THF foi adicionada, gota à gota, a 0° C com agitação a uma solução de hidreto de lítio alumínio em THF em balão de três bocas com condensador de refluxo adaptado (reação exotérmica). Um precipitado branco foi formado em pouco tempo e, após 3 horas de reação a CCD (1:1 hexano:AcOEt) indicou reação completa. Água foi então adicionada à mistura reacional, que foi então filtrada

para remover os resíduos sólidos. O filtrado resultante foi concentrado a pressão reduzida para render o produto com rendimento de 90%.

Exemplo 7: Derivados *N*-alquilados (7)(9)(10)(12)

[040] Uma solução de aminofenilbenzazol e carbonato de potássio (em quantidades equimolares) em DMF foi agitada a 25° C por 15 min. Então o halogeneto de alquila foi adicionado e aquecido a refluxo por 20 h. Após a mistura reacional, de cor amarelo escuro, levemente viscosa, foi resfriada a 25° C e filtrada para remover impurezas sólidas. Água foi adicionada ao filtrado e extraído com acetato de etila, duas vezes. As fases orgânicas foram combinadas e concentradas a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, eluído com 20–50 % EtOAc/hexano.

[041] Os derivados obtidos apresentaram rendimentos superiores a 70%.

Exemplo 8: Avaliação de Absorbância UV

[042] A avaliação de absorbância foi realizada através de espectrofotometria de varredura no UV/VIS nos comprimentos de onda entre 290 e 400 nm, de acordo com metodologia especificada na Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010). Os resultados obtidos demonstraram que algumas das moléculas estudadas, por exemplo, apresentam pico de absorção no UV entre 358 e 375 nm, correspondentes a bandas de absorção na região UVA e UVB, de interesse para fotoproteção (Figura 5).

Exemplo 9: Avaliação da Fotoestabilidade

[043] Os ensaios de irradiação para avaliação da fotoestabilidade foram conduzidos com simulador solar, constituído por uma câmara em conformidade às normas do ICH e lâmpadas da marca Golden. Para emissão UV, uma lâmpada Black Light 25W/220V com espectro na faixa de 350 nm foi empregada, gerando emissão de UV de 417 W/m², 110% acima da quantidade mínima recomendada pela norma ICH. Como fonte de luz branca foram utilizadas duas lâmpadas fluorescentes 30W/220V, fornecendo 2,4 milhões de Lux/hora. A leitura das amostras, antes e depois da irradiação foi efetuada em espectrofotômetro UV/VIS. Os resultados obtidos demonstraram que as moléculas estudadas mantêm seu pico de absorção no UV entre 358 e 375 nm

após irradiação por 6 horas (Figura 6), sendo fotoestáveis e permitindo sua caracterização como potenciais filtros solares efetivos no UVA longo.

Exemplo 10: Determinação de Solubilidade

[044] A solubilidade das moléculas sintetizadas foi estimada de acordo com a metodologia constante na Farmacopéia Brasileira (BRASIL, 2010). As determinações foram executadas na temperatura de 25° C e os resultados foram referidos para 1g de sólido com avaliações em diferentes solventes, seguindo os termos descritivos de acordo com a Tabela 1.

Tabela 1 - Termos descritivos de solubilidade e seus significados.

Solvente	Termo Descritivo
Muito solúvel	Menos de 1 parte
Facilmente solúvel	De 1 a 10 partes
Solúvel	De 10 a 30 partes
Ligeiramente solúvel	De 30 a 100 partes
Pouco solúvel	De 100 a 1000 partes
Muito pouco solúvel	De 1000 a 10.000 partes
Praticamente insolúvel ou insolúvel	Mais de 10.000 partes

Fonte: BRASIL, 2010.

[045] Os testes foram conduzidos empregando como solventes etanol 95%, acetona, acetato de etila, solução A e solução B. A solução A foi composta por acetona (10%), polissorbato 20 (20%) e água (70%). A solução B foi composta por etanol (20%), polissorbato 20 (2%) e água (78%). Ambas as soluções foram empregadas buscando a avaliação da possibilidade de solubilização micelar dos compostos.

[046] Dois óleos muito empregados na elaboração de fotoprotetores, PPG-15 estearil éter e TCM (triglicerídeos de cadeia média), também foram testados com o objetivo de avaliar a possível solvência dos compostos em emolientes da formulação.

[047] Os resultados obtidos para ambos são descritos na tabela 2.

Tabela 2 – Solubilidade dos Compostos 1 e 2.

	Composto 1	Composto 2
Etanol 95%	Insolúvel	Insolúvel
Acetona	Ligeiramente solúvel	Ligeiramente solúvel
Acetato de etila	Ligeiramente solúvel	Ligeiramente solúvel
Solução A	Pouco solúvel	Pouco solúvel
Solução B	Insolúvel	Insolúvel
PPG-15 estearil éter	Insolúvel	Insolúvel
TCM	Insolúvel	Insolúvel

[048] Assim, os melhores resultados de solvência dentre os sistemas testados foram obtidos para acetona (1:50 partes ou 0,2%), acetato de etila (1:50 partes ou 0,2%) e solução A (1:500 ou 0,02%).

Exemplo 11: Avaliação de Segurança

11.1 Avaliação da Atividade Mutagênica: Teste *Salmonella/ microssoma* (Teste de Ames)

[049] O objetivo deste estudo foi avaliar o potencial mutagênico dos derivados benzoxazóis pela indução de mutações reversas em cinco linhagens de *Salmonella typhimurium* auxotróficas para o aminoácido histidina e que reverterem à prototrofia pelo tratamento com agentes mutagênicos, na ausência e na presença de sistema metabólico de fígado de rato. As linhagens detectam mutações gênicas sendo que as linhagens TA98 e TA97a detectam agentes indutores de deslocamento do quadro de leitura, enquanto as linhagens TA100, TA1535 e TA102 detectam mutagênicos que causam substituição de pares de bases no DNA. A atividade mutagênica é mensurável pela avaliação do número de colônias revertentes induzidas pela substância teste, comparado ao número de colônias obtido no controle negativo (solvente) (MARON e AMES, 1983; MORTELMANS e ZEIGER, 2000).

[050] Foram utilizadas as linhagens de *Salmonella typhimurium* TA102, TA98, TA97a, TA100 e TA1535, na presença e ausência de ativação metabólica (S9mix). As culturas bacterianas ($1-2 \times 10^9$ células/mL) foram tratadas em triplicata com cinco diferentes concentrações (50, 100, 250, 500, 1000 micrograma/placa) dos fotoprodutos, controle negativo CN (Dimetilsulfóxido) e

controle positivo (sem S9mix: 4-nitroquinolina 1-óxido 0,5 micrograma/placa para TA98, TA97a, TA102, azida sódica 1,0 micrograma/placa para TA100 e TA1535; com S9mix: Aflatoxina B1 1,0 micrograma/placa para todas as linhagens), em tubos de ensaio durante 20 minutos a 37° C, em banho-maria. Dois mL de ágar de superfície (ágar a 0,9%, NaCl a 0,75%, 50µM de histidina, 50µM de biotina, pH 7,4, 45° C) foram adicionados aos tubos e após homogeneização o conteúdo dos tubos foi vertido em placas de meio mínimo, constituído por glicose 40% e meio E de Vogel-Bonner (sulfato de magnésio a 1%, ácido cítrico monoidratado a 10%, fosfato de potássio dibásico a 50%, fosfato de sódio e amônio a 17,5%), solidificado com 1,5% de ágar. As placas foram incubadas por 48 horas a 37° C em incubadora BOD. A substância é considerada mutagênica quando o índice de mutagenicidade (IM = nº de his+ induzido pela substância/nº de his+ espontâneo do CN) for ≥ 2 para as linhagens TA100, TA98, TA97a e IM ≥ 3 para a linhagem TA1535 e quando o teste ANOVA for significativo com $p < 0,05$.

[051] Os derivados benzazólicos testados foram insolúveis no meio de cultura em concentrações acima de 500 microgramas/placa. As concentrações até 500 microgramas/placa não foram mutagênicas para nenhuma das cinco linhagens, pois foram incapazes de aumentar significativamente o número de colônias revertentes em comparação ao controle negativo e/ou apresentaram IM abaixo de 2, na ausência e na presença de ativação metabólica. Conclui-se que ambos os derivados apresentaram resultados negativos para atividade mutagênica, nas condições testadas.

11.2 Avaliação da Citotoxicidade - Linhagem Celular e Ensaio Citotóxico

[052] Foi utilizada a linhagem celular de fibroblasto de *Rattus norvegicus*, NIH-3T3, adquirida do RJCB Collection (Rio de Janeiro, RJ, Brasil). As células foram mantidas em frascos de cultura de 25 cm² com meio de cultura Dulbecco's contendo 10% de soro fetal bovino (v/v), a 37° C em atmosfera de 5% de CO₂ e umidade de no mínimo 95%. O efeito citotóxico foi avaliado utilizando o ensaio colorimétrico de MTT ((3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide)). Culturas em triplicatas foram expostas por

24h aos compostos benzazólicos testados em doses seriadas variando de 0 à 100 μM . Após os tratamentos, as células foram incubadas com 100 μL de solução de MTT (5 mg/mL de MTT) em meio de cultura sem soro fetal bovino e sem fenol, a 37° C por 4 horas. Após a incubação o sobrenadante foi removido cuidadosamente e os cristais de formazan violeta foram solubilizados em 200 μL de DMSO e quantificados em um leitor de microplacas (Multiskan, UNISCIENCE), em densidade ótica de 540nm (SCUDIÉRO et al., 1988).

[053] A classificação de citotoxicidade de materiais com estratificação dos níveis de viabilidade celular em porcentagem foi avaliada segundo categorias de toxicidade dos materiais do documento ISO 10993-5: 1999.

viabilidade celular (%) *	
Citotoxicidade	Faixa
não citotóxico	> 90
levemente citotóxico	80 a 89
moderadamente citotóxico	50 a 79
severamente citotóxico	< 50

Tabela 3 - *porcentagem em relação ao controle negativo (meio de cultura)

[054] Frente a estes parâmetros, os resultados obtidos demonstraram que o solvente puro (acetona a 10%) não apresentou citotoxicidade (96% de viabilidade celular), bem como os derivados benzazólicos avaliados (ver tabelas 3 e 4).

[055] Somente foi possível realizar o teste até 20 $\mu\text{g/mL}$ dos compostos. Nas concentrações maiores, ambos precipitam no meio de cultura formando cristais. Foram realizados 3 experimentos independentes, cada um em triplicata ($n = 9$). Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão, conforme tabela 4.

Dose	Viabilidade Celular (% em relação ao controle negativo)		
	5 $\mu\text{g/mL}$	10 $\mu\text{g/mL}$	20 $\mu\text{g/mL}$
Benzazol 1	96,5 \pm 2,1	95 \pm 7,1	94,5 \pm 7,7

Benzazol 2	94 ± 1,4	96 ± 5,1	96 ± 5,6
Controle positivo (cisplatina)	62 ± 0,8	40 ± 0,4	24 ± 1,6

Tabela 4 - *Significativamente diferente da linhagem celular NCI-H460 (ANOVA; $p < 0,05$).

Exemplo 12: Obtenção de um Produto Fotoprotetor

[056] Um produto fotoprotetor modelo foi desenvolvido para determinação da viabilidade de sua obtenção e estimativa dos percentuais de uso dos derivados benzazólicos sintetizados em produtos finais. Assim, outras formulações para uso como fotoprotetor podem ser obtidas pelo emprego de adjuvantes diferentes dentro da mesma proposta.

[057] Ambos os derivados foram empregados em combinação em uma formulação de emulsão para obtenção do melhor espectro de absorção ultravioleta, da mesma forma como seria realizado para desenvolvimento de um produto comercial efetivo. Ambos os compostos foram solubilizados em pequeno volume de acetona, dentro de percentuais compatíveis com a obtenção de produtos para a via tópica.

[058] Assim, a formulação desenvolvida contém uma mistura de dois derivados benzazólicos em percentuais entre 0,001 e 0,1%, onde ambos foram empregados na mesma proporção. A base da formulação desenvolvida consistiu em uma emulsão obtida pelo emprego de um sistema tensoativo fosfatado de alta substantividade como dicetil fosfato e álcool cetílico fosfatado e etoxilado, um espessante do tipo álcool graxo superior, um emoliente do tipo éster graxo para aumento de espalhabilidade, um umectante como glicerina e um sistema conservante obtido pela associação de ésteres de parabenos.

[059] O produto obtido apresentou boas características sensoriais, permitindo sua indicação como produto fotoprotetor. O espectro de absorção ultravioleta resultante para este produto foi obtido por espectrofotometria do UV-VIS, demonstrando alta extinção de radiação nas concentrações testadas e capacidade de absorção de radiação entre 350 e 380nm (Figura 7). Desta

forma, este produto modelo foi considerado adequado à proposta, podendo ser efetivo como filtro solar na zona do UVA.

Referências

BAREL, A.O.; PAYE, M.; MAIBACH, H.I. **Handbook of Cosmetic Science and Technology**. 5 ed. New York: Informa Healthcare, 2009.

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

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução - RDC nº 47, de 16 de março de 2006**. Regulamento técnico Lista de Filtros Ultravioletas Permitidos para Produtos de Higiene Pessoais, Cosméticos e Perfumes, 2006.

BRASIL. **Farmacopéia Brasileira**. 5 ed. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília. 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução – RDC nº 30 de 01 de junho de 2012**. Regulamento técnico MERCOSUL sobre Protetores Solares em Cosméticos, 2012.

CIBA. Specialty Chemicals Inc. **Tinosorb M**. 2002. 20 p.

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.

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.

MARON, D.M, AMES, B.N. Revised methods for the *Salmonella* mutagenicity test. **Mutat. Res.**, v. 113, p. 173-215, 1983.

MORTELMANS, K., ZEIGER, E. The Ames *Salmonella*/microsome mutagenicity assay. **Mutat. Res.**, v. 455, p. 29-60, 2000.

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

SANTOS, R.C. et al. Synthesis and photophysical properties of novel succinimidyl benzazole derivatives, evaluated by *Candida albicans* ATCC

10231 fluorescent staining. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 23, p. 3048-53, 2011.

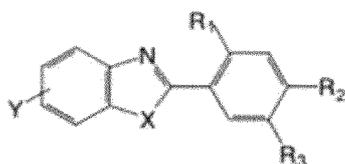
SCUDIERO, D.A. et al. Evaluation of a soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth and drug sensitivity in culture using human and other tumor cell lines. **Cancer Research**, v. 48, p. 4827 - 4833, 1988.

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

Reivindicações

1. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS BENZAZÓLICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS DA PELE, **caracterizado por** consistir essencialmente de compostos heterocíclicos sintetizados através de reações de condensação entre derivados carboxílicos aromáticos substituídos com anilinas funcionalizadas em presença de um agente de desidratação e outros derivados pela adição de diferentes substituintes no grupo amino de derivados aminobenzazólicos preparados em etapa prévia.

2. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS BENZAZÓLICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS DA PELE de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** compreender moléculas com estrutura definidas pela figura 3:



Y= H; SO₃H X= NH; O; S; Se

R₁= H; OH

R₂= H; NR₄R₅ R₃= H; NR₄R₅

(1) Y=H; X= NH; O; S; R₁=R₂=R₃=H

(2) Y=H; X=NH; O; S; R₁=OH; R₂=R₃=H

(3) Y= SO₃H X= NH; O; S; R₁=R₂=R₃=H

(4) R₄= R₅= H

(5) R₄= H e R₅= CO(CH₂)_nCH₃ n=0-4

(6) R₄= H e R₅= (CH₂)_mSO₃H m=3-7

(7) R₄= H e R₅= (CH₂)_nCH₃ n=0-11

(8) R₄= R₅= (CH₂)_mSO₃H m=3-7

(9) R₄= R₅= (CH₂)_nCH₃ n=0-11

(10) R₄= (CH₂)_nCH₃ n=0-11 e R₅= (CH₂)_mSO₃H m=3-7

(11) R₄= (CH₂)_mCO₂H m=1-7 e R₅= (CH₂)_mSO₃H m=3-7

(12) R₄= (CH₂)_nCH₃ n=0-11 e R₅= (CH₂)_mCO₂H m=1-7

(13) R₄= R₅= (CH₂)_mCO₂H m=1-7

(14) R₄= R₅= (CH₂)_zOH z=2-6

3. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS BENZAZÓLICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS DA PELE de acordo com as reivindicações 1-2, **caracterizado pela** obtenção dos compostos derivado 2-(aminofenil)benzazóis ocorrer a partir da síntese de compostos aminoaromáticos substituídos ou não, reagindo com ácido aminossalicílico em presença de um agente desidratante, como o ácido polifosfórico em altas temperaturas.

4. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS BENZAZÓLICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO

DE DOENÇAS DA PELE de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado por** compreender:

- i) uma mistura composta de quantidade que varia preferivelmente desde 0,05% até 0,20% em peso de ácido aminobenzóico em excesso em relação a correspondente anilina substituída em ácido polifosfórico, em volume mínimo para solubilizar os reagentes;
- ii) aquecimento a 200° C por 4 horas sob agitação;
- iii) resfriamento posterior à etapa ii), vertendo o meio reacional em água gelada e o precipitado obtido deve ser filtrado, neutralizado com uma solução de carbonato de sódio, lavado com água e seco;
- iv) purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel com diclorometano ou clorofórmio como eluente ou recristalização.

5. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS BENZAZÓICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS DA PELE de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pela** obtenção do produto N-acilado compreender o composto aminofenilbenzazol como material de partida sendo convertido ao correspondente N-acilado com o emprego de diferentes reações de acilação de aminas aromáticas, em fase aquosa ou não, catalisada ou não por bases inorgânicas.

6. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS BENZAZÓICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS DA PELE de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pela** acilação compreender ácido acético, ácido propanóico, butanóico, pentanóico ou hexanóico sob refluxo; como também anidridos e cloretos de acila.

7. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS BENZAZÓICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS DA PELE de acordo com as reivindicações 5 e 6, **caracterizado pela** acetilação clássica empregar anidrido em excesso ou ser catalisada por ácido sulfúrico concentrado ou ácido ortofosfórico; opcionalmente pode-se utilizar a acilação a frio em meio aquoso com anidrido acético e acetato de sódio como base.

8. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS BENZAZÓLICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS DA PELE de acordo com as reivindicações 1-7, **caracterizado pela** obtenção dos compostos benzazóis N-alquilsulfonados ocorrer pela reação do derivado aminofenilbenzazol com composto cíclico sultona, resultando no produto com anel aberto.

9. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS BENZAZÓLICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS DA PELE de acordo com as reivindicações 1-8, **caracterizado pela** solução de aminofenilbenzazol e composto cicloalcanossultona em isopropanol ou dimetilformamida ser refluxada, com agitação, por 6 horas; solvente evaporado a pressão reduzida e o resíduo bruto purificado por cromatografia, inicialmente eluindo com acetato de etila; sólido seco a pressão reduzida resultando no produto.

10. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS BENZAZÓLICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS DA PELE de acordo com as reivindicações 1-9, **caracterizado pela** obtenção dos compostos derivados N-alquilcarboxílicos compreender Adição de Michael de ácido acrílico ou ácidos insaturados de cadeias maiores com aminofenilbenzazol em quantidades próximas a estequiométricas originarem o produto com grupo N-alquilcarboxílico ou um excesso de 3:1 do ácido carboxílico insaturado conduzir ao produto dissubstituído.

11. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS BENZAZÓLICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS DA PELE de acordo com as reivindicações 1-10, **caracterizado pela** solução de aminofenilbenzazol em ácido acrílico ou ácidos superiores e água ser aquecida a temperatura em torno de 70° C por aproximadamente 4 h; a mistura reacional ser resfriada e etanol ser adicionado e mantido a temperatura inferior a 5° C por, no mínimo, 12 horas; o precipitado formado ser filtrado, lavado com etanol e seco para obter o derivado desejado.

12. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS BENZAZÓLICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS DA PELE ocorrer pela obtenção dos compostos derivados N-alquilhidroxilados realizada a partir de compostos carboxílicos de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** compreender uma solução do composto N-alquilcarboxílico em THF sendo adicionada, gota à gota, em banho de gelo, com agitação a uma solução de hidreto de lítio alumínio em THF em balão de três bocas com condensador de refluxo adaptado; formação de um precipitado branco; adição de água à mistura reacional; filtração e concentração do filtrado resultante a pressão reduzida.

13. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS BENZAZÓLICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS DA PELE de acordo com as reivindicações 1 e 12, **caracterizado pela** obtenção dos compostos derivados N-alquilados compreender:

- i) uma solução de aminofenilbenzazol e carbonato de potássio (em quantidades equimolares) em DMF sendo agitada a 25° C por 15 min;
- ii) adição de halogeneto de alquila e aquecido a refluxo por aproximadamente 20 h.;
- iii) após a mistura reacional, de cor amarelo escuro, levemente viscosa, é resfriada a temperatura ambiente e filtrada para remover impurezas sólidas;
- iv) água é adicionada ao filtrado e extraído com acetato de etila, duas vezes;
- v) as fases orgânicas são combinadas e concentradas a pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna, eluído com 20–50 % EtOAc/hexano.

14. COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS DA PELE, **caracterizado por** compreender:

- i) uma mistura de dois derivados benzazólicos em percentuais entre 0,001 e 0,1%, onde ambos foram empregados na mesma proporção.

ii) a base da formulação consiste em uma emulsão obtida pelo emprego de um sistema tensoativo fosfatado de alta substantividade como dicetil fosfato e álcool cetílico fosfatado e etoxilado, um espessante do tipo álcool graxo superior, um emoliente do tipo éster graxo para aumento de espalhabilidade, um umectante como glicerina e um sistema conservante obtido pela associação de ésteres de parabenos.

Figuras

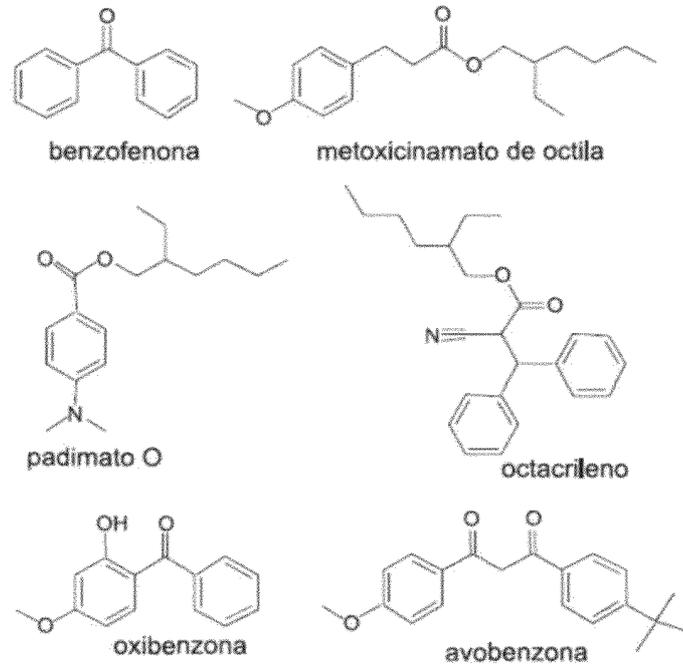


Figura 1:

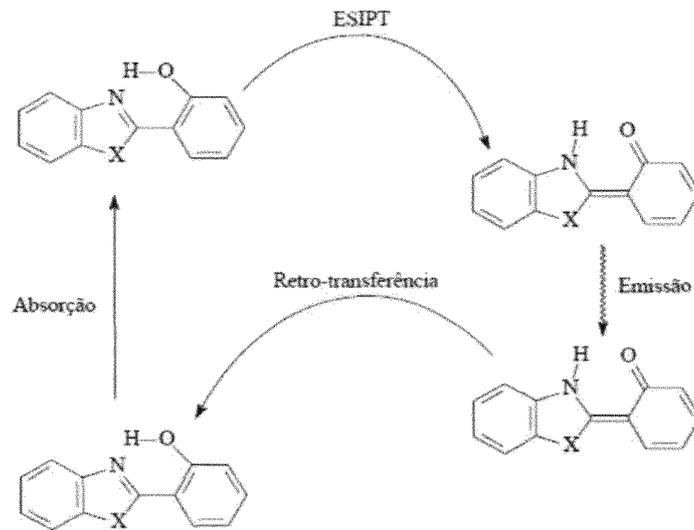
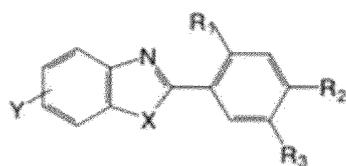


Figura 2:



Y= H; SO₃H X= NH; O; S; Se

R₁= H; OH

R₂= H; NR₄R₅ R₃= H; NR₄R₅

(1) Y=H; X= NH; O; S; R₁=R₂=R₃=H

(2) Y=H; X=NH; O; S; R₁=OH; R₂=R₃=H

(3) Y= SO₃H X= NH; O; S; R₁=R₂=R₃=H

(4) R₄= R₅= H

(5) R₄= H e R₅= CO(CH₂)_nCH₃ n=0-4

(6) R₄= H e R₅= (CH₂)_mSO₃H m=3-7

(7) R₄= H e R₅= (CH₂)_nCH₃ n=0-11

(8) R₄= R₅= (CH₂)_mSO₃H m=3-7

(9) R₄= R₅= (CH₂)_nCH₃ n=0-11

(10) R₄= (CH₂)_nCH₃ n=0-11 e R₅= (CH₂)_mSO₃H m=3-7

(11) R₄= (CH₂)_mCO₂H m=1-7 e R₅= (CH₂)_mSO₃H m=3-7

(12) R₄= (CH₂)_nCH₃ n=0-11 e R₅= (CH₂)_mCO₂H m=1-7

(13) R₄= R₅= (CH₂)_mCO₂H m=1-7

(14) R₄= R₅= (CH₂)_zOH z=2-6

Nos compostos (4) à (14):

Y= H, SO₃H; X=NH, O, S, Se; R₁=OH; R₂=H; R₃=NR₄R₅

ou Y= H, SO₃H; X=NH, O, S, Se; R₁=OH; R₂= NR₄R₅; R₃=H

Figura 3:

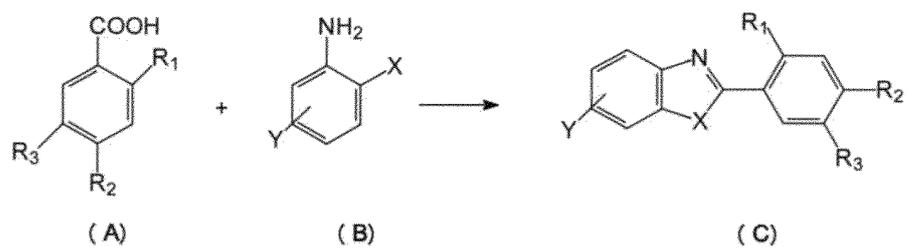


Figura 4:

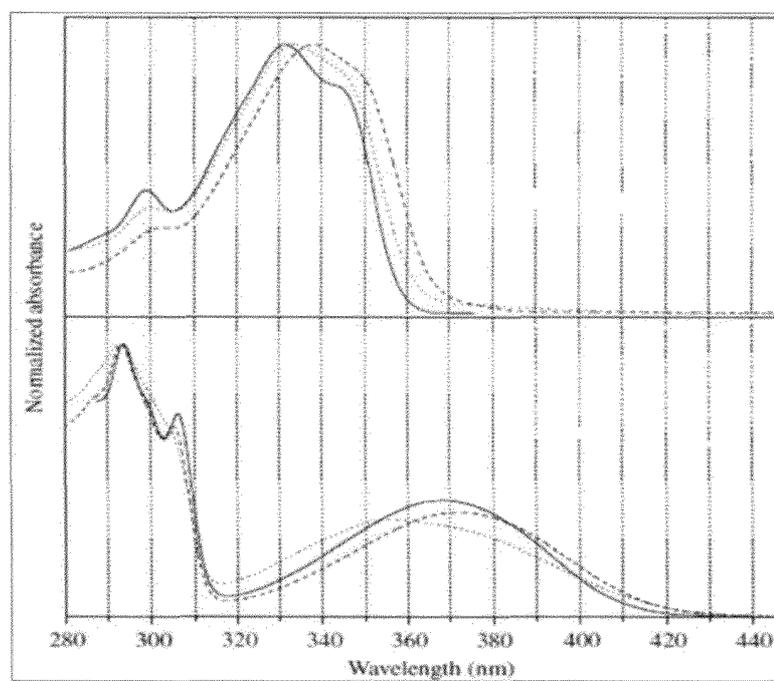


Figura 5:

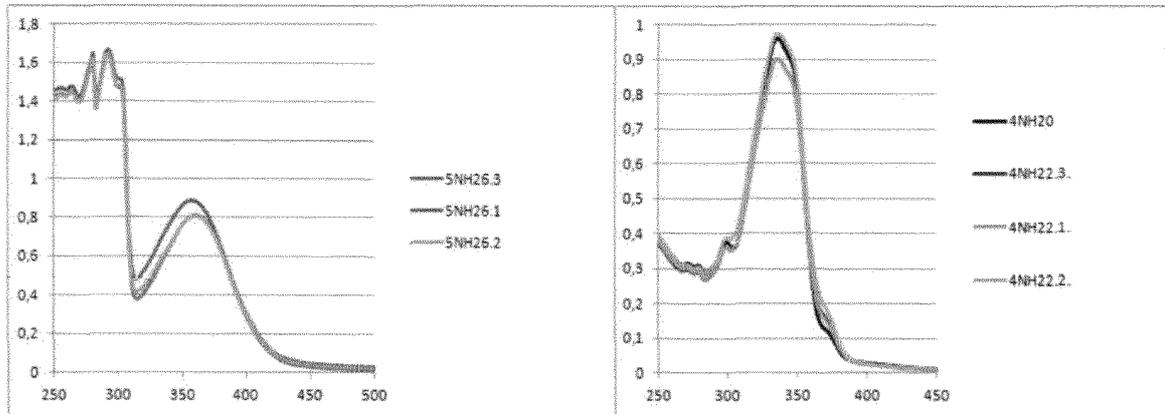


Figura 6:

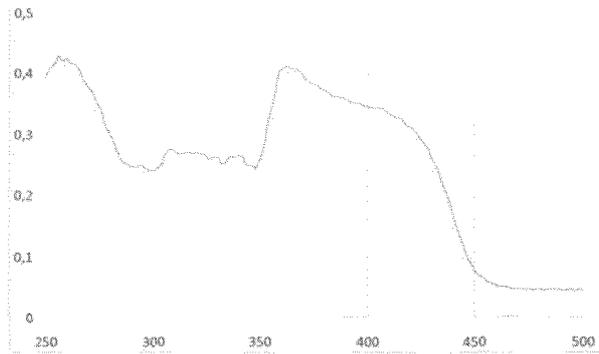


Figura 7:

Resumo

PROCESSO DE OBTENÇÃO DE FILTROS SOLARES DERIVADOS DE COMPOSTOS
BENZAZÓLICOS, COMPOSIÇÕES FOTOPROTETORAS E SUA UTILIZAÇÃO NA PREVENÇÃO
DE DOENÇAS DA PELE

A presente invenção descreve o processo de obtenção de filtros solares compreendendo compostos benzazólicos, composições fotoprotetoras e sua utilização para a prevenção de doenças da pele.