

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC  
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS, ENGENHARIAS E  
TECNOLOGIAS – UNACET PROGRAMA DE PÓS-  
GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE  
MATERIAIS – PPGCEM**

**MARIA JÚLIA RECCO SARTOR**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE FOTOPROTETOR  
DERIVADO DO HETEROCÍCLO [1,3,5]-TRIAZINA**

Dissertação de Mestrado – DM  
apresentado ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciência e Engenharia  
de Materiais como requisito à  
obtenção do título de Mestre em  
Ciência e Engenharia de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Elias  
Allievi Frizon  
Co-orientador: Prof. Dr. Alexandre  
Gonçalves Dal-Bó

**CRICIÚMA**

**2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

S251s Sartor, Maria Julia Recco.

Síntese e caracterização de fotoprotetor derivado do Heterociclo [1.3.5]-Triazina / Maria Júlia Recco Sartor ; orientador: Tiago Elias Allievi Frizon, coorientador: Alexandre Gonçalves Dal-Bó. – Criciúma, SC : Ed. do Autor, 2016.

97 p: il. ; 21 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Criciúma, SC, 2016.

1. Fator de proteção solar. 2. Fotoprotetores. 3. Compostos heterociclos. 4. Triazina. I. Título.

CDD. 22<sup>a</sup> ed. 620.117

Biblioteca Rosângela Westrupp – CRB 14º/364

Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC

Maria Júlia Recco Sartor

Síntese e caracterização de fotoprotetor derivado do heterociclo [1,3,5]-triazina”.

Esta dissertação foi julgada adequada à obtenção do grau de Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais (Área de concentração: Tecnologia de Materiais) da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

Criciúma, SC, 08 de julho de 2016.

**Banca Examinadora:**

**Prof. Dr. Michael Peterson**

Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC

**Prof. Dr. Adriano Michael Bernardin**

Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC

*Eduardo Zapp*

**Prof. Dr. Eduardo Zapp**

Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC



**Às pessoas mais importantes  
da minha vida: meus pais, Luiz  
e Carla e meu irmão Arthur,  
pelo amor e incentivo!**



## AGRADECIMENTOS

À Deus, pela proteção, força e paz interior, que me encorajaram nos momentos em que tudo parecia impossível e por permitir e facilitar tudo para que eu conseguisse chegar até aqui.

À minha família, meu irmão Arthur, e meus pais Luiz e Carla, pela compreensão e incentivo durante estes anos. Essa vitória também é de vocês!

Ao meu namorado, Filipe Honorato, pelo apoio e principalmente paciência, pelo companheirismo, amor e por sempre me incentivar.

Ao meu querido orientador, Prof. Dr. Tiago Elias Allievi Frizon, por todo carinho e paciência; pela meticulosa orientação que foi de grande validade durante o desenvolvimento desse trabalho e pelos ensinamentos que tanto me fizeram crescer, profissionalmente e pessoalmente.

Aos colegas de mestrado e de laboratório, em especial a Gina Lopez e a Leticia Matos, que foram essenciais neste projeto, me ajudando muito na parte experimental.

Ao professor Dr. Luciano da Silva, que se tornou um amigo. Obrigada por todo incentivo durante todo este tempo, mesmo longe.

À empresa Agapé Indústria Cosmética e meus colegas de trabalho, que sempre me apoiaram.

A todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte desta fase da minha vida e contribuíram para a concretização deste trabalho, cujos nomes não figuram neste texto, mas estão presentes na memória e principalmente no coração.

Muito Obrigada!



*“...que a importância de uma  
coisa não se mede com fita  
métrica nem com balanças nem  
barômetros etc.*

*Que a importância de uma coisa  
há que ser medida pelo  
encantamento que a coisa  
produza em nós.”*

*Manoel de Barros*



## RESUMO

O uso de protetores solares tem aumentado consideravelmente nos últimos anos. Muitas moléculas orgânicas vêm sendo sintetizadas e avaliadas para a aplicação como filtro solar neste tipo produto. Uma variada classe de compostos orgânicos é atualmente utilizada como filtros solares, porém compostos contendo como centro [1,3,5]-triazina ainda são pouco estudados para este tipo de aplicação. Neste trabalho é apresentada a síntese e caracterização de um composto baseado no heterociclo tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina (TTT) o qual foi proposto como ativo fotoprotetor solar. A estrutura química desse heterociclo foi inteiramente caracterizada pelas técnicas de FTIR (espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier) e RMN (ressonância magnética nuclear) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . As propriedades térmicas foram avaliadas por DSC (calorimetria diferencial de varredura), TGA (Análise Termogravimétrica) e por MOLP (microscopia óptica de luz polarizada). O composto sintetizado teve sua propriedade óptica avaliada por espectrometria de UV-Vis apresentando boa absorção da radiação na região ultra violeta UVA e UVB com pico máximo de absorção em 290nm. O composto sintetizado foi aplicado em base de protetor solar para verificar sua estabilidade e seu Fator de Proteção Solar (FPS) sendo então comparado com um filtro fotoprotetor utilizado comercialmente, apresentando um valor de FPS aproximadamente 26% superior. Ao finalizar os estudos, verificou-se que a rota sintética escolhida foi eficaz e através dos resultados obtidos de caracterização e aplicação do composto sintetizado, pode-se concluir que este possui ótimos resultados para finalidade proposta no presente estudo.

Palavras-chaves: Protetor solar. Filtro solar. Triazina. Fator de proteção solar



## ABSTRACT

The use of sunscreens has increased considerably in the past few years and many organic molecules has been synthesized and assessed for application as a sunscreen in such kind of products. A wide class of organic compounds are used as sunscreens currently, but compounds containing the center [1,3,5] triazine are understudied for this type of application. This study shows the synthesis and characterization of a compound based on heterocycles tris- [1,2,4] triazolo [1,3,5] -triazine (TTT) which was proposed as photoprotective solar. The chemical heterocycle structure was fully featured by FTIR Spectroscopy (Fourier Transform Infrared) and RMN (Nuclar Magnetic Resonance)  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ . Thermal properties were measured by DSC (Differential Scanning Calorimetry), TGA (Thermogravimetric Analysis) and MOLP (Polarized Light Microscopy). The synthesized compound had its optical property assessed by UV-Vis spectrometry showing good absorption in the UVA and UVB ultraviolet region with maximum absorption peak at 290nm. The synthesized compound was applied in sunscreen basis to verify its stability and its Sun Protection Factor (SPF) and then compared with a photoprotective sunscreen commercially used, with an SPF value approximately 26% higher. At the end of the studies, it was verified that the synthetic route chosen was effective and by the results of characterization and application of the synthesized compound, it can be concluded that it has excellent results for the proposed study.

Keywords: Sunscreen. Triazine. Sun protection factor.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Panorama do setor cosmético brasileiro nos últimos anos...	32
Figura 2 - Processo de desestabilização de emulsões .....	35
Figura 3 - Estrutura Ácido p-aminobenzóico (PABA) .....	45
Figura 4 - Estrutura geral dos salicilatos.....	45
Figura 5 - Estrutura molecular dos cinamatos .....	46
Figura 6 - Estrutura do p-metoxinamato de octila.....	46
Figura 7 - Estrutura Benzofenona – 3.....	46
Figura 8 - Estrutura geral dos antranilatos .....	47
Figura 9 - Estrutura molecular dos dibenzoilmetanos .....	47
Figura 10 - Diagrama de Jabloski .....	49
Figura 11 - Novos fotoprotetores derivados da triazina (a) Bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, (b) Etilhexil triazona .....	50
Figura 12 - Heterociclo Pirrol.....	51
Figura 13 - Heterociclos a) tiazol e b) oxazol.....	51
Figura 14 - Heterociclos Nitrogenados.....	52
Figura 15 – Isômeros do anel triazina .....	52
Figura 16 - Heterociclo Tris-Triazol-Triazina.....	53
Figura 17 - Espectro de infravermelho do composto 1 .....	64
Figura 18 - Espectros de ressonância magnética nuclear: (a) RMN <sup>1</sup> H (300 MHz) em CDCl <sub>3</sub> e (b) RMN <sup>13</sup> C (100 MHz) em CDCl <sub>3</sub> do intermediário 4-(2-etilhexiloxi)benzonitrila.....	65
Figura 19 - Espectro de FTIR do intermediário 5-(4-(2-etilhexiloxi)fenil)-2H-tetrazol .....	67

Figura 20 - Espectros de RMN do composto intermediário 5-(4-(2-ethylhexyloxi)fenil)-2H-tetrazol.....	70
Figura 21 - Espectros de infravermelho do composto final .....	70
Figura 22 - Espectros de ressonância magnética nuclear de: (a) RMN 1H (300 MHz) em CDCl <sub>3</sub> e (b) RMN 13C (100 MHz) em CDCl <sub>3</sub> do composto final Tris-(4-deciloifen-1-il)-[1,2,4]triazol[1,3,5]triazina ..	72
Figura 23 – Espectros de UV do composto final em diferentes soluções diluídas em CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> .....	75
Figura 24 - Método utilizado para determinar o coeficiente de absorvidade (ε); (a) tabela de dados obtidos a partir dos espectros de absorção do UV-vis. (b) Gráfico e equação da reta obtidos para o composto.....	74
Figura 25 - Comparativo do espectro de absorção UV. [1,5x10 <sup>-5</sup> M] ..	75
Figura 26 - Imagens do MOLP do composto final.....	76
Figura 27 - Termograma de DSC obtido para o composto final. 10 °C/min. (ciclo de aquecimento .....	78
Figura 28 - Termograma de TG para o composto final .....	79
Figura 29 - Curva de absorção na região UV dos protetores solares....	82

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Rota sintética para a obtenção do 3,7,11-tris(4-(2- etilhexiloxi)fenil)tris[1,2,4]triazol[1,3,5]triazina.....	63
Esquema 2 - Mecanismo geral da síntese de derivados tetrazóis.....	66
Esquema 3 - Mecanismo geral da síntese de compostos contendo heterociclo [1,3,5]-triazina.....	70



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Mercado mundial de Cosméticos .....	31
Tabela 2 - Relação entre o efeito eritematogênico e a intensidade da radiação em cada comprimento de onda. ....	38
Tabela 3 - Classificação da radiação UV .....	41
Tabela 4 - Formulação dos protetores solar .....	59
Tabela 5 - Resultados da avaliação de estabilidade acelerada dos protetores solares .....	80
Tabela 6 - Dados de absorção dos protetores solares .....	82



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIHPEC - Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos.

UV - Radiação Ultravioleta

Vis – Radiação visível

INCA - Instituto Nacional de Câncer

FDA - Food and Drug Administration

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

PABA - ácido p-aminobenzóico

IR – Radiação Infravermelha

FPS – Fator de Proteção Solar

DSC - Calorimetria diferencial de varredura

TGA - Análise termogravimétrica

RMN - Ressonância magnética nuclear

MOLP – Microscopia Óptica de Luz Polarizada

TTT – Tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina

ABS – Absorbância

FTIR – Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	27
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	27
2.1 OBJETIVO GERAL .....	27
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO .....	27
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	27
3.1 INDÚSTRIA COSMÉTICA .....	29
<b>3.1.1 Histórico</b> .....	29
<b>3.1.2 Cosméticos</b> .....	30
<b>3.1.3 Mercado mundial</b> .....	30
3.2 PROTETOR SOLAR .....	32
<b>3.2.1 Histórico</b> .....	32
<b>3.2.2 Definição</b> .....	33
<b>3.2.3 Tipos de protetor solar</b> .....	33
3.2.3.1 Estabilidade de formulações fotoprotetoras .....	35
3.2.3.1.1 <i>Teste de estabilidade acelerada (TEA)</i> .....	36
3.2.3.2 Determinação do fator de proteção solar (FPS) .....	37
3.3.1 Radiação UV e sua interação com a pele humana .....	40
3.3.1.1 Radiação UVA .....	41
3.3.1.2 Radiação UVB .....	42
3.3.1.3 Radiação UVC .....	42
<b>3.4.1 Filtros inorgânicos</b> .....	43
<b>3.4.2 Filtros orgânicos</b> .....	44
3.4.2.1 Tipos de filtros orgânicos .....	44
3.5 NOVOS FOTOPROTETORES .....	49

<b>3.5.1 Heterociclos</b> .....	51
3.6 REGULAMENTAÇÃO FOTOPROTETORES ANVISA .....	54
<b>4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b> .....	54
4.1 INSTRUMENTAÇÃO .....	55
4.2 REAGENTES E VIDRARIAS .....	55
4.3 SÍNTESE DOS COMPOSTOS.....	56
4.3.1 Rota sintética .....	56
4.4 PREPARAÇÃO DAS EMULSÕES FOTOPROTETORAS .....	58
<b>4.4.1 Teste estabilidade acelerada</b> .....	60
4.4.1.1 Determinação do valor do ph.....	60
4.4.1.2 Análise das propriedades organolépticas .....	60
4.5 DETERMINAÇÃO DE FPS DA EMULSÃO.....	60
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	63
5.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO.....	63
5.2 FORMAÇÃO DO HETEROCICLO TETRAZOL.....	66
5.3 FORMAÇÃO DO HETEROCICLO TTT .....	66
5.4 PROPRIEDADES ÓPTICAS DO COMPOSTO DERIVADO DO HETEROCICLO TRIS-TRIAZOL-TRIAZINA.....	73
5.5 PROPRIEDADES TÉRMICAS DO COMPOSTO FINAL TRIS-TRIAZOL-TRIAZINA .....	76
5.6 AVALIAÇÃO DAS EMULSÕES DOS PROTETORES SOLARES.....	79
6. CONCLUSÕES .....	90
7. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	87
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	89

## 1. INTRODUÇÃO

Segundo a ABIHPEC, Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos, o segmento cosmético nacional apresentou um crescimento médio deflacionado de 10% nos últimos 16 anos. O Brasil ocupa atualmente a 2ª posição mundial em comercialização de protetores solares e a 3ª posição no setor cosmético em geral.

O segmento de proteção solar foi o que mais cresceu nos últimos anos no Brasil, graças à maior conscientização dos consumidores em relação à proteção de sua pele em relação aos efeitos que podem ser causados pela radiação solar.

A radiação ultravioleta (UV), emitida pelo sol é conhecida por provocar inúmeros danos ao tecido epitelial, sendo o mais grave deles o câncer de pele, que, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) é responsável por milhares de mortes ao ano.

Os produtos utilizados como protetores solares apresentam na sua composição filtros solares. Os filtros solares têm sido utilizados por muitos anos para proteger a pele humana contra efeito adversos, agudos e crônicos, da radiação solar. (YESUDIAN, 2002)

Há dois grupos de ativos que atuam como filtro solar: inorgânico e orgânico. Os físicos ou inorgânicos têm ação física, que refletem e dissipam a radiação UV; ou químicos, os quais absorvem essa radiação UV por apresentarem um grupo cromóforo em sua estrutura química. (MONTEIRO et al, 2012).

Nos filtros solares orgânicos ou químicos, a absorção da radiação UV promove uma mudança no estado eletrônico da molécula no estado fundamental e com isso, minimizam-se os efeitos bioquímicos causados à pele do indivíduo exposto ao sol. (TRUSCOTT, 2001).

A importância da síntese orgânica na obtenção de novos compostos farmacológicos corretivos ou preventivos pode ser constatada no fato de que 79% dos fármacos comercializados são de origem sintética. (MENEGATTI, 2001). A síntese orgânica pode trazer contribuições relevantes no desenvolvimento de novos fotoprotetores orgânicos ideais e mais acessíveis. (NOHYNEK, 2001).

Novos filtros orgânicos, são apresentados na forma de pequenas partículas que aumentam a estabilidade da dispersão,

representando a mais avançada classe de absorvedores UV para fotoproteção de todos os tipos de substratos para teste de FPS, contendo heterocilco triazina e triazol, sendo chamados hidroxi-fenil-triazinas e hidroxi-fenil-benzotriazóis. ( WAIMLINGER, et al., 2001).

A química dos compostos heterocíclicos nitrogenados faz parte de uma das mais importantes divisões na Química Orgânica devido à vasta contribuição que esses compostos apresentam na indústria, além de uma expressiva importância na área dos fármacos.

Assim, neste trabalho foi projetada uma molécula que possui o centro tris-triazol-triazina para ser utilizada como fotoprotetor em protetores solares.

## 2. OBJETIVO

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Síntese e caracterização de composto com propriedades fotoprotetoras derivado do heterociclos [1,3,5]-triazina, para sua aplicação como fotoprotetor.

### 2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Síntese de molécula tendo como núcleo o heterociclo [1,3,5]-triazina;
- Caracterização estrutural dos intermediários e do produto final através de suas propriedades químicas, por espectroscopia no Infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono;
- Estudo das propriedades do composto final através de microscopia óptica de luz polarizada, calorimetria diferencial de varredura (DSC), análise termogravimétrica (TG), espectroscopia de absorção no UV-vis, fluorescência e microscopia óptica de luz polarizada (MOLP);
- Avaliação do composto como fotoprotetor, seguindo os parâmetros exigidos pela ANVISA, verificando se este se enquadra dentro dos requisitos exigidos, para aprovação como ativo fotoprotetor.



### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 INDÚSTRIA COSMÉTICA

##### 3.1.1 Histórico

A história dos cosméticos acompanhou, através dos tempos, a própria história do homem e esteve sempre ligada à sua evolução científica e cultural.(HEEMAN, 2010)

Segundo o SEBRAE, o uso de cosméticos existe há, pelo menos, 30 mil anos. Os povos primitivos tinham o hábito de pintar o corpo para fins ornamentais e religiosos. Muitos cosméticos se originaram na Ásia, mas os primeiros registros de seu uso estão no Egito, onde, a famosa Cleópatra se banhava com leite de cabra para obter uma pele mais suave e macia. Aproximadamente no ano de 180 d.C., na era Romana, um médico grego chamado Claudius Galeno realizou uma pesquisa na manipulação de produtos cosméticos, iniciando, assim, a era dos produtos químico-farmacêuticos. Ele desenvolveu um produto chamado Unguentum refrigerans, uma espécie de creme frio, composto de cera de abelha e bórax. Durante a Idade Média, o uso de cosméticos foi reprimido, pois o Cristianismo proibia o culto à higiene e à exaltação da beleza. Assim, o uso de cosméticos desapareceu completamente na Europa.

Somente no período das Cruzadas, entre os séculos XI e XIII, houve o ressurgimento dos cosméticos, tendo como meta o cultivo a beleza. Nesse período ainda persistiam os costumes de não tomar banho regularmente e para mascarar o odor corporal, muitas pessoas utilizavam perfumes criados para este fim, proporcionando o crescimento de perfumes em Paris. (SEBRAE). Na idade contemporânea, a libertação feminina caracterizou o maior consumo de cosméticos e a busca pela maior diversidade de produtos de beleza. Para suprir essa necessidade, surgiram indústrias fornecedoras de matérias primas para cosméticos, e mundialmente, as indústrias de cosméticos fabricavam uma grande variedade de produtos que, ao final do século XIX, consolidaram-se no mercado. Ao final do século XX, a consagração da ciência e da indústria cosmética foi inegável. A indústria de cosméticos transformou-se em um fator econômico de grande importância. (HEEMAN, 2010)

### **3.1.2 Cosméticos**

Cosméticos segundo a Resolução RDC nº. 211, ANVISA, são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas que tem o objetivo de proporcionar limpeza, perfumar, alterar aparência, corrigir odores e proteger a pele humana. (ANVISA, 2005).

De modo geral, percebe-se que o setor de cosméticos é definido segundo o objetivo da utilização de seus principais produtos. Assim, estariam entre os cosméticos produtos destinados à aplicação no corpo humano para limpeza, embelezamento, ou para alterar sua aparência sem afetar sua estrutura ou funções. Nesse sentido, a noção de cosméticos vincula-se com produtos destinados essencialmente à melhoria da aparência do consumidor. (GARCIA, 2012).

Os produtos do setor são divididos em quatro categorias e 2 grupos de risco, de acordo as Resoluções 79/2000 e 335/1999 da ANVISA. As categorias são: produtos de higiene, cosméticos, perfumes e produtos para bebês. A divisão dos grupos de risco é realizada da seguinte forma: Risco 1, denominado como risco mínimo, são perfumes, maquiagens, xampus, cremes hidratantes, cremes de barbear, talcos, cremes dentais, etc. Os produtos de risco 2, chamados de risco potencial, são xampus anti-caspa, desodorantes, sabonetes íntimos, protetores solares, cremes depilatórios, tinturas para cabelo, esmaltes entre outros.

### **3.1.3 Mercado mundial**

O mercado mundial de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos, conforme dados do Euromonitor de 2014, tem o Brasil ocupando a terceira posição. É o primeiro mercado em perfumaria e desodorantes; segundo mercado em produtos para cabelos, masculinos, infantil, produtos para banho, depilatórios e proteção solar; terceiro em produtos cosméticos de coloração, produtos para higiene oral; quarto em pele. O Brasil ocupa o primeiro lugar no mercado mundial entre os países da América Latina, seguido do México e Venezuela. (ABIHPEC, 2012).

**Tabela 1 - Mercado mundial de Cosméticos**

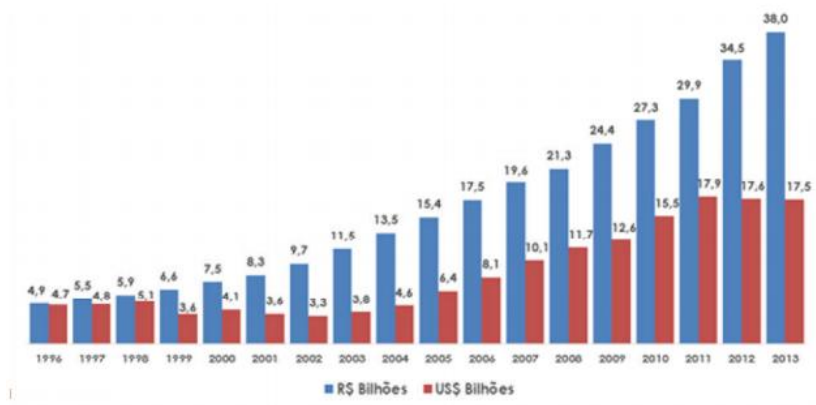
<b>Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos</b>	<b>2012 US\$ Bilhões</b>	<b>2013 US\$ Bilhões</b>	<b>Participação %</b>	<b>Crescimento %</b>
Mundo	446,7	454,1		1,7
Estados Unidos	72	73,3	16,1	1,8
China	39,9	44,2	9,7	10,8
Brasil	41,8	43	9,5	2,7
Japão	47,4	39,1	8,6	-17,7
Alemanha	18,1	19,1	4,2	5,2
Reino Unido	16,8	16,8	3,7	1,0
França	16,1	16,1	3,1	4,2
Rússia	14,2	14,2	3,1	0,1
Itália	11,9	11,9	2,7	2,3
México	10	10,8	2,4	8,1

Fonte: ABIHPEC, 2014.

O mercado brasileiro está entre os mais importantes do mundo, caracterizando uma população vaidosa que passou a considerar os produtos cosméticos como essenciais. (HIRATUKA, 2008).

Nos últimos 18 anos a Indústria Brasileira de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos apresentou um crescimento médio de 10% ao ano, tendo passado de um faturamento líquido de imposto sobre vendas, de R\$ 4,9 bilhões em 1996 para R\$ 38 bilhões em 2013 (Figura 1). (ABIHPEC, 2014).

**Figura 1** - Panorama do setor cosmético brasileiro nos últimos anos



Fonte: ABIHPEC, 2014.

O segmento de proteção solar foi o que mais cresceu nos últimos anos no Brasil, graças à maior conscientização dos consumidores em relação à proteção de sua pele. (ABIHPEC, 2014).

## 3.2 PROTETOR SOLAR

### 3.2.1 Histórico

A cultura de exposição ao sol e a pele bronzeada como sinônimo de saúde teve seu início no começo do século XX. Os primeiros produtos cosméticos deste segmento foram os óleos bronzadores que potencializavam a ação dos raios solares. Em 1928, nos Estados Unidos, foi comercializado o primeiro protetor solar e este consistia numa emulsão empregando salicilato de benzila e cinamato de benzila como agentes fotoprotetores. Através da constatação de que tais produtos prolongavam a exposição ao sol e preveniam queimaduras na pele, os protetores solares foram difundidos, uma vez que em 1930 ocorreram os primeiros relatos correlacionando problemas de pele à exposição solar. (UTIMI, 2007).

O ácido p-aminobenzoico e seus derivados, inseridos em bases para pomadas, foram utilizados como princípios ativos em

protetores solares a partir de 1943.(UTIMI, 2007). As primeiras recomendações feitas pela agência americana Food and Drug Administration (FDA) para o uso de produtos para proteção solar ocorreram em 1972 e o conceito de fotoprotetores foi reconhecido e adotado a partir de 1978, onde os filtros solares foram reclassificados de cosméticos para medicamentos de fins preventivos. Atualmente, as agências reguladoras mundiais publicaram diversas normativas no intuito de uma melhor padronização, segurança e eficácias dos produtos fotoprotetores comercializados. (SHAATH, 2007).

### **3.2.2 Definição**

Um protetor solar é composto por moléculas orgânicas e/ou inorgânicas com atividade fotoprotetora incorporadas em uma base cosmética e é utilizado para proteger a pele da radiação ultravioleta proveniente do sol. O protetor solar pode ser apresentado comercialmente na forma de creme, gel, spray ou outro produto tópico (JAIN e JAIN, 2010). Há variadas bases cosméticas utilizadas para protetores solares, entretanto a emulsão vem sendo mais utilizada pela facilidade de incorporação dos ativos e filtros solares (OTTO et al., 2009).

Em 2012, a ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, atualizou a classificação do protetor solar como sendo “qualquer preparação cosmética destinada a entrar em contato com a pele e lábios, com a finalidade exclusiva ou principal de protegê-la contra a radiação UVB e UVA, absorvendo, dispersando ou refletindo a radiação”. (ANVISA,2012).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define os protetores solares como produtos cosméticos e apresenta a relação de filtros ultravioleta permitidos, contendo 38 ingredientes ativos. (Resolução RDC n.47, de 16 de março de 2006).

O segmento de proteção solar foi o que mais cresceu nos últimos anos no Brasil, graças à maior conscientização dos consumidores em relação à proteção de sua pele em relação aos efeitos que podem ser causados pela radiação solar. (ABIHPEC, 2012).

### **3.2.3 Tipos de protetor solar**

A proteção efetiva contra a radiação solar está disponível na forma de preparações para uso tópico, conhecidas como fotoprotetores ou protetores solares. Inicialmente, só eram usados contra queimadura solar; hoje, são usados para proteção contra o envelhecimento cutâneo e também contra o câncer de pele (BILLHIMER, 1989).

Os tipos mais comuns de formulações de produtos de proteção solar de uso tópico são as emulsões (cremes e loções), géis ou fluido. Esses produtos são designados para serem espalhados sobre a pele, deixando um filme que pode ser eficaz na proteção contra os danos solares. (SCHUELLER E ROMANOWSKI, 1999; DAHMS, 1996).

O grau de proteção de um fotoprotetor não depende apenas dos tipos e quantidades de filtros solares envolvidos, mas das características do produto final, sendo de importância decisiva a escolha adequada de todos os componentes, da formulação, incluindo veículo, emulsificantes, emolientes, componentes graxos, agentes filmógenos, entre outros (KHURY et al, 1995)

A eficácia de um filtro solar incorporado numa emulsão é influenciada pelos emulsionantes e pelos componentes graxos. Os emulsificantes são capazes de afetar o comportamento da tensão superficial durante a fase de formação da película. Frequentemente, o emulsionante é o único fator que controla o comportamento reológico da emulsão e, conseqüentemente, a distribuição homogênea e completa do sistema de transporte sobre a pele. Eles também controlam a resistência à água do produto e contribuem significativamente para a compatibilidade do produto com a pele. (DAHMS, 1996)

Os emolientes influenciam na capacidade de espalhamento e penetração dos filtros no estrato córneo. Eles podem modificar a permeabilidade da pele, fazendo com que os filtros solares possam fixar-se com uma maior substantividade, e dessa forma, pode-se aumentar a resistência da emulsão à água. Além de conferir hidratação e emoliência à pele, os emolientes são excelentes solubilizantes dos filtros solares. ( RODRIGUES e SALKA, 2001)

Existem agentes que, embora destituídos de efeito fotoprotetor, determinam o aumento da performance das formulações contendo filtros solares. A inclusão de silicones confere à formulação um diferencial nos produtos, eles potencializam o efeito de fotoprotetores pela capacidade que apresentam de formar filmes resistentes à água, além de apresentar extrema afinidade pela pele e baixíssima toxicidade ( AZZELLINI, 1995).

### 3.2.3.1 Estabilidade de formulações fotoprotetoras

A instabilidade física de um sistema disperso, em particular, das emulsões é causada pela separação de fases, promovendo mudança considerável na aparência, na consistência e na performance do produto. (IDSON,1993).

A Figura 2 apresenta os diferentes fenômenos que podem ocorrer durante o processo de desestabilização de uma emulsão: floculação, coalescência e cremeamento. (AZZINI,1999).

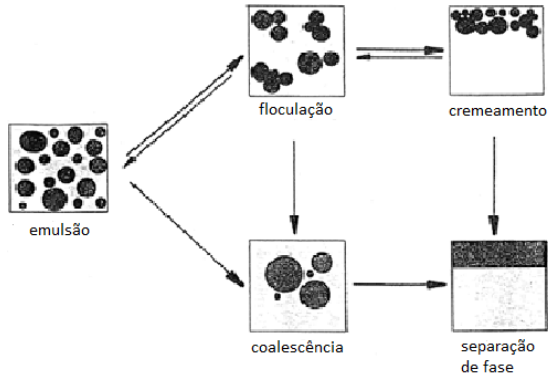
A floculação pode ser definida como a agregação reversível das gotículas da fase interna. Cronologicamente, é a primeira fase da alteração da estabilidade de uma emulsão. (VERÍSSIMO, 2007). A estabilização relativa desta etapa pode ser obtida através do aumento da distância entre os glóbulos por ação de forças repulsivas ou por alteração na reologia da fase contínua para retardar o movimento das gotículas. (ANDRADE, 2008).

Quando duas gotículas da fase interna se aproximam o suficiente, podem combinar-se e formar uma partícula maior, fenômeno chamado de coalescência. Este processo representa um problema de estabilidade mais sério porque é irreversível. Se suficientes partículas coalescem, o resultado é uma separação completa das duas fases. (SCHUELLER, 2002).

A floculação e a coalescência diferem entre si pelo fato de que na floculação o filme interfacial das gotículas permanece intacto, enquanto que na coalescência este filme é rompido. (PRISTA).

As gotículas numa emulsão têm densidades variadas e são, portanto, propensas a desestabilizar no processo conhecido como cremeação. A emulsão resultante tem duas porções, uma tendo mais de uma fase interna e, outra tendo mais de uma fase externa. A cremeação não é um problema de estabilidade sério e pode ser revertida pela agitação.(SCHUELLER, 2002).

**Figura 2 -** Processo de desestabilização de emulsões



Fonte: SCHUELLER, 2002.

Outros fatores devem ser considerados em relação a estabilidade dos produtos. Temperaturas de estocagem elevadas aceleram a desestabilização das emulsões, enquanto temperaturas reduzidas retardam. Contaminação microbológica e reações químicas indesejadas também podem acelerar a instabilidade. (SCHUELLER, 2002).

### 3.2.3.1.1 Teste de estabilidade acelerada (TEA)

As formulações de produtos cosméticos e produtos para cuidado pessoal devem apresentar algumas características básicas, como estabilidade física sob as mais variadas condições, manter a consistência adequada para produzir boa sensação sobre a pele e espalhar-se durante a aplicação e liberar ingredientes ativos de maneira constante. Portanto, é necessária a realização do teste acelerado de armazenagem para a previsão da estabilidade física de longo prazo da formulação, bem como da mudança da consistência com o tempo. (TADROS et al, 2007).

O teste de estabilidade acelerada utiliza variações de tempo e temperatura para acelerar possíveis reações entre os componentes, permitindo verificar a interferência na estabilidade das emulsões e o comportamento do produto no processo de seu envelhecimento. As modificações podem ser observadas na variação do valor do pH da amostra e através de mudanças nas propriedades organolépticas do produto (odor, cor, aparência). (AZZINI,1999).

A avaliação da cor, odor e aparência dos produtos é de grande importância, pois se observadas modificações nestas propriedades, estas podem ser sinais de instabilidade decorrentes de processos tais como cremeação, floculação, coalescência, separação de fase e atividade microbiana.

O valor do pH é um importante parâmetro de monitoramento de estabilidade das emulsões, pois alterações nesse parâmetro indicam a ocorrência de reações químicas que podem comprometer a qualidade do produto final. (RAMALHO, 2006).

### 3.2.3.2 Determinação do Fator de Proteção Solar (FPS)

A crescente preocupação com os efeitos deletérios da exposição à radiação levou ao desenvolvimento de preparações tópicas que se utilizam de uma combinação de filtros que protegem em toda a faixa do ultravioleta. Quando se utiliza uma combinação de filtros UVA e UVB, permite-se uma proteção de amplo espectro à pele e, se os filtros solares forem também fotoestáveis, poder-se-á permitir uma proteção de longa duração (OZER et al., 2001; NOHYNEK & SCHAEFER, 2000; MAIER et al, 2001)

A determinação do FPS é uma técnica que comprova a eficácia dos filtros solares para a porção UVB do espectro eletromagnético. Como o UVB é o responsável por causar eritema na pele, um filtro bastante eficaz é aquele que é capaz de proteger a pele exposta contra a queimadura solar. O FPS é uma razão entre o tempo de exposição à radiação ultravioleta necessário para produzir eritema na pele protegida pelo protetor solar e para a pele desprotegida. (RUVOLO JÚNIOR, 1997; ANVISA, 2002).

Também estão descritos na literatura científica métodos *in vitro* (MANSUR et al., 1986; DIFFEY, 1997; SPRINGSTEEN et al, 1999) que têm como vantagem a segurança de não ser preciso a utilização de voluntários humanos para a determinação do FPS. É empregada a espectrofotometria na região do UV para a avaliação das formulações. O método desenvolvido por Mansur e colaboradores (MANSUR et al., 1986) demonstrou ser eficaz e rápido, além de apresentarem uma boa correlação com os resultados *in vivo*, já tendo sido utilizado em outros trabalhos (BARTH, 2000; SANTOS et al, 1999; GARCIA et al., 1990). Mede-se a absorvância de uma solução

da formulação em vários comprimentos de onda (290, 295, 300, 305, 310, 315 e 320nm) e aplica-os na fórmula apresentada a seguir:

$$FPS = FC. \sum_{290}^{320} EE(\lambda). 2. I(\lambda). Abs(\lambda) \quad \text{Eq.1}$$

**FC** = fator de correção (igual a 10)

**EE** ( $\lambda$ ) = efeito eritematogênico da radiação de comprimento de onda  $\lambda$ .

**I** ( $\lambda$ ) = intensidade da luz solar no comprimento de onda  $\lambda$ .

**Abs** ( $\lambda$ ) = leitura espectrofotométrica da absorvância da solução da preparação no comprimento de onda ( $\lambda$ )

**Tabela 2** - Relação entre o efeito eritematogênico e a intensidade da radiação em cada comprimento de onda.

$\lambda$ (nm)	EE( $\lambda$ ) x I ( $\lambda$ )
<b>290</b>	0,0150
<b>295</b>	0,0817
<b>300</b>	0,2874
<b>305</b>	0,3278
<b>310</b>	0,1864
<b>315</b>	0,0839
<b>320</b>	0,0180

Fonte: MANSUR, 1986.

### 3.3 RADIAÇÃO SOLAR

O Sol é a principal fonte de energia de todo o sistema solar. Tal energia é emitida sob a forma de radiações corpusculares (prótons, elétrons e partículas) e eletromagnéticas de diferentes comprimentos de onda, com frequências e níveis de energia associados (NEVES, 2008).

O sol possui cerca de 5 bilhões de anos e está a 93 milhões de quilômetros da Terra. Seu núcleo produz uma temperatura que excede a 15.000.000°C. Consequentemente, emite radiações com vários comprimentos de ondas dentro do espectro de radiação eletromagnética; os raios gama, raio X, que fazem parte da radiação ionizante; ultravioleta, visível, infravermelho, ondas curtas, ondas hertzianas, de rádio e ondas longas, que por sua vez compõem a radiação não ionizante. (RANGEL; CORRÊA, 2002).

As radiações não ionizantes chegam à superfície do planeta na proporção de, aproximadamente, 50% infravermelho (IV), 45% visível (VIS) e 5% de ultravioleta (UV). (EPSTEIN, 1990). Estas ondas emitem radiações de diferentes comprimentos de ondas: ultravioletas (100–400 nm), visíveis (400–800 nm) e infravermelhas (acima de 800 nm). O organismo percebe a presença destas radiações do espectro solar de diferentes formas. A radiação infravermelha (IV) é percebida sob a forma de calor, a radiação visível (Vis) através das diferentes cores detectadas pelo sistema óptico e a radiação ultravioleta (UV) através de reações fotoquímicas. (FLOR et al, 2006)

Contudo, a radiação solar é atenuada ao atravessar as camadas atmosféricas, não permitindo que uma parte substancial atinja a superfície terrestre. Esse fenômeno deve-se à absorção, dispersão e reflexão na estratosfera (camada mais externa), com sua fina camada de ozônio, e troposfera, onde se formam as nuvens e as manifestações climáticas (EPSTEIN, 1997).

Os raios infravermelhos apresentam fraca ação química, sendo essencialmente calóricos. A luz visível apresenta diferentes graus de energia calórica, luminosa e química, e a radiação UV é responsável por 90% dos danos causados à pele por penetrar profundamente no extrato córneo. (DECCACHE, 2006).

### **3.3.1 Radiação UV e sua interação com a pele humana**

Um filtro solar deve absorver e/ou refletir a radiação UV e oferecer absorção homogênea sobre um largo espectro de radiação UV. Isto significa que, a formulação fotoprotetora não deve apenas proteger contra a radiação ultravioleta de baixo comprimento de onda (UVB), que é o principal responsável pelo eritema e pela queimadura solar. Deve também proteger contra o UVA, a radiação ultravioleta de alto comprimento de onda que não é apenas responsável pelo bronzeamento, mas também atua nos danos à pele provocados pela luz solar, fotoenvelhecimento, fotodermatose aguda e crônica e imunossupressão. A proteção completa contra toda a faixa do UV raramente é possível com um único filtro UV. Portanto, a maioria dos filtros solares modernos usa uma combinação de vários filtros orgânicos e inorgânicos para cobrir todo o espectro de UV (PETRAZZUOLI, 2000).

Além de absorver a radiação UV, um produto fotoprotetor deve ser estável na pele humana, termo e fotoestável sob a luz solar para que ofereça proteção por várias horas e para evitar a formação de produtos de degradação (KULLAVANIJAYA, 2005).

A energia da radiação solar aumenta com a redução do comprimento de onda, assim a radiação UV é a de menor comprimento de onda e, conseqüentemente, a mais energética, ou seja, a mais propensa a induzir reações fotoquímicas. (KIMBROUGH, 1997). Outra consideração importante diz respeito à capacidade desta radiação permear a estrutura da pele. A radiação UV de energia menor penetra mais profundamente na pele e, ao atingir a derme, é responsável pelo foto envelhecimento. A faixa da radiação UV (100 a 400nm) pode ser dividida em três partes: UVA, UVB e UVC, conforme apresentado na Tabela 3.

A radiação ultravioleta (UV), emitida pelo sol é conhecida por provocar inúmeros danos ao tecido epitelial, sendo o mais grave deles o câncer de pele, que, segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) é responsável por milhares de mortes ao ano. Além disso, a exposição da pele aos raios UV sem nenhuma proteção favorece a ocorrência de estresse oxidativo, danos ao DNA, envelhecimento precoce da pele, geração de espécies reativas de oxigênio e múltiplos efeitos sobre o sistema imune, que juntos tem o importante papel na geração e manutenção de neoplasmas induzidos por raios UV. O espectro responsável por causar esses danos compreende os comprimentos de onda que vão de 290 a 400nm, e inclui a radiação UVA e UVB.(NICHOLS; KATIYAR, 2010).

**Tabela 3 - Classificação da radiação UV**

<b>Radiação UV</b>	<b>Comprimento de Onda(<math>\lambda</math> nm)</b>	<b>Incidência Terrestre(%)</b>
UVA I	340-400	95
UVA II	320-340	
UVB	290-320	05
UVC	200-290	-

Fonte: KATIYAR, 2010.

### 3.3.1.1 Radiação UVA

O UVA penetra profundamente na pele, nomeadamente na epiderme e na derme, provocando o envelhecimento prematuro da pele (Cruz, et al., s.d.; Nichols and Katiyar, 2010). Nas células epidérmicas, esta radiação causa o envelhecimento das fibras elásticas e de colágeno e é, também, responsável por alterações nos melanócitos (CRUZ, et al., s. d).

Dependendo da espessura da pele e da exposição solar, os UVA podem desencadear vários processos. Pequenas doses desta radiação estão envolvidas na pigmentação direta, responsável pelo bronzeamento imediato e de curta duração, sendo portanto, uma radiação fotossensibilizante (CHORILLI, et al, 2007; PURIM AND LEITE, 2010).

Por outro lado, uma exposição prolongada à radiação UVA induz alterações no DNA, com formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), isto é, a radiação UVA ao ser absorvida pela pele, é indutora de stress oxidativo, reage com o oxigênio molecular, formando ROS, capazes de produzir reações inflamatórias na pele e danos no DNA (NICHOLS AND KATIYAR, 2010; TOFETTI AND OLIVEIRA, 2006). A principal resposta é o fotoenvelhecimento e o

câncer de pele, mais especificamente o melanoma (PROENÇA, ET AL.,2009).

O uso de filtros UVA iniciou-se efetivamente em 1979, mas somente a introdução das partículas inorgânicas dióxido de titânio, em 1989, e óxido de zinco, em 1992, levou a uma proteção mais efetiva nesta faixa.

### 3.3.1.2 Radiação UVB

A radiação UVB é muito absorvida pelas proteínas e outros constituintes epidérmicos, nomeadamente a melanina, o que minimiza a penetração dos UV nas camadas mais profundas (CRUZ, ET AL, S.D.) Apesar da pequena penetração na pele, possui elevada energia e é responsável por danos solares imediatos e grande parte dos danos solares tardios (PURIM AND LEITE, 2010), com predominância entre as 10-14 horas (CHORILLI, et al., 2007).

Os raios UVB proporcionam um bronzeado indireto ou pigmentação tardia e de longa duração (PURIM AND LEITE, 2010). Paralelamente, provocam lesões nas células epiteliais e causam danos agudos como queimaduras solares. Como consequência a longo prazo, influencia o fotoenvelhecimento e o desenvolvimento de câncer de pele. (ROSA, ET AL., 2008). Esta radiação, em combinação com a radiação agrava as alterações estruturais nas células da derme (PROENÇA, ET AL., 2009).

O efeito benéfico de uma exposição moderada aos UVB, é a sua influencia no metabolismo da síntese de vitamina D, esta é útil na prevenção do raquitismo em crianças e na osteoporose em adultos idosos (PURIM AND LEITE, 2010; ROSA, et al., 2008).

### 3.3.1.3 Radiação UVC

A radiação UVC compreende a faixa de comprimento de onda de 100 a 290nm, é conhecida como região germicida ou bactericida e é altamente lesiva aos seres humanos causando efeitos carcinogênicos e mutagênico. (OLIVEIRA et al, 2004). Possui intensa utilidade em procedimentos de esterilização de instrumentos cirúrgicos, entre outros. No entanto, a camada de ozônio atua como uma barreira natural que protege a superfície terrestre, uma vez que a mesma absorve praticamente toda esta radiação, porém estudos mais recentes

têm discutido essa afirmação, por ter sido detectada em alguns locais do globo terrestre (STEFFEN, 2010)

### 3.4 FILTROS SOLARES

Os filtros solares são classificados segundo sua natureza e propriedades físico-químicas: inorgânico e orgânico. Os filtros inorgânicos ou físicos são basicamente o dióxido de titânio e o óxido de zinco os quais atuam refletindo, espalhando e ou absorvendo a radiação solar que atinge a pele. Os filtros solares orgânicos ou químicos são geralmente compostos aromáticos com um grupo carbonila que ao receberem a energia dos fótons da radiação UV, podem agir de três maneiras: (i) sofrendo mudanças moleculares, (ii) liberando a energia na forma de calor ou (iii) emitindo radiação em altos comprimentos de onda (ANTONIOU, 2008; KISS, 2008).

#### 3.4.1 Filtros Inorgânicos

Os filtros solares inorgânicos são representados por materiais minerais como caulim, sulfato de bário, mica e óxido de ferro, talco, calamina, mas principalmente por dois óxidos: ZnO e TiO<sub>2</sub>. Esses funcionam ao refletir e difundir raios ultravioletas que atingem a pele, em vez de envolver um processo de absorção da radiação emitida a partir dos diferentes comprimentos de onda, como fazem os filtros solares orgânicos (FORESTIER, 2008).

Os filtros inorgânicos possuem uma capacidade reconhecida de bloquear as radiações solares UVA e UVB, criando uma barreira para a passagem da radiação, ou seja, eles funcionam como refletores, e representam uma forma segura e eficaz para proteger a pele. Em particular, ZnO e TiO<sub>2</sub> estão na lista de ingredientes ativos seguros para uso em protetores solares, pois apresentam um baixo potencial de irritação, sendo inclusive, os filtros solares recomendados no preparo de fotoprotetores para uso infantil e pessoas com pele sensível (PALM; O'DONOGHUE, 2007).

A eficiência dos filtros físicos sobre a pele depende do equilíbrio de suas dispersões quando em contato com outros componentes, uma vez que a faixa de pH, a presença de eletrólitos e os conservantes empregados podem modificar seu desempenho. (KHOURY, et al., 1995).

O tamanho das partículas dos filtros inorgânicos interfere no poder de reflexão, dispersão ou absorção da radiação UV. Para haver reflexão, são necessárias partículas grandes que variam de 100 a 500 nm, que apresentam eficácia satisfatória. Mas por serem excessivamente opacas, não têm uma boa aceitação pelo usuário, pois possuem textura pastosa e deixam a pele com aspecto esbranquiçado. (REETH, 2005).

### **3.4.2 Filtros Orgânicos**

Os filtros orgânicos são geralmente compostos aromáticos conjugados a grupos carboxílicos. Essas moléculas orgânicas são capazes de absorver a radiação ultravioleta de alta energia transformando-a em radiações de menor energia, inofensivas ao ser humano (BREWSTER, 2006; FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007). Em geral estas moléculas possuem grupos funcionais agindo como doadores e aceptores de elétrons (MAIER; KORTING, 2005).

Os filtros orgânicos podem induzir alguns efeitos adversos como, por exemplo, irritação da pele, reações alérgicas de contato e fotoalergia (KULLAVANIJAYA; LIM, 2005). Com base nessas informações, as pesquisas na área dos filtros solares buscam encontrar filtros com proteção e estabilidade cada vez mais amplas e reações adversas menos pronunciadas ou inexistentes (RIEGER, 2006).

#### **3.4.2.1 Tipos de filtros orgânicos**

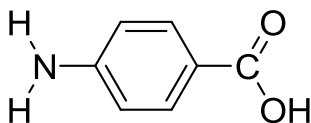
Os protetores químicos são aqueles que possuem como característica a absorção de um ou mais comprimentos de onda específicos, transformando-os em outro tipo de energia. Esses filtros UV podem ser classificados como: (SHAATH, 1997).

- Derivados do PABA (ou p-aminobenzoatos);
- Salicilatos;
- Cinamatos;
- Benzofenonas;
- Antranilatos;

- Dibenzoilmetanos;

O ácido p-aminobenzóico (PABA), foi o primeiro filtro ultravioleta patenteado e foi imensamente utilizado nas décadas de 50 e 60. Ele possui uma absorção máxima em 296nm. Sua estrutura química (Figura 03) mostra a presença de dois grupos funcionais reativos substituindo com orientação *para* no núcleo benzênico. (SHAATH, 1997)

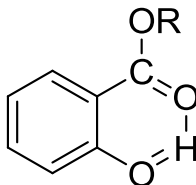
**Figura 3** - Estrutura Ácido p-aminobenzóico (PABA)



Fonte: SHAATH,1997.

Os salicilatos como o salicilato de benzila, de octila, de homomentila, de trietanolamina, entre outros, são compostos orto-dissubstituídos, com um arranjo espacial que permite uma ligação de hidrogênio interna na molécula absorvendo a radiação UV em torno de 300nm. A estrutura geral dos salicilatos é apresentada na Figura 4.

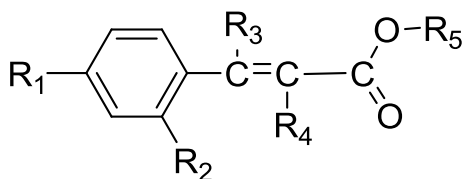
**Figura 4** - Estrutura geral dos salicilatos



Fonte: SHAATH,1997.

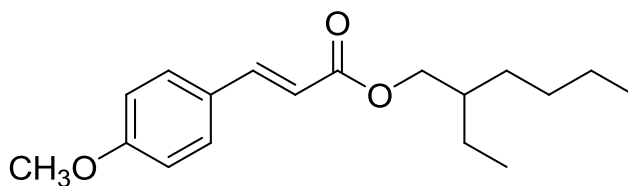
Atualmente com relação à classe dos cinamatos (Figura 5), principalmente o composto o *p*-metoxicinamato de octila (Figura 6), é o principal composto utilizado na proteção da porção UVB do espectro eletromagnético (SHAATH, 1997).

**Figura 5** - Estrutura molecular dos cinamatos



Fonte: SHAATH,1997.

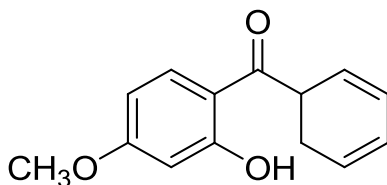
**Figura 6** - Estrutura do p-metoxinamato de octila



Fonte: SHAATH,1997.

Os compostos derivados de benzofenonas são a única classe de filtros solares que pertencem à categoria das cetonas aromáticas. A figura 7 apresenta a estrutura molecular da benzofenona.

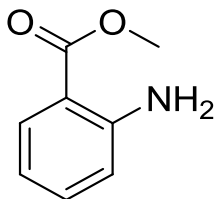
**Figura 7** - Estrutura Benzofenona – 3



Fonte: SHAATH,1997.

Os compostos derivados antranilatos são outra classe de compostos que absorvem energia na faixa ultravioleta do espectro eletromagnético. Estes compostos possuem o “efeito orto” que facilita a deslocalização do elétron, permitindo uma transição de baixa energia, a 336nm para o metil antranilato (SHAATH, 1997). A estrutura geral dos compostos derivados da classe de antranilatos é apresentada na figura 8.

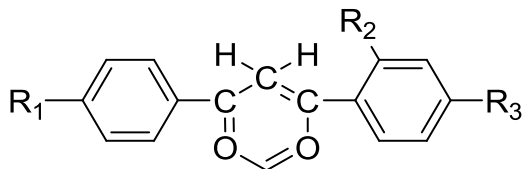
**Figura 8** - Estrutura geral dos antranilatos



Fonte: SHAATH,1997.

Dibenzoilmetanos ou dicetonas substituídas são uma classe relativamente nova de filtros UV (Figura 9). Esses compostos exibem propriedades resultantes de tautomerismo ceto-enólico. Em configuração cetona, a absorção máxima se dá em torno de 260 nm. Entretanto, na forma enólica se observa valores além de 345 nm, tornando os compostos bons candidatos a filtros UVA (SHAATH, 1997).

**Figura 9** - Estrutura molecular dos dibenzoilmetanos



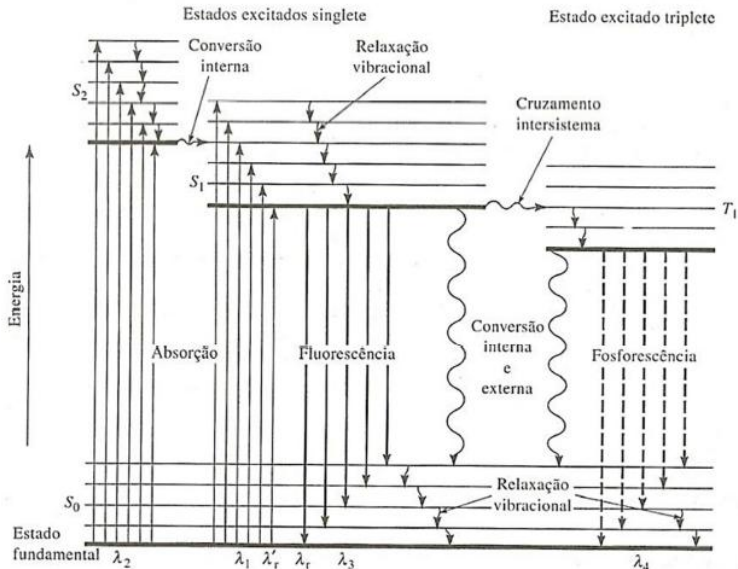
Fonte: SAATH,1997.

Os filtros solares químicos atuam absorvendo a radiação UV devido à presença de um cromóforo em sua estrutura química. Nas moléculas orgânicas, os cromóforos estão associados a elétrons  $\pi$  deslocados em um sistema conjugado. (KIMBROUGH, 1997). De forma geral, quando uma molécula absorve um fóton, há energia suficiente para promover o elétron a um estado energético mais elevado e, portanto, a molécula sai do estado fundamental e passa a um estado excitado. (LATHA et al., 2013).

No caso dos filtros solares químicos, a absorção da radiação UV promove uma mudança no estado eletrônico da molécula no estado fundamental e com isso, minimizam-se os efeitos bioquímicos causados à pele do indivíduo exposto ao sol. (TRUSCOTT, 2001).

A figura 10, representa o Diagrama de Jablonski simplificado, mostrando os processos físicos que podem ocorrer após a molécula absorver um fóton com energia da faixa do ultravioleta ou visível.  $S_0$  é o estado fundamental,  $S_1$  e  $T_1$  são, respectivamente, os estados excitados singlete e triplete de menor energia.  $S_2$  é um segundo estado excitado singlete. (VALEUR, 2001; SOTOMAYOR et al,2008). As setas retas representam os processos radioativos (absorção, fluorescência e fosforescência) enquanto as setas onduladas representam as transições não-radioativas (conversão interna e externa e relaxação vibracional). As linhas horizontais mais finas representam numerosos níveis de energia vibracionais associados a cada um dos quatro estados eletrônicos. (VALEUR, 2001; SOTOMAYOR et al,2008).

**Figura 10** - Diagrama de Jablonski



Fonte: VALEUR, 2001.

### 3.5 NOVOS FOTOPROTETORES

Na vida diária, a exposição aos raios UV é inevitável, sendo assim, a necessidade de uso de protetores solares é uma realidade irrefutável. O excesso de radiação que incide sobre a pele favorece a redução da concentração de substâncias antioxidantes endógenas; alterações nos lipídeos das membranas celulares, inativação de sistemas enzimáticos, modificações de constituintes proteicos, carboidratos e DNA. (VELASCO et al, 2008).

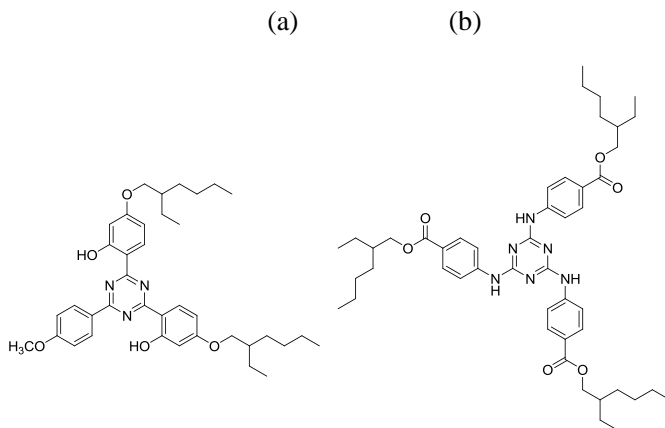
Os filtros ultravioletas tradicionais surgiram por volta da década de 50, com a classe dos cinamatos e derivados de PABA, ambos de baixo peso molecular e de alta penetração na pele. (SHAATH, 2007).

No Brasil, a resolução RDC nº47 de 16 de março de 2006 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, lista os filtros

UV permitidos para os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumaria, bem como a concentração máxima de uso permitida para cada um deles. Ao todo são 38 filtros aprovados. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Nos últimos 14 anos, na Europa, foram lançados no mercado novos compostos fotoprotetores de alto peso molecular (acima de 500 Daltons) com a finalidade de diminuir a penetração destes na pele. (TUCHINDA, et al., 2006). Esses compostos possuem amplo espectro de proteção contra as radiações UVA e UVB. (HERZOG, et al., 2005). Novos filtros orgânicos, são apresentados na forma de pequenas partículas que aumentam a estabilidade da dispersão, representando a mais avançada classe de absorvedores UV para fotoproteção de todos os tipos de substratos para teste de FPS, sendo chamados de hidróxi-fenil-triazinas e hidróxi-fenil-benzotriazóis. (WAIMLINGER, et al., 2001). Na figura 11 são apresentados exemplos dos novos fotoprotetores contendo heterociclos triazina e triazóis, Bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina e Etilhexil triazona respectivamente.

**Figura 11** - Novos fotoprotetores derivados da triazina (a) Bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, (b) Etilhexil triazona



Fonte: WAIMLINGER, et al., 2001.

O composto apresentado na Figura 11(b), de nome químico Etilhexil Triazona, tem nome comercial Uvinul T150, patenteado pela BASF. É um pó branco, utilizado como ativo filtro solar. Está na lista de filtros aprovados pela Anvisa para utilização em protetores solares

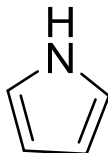
e se enquadra no grupo de ativos fotoprotetores mais modernos e tecnológicos lançados recentemente.

### 3.5.1 Heterociclos

A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, particularmente no que se refere ao fato de inúmeros usos como medicamentos. Muitos compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas, tais como anti-hipertensiva; antiviral, antitumoral; antifúngica, anti-inflamatória e analgésica. (ROTH, 1996).

Os heterocíclicos aromáticos nitrogenados de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominada genericamente de azol, sendo que o mais simples deles é o pirrol (Figura 12).

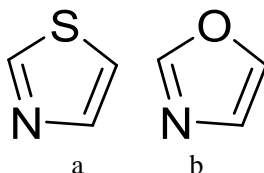
**Figura 12** - Heterociclo Pirrol



Fonte: ROTH, 1996.

Mesmo os compostos heterocíclicos de cinco membros contendo átomos de enxofre ou oxigênio, adicionalmente a um átomo de nitrogênio, recebem a denominação de azol, sendo chamados, respectivamente, de tiazol e oxazol.

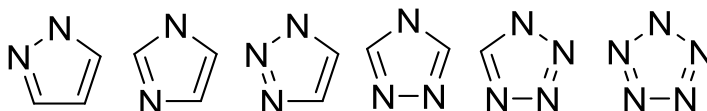
**Figura 13** - Heterociclos a) tiazol e b) oxazol



Fonte: ROTH, 1996.

Na Figura 14 destaca-se os membros com mais de um átomo de nitrogênio no heterociclo: pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol e pentazol, na sequência da esquerda para a direita. (GILMAM, 1991).

**Figura 14** - Heterociclos Nitrogenados



Fonte: GILMAM, 1991.

Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados encontram-se os triazóis, que têm despertado muito interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações, que vão desde usos como explosivos, até como agroquímicos e fármacos.

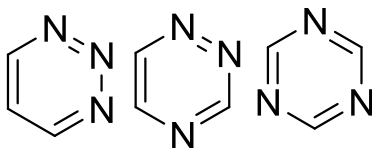
Todos os triazóis são de origem sintética e não há indicações, até o momento, de que estes heterocíclicos possam ser encontrados na natureza. Os triazóis são substâncias hetero-aromáticas, apresentando seis elétrons  $\pi$ , sendo que aqueles que não apresentam substituintes no átomo de nitrogênio podem se apresentar como três estruturas tautoméricas.(HUDSON, 1992).

Outro heterociclo nitrogenado chamado tetrazol foi sintetizado pela primeira vez pelo químico suíço J. A. Bladin quando, em 1858, realizava estudos relacionados à reatividade da dicianofenilhidrazina. Apesar dos mais de 100 anos, o interesse nesses heterociclos foi renovado recentemente devido à descoberta de suas potencialidades, principalmente na área da química farmacêutica. (KOLDOBSKII,1994).

Ao apresentar uma gama de possibilidades de utilização, os tetrazóis vêm a cada dia sendo mais utilizados como intermediários de rotas sintéticas, pois permitem ser utilizados em reações envolvendo diversos reagentes nos mais diferentes ambientes químicos. (OSTROVSKII, 2008).

Os heterociclos nitrogenados são de grande importância devido a sua presença na maior parte dos fármacos. Os anéis heterociclos de 6 membros com 3 átomos de nitrogênio, são chamados de triazinas (Figura 15).

**Figura 15** - Isômeros do anel triazina



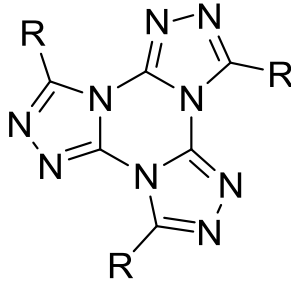
Fonte: REIS, 2013.

As substâncias dessa classe apresentam diversas propriedades biológicas e farmacológicas e, em geral, por apresentarem átomos de nitrogênio em diferentes graus de hibridação, possuem características aceptoras de ligação de hidrogênio e, por isso, são subunidades utilizadas pelas indústrias farmacêuticas e de biotecnologia. (REIS, et al., 2013).

Os heterociclos têm-se mostrado bastante interessantes em sistemas funcionais, onde a polaridade, geometria e outras propriedades intrínsecas da molécula podem ser variadas pela introdução de heteroátomos. A incorporação de nitrogênio em um núcleo  $\pi$ -conjugado pode diferenciar algumas propriedades, podendo levar também a interações intermoleculares mais fortes. Compostos conjugados em forma de estrela são de interesse atual como materiais ativos para várias aplicações. (CRISTIANO, et al, 2008).

O heterociclo tris-triazol-triazina foi encontrado como uma alternativa atraente e interessante para núcleos N-heterociclos relatados até agora. Este possui uma forma interessante semelhante a uma estrela e mostra-se bastante eficiente como um núcleo para formar mesofases e propriedades diferenciadas. Embora compostos contendo esse heterociclo possam ser bons candidatos para emprego em materiais com características líquido-cristalinas discóticas, luminescentes e com propriedades aplicadas à indústria farmacêutica, esse núcleo ainda foi pouco explorado. (GLANG, et al, 2014).

**Figura 16** - Heterociclo Tris-Triazol-Triazina



Fonte: GLANG et al ,2014.

### 3.6 REGULAMENTAÇÃO FOTOPROTETORES ANVISA

As Substâncias permitidas para uso como filtros solares estão listadas na Resolução RDC nº 161 de 11/09/01, ANVISA. Sendo que para o filtro apresentar eficácia e segurança o mesmo deve estar de acordo com os seguintes atributos (ANVISA, 2001):

- Absorção na faixa do UV deve estar entre 280-400nm;
- Possuir absorvidade molar( $\epsilon$ ) acima de  $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ;
- Não ter o pico de absorção alterado por solventes;
- Ter baixa solubilidade em água;
- Ser não tóxico, irritante e sensibilizante;
- Ser compatível com veículos cosméticos;
- Não pode descolorir ou manchar roupas, não cristalizar, ressecar a pele ou ter odor desagradável;

Qualquer novo filtro deve demonstrar absorção eficiente na faixa de UV, fotoestabilidade, além de eficácia, segurança e registro e liberação de patente. Para serem introduzidos no mercado, os novos compostos fotoprotetores não devem apresentar efeitos adversos sobre o organismo humano ou ao meio ambiente. (ANVISA, 2001).

Os estudos toxicológicos necessários para um registro global incluem toxicidade aguda oral e dérmica; sensibilização da pele; irritação ocular e dérmica; fotoirradiação; fotossensibilização, toxicidade subcrônica oral e tópica, toxicidade embriofetal e toxicidade peri/pós-natal; absorção percutânea in vitro e in vivo; carcinogenicidade, segurança e eficácia em humanos. (NOHYNEK; SCHAEFFER, 2001).

## 4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 4.1 INSTRUMENTAÇÃO

As estruturas químicas dos compostos sintetizados, intermediários e finais, foram caracterizadas por espectroscopia de absorção no infravermelho, em um equipamento modelo IR Prestige 21, marca Shimadzu, em pastilhas de KBr, da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Os compostos finais e intermediários foram caracterizados também por análises espectroscópicas de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , realizadas pela Central de Análises da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Os espectros correspondentes foram obtidos em Varian VNMRs, operando a 300 MHz (IQ / UFRGS)

O estudo das propriedades térmicas dos compostos finais foi realizado em um equipamento de calorimetria diferencial de varredura (DSC-50 e SDT Q600) TA Instruments usando atmosfera de  $\text{N}_2$  com fluxo de  $100 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  e uma taxa de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e um microscópio óptico de luz polarizada (MOLP) da marca Zeiss, modelo Z1, do LAPEM/UNESC.

As propriedades ópticas dos compostos finais foram realizadas utilizando um espectrofotômetro UV-Visível da Shimadzu modelo UV- 1800 com duplo feixe, utilizando como porta amostra cubetas de quartzo com caminho óptico de 10 mm.

### 4.2 REAGENTES E VIDRARIAS

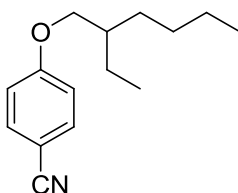
Os reagentes empregados nas sínteses dos compostos intermediários e finais foram obtidos de fontes comerciais da Sigma-Aldrich Chemical Company e Vetec – Química Fina Ltda, e usados sem purificações prévias. Solventes orgânicos foram obtidos de grau analítico e comercial, alguns deles foram purificados por destilação de acordo com métodos tradicionais. O acompanhamento das sínteses realizadas foi feito por cromatografia em camada delgada em placas de alumínio da Merck GF 254, 0,2 mm de sílica-gel.

A purificação dos compostos finais foi realizada por meio de cromatografia em coluna utilizando sílica gel de grau técnico, tamanho de poro de 60 Å, 70 – 230 mesh, 63 – 200 µm da Sigma-Aldrich Chemical Company.

## 4.3 SÍNTESE DOS COMPOSTOS

### 4.3.1 Rota sintética

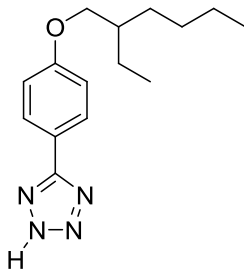
#### 4-(2-etilhexiloxi) benzonitrila (1)



Em um balão de 500 mL de duas bocas foram adicionados 4-cianofenol (41,9mmol),  $K_2CO_3$  (83,8mmol), 46,1mmol de Brometo-2-etil hexano e quantidade catalítica de KI em 70 mL de butanona. A mistura foi mantida em refluxo sob uma forte agitação por 20 h. O  $K_2CO_3$  foi filtrado e o solvente evaporado à pressão reduzida. O produto obtido foi submetido à extração com acetato de etila / água e secando a fase orgânica com sulfato de sódio ( $Na_2SO_4$ ), após foi filtrado e o solvente evaporado. O produto resultante foi recristalizado a quente com etanol.

Fornecendo 6,014g, obtendo um rendimento de 67,93%. IV (KBr)  $\nu_{max} / cm^{-1}$ : 2968, 2937, 2867, 2220, 1609, 1512, 1262, 1168, 830. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm): 7,58 (d, 2H,  $J = 8,80$  Hz), 6,95 (d, 2H,  $J = 8,80$  Hz), 3,89 (t, 2H,  $J = 5,87$  Hz), 1,74 (m, 2H), 1,44-1,33 (m, 9H), 0,89 (t, 6H,  $J = 7,63$  Hz). RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 162,66; 133,92; 119,36; 115,19; 103,53; 70,82; 39,19; 31,88 ; 30,41; 29,03; 28,81; 23,76; 14,07.

### 5-(4-(2-etilhexiloxi)fenil)-2H-tetrazol (2)

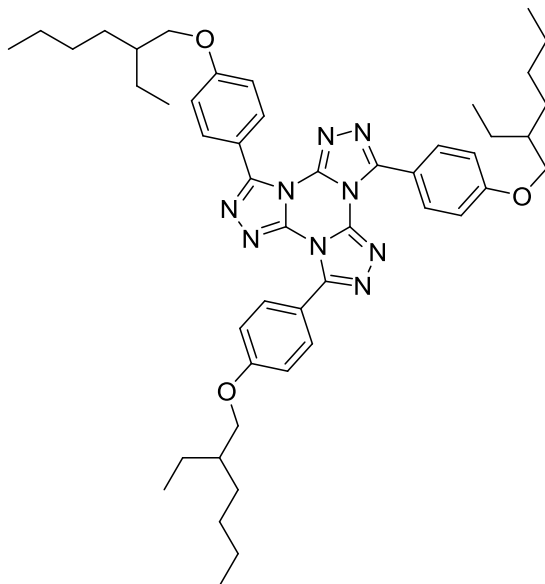


Em um balão de 500 ml com duas bocas, acoplado de um condensador, foi adicionado uma mistura de 13,8 mmol de 4(2-etilpentiloxi)-benzonitrila, 41,4 mmol de azida de sódio e 41,4 mmol de cloreto de amônio em 50 ml de DMF mantendo sob agitação magnética a 130 °C por 48 h. A mistura reacional foi então resfriada à temperatura ambiente, vertida em gelo / água (100 mL) e acidificada com HCl 6N. O precipitado formado foi isolado por filtração, lavado diversas vezes com água e recristalizado em EtOH / H<sub>2</sub>O. Obteve-se 1,9g de produto, alcançando um rendimento de 50,26%. p.f.: 176,0 – 177 °C. IV (KBr)  $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ : 2922, 2859, 2770, 2628, 1853, 1611, 1500, 1265, 1182, 1017, 836, 747. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 8,04 (d, 2H, *J* = 8,82 Hz), 7,26 (d, 2H, *J* = 8,80 Hz), 3,91 (t, 2H, *J* = 5,87Hz), 1,30-1,55 (m, 8H), 0,93 (t, 3H, *J* = 7,63 Hz). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, Acetona-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 162,94; 134,20; 119,66; 115,49; 103,82; 77,37; 71,12; 39,48; 24,05; 14,36.

### Núcleo tris-[1,2,4]-triazolo- [1,3,5]-triazina (3)

Em um balão de 250 ml de 3 bocas equipado com condensador e sob atmosfera inerte de Ar, uma mistura de 3,8mmol de 5-(4-(2-Etilhexiloxi)fenil)-2H-tetrazol, 1,26 mmol de cloreto cianúrico, e 15,2 mmol de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro em 70 ml de butanona, foi mantido sob agitação vigorosa e temperatura de refluxo durante 24 h. A mistura reacional ainda quente foi filtrada em funil de buchner lavando-se com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Os solventes foram removidos em rota-

evaporador fornecendo o produto bruto, o qual foi purificado através de coluna cromatográfica (sílica gel, eluente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).



Rend: 25%. p.f.: 122,0 – 140,0 °C. IV (KBr)  $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ : 3082, 2963, 2929, 2867, 1609, 1482, 1252, 1176, 835. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,09 (d, 6H,  $J = 8,80$  Hz, Ar), 7,08 (d, 6H,  $J = 8,80$  Hz, Ar), 3,93 (t, 6H,  $J = 5,28$  Hz), 1,76 (quint, 3H), 1,54-1,32 (m, 24H,  $-\text{CH}_2-$ ), 0,95 (t, 18H,  $J = 7,63$  Hz,  $-\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 162,23; 150,86; 140,45; 131,79; 115,64; 114,49; 77,46; 70,62; 39,28; 30,48; 29,06; 23,83; 23,05; 14,11.

#### 4.4 PREPARAÇÃO DAS EMULSÕES FOTOPROTETORAS

Em um béquer de vidro foi adicionada a fase aquosa da emulsão, composta pelos componentes da fase A, descritos na Tabela 4 e foram aquecidos até formar uma mistura homogênea. Na sequência aqueceu-se a fase B e verteu-se a fase A sobre a fase B sob agitação até completa homogeneização. Após resfriou-se e adicionaram-se os componentes da fase C quando a emulsão estava a temperatura inferior a 40°C.

Foram manipuladas duas formulações, denominadas Formulação 1 e Formulação 2, onde a Formulação 1 contém o composto comercial e a Formulação 2 o composto sintetizado, em mesmo percentual, apenas para fins comparativos.

**Tabela 4 - Formulação dos protetores solar**

<b>COMPONENTE</b>	<b>FORMULAÇÃO</b>		<b>FASE</b>
	<b>1</b>	<b>2</b>	
<b>Água</b>	qs	qs	A
<b>Cutina PES</b>	4	4	B
<b>Uvinul T 150</b>	1,25	-	B
<b>Composto sintetizado</b>	-	1,25	B
<b>Conservante</b>	0,5	0,5	C
<b>Uvinul A Plus</b>	5	5	B
<b>Tinosorb M</b>	2	2	C
<b>Cosmédia SP</b>	0,6	0,6	B
<b>BHT</b>	0,05	0,05	B
<b>Crodamol GTCC</b>	5	5	B
<b>Eumulgin SG</b>	0,2	0,2	A
<b>Cetiol AB</b>	4	4	B
<b>Uvinul MC80</b>	5	5	B
<b>Dry Flo Pure</b>	1	1	B

Fonte: (O Autor, 2016).

#### 4.4.1 Teste Estabilidade Acelerada

Determinadas quantidades dos protetores solares foram submetidas à estabilidade onde foram acondicionadas em frascos fechados e submetidas às seguintes condições críticas de armazenagem:

- ✓ Geladeira –  $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$
- ✓ Estufa –  $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$
- ✓ Luz solar
- ✓ Ambiente escuro –  $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$

As formulações foram submetidas às condições acima citadas por um período de 90 dias e as análises foram feitas nos 1º, 7º, 15º, 30º, 60 e 90º dias. O primeiro dia de análise corresponde à 24 horas após o preparo das emulsões. As análises empregadas no teste de estabilidade acelerada são controle do pH e das propriedades organolépticas da emulsão.

##### 4.4.1.1 Determinação do valor do pH

Em um tubo de ensaio foram adicionados 1,0g de emulsão e 9,0g de água destilada. A amostra foi homogeneizada e o valor do pH medido com pHmetro.

##### 4.4.1.2 Análise das propriedades organolépticas

Foram observados e identificados visualmente possíveis sinais de instabilidade decorrentes de processos tais como cremeação, floculação, coalescência e separação de fase, alterações na cor e no odor do produto.

#### 4.5 DETERMINAÇÃO DE FPS DA EMULSÃO

Para a determinação do FPS de cada formulação dos protetores solares contendo o composto sintetizado e o composto comercial foi utilizado o método *in vitro* criado por Mansur descrito no item 2,2,3,2

Uma solução de concentração  $1 \times 10^{-5}\text{M}$  em etanol foi feita com os protetores solares para determinação da absorção da radiação

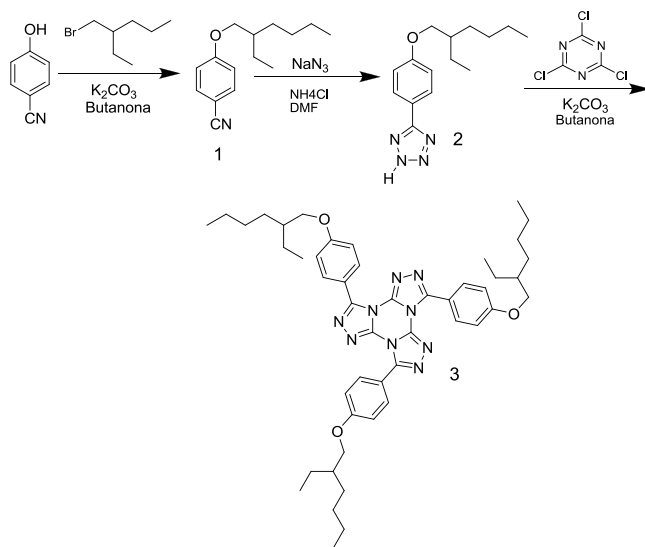
em diferentes comprimentos de onda de 290 a 320nm, para aplicação na equação 01 e determinação do Fator de Proteção solar das formulações.

## **5. RESULTADOS E DISCUSSÕES**

## 5.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO

O Esquema 01 representa a rota sintética para a obtenção do composto final um contendo o Tris-Triazol-Triazina (TTT) como unidade central. Esta foi planejada visando utilizar um menor número de etapas possível.

**Esquema 1** - Rota sintética para a obtenção do 3,7,11-tris(4-(2-etilhexiloxi)fenil)tris[1,2,4]triazol[1,3,5]triazina



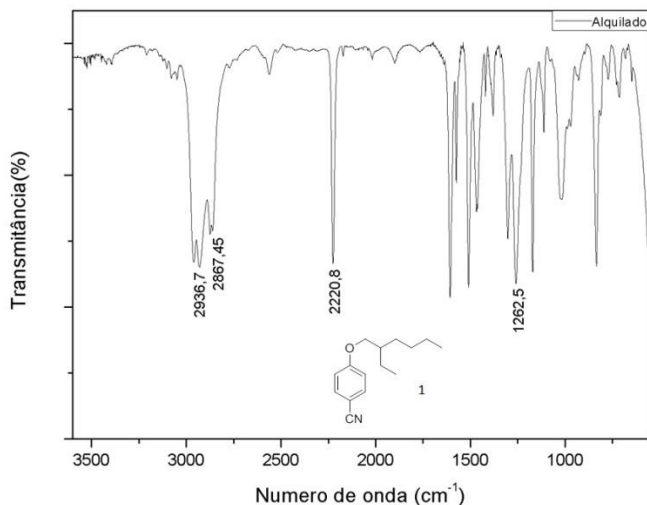
Fonte: (O Autor, 2016).

De acordo com o apresentado no Esquema 01, a síntese se inicia através da alquilação do 4-cianofenol com brometo de 2-etilhexano, na presença da base carbonato de potássio ( $K_2CO_3$ ).

Através da análise do espectro de infravermelho do composto alquilado, como pode ser observado na Figura 17, nota-se a presença de vibrações das bandas de absorção características do estiramento C – H alifático perto de  $2936,7$  e  $2867,45\text{ cm}^{-1}$ , enquanto a banda da deformação axial da ligação  $C \equiv N$  do grupo nitrila característica nestes compostos aparece em  $2220,8\text{ cm}^{-1}$ . As bandas de absorção

características dos estiramentos C – O – C aparecem em  $1262,5\text{ cm}^{-1}$  características nos grupos éteres. Observa-se também e principalmente o desaparecimento do estiramento das bandas O – H, em torno de  $3290,5\text{ cm}^{-1}$  do 4-cianofenol, reagente de partida utilizado.

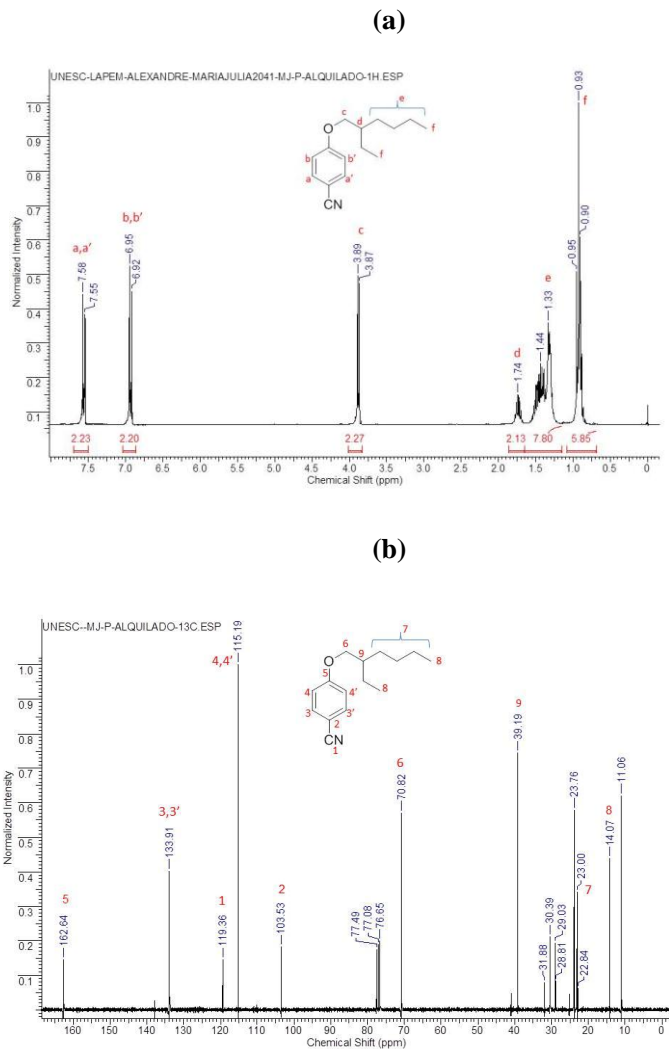
**Figura 17** - Espectro de infravermelho do composto 1



Fonte: (O Autor, 2016).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  (Figura 18a) do composto alquilado, pode-se observar um conjunto de dois dubletos de  $J = 8,80\text{ Hz}$  centrados em 7,58 e 6,95 ppm com área relativa a quatro hidrogênios (a,a' e b,b') presentes no anel aromático, um dublete em torno de 3,9 ppm com  $J = 5,87\text{ Hz}$  referente aos dois hidrogênios (c) vizinhos do átomo de oxigênio, na parte alquílica da molécula. A região de 1,8 a 0,8 ppm apresenta um conjunto de picos referentes a um total de 15 hidrogênios, que correspondem também à parte alquílica do composto. Por outro lado, no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$ , pode-se observar a presença de 5 diferentes carbonos aromáticos (Figura 18b), sendo o carbono da nitrila situado em 119 ppm. Os sinais na região do campo alto são característicos da cadeia alquílica presente no composto 1.

**Figura 18** - Espectros de ressonância magnética nuclear: (a) RMN 1H (300 MHz) em CDCl<sub>3</sub> e (b) RMN 13C (100 MHz) em CDCl<sub>3</sub> do intermediário 4-(2-etilhexiloxi)benzonitrila

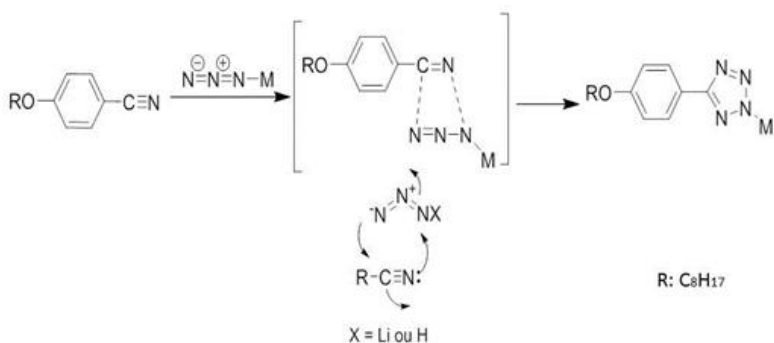


Fonte: (O Autor, 2016).

## 5.2 FORMAÇÃO DO HETEROCICLO TETRAZOL

Em geral, o método mais direto e versátil para a síntese de 5-substituídos 1H-tetrazóis é a cicloadição entre nitrilas e azidas (Esquema 2). Na maioria dos casos, a azida de sódio é utilizada como fonte de azida inorgânica em combinação com um halogeneto de amônio como aditivo, utilizando solventes apróticos dipolares. Em alguns casos, ácidos de Lewis ou quantidades estequiométricas de sais de Zn (II), foram reportados como aditivos na formação destes heterociclos (SREEDHAR, KUMAR ET AL. 2011).

**Esquema 2** - Mecanismo geral da síntese de derivados tetrazóis



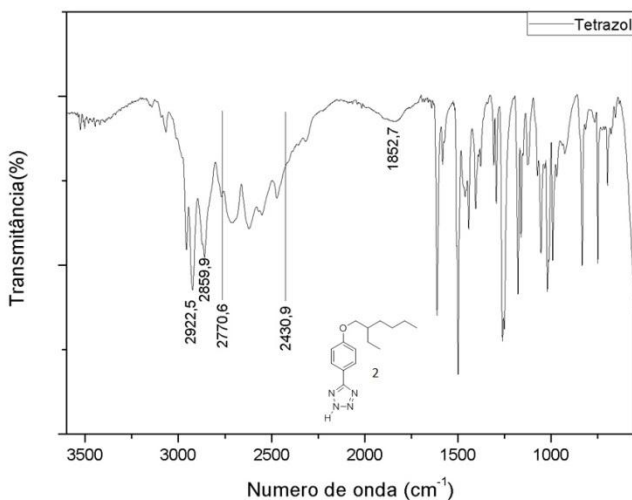
Fonte: HIMO, 2002.

A síntese de compostos contendo tetrazóis foi relatada pela primeira vez por Hantzsch e Vagt em 1901, desde então, apareceram muitos relatos na literatura para produzir estes heterociclos. Jin e colaboradores tiveram interesse no desenvolvimento de métodos eficientes e amigáveis para o ambiente na síntese dos heterociclos nitrogenados, tais como tetrazóis e 1,2,3-triazóis, por meio da cicloadição entre os nitrilos correspondentes e trimetilsililazida em MeOH/DMF. Embora, na maioria dos casos, a azida de sódio foi

utilizada com um melhor rendimento (JIN, KITAHARA ET AL. 2008; COCA AND TUREK 2014).

A estrutura química do tetrazol **2** foi confirmada pela presença de uma banda larga na região de 2430,9 – 2770,6  $\text{cm}^{-1}$  no espectro de infravermelho (Figura 19), a qual é referente ao estiramento do anel tetrazólico, e ainda devido ao desaparecimento da banda em 2220,8  $\text{cm}^{-1}$  referente ao grupo nitrila do respectivo reagente de partida. A presença da banda em 1852,7  $\text{cm}^{-1}$  é característica de compostos *p*-substituídos

**Figura 19** - Espectro de FTIR do intermediário 5-(4-(2-etilhexiloxi)fenil)-2H-tetrazol



Fonte: O Autor, 2016.

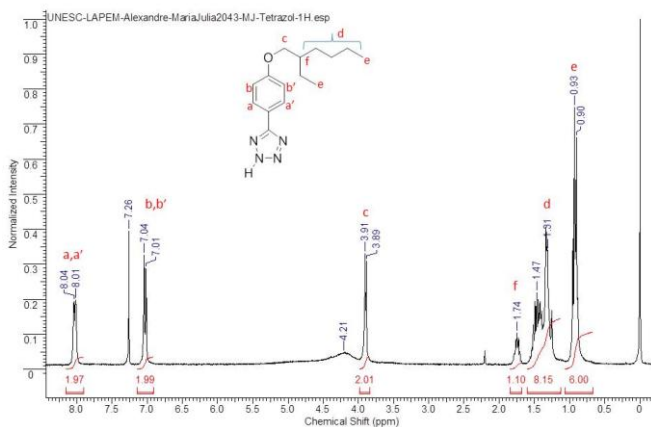
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz) em acetona- $d_6$  do intermediário **2** apresentado na Figura 20a, mostra um conjunto de dois dubletos de  $J = 8,80\text{Hz}$ , os quais encontram-se centrados em 8,04 e 7,04 ppm com área relativa de quatro hidrogênios referentes ao sistema aromático (a,a' e b,b'). O dubleto encontrado em torno de 3,91 ppm (c) refere-se aos dois hidrogênios próximos do átomo de oxigênio. Na região de 2,10 – 0,8 ppm está presente um conjunto de

picos relativos aos hidrogênios restantes da parte alquílica do composto.

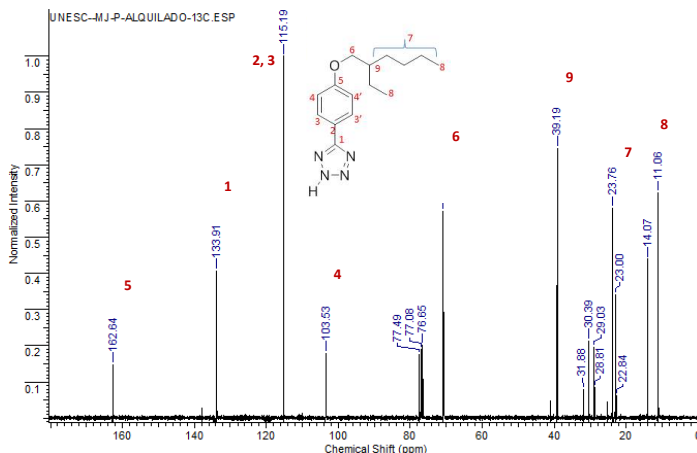
No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em acetona- $d_6$ , 5 diferentes carbonos aromáticos foram encontrados (Figura 20b) e pode-se notar o desaparecimento do carbono da nitrila situado em 119 ppm. Os sinais na região do campo alto são característicos da cadeia alquílica presente no intermediário 2.

**Figura 20** - Espectros de ressonância magnética nuclear: (a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  e (b) RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do intermediário 5-(4-(2-etilhexiloxi)fenil)-2H-tetrazol.

(a)



(b)



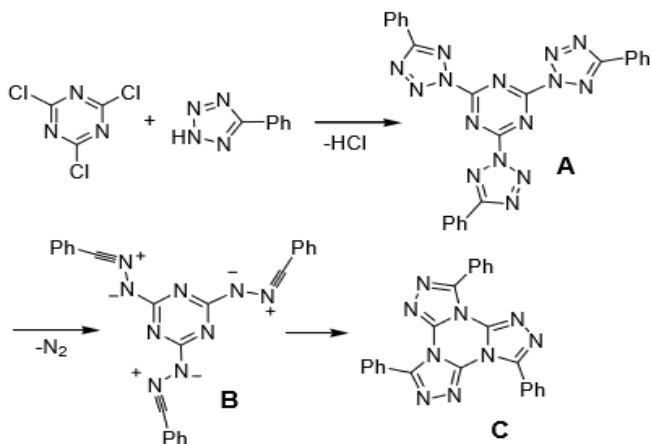
Fonte: O Autor, 2016.

Os heterociclos contendo o anel tetrazólico representam uma importante classe de materiais sendo utilizados como precursores para uma variedade de compostos contendo nitrogênio, aplicados como intermediários de importantes sínteses de triazóis e oxadiazóis (PAGACZ-KOSTRZEWA, MUCHA ET AL. 2013).

### 5.3 FORMAÇÃO DO HETEROCICLO TRIS-[1,2,4]-TRIAZOLO-[1,3,5]-TRIAZINA

O mecanismo para a formação deste heterociclo foi proposto por Tartakovsky (Esquema 3), e envolve o ataque dos respectivos tetrazóis sobre o cloreto cianúrico, ocorrendo assim eliminação de HCl e fornecendo a espécie **A**. Em etapa posterior, a espécie **A** sofre termólise do anel, seguida pela eliminação de nitrogênio (N<sub>2</sub>), gerando assim uma iminonitrila **B**, a qual cicliza para gerar o heterociclo TTT - C (HUISGEN 1961; TARTAKOVSKY, FRUMKIN ET AL. 2005).

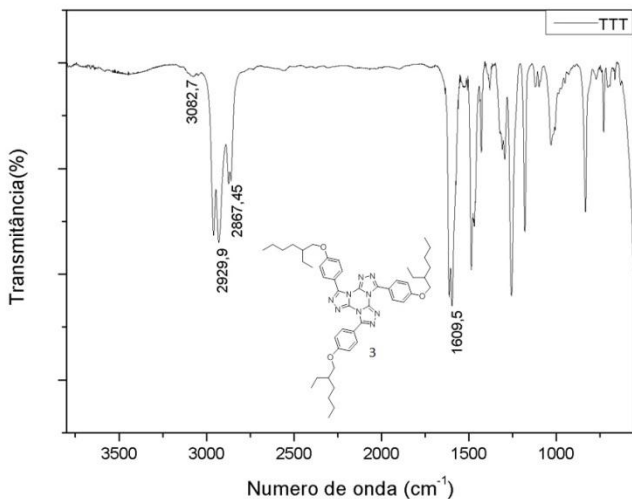
**Esquema 3** - Mecanismo geral da síntese de compostos contendo heterociclo [1,3,5]-triazina



Fonte: TARTAKOVSKY, 2005.

Este composto apresenta a vibração das bandas de absorção características do estiramento C – H aromático perto de  $3082,7\text{cm}^{-1}$ , e as bandas da deformação axial da ligação C – H alifática em  $2929,9$  e  $2867,45\text{cm}^{-1}$ , enquanto que a banda característica do anel tetrazólico dos respectivos reagentes de partida na região de  $2430 - 2770\text{cm}^{-1}$  desaparece, sugerindo o correto acoplamento do anel com o centro triazina. A banda intensa em  $1609,5\text{cm}^{-1}$  representa as ligações C = C em aromáticos (Figura 21).

**Figura 21** - Espectros de infravermelho do composto final



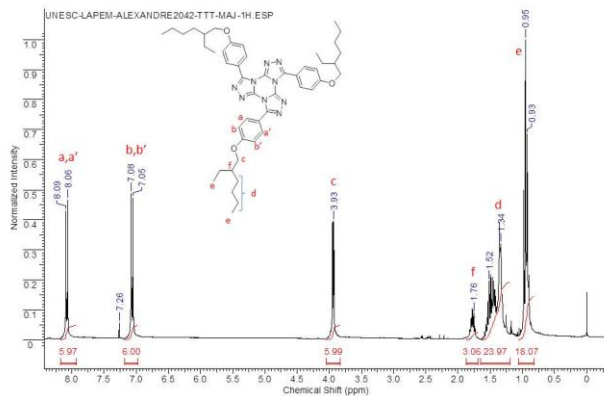
Fonte: O Autor, 2016.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para este composto foram obtidos em  $\text{CDCl}_3$ . O RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 22a) mostrou dois dubletos de  $J = 8,80\text{Hz}$  centrados em 8,09 e 7,05 ppm com área relativa a seis hidrogênios (a,a' e b,b'), presentes nos anéis fenílicos ligados ao centro TTT. Os sinais restantes, são referentes as cadeias alquílicas presentes no composto.

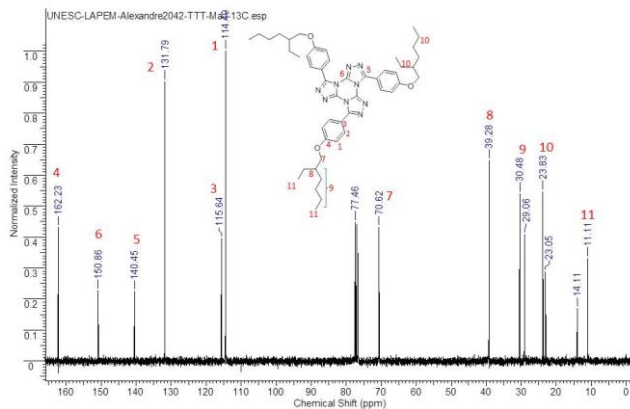
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 22b) seis diferentes carbonos aromáticos foram encontrados, destacando-se os sinais em 150,86 e 140,45 ppm referentes ao sistema TTT.

**Figura 22** - Espectros de ressonância magnética nuclear de: (a) RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  e (b) RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) em  $\text{CDCl}_3$  do composto final Tris-(4-deciloxifen-1-il)-[1,2,4]triazol[1,3,5]triazina

(a)



(b)

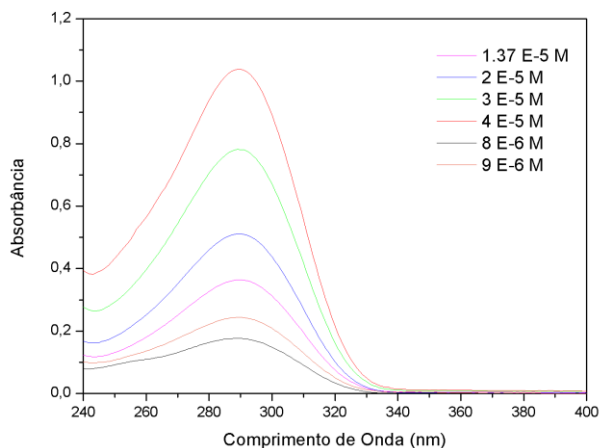


Fonte: (O Autor, 2016).

## 5.4 PROPRIEDADES ÓPTICAS DOS COMPOSTOS DERIVADOS DO HETEROCICLO TRIS-[1,2,4]-TRIAZOLO-[1,3,5]-TRIAZINA.

O estudo das propriedades ópticas do composto **3** derivado do heterociclo TTT e a determinação do coeficiente de absorvidade molar, foram realizados por análises de espectroscopia de absorção molecular em soluções diluídas de diclorometano ( $10^{-5}$  a  $10^{-6}$  M) como apresentado nos espectros de absorção UV-Vis na Figura 23.

**Figura 23** - Espectros de UV do composto final em diferentes soluções diluídas de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $10^{-5}$  a  $10^{-6}$  M)



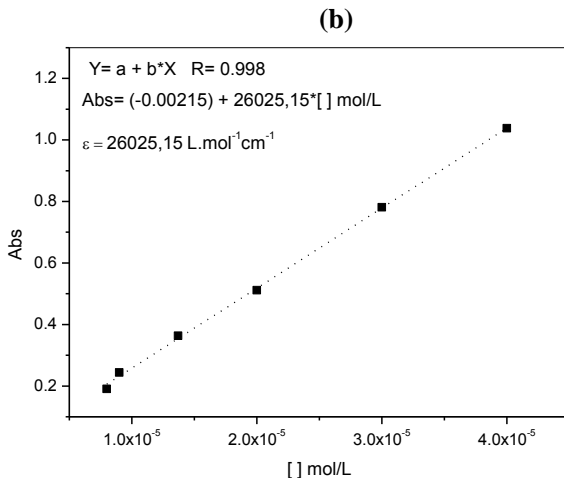
Fonte: (O Autor,2016).

Os dados de absorção para o produto final obtido foram plotados de acordo com suas concentrações correspondentes e são apresentados na Figura 24a. O coeficiente de absorvidade molar ( $\epsilon$ ) foi determinado por meio de uma linearização dos dados obtidos (Figura 24b).

**Figura 24** - Método utilizado para determinar o coeficiente de absorvidade ( $\epsilon$ ); (a) tabela de dados obtidos a partir dos espectros de absorção do UV-vis. (b) Gráfico e equação da reta obtidos para o composto.

**(a)**

Concentração	Absorbância
$9 \times 10^{-6}$ M	0,24384
$8 \times 10^{-6}$ M	0,17664
$1.37 \times 10^{-5}$ M	0,36363
$2 \times 10^{-5}$ M	0,51163
$3 \times 10^{-5}$ M	0,78093
$4 \times 10^{-5}$ M	1,03781



Fonte: (O Autor, 2016).

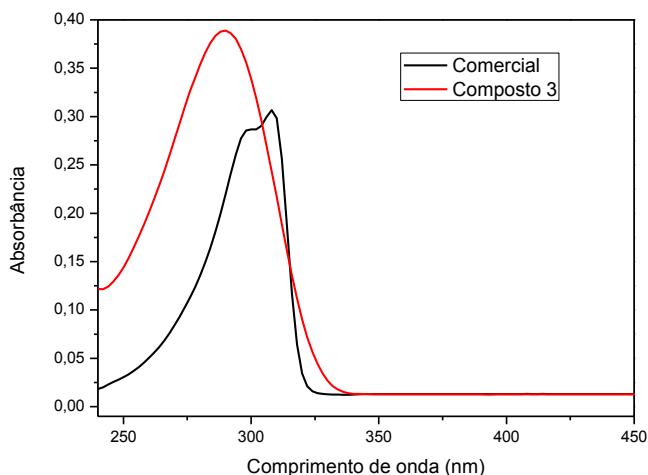
O composto final mostrou bandas com absorções máximas ( $\lambda_{\text{abs.max.}}$ ) em aproximadamente 290 nm e elevado coeficiente de

absortividade molar,  $26025,15 \text{ Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , atribuídas às transições eletrônicas do tipo  $\pi-\pi^*$  em toda a parte aromática das moléculas.

A mesma metodologia foi empregada para determinar a absortividade molar do composto comercial, sendo obtido um coeficiente de absortividade molar igual a  $20466.6 \text{ L.mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$ , referente às transições eletrônicas do tipo  $\pi-\pi^*$ . Observa-se um valor um pouco menor de absortividade molar, devido a uma menor planaridade do composto comercial em comparação ao composto sintetizado. Esse fator leva a uma diminuição na conjugação eletrônica, necessitando de maior energia para promoção do elétron do estado fundamental para o estado excitado.

A figura 25, apresenta o gráfico de absorbância vs concentração molar do produto comercial e do produto sintetizado, para demonstrar a maior absorção do composto sintetizado, decorrente de uma maior simetria e planaridade do mesmo.

**Figura 25** - Comparativo do espectro de absorção UV. [ $1,5 \times 10^{-5} \text{M}$ ]



Fonte: (O Autor, 2016).

## 5.5 PROPRIEDADES TÉRMICAS DOS COMPOSTOS FINAIS TTT'S.

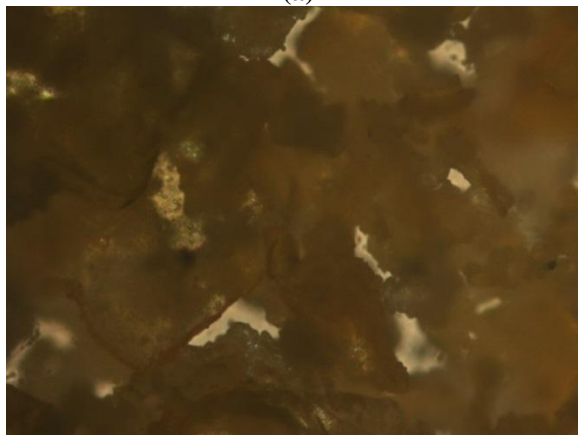
As propriedades térmicas do composto final contendo o heterociclo TTT foram avaliadas a partir de estudos por Microscopia óptica de luz polarizada (MOLP) e DSC e os resultados obtidos são discutidos a seguir.

Na figura 26 observa-se as imagens obtidas através de MOLP do composto final **3**. Como já apresentado anteriormente na parte de técnicas de caracterização, o MOLP auxilia na identificação do arranjo molecular durante o aquecimento das amostras. Pode-se observar a birrefringência característica dos sólidos ou o bloqueio total da passagem de luz no caso de materiais isotrópicos ou líquidos.

Na figura 26a, observa-se a birrefringência do material sólido à temperatura ambiente. Na Figura 26b, a passagem de luz foi bloqueada, por isso a imagem fica escura, podendo-se apenas observar a fluidez do material, devido o mesmo encontrar-se no estado líquido. A fusão do composto é observada em aproximadamente 130°C.

**Figura 26** - Imagens do MOLP do composto final

(a)



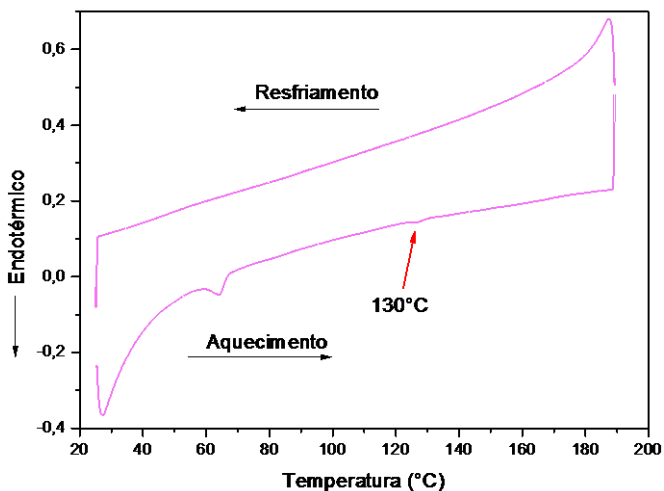
(b)



Fonte: ( O Autor, 2016).

Através da análise do espectro de DSC do composto (Figura 27), pode-se observar duas transições endotérmicas durante o aquecimento, sendo a primeira em 64 °C referente a uma transição Cr-Cr e a segunda em 130 °C a qual está relacionada com a fusão do composto. Durante o resfriamento do composto sintetizado, não foi observada nenhuma transição ou cristalização, mesmo na temperatura ambiente, mantendo-se em um estado amorfo, super resfriado, sendo esta uma característica de grande interesse para a formação de filmes.

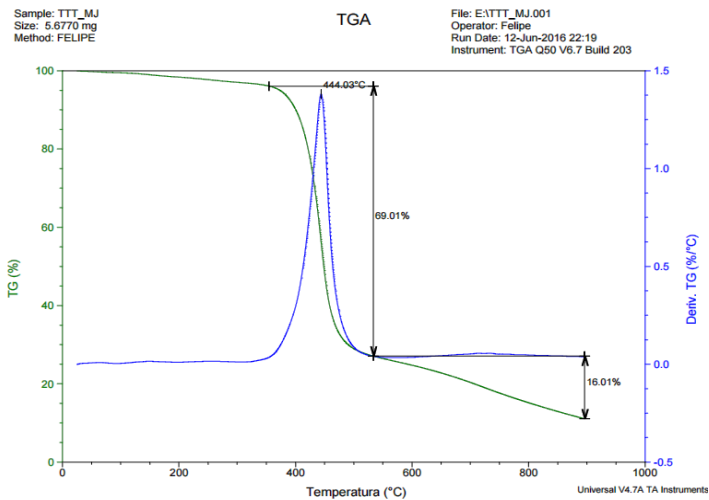
**Figura 27** - Termograma de DSC obtido para o composto final. 10 °C/min. (ciclo de aquecimento)



Fonte: O Autor, 2016.

A temperatura de degradação do composto final contendo o heterociclo TTT foi avaliada a partir do estudo por análise termogravimétrica (TG), em atmosfera inerte de N<sub>2</sub>. O termograma obtido está disposto na Figura 28.

**Figura 28** - Termograma de TG para o composto final



Fonte: ( O Autor, 2016).

O composto final apresentou elevada estabilidade térmica, como se pode verificar na Figura 28, apresentando uma perda de massa significativa entre 400 e 450 °C, mostrando que para a finalidade proposta o composto é estável termicamente.

## 5.6 AVALIAÇÃO DAS EMULSÕES DOS PROTETORES SOLARES

Após a manipulação as amostras de protetor solar, foi realizada uma análise preliminar de estabilidade dos produtos, através de uma centrífuga e posteriormente os protetores foram colocados nas condições propostas pela estabilidade acelerada a fim de verificar sua estabilidade e validade, simulando sua venda em prateleira.

Os resultados do teste de estabilidade acelerada das amostras de Protetor Solar, avaliando suas propriedades organolépticas estão descritas na Tabela 5.

**Tabela 5** - Resultados da avaliação de estabilidade acelerada dos protetores solares

Amostra		01 – c/ filtro comercial			02 – c/ filtro sintetizado		
Parâmetros:		pH	Cor	Aparência	pH	Cor	Aparência
ESTUFA	Dia 1	5,70	N	N	6,20	N	N
	Dia 7	5,66	N	N	6,17	N	N
	Dia 15	5,66	N	N	6,10	N	N
	Dia 30	5,62	N	N	6,09	N	N
	Dia 60	5,60	LM	N	6,09	N	LM
	Dia 90	5,58	LM	LM	6,08	N	LM
GELADEIRA	Dia 1	5,70	N	N	6,20	N	N
	Dia 7	5,80	N	N	6,18	N	N
	Dia 15	5,70	N	N	6,18	N	N
	Dia 30	5,65	N	N	6,10	N	N
	Dia 60	5,65	N	N	6,09	N	N
	Dia 90	5,60	N	N	6,09	N	N
LU Z SOLAR	Dia 1	5,7	N	N	6,2	N	N
	Dia 7	5,7	N	N	6,17	N	N
	Dia 15	5,65	N	N	6,15	N	N

	Dia 30	5,6	N	N	6,14	N	N
	Dia 60	5,6	N	N	6,12	N	N
	Dia 90	5,59	N	N	6,1	LM	LM
AMBIENTE ESCURO	Dia 1	5,7	N	N	6,2	N	N
	Dia 7	5,7	N	N	6,18	N	N
	Dia 15	5,68	N	N	6,11	N	N
	Dia 30	5,6	N	N	6,10	N	N
	Dia 60	5,54	N	N	6,09	N	N
	Dia 90	5,53	LM	N	6,08	N	LM

Legenda: N – nenhuma modificação; LM – levemente modificado; M – modificado

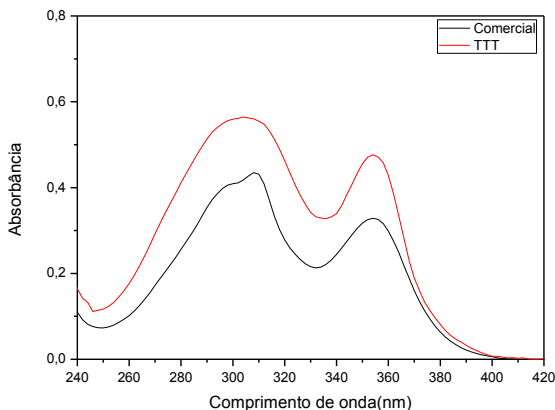
Fonte: (O Autor, 2016).

Observa-se que as formulações mantiveram suas características iniciais, porém foi possível observar uma leve modificação na aparência da emulsão após 30 dias de armazenamento sob ação do calor (estufa e luz solar) em ambas amostras. A cor levemente amarelada manteve-se inalterada ao longo dos 90 dias de análise. O pH das amostras teve um leve aumento de acidez ao longo dos dias, porém considerado insignificante para o estudo.

Após o término do estudo de estabilidade foi determinado o FPS *in vitro* dos protetores solares contendo o composto comercial e o composto sintetizado através do método descrito por Mansur.

Os protetores solares foram avaliados por espectrometria de UV-Visível (Figura 29) para verificar a diferença de absorção entre as duas formulações entre 290 e 320nm, para calcular seu fator de proteção solar através da equação de Mansur.

**Figura 29** - Curva de absorção na região UV dos protetores solares



Fonte: ( O Autor, 2016).

Analisando os espectros de UV da Figura 29, pode-se observar uma grande semelhança entre os mesmos, exceto na região de 280 a 320nm, onde nota-se um “ombro” no máximo de absorção do protetor solar contendo o composto comercial. Outra observação em relação aos espectros é uma maior absorção do protetor solar contendo o composto sintetizado em relação ao protetor solar contendo o composto comercial.

A Tabela 6, apresenta os dados de absorção dos protetores solares avaliados, obtidos através dos espectros de UV apresentados na Figura 31. Esses valores foram utilizados para calcular o FPS, através da equação de Mansur.

**Tabela 6** - Dados de absorção dos protetores solares

$\lambda$ (nm)	$EE(\lambda) \times I(\lambda)$	Abs sintetizado	Abs comercial
----------------	---------------------------------	-----------------	---------------

<b>290</b>	<b>0,0150</b>	0,5178	0,3640
<b>295</b>	<b>0,0817</b>	0,5616	0,4076
<b>300</b>	<b>0,2874</b>	0,5640	0,4191
<b>305</b>	<b>0,3278</b>	0,5731	0,4238
<b>310</b>	<b>0,1864</b>	0,5501	0,4123
<b>315</b>	<b>0,0839</b>	0,5134	0,3525
<b>320</b>	<b>0,0180</b>	0,4513	0,2835

Fonte: ( O Autor, 2016).

$$FPS = FC \cdot \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \cdot 2 \cdot I(\lambda) \cdot Abs(\lambda)$$

$$FPS(\text{ sintetizado}) = 11,15$$

$$FPS(\text{ comercial}) = 8,2$$

Os protetores solares tiveram o mesmo percentual de filtros em sua composição, sendo a única alteração a troca do composto comercial pelo composto sintetizado em uma das formulações para comparação.

O composto sintetizado mostrou um fator de proteção solar com valor acima do que foi encontrado para o fotoprotetor comercial, conforme resultado demonstrado.

Os percentuais de filtros utilizados foram escolhidos de acordo com testes em laboratório, apenas para poder fazer um comparativo entre o FPS dos filtros comercial e sintetizado. Para maiores valores de FPS deve-se aumentar a carga de filtros na formulação.

O composto apresentou também boa estabilidade em base de protetor solar, pois é compatível com veículos cosméticos, tornando-se estável durante todo o período do teste de estabilidade realizado.

Após finalizar as análises de caracterização do composto e avaliar suas propriedades como ativo fotoprotetor para aplicação em

protetores solares, verificou-se que este possui uma ótima absorção da radiação solar, cobrindo boa parte do espectro na região UVB e UVA, propriedade esta que torna o composto sintetizado um propensor ativo fotoprotetor para aplicação em protetores solares.

## **6. CONCLUSÕES**

Uma metodologia eficiente para a obtenção de materiais derivados do heterociclo TTT através da reação de tetrazóis com cloreto cianúrico sob condições de esterificação de Williamson foi

utilizada, onde através dela pode-se obter um composto baseado no heterociclo Tris-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina em elevado rendimento.

O composto final obtido foi caracterizado por técnicas espectrométricas de infravermelho e RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Suas propriedades térmicas foram avaliadas por DSC e por MOLP. As propriedades ópticas dos compostos finais obtidos foram analisadas pelos espectros de absorção UV-Vis em solução de diclorometano, apresentando boa faixa de absorção.

Os resultados obtidos nos espectros de absorção UV-Vis comprovam a eficácia desse composto agindo na proteção solar, com pico máximo de absorção em aproximadamente 290nm e cobrindo uma grande região do espectro na faixa das radiações ultravioletas. O composto manteve-se estável durante o estudo de estabilidade acelerada, não apresentando problemas de instabilidade como floculação, coalescência, cremeamento ou separação de fase.

O composto utilizado comercialmente apresentou resultados inferiores aos resultados de proteção solar registados para o composto sintetizado derivado do heterociclo TTT, devido a sua menor planaridade, necessitando de maior energia para promoção do elétron do estado fundamental para o estado excitado.

Os estudos realizados do composto sintetizado derivado do heterociclo TTT indicaram que este possui propriedades que tornam satisfatória sua aplicação como ativo fotoprotetor em protetores solares.

## **7. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Estudos de genotoxicidade e citotoxicidade deverão ser feitos para confirmar seus efeitos em contato com células e moléculas de DNA, para garantir a segurança em futuras aplicações nos protetores solares.

Avaliar as propriedades eletroquímicas do composto sintetizado.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIHPEC, Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. **Panorama do Setor – Evolução**, 2012.

ABIHPEC, Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. **Panorama do Setor Cosmético Mundial**, 2014.

ANDRADE, Fernanda Frota. **Desenvolvimento e avaliação de cristais líquidos obtidos em emulsões O/A à base de óleo de andiroba e éster fosfórico**.Ribeirão Preto, 2008.

ANTONIOU, C.; KOSMADAKI, M. G. ; STRATIGOS, A. J. ; KATSAMBAS, A. D. Sunscreens – what’s important to know. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v.22, n.9, p.1110-1118, 2008.

ANVISA, **Resolução RDC nº 211, de 14 de julho de 2005**. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/rdc211\\_adequacao.htm](http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/rdc211_adequacao.htm)>. 2005.

ANVISA, **Resolução RDC nº 30, de 01 de junho de 2012**. Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0030\\_01\\_06\\_2012.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0030_01_06_2012.pdf)>. Acesso em: 20 julho 2012.

AZZELINI, S.C. **Agentes potencializantes de fotoprotetores**. Cosmetics & Toiletries. São Paulo, v.7, p34-37, 1995.

AZZINI, R.G. **Desenvolvimento e avaliação in vitro e in vivo de emulsões contendo óleo de canola e ácidos carboxílicos**. Dissertação de mestrado – Faculdade de Ciências farmacêuticas, Universidade de São Paulo. São Paulo, 1999.

BARTH, A.L. **Fator de proteção solar versus coeficiente de carga de filtros**.(s.d)

BILLHIMER, W. L. **Avaliação de filtros solares em seres humanos: proteção contra a queimadura solar**. Cosmetics & Troiletries. São Paulo, v.1, p.41-48, 1989.

CHIA, S. Ricketts. **Basic techniques and Experiments in Infrared an FTIR Spectroscopy**,1984.

CHORILLI, M., OTTO, T., ALVES, M. I., CAVALLINI, M. E. AND LEONARDI, G. R. (2007). **Avaliação do uso de protetores solares pela população rural de Piracicaba**. Revista Brasileira de Farmácia, 88(4), pp. 167-172.

COCA, A. and E. Turek, **Synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles catalyzed by ytterbium triflate hydrate**. Tetrahedron Letters, 2014.

CRISTIANO, R.; GALLARDO, H.; BORTOLUZZI, A. J.; BECHTOLD, I. H.; CAMPOS, C. E. M.; LONGO, R. L. **"Tristriazolotriazines: a core for luminescent discotic liquid crystals"**. 2008.

CRUZ, V. M., ACOSTA-AVALOS, D. AND BARJA, P. R. **Estudo de fotoestabilidade de protetores solares por espectroscopia fotoacústica**. IX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e V Encontro Latino Americano de Pós-Graduação. Universidade do Vale do Paraíba, pp. 1505-1508.(s.d).

DAHMS, G.H. **Escolha de emolientes e emulsificantes para produtos solares**. Cosmetics & Toiletries. São Paulo, v.8, p.63-68, 1996.

DECCACHE, D. S.; **Formulação dermatocósmica contendo DMAE glicolato e filtros solares: desenvolvimento de metodologia analítica, estudo de estabilidade e ensaio de biometria cutânea**. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2006.

DEMUS, D., D. DEMUS, et al. **Chemical Structure and Mesogenic Properties**. Handbook of Liquid Crystals Set, Wiley-VCH Verlag GmbH: 133-187, 2008.

DIFFEY, B.L. **Indices of protection from in vitro assay of sunscreens**. (s.d).

EPSTEIN, J.H. **Biological Effect of Sunlight**. In: LOWE, N.J.; SHAATH, M.A.; PATHAK, M.A. Sunscreens development, evaluation, and regulatory aspects. New York : Marcel Dekker, 1990.

EPSTEIN, J.H. **Biological Effects of Sunscreens**. In: LOWE, N.J.; SHAATH, M.A.; PATHAK, M.A. Sunscreens development, evaluation, and regulatory aspects. New York : Marcel Dekker, p. 589 – 600, 1997.

FIFIELD, F. W. and D. Kealey. **Principles and practice of analytical chemistry**. Oxford, Blackwell Science, 2000.

FINNEGAN, W.G., R.A. **Lofquist, An Improved Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles**. Journal of the American Chemical Society, p. 3908-3911, 1958.

FLOR et al. **Protetores solares**. Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2006.

FORESTIER, S. **Rationale for sunscreen development**. J Am Acad Dermatol, v. 58, n. 5, p.133-138, 2008.

GARCIA, R.; FURTADO, J. **Estudo da competitividade de cadeias integradas no brasil: impactos das zonas de livre comércio**. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2012.

GILMAM, A. G.; Rall, T.W.; Nies, A. S.; Taylor, P.; Goodman & Gilman - **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1991.

GLANG, S.; RIETH, T.; BORCHMANN, D.; FORTUNATI, I.; SIGNORINI, R.; DETERT, H. **Arylethynyl-Substituted Triazolotriazines: Synthesis, Optical Properties, and Thermotropic Behavior**. European Journal of Organic Chemistry, 2014(15), 3116-3126, 2014.

HEEMAN, et al. **Guia da profissão farmacêutica indústria de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes**. Comissão da IndústriaCosmética, 2010.

HERZOG, B.;HUEGLIN,D.;OSTERWALDER,U. **New sunscreens actives. Sunscreens: regulations and commercial development.** 3 ed. New York, 2005.

HIRATUKA, et al. **Relatório de acompanhamento setorial cosméticos.** vol 1. Campinas, 2008.

HIRD, M. "**Textures of Liquid Crystals. Von Ingo Dierking.**" Angewandte Chemie, 2003.

HUDSON, J.; **The history of chemistry, Anglia Polytechnic: Cambridge,** 1992.

IDSON, B. Stability testing of emulsions.I.Drugs and Cosmetics Industry. v. 151. p. 27, 1993.

HUISGEN, R. S., H. J.; SEIDEL, M. "**Weitere Reaktionen der Tetrazole mit elektrophilen Agenzien.**" Chem. Ber. v. 94, 1961.

JAIN, S. K.; JAIN, N. K. **Multiparticulate carriers for sun-screening agents.** Int. J. Cosmetic Sci., v.32, p.89-98, 2010.

JIN, T., F. KITAHARA, et al. "**Copper-catalyzed synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles via the [3+2] cycloaddition of nitriles and trimethylsilyl azide.**" Tetrahedron Letters, 2008.

KHOURY, E. NAKAZAWA, T. A.; SILVA, A. M. Q. R. **Fotoprotetores de alta eficiência.** Cosmet Toil. ( Ed. Portugues). v.7, n.4. 1995.

KHURY, E.; NAKAZAWA, T.A.; SILVA, A.M.Q.R. **Fotoprotetores de alta eficiência.** Cosmetics & Toiletries. São Paulo, v.7, p.41-46, 1995.

KIMBROUCH, D. R. **The Photochemistry of Sunscreens.** Journal of Chemical Education. v.74, 1997.

KOLDOBSKII, G. I.; Ostrovskii, V. A. **Russ. Chem. Rev.** pág 463, 1994.

KULLAVANIJAYA, P. LIM, H. Photoprotection. **Journal of American Academy of Dermatology**. v. 52, n. 6, p. 937-958, 2005.

KUMAR, S. "**Self-organization of disc-like molecules: chemical aspects.**" *Chemical Society Reviews*, 2006.

LATHA,M. S.; MARTINS, J.; SHOBHA,V.;SHAM SHINDE,R.; BANGERA,S.;KRISHNANKUTTY,B.;BELLARY,S.;VARUGHESE ,S.;RAO,P.;NAVEEN KUMAR, B. R. **Sunscreening agents: a review.** *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, v.6, n.1, 2013.

LEITE, D., PRADO, R.J. **Espectroscopia no Infravermelho.** Instituto de Física, Universidade Federal do Mato Grosso – Brasil, 2012.

MENEGATTI, R.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J. **A Importância da Síntese de Fármacos.** *Química Nova*, 2001.

MANSUR J.S.; BREDER, M.N.R.; MANSUR, M.C.A., *et al.* **Determinação do fator de proteção solar por espectrofotometria.** *An. Bras. Dermatol.*, v.61, n.4, p. 121-124, 1986

MONTEIRO, M.S.S.B.;OZZETTI,R.A.;VERGNANINI,A.L.; de BRITO-GITIRANA,L.;VOLPATO,N.M.; de FREITAS, Z.M.F.;RICCI-JUNIOR,E.; dos SANTOS, E.P. **Evaluation of octyl p-methoxycinnamate included in liposomes and cyclodextrins in anti-solar preparations: preparations, characterizations and in vitro penetration studies.** *International Journal of Nanomedicine*, v.7, 2012.

NEVES, K. **Espectro Solar, Sol e origem da radiação eletromagnética.** Tecnopress – Edição Temática: Proteção Solar, nº7, Ano 3, p.10-13. Março, 2008.

NICHOLS, J.A. ; KATIYAR,S.K. **Skin photoprotection by natural polyphenols: Anti-inflammatory, anti-oxidant and DNA repair mechanisms.** *Archives of Dermatological Research*, v. 302, n. 2, 2010.

NOHYNEK, G.; SCHAEFER, H. **Benefit and risk of organic ultraviolet filters.** Regul. Toxicol. Pharmacol., v.33, p.1-15, 2001.

OSTROVSKII, V. A.; Koldobskii, G. I.; Trifonov, R. E., **In Comprehensive Heterocyclic Chemistry III;** Katritzky, A.R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K. Elsevier, vol 6, 2008.

OTTO, A.; PLESSIS, J. D.; WIECHERS, J. W. **Formulation effects of topical emulsions on transdermal and dermal delivery.** . Int J Cosmet Sci, v.31, p. 1–19, 2009.

PAGACZ-KOSTRZEWA, M., M. MUCHA, et al. **Conformational properties and photochemistry of new allyl tetrazoles: Matrix isolation FTIR and computational approach.** Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry 251, 2013.

PALM, D. M.; O'DONOGHUE, N.M. **Update on photoprotection.** Dermatol Ther, v. 20, p. 360-376, 2007.

PETRAZZUOLI, M. Advances in sunscreens. **Current Problems in Dermatology.** v.12, n. 6, p. 287-290, 2000.

PRISTA. Tecnologia farmacêutica.(s.d).

PROENÇA, K. S., OLIVEIRA, R. V., GONÇALVES, M. M., CHAUD, M. V. AND VILLA, M. M. **Avaliação da estabilidade de emulsões O/A com fotoprotetores,** Revista Brasileira de Farmácia, pp.132-136, 2009.

PURIM, K. S. AND LEITE, N. **Fotoproteção e Exercício Físico.** Revista Brasileira de Medicina e Esporte, 16(3), pp. 224-229, 2010.

RAMALHO, V. C.; JORGE, N. **Antioxidantes usados em óleos, gorduras e alimentos gordurosos.** Química Nova, 2006.

RANGEL, V. L. B. I.; CORRÊA, M, A. **Fotoproteção.** Cosmetics e Toiletries, v.14, p. 88-95, 2002.

REETH, I.V. **Beyond skin feel: innovative methods for developing complex sensory profiles with silicones.** J Cosmet Dermatol, v. 5, p.61-67, 2005.

REIS, M. I. P.; Romeiro, G. A.; Damasceno, R. N.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F. **Síntese e Aplicações de 1,3,5-Triazinanas.** Rev. Virtual Quim., 2013.

RODRIGUES, P.C.; SALKKA, B.A. **Seleção de emolientes.** Cosmetics & Toiletries. São Paulo, v.13, p64-69, 2001.

ROSA, M. B., OLIVEIRA, T. G., CARVALHO, C. A., SILVA, F. D., CARVALHO, L. M., NASCIMENTO, P. C. AND PERES, R. L. **Estudo espectrofotométrico da atividade fotoprotetora de extratos aquosos de Achillea Millefolium, Brassica oleracea var. Capitata, Cyperus rotundus, Plectranthus barbatus, Porophyllum e sonchus oleraceus.** Revista Eletrônica de Farmácia, 5(1), pp. 101-110, 2008.

ROTH, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis, Chichester: Ellis Harwood, 1988; Tavares, W.; **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos,** Atheneu: Belo Horizonte, 1996.

SCHUELLER, R. **Iniciação à química cosmética.** vol 2. São Paulo, 2002.

SCHUELLER, R.; ROMANOWSKI, P. **The ABCs of SPFs: na introduction to sun protection products.** Cosmetics & Toiletries, Oak Park, v.114, p49-57, 1999.

SEBRAE, Serviço Brasileiro de Apoio às micro e pequenas empresa. **O que são cosméticos?**

SHAATH, N. A.; **The encyclopedia of ultraviolet filters,** APC: New York, 2007.

SHAATH, N.A. **Evolution of Modern Sunscreen Chemicals.** In: LOWE, N.J.; SHAATH, M.A.; PATHAK, M.A. Sunscreens development, evaluation, and regulatory aspects. New York : Marcel Dekker, 1997.

SILVERSTEIN, R. M., G. C. BASSLER, ET AL. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**, Wiley, 1991

SKOOG, D.A, LEARY, J.J. **Principles of Instrumental Analysis**, 4 ed, Bookman, 1992.

SOTOMAYOR, M.D.P.T.; DIAS, I. L. T.; LANZA, M. R. V.; MOREIRA, A. B.; KUBOTA, L. T. **Aplicação e avanços de espectroscopia de luminescência em análises farmacêuticas**. Química Nova, v.31, 2008.

SREEDHAR, B., A. S. KUMAR, et al. **CuFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles: a magnetically recoverable and reusable catalyst for the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles**. 2011.

TADROS, et al. **Emulsões: correlação da estabilidade física de longo prazo com medições reológicas de curto prazo**. Cosmetics and Toiletries.v.19, 2007.

TARTAKOVSKY, V.A., et al., **New approaches to synthesis of tris[1,2,4]triazolo[1,3,5]triazines**. Russian Chemical Bulletin, 2005.

TOFETTI, M. H. AND OLIVEIRA, V. R. **A importância do uso de filtro solar na prevenção do fotoenvelhecimento e do câncer de pele**. Revista Científica da Universidade de Franca, 6(1), pp. 59-66, 2006.

TRUSCOTT, G. **Photochemical and photophysical properties of sunscreens**. In: Giacomoni, P. U. Sun Protection in Man. Elsevier Science B.V, 2001.

TUCHINDA, C.; LIM,H. W.; OSTERWALDER,U.; ROUGIER, A. **Novel Emerging Sunscreen Technologies**. Dermatol. Clin, 2006.

UTUMI, M. G.; Campi, P. M. **Em Cosmiatria em dermatologia: usos e aplicações**; Borelli, S., ed.; Roca: São Paulo, 2007.

VALEUR, B. **Molecular Fluorescence: Principles and Applications**. Weinheim: Wiley – VHC, 2001.

VELASCO, M.V.R.; BALOGH, T.S.; PEDRIALI, C.A.; SARRUF, F.D.; PINTO, C.A.S.O.; NEKO, T.M.; BABY, A.R. **Associação da Rutina com p-metoxinamato de Octila e Benzofenona-3: Avaliação In Vitro da Eficácia Fotoprotetora por Espectrofotometria de Reflectância**. Lat. Am. J. Pharm., v.27 n.1, p-23-7, 2008.

VERÍSSIMO, L. M. **Desenvolvimento de sistemas farmacêuticos emulsionados para veiculação gênica**. Natal, 2007.

WAIBLINGER, F.; FLUEGGE, A.P.; KECK, J.; STEIN, M.; KRAMER, H. E. A.; LEPPARD, D. **Irradiation-dependent equilibrium between open and closed form of UV absorbers of the 2-(2-hydroxyphenyl)-1,3,5-triazine type**. Res. Chem. Intermed, 2001.

YESUDIAN, P. D. **Severe contact urticaria and anaphylaxis from benzophenone-3 (2 – hydroxyl 4 – methoxy benzophenone)**. Contact Dermatitis, v. 46. p. 55-56, 2002.