



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 1001435-7

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 1001435-7

(22) Data do Depósito: 20/01/2010

(43) Data da Publicação Nacional: 17/12/2013

(51) Classificação Internacional: A61K 8/368; A61K 8/35; A61Q 19/00.

(54) Título: PROCESSO DE ESTABILIZAÇÃO QUÍMICA DA HIDROQUINONA EM PREPARAÇÕES DERMATOLÓGICAS SEMI-SÓLIDAS USANDO N-ACETILCISTEÍNA

(73) Titular: UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ. CGC/CPF: 34621748000123. Endereço: Av. Augusto Correa, 1, Guamá, Belém, PA, BRASIL(BR), 66075-900

(72) Inventor: ROSIVALDO DOS SANTOS BORGES; EDUARDO DIAS ALMEIDA; CLÁUDIO NAUM ALVES; THAÍS MONTENEGRO DE ANDRADE.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 20/01/2010, observadas as condições legais. Patente concedida conforme ADI 5.529/DF, que determina a alteração do prazo de concessão.

Expedida em: 17/05/2022

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **“PROCESSO DE ESTABILIZAÇÃO QUÍMICA DA HIDROQUINONA EM PREPARAÇÕES DERMATOLÓGICAS SEMI-SÓLIDAS USANDO N-ACETILCISTEÍNA”**.

[001] A presente invenção refere-se ao processo de estabilização química da hidroquinona em preparações dermatológicas semi-sólidas usando a associação com derivados sulfídricos como a *N*-acetilcisteína.

[002] O processo tem aplicação nas formulações usadas nas discromias, que são alterações na pigmentação cutânea, causadas pela produção, transferência ou perda de melanina da pele, especialmente nas hiperpigmentações ou aumento da pigmentação da pele. As hiperpigmentações são, em geral, distúrbios caracterizados pelo aumento de melanina e outros pigmentantes na pele. Os principais desencadeadores são as radiações solares, os hormônios sexuais e agentes externos, fontes de radicais livres.

[003] Apesar de muitas substâncias ativas serem descritas como eficazes no tratamento das discromias, principalmente no caso das hiperpigmentações (manchas escuras), as substâncias mais potentes como a hidroquinona tem problemas de estabilidade química, comprometendo seu prazo de validade, elevando o custo do processo, do produto e do tratamento terapêutico.

[004] Outra questão é a solubilidade, pois a rota biossintética da melanina ocorre no interior dos melanossomas, iniciando com a tirosina, um substrato a oxidação e desidrogenação pela enzima tirosinase que oxida em DOPA e dopaquinona, respectivamente. A conversão da dopaquinona em eumelanina implica em uma série de reações de oxidação e ciclização sucessivas que originam o indol-5-6-quinona, precursor mais próximo desse pigmento. A formação das feomelaninas apresenta um desvio da via metabólica precedente, interagindo com a cisteína formando 5-S e 2-S-cisteinildopa, sendo necessário o uso de compostos químicos como bom coeficiente de partição óleo/água.

[005] Portanto, a síntese de melanina pode ser controlada com o uso de despigmentantes, reduzindo a hiperpigmentação e atuando diretamente sobre a

região discrômica. Todavia, muitas substâncias ativas usadas para este fim são irritantes, produzindo descamação da pele. Além disso, o resultado nem sempre é imediato, mas sim gradual.

[006] A hidroquinona é um agente de despigmentação usado topicamente na concentração usual de 2-10%, com uma ação imediata porque inibe a atividade da tirosinase e, secundariamente, de forma mais lenta, induz modificações estruturais nas membranas das organelas dos melanócitos, acelerando a degradação dos melanosomas, mas é citotóxica, pois destrói a parede celular do melanócito-célula produtora de melanina. A fotossensibilidade é outra de suas propriedades químicas, causando irritação quando usada em peles sensíveis e baixa instabilidade em suas formulações, levando a oxidação da hidroquinona e inativação, alterando o produto para uma cor coca-cola. Ela foi introduzida em 1965, como um despigmentador tópico usado na hiperpigmentação. Em animais demonstrou potencial carcinogênico e mutagênico. Na Alemanha seu uso é proibido para crianças menores de 12 anos.

[007] O principal inconveniente farmacotécnico de sua utilização é a instabilidade química, pois facilmente se oxida. Primeiro para a forma de quinona de coloração amarela que, por sua vez, sofre oxidação para semiquinona de coloração amarela, que se apresenta instável e se polimeriza, originando produtos de coloração marrom escuro. Ela é incompatível com álcalis ou soluções básicas e meios alcalinos, sais férricos e agentes oxidantes. Sua estabilidade maior em meio aquoso é sensível à presença de íons metálicos, concentração de oxigênio e ao pH do meio e a velocidade de oxidação aumenta em pHs mais altos, apresentando maior estabilidade em meio ácido, na faixa de 4,5 a 5,0.

[008] Assim, as formulações com hidroquinona podem ter sua estabilidade ampliada pelo uso de antioxidantes hidrossolúveis tais como bissulfito de sódio, metabissulfito de sódio, ditionito de sódio ou combinações destes com antioxidantes lipossolúveis para sistemas oleosos tais como bissulfito de sódio + butilhidróxitolueno (BHT), metabissulfito + BHT, vitamina C + vitamina E são normalmente utilizados em preparações contendo hidroquinona. O uso de

agentes sequestrantes tal como o EDTA dissódico é também recomendado para a quelação eventual de íons metálicos contaminantes presentes na formulação que poderiam favorecer cataliticamente a oxidação da hidroquinona, mas os resultados são dependentes da atmosfera de manipulação dos produtos, reduzindo o prazo de validade do produto.

[009] Portanto, a presente invenção fornece um novo processo de estabilização da hidroquinona em preparações dermatológicas semi-sólidas, através da associação com compostos sulfídricos tais como a *N*-acetilcisteína (NAC), com propriedade estabilizadora da formulação superior ao ácido ascórbico (vitamina C), um poderoso agente antioxidante.

[010] Os estudos iniciaram pelos métodos teóricos usando cálculos de modelagem molecular sobre a estrutura e reatividade química de diferentes inibidores de tirosinase, sendo complementados pelos métodos de interação enzimática com a tirosinase humana usando docking molecular. A interação química entre possíveis candidatos estabilizadores para a formulação farmacêutica contendo hidroquinona foi avaliada teoricamente baseada na diferença das energias de dissociação das ligações fenólicas, enólicas, alcólicas e sulfidrílicas de diversos compostos naturais e sintéticos relacionados com a transferência de hidrogênio, assim como pelo potencial de ionização, que pode ser relacionado com a transferência de elétrons (Tabela 1). Os compostos com melhores valores foram avaliados experimentalmente, dentre os quais a *N*-acetilcisteína (NAC) e seus derivados, juntamente com os ácidos ascórbico e kójico.

[011] Assim, a presente invenção oferece uma associação com a hidroquinona de um composto natural biocompatível, dotado de grande potência contra danos foto-oxidativos, com propriedades superiores ao ácido ascórbico. Estas e outras vantagens, que se tornaram evidentes durante os estudos teórico e experimental, foram obtidas pela descoberta dos inventores de que formas farmacêuticas semi-sólidas, como loção, creme ou gel contendo hidroquinona, quando associada com a NAC possuem propriedades superiores quando comparados ao ácido

ascórbico, com uma maior efetividade em gel. Deve ser ressaltado que algumas formulações foram estáveis durante todos os dias dos experimentos, sem a formulação apresentar sinais de alterações tanto físico-químicos, quanto químicos, como observados no teste acelerado em solução alcalina (Figura 1) usando NaOH 10%, onde a NAC aumentou a estabilidade química da hidroquinona, uma vez que esta substância é mais reativa na forma aniônica.

[012] Os mesmos resultados foram observados na avaliação da relação entre reatividade e estabilidade química da hidroquinona como inibidor da tirosinase em preparações dermatológicas semi-sólidas (gel natrosol, gel carbopol, creme lanette e creme croda), comparado com o ácido kójico e ácido ascórbico, foi realizada através da relação entre atividades antioxidante ou pró-oxidante e estabilidade química por um tempo de até 28 dias (Figura 2). A estabilidade química e físico-química das formulações foi acompanhada pelas alterações visuais e químicas das formulações, monitoradas através do espectro de ultravioleta. Os resultados mostraram uma baixa estabilidade química da hidroquinona em relação ao ácido kójico. Enquanto que a associação de hidroquinona e ácido ascórbico foi mais estável que a hidroquinona não associada. Não obstante, as formulações contendo a associação da hidroquinona e NAC na concentração máxima de 1%, mostraram maior estabilidade em comparação com a formulação contendo o ácido kójico, assim como na formulação de hidroquinona associada ao ácido ascórbico em todas as preparações, exceto para o gel de carbopol e lanette. As concentrações inferiores de NAC mostraram a mesma capacidade até 0,1%.

[013] Os efeitos da concentração de até 10% de hidroquinona, temperatura e pH foram considerados nestes experimentos. Os resultados mostraram que a associação molecular da hidroquinona e NAC em todas as preparações dermatológicas semi-sólidas apresentaram maior estabilidade tanto físico-química, quanto química.

[014] Apesar da associação de hidroquinona e NAC já terem sido reportadas anteriormente para uso como inibidor de tirosinase em preparações

dermatológicas semi-sólidas, sendo conhecida pelo nome de Fórmula de Westhorf, onde a NAC aparece como composto principal na proporção de 3% da formulação, associada com hidroquinona 2% e hidrocortisona 1%, apenas na forma de pomada. Isso decorre de sua capacidade de inibição in vitro da enzima tirosinase. No entanto, nada foi relatado com respeito à questão do aumento da estabilidade química da hidroquinona pela NAC.

[015] Outra importante questão diz respeito às diferenças nas concentrações usadas na Fórmula de Westhorf: NAC 3%, hidroquinona 2% e hidrocortisona 1%; mostrando que a NAC atua como componente principal, enquanto que a hidroquinona é um componente associado. De fato, nosso pedido, claramente manifesta a hidroquinona como componente principal para preparações de altas concentrações entre 5-10%, onde ocorre mais rapidamente e em maior grau os fenômenos de degradação química com perda de estabilidade, sendo que neste caso a NAC estaria atuando como composto associado em concentração máxima de 1% da formulação, muito inferior ao reportado anteriormente.

[016] Finalmente, outra questão básica para a definição da diferença de aplicação entre nosso pedido com os demais pedidos descritos anteriormente, especialmente na Fórmula de Westhorf é que nesta fórmula as atividades da associação decorrem de seus efeitos biológicos ou especificamente na fase terapêutica, enquanto que no nosso caso, as propriedades claramente decorrem durante o processo de formulação ou na fase farmacêutica.

REINVIDIAÇÕES

“PROCESSO DE ESTABILIZAÇÃO QUÍMICA DA HIDROQUINONA EM PREPARAÇÕES DERMATOLÓGICAS SEMI-SÓLIDAS USANDO N-ACETILCISTEÍNA”

1. Processo, caracterizado pela aplicação dos compostos químicos hidroquinona em até 10% e *N*-acetilcisteína em concentração máxima de 1% em associação como formulação clareadora cutânea na forma gel.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pela aplicação dos compostos químicos hidroquinona em até 10% e *N*-acetilcisteína em até 1% em associação em preparações dermatológicas semi-sólidas na forma de gel de carbopol ou natrosol.

3. Processo, caracterizado pela aplicação dos compostos químicos hidroquinona em até 10% e outros derivados sulfidrílicos da *N*-acetilcisteína em até 1% em associação com outras substâncias em formulações clareadoras cutâneas na forma de gel.

4. Processo de acordo com as reivindicações 1, 2 e 3, caracterizado pela aplicação dos compostos químicos hidroquinona e *N*-acetilcisteína ou seus derivados em outras concentrações, em associação com outras substâncias em preparações dermatológicas semi-sólidas na forma de gel.