

## $\alpha$ -ARBUTIN

### Informações técnicas

**Formula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>

**Peso molecular:** 272,253 g/mol

**PubChem CID:** 158637

**Denominação Química:**  $\alpha$ -Arbutin; 4-Hydroxyphenyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside

**Fator de equivalência:** Não se aplica

**CAS:** 84380-01-8

### Considerações iniciais

A hiperpigmentação na epiderme pode ser considerada um problema estético e relativamente comum, sendo causado pela síntese excessiva de melanina pela pele, em padrões erráticos/ pouco uniformes. A tirosinase é uma das principais enzimas envolvidas na síntese de melanina. A enzima catalisa os dois primeiros passos na síntese da melanina: a hidroxilação da tirosina em DOPA e a oxidação da DOPA em dopaquinona. Deste modo, os inibidores da tirosinase como a  $\alpha$ -Arbutin, se mostram úteis na indústria cosmética como agentes de clareamento/ despigmentante da pele, ajudando a inibir a atividade da polimerase tirosinase e o intermediário fisiológico da melanina DHICA (MAEDA, K. & FUKUDA, M. 1996; CHAKRABORTY, A. K. et al. 1998).

Diferentemente do Arbutin – um fitoquímico naturalmente encontrado nas folhas de algumas espécies botânicas como a *Arctostaphylos uva-ursi* e *Vaccinium cyanoococcus*, o  $\alpha$ -Arbutin possui uma atividade inibitória superior sobre a tirosinase de mamíferos, conferindo um potencial despigmentante superior que a arbutina comum (FUNAYAMA, M. et al. 1995; SUGIMOTO, K. et al. 2005; NISHIMURA, T. et al. 1995). O  $\alpha$ -Arbutin é um

#### Vendas

(19) 3429 1199

Estrada Vicente Bellini, 175

[vendas@florien.com.br](mailto:vendas@florien.com.br)

[www.florien.com.br](http://www.florien.com.br)

biossintético obtido enzimaticamente a partir da hidroquinona e sacarídeos (FUNAYAMA, M. et al. 1995; KUROSU, J., et al. 2002; KITAO, S. AND SEKINE, H. 1994), exibindo especificidade diferente contra as tirosinases de melanomas em ratos, ainda que comprovada efetividade inibitória também em tecidos humanos (SUGIMOTO, K. et al. 2004, 2005). Apesar das duas moléculas apresentarem o mesmo peso e fórmula, sua conformação tridimensional diferenciada confere ao  $\alpha$ -Arbutin afinidade inibitória superior frente ao sítio catalítico da tirosinase avaliada em diferentes modelos.

### Indicações e ações farmacológicas

Foi descrito que o  $\alpha$ -Arbutin age como inibidor aparente da tirosinase nas atividades de monofenolase e difenolase. Esta observação sugere que o composto é um substrato alternativo da enzima, atuando competitivamente à L-tirosina e L-dopa, consequentemente saturando-a e evitando a biossíntese de melanina (Fig.1). (GARCIA-JIMENEZ A, et al. 2017).

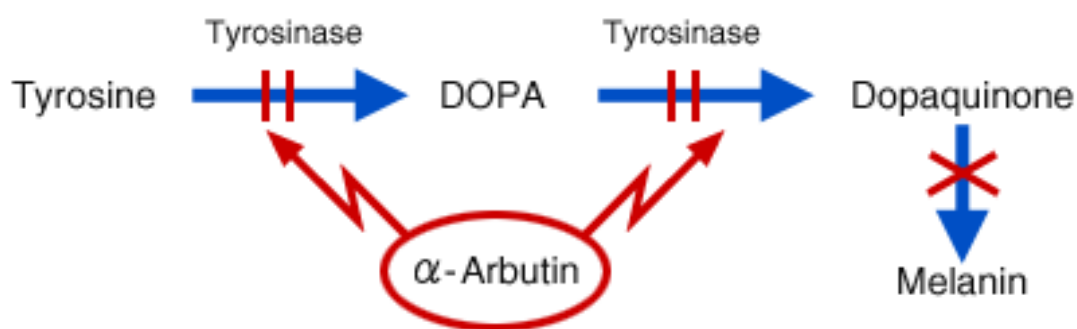


Fig. 1 Mecanismo de ação do  $\alpha$ -Arbutin na supressão da biossíntese de melanina.

$\alpha$ -Arbutin suprime a produção de melanina relacionada com manchas e sardas. Seu efeito foi comparado a arbutina convencional sobre a tirosinase humana e de cogumelos. Foi

observado que além do  $\alpha$ -Arbutin possuir um efeito inibitório cerca de 10 vezes superior a arbutina, ela também age seletivamente sobre a tirosinase humana.

Sample	Mushroom <sup>a)</sup>	Human <sup>b)</sup>	
	IC50 <sup>*1</sup>	IC50 <sup>*1</sup>	Ki <sup>*2</sup>
<b><math>\alpha</math>-Arbutin</b>	Not detected	1.8 - 2.1 mM	0.2 mM
<b>Arbutin (<math>\beta</math>)</b>	8 mM	> 30 mM	4.2 mM

\*1: 50 % concentração inibitória contra a atividade da tirosinase

\*2: Parâmetro que demonstra a afinidade dos inibidores de tirosinase.

Fig. 2 – Efeitos inibitórios da  $\alpha$ -Arbutina sobre tirosinases humana e de cogumelo. (FUNAYAMA, M. et al. 1995; SUGIMOTO, K. et al. 2004)

*In vitro*, ficou evidenciado o potencial inibidor do  $\alpha$ -Arbutin sobre a tirosinase, em especial comparação com a arbutina convencional, em tecido humano com melanoma maligno.

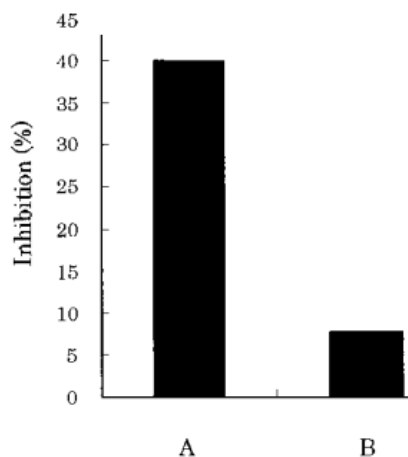


Fig. 3 Efeito inibitório da  $\alpha$ -Arbutina (A) e Arbutina (B) sobre tirosinase em tecido humano com melanoma maligno (SUGIMOTO, K. et al. 2004).

Em avaliação pré-clínica com culturas de células da epiderme humana, ficou novamente demonstrado o potencial inibidor da tirosinase humana pela  $\alpha$ -Arbutin (0.50mM) em 40% (Fig. 4), com conseqüente ação despigementante. As células foram encubadas por 10 dias em diferentes concentrações do produto, tendo a redução da atividade da tirosinase induzido a uma redução da melanogênese de 24% em comparação as células não tratadas. O mesmo estudo demonstrou que a utilização de  $\alpha$ -Arbutin não diminuiu a viabilidade celular, ou seja, em concentrações terapêuticas, a molécula não demonstrou um potencial citotóxico direto neste estudo que também avaliou sua toxicidade sub-crônica.

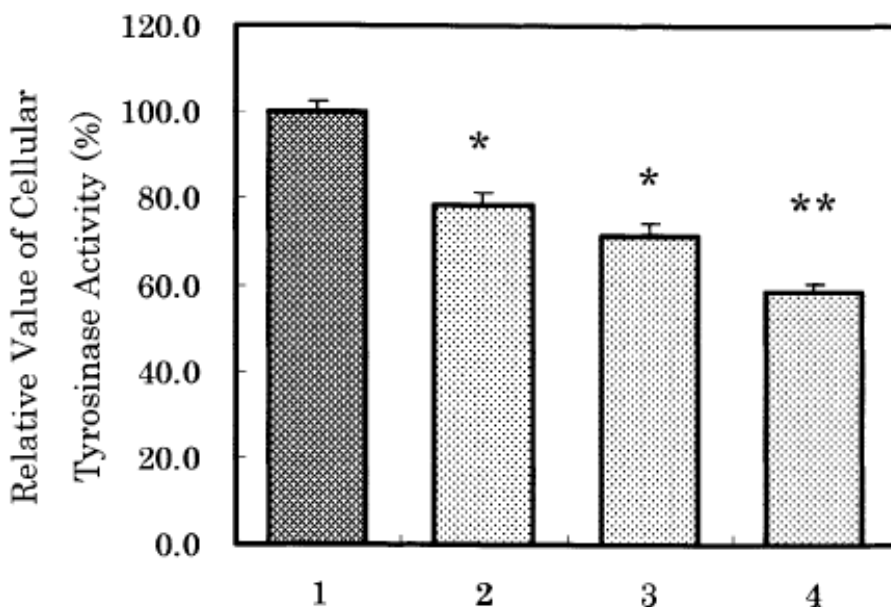


Fig. 4 – Mensurações da atividade celular de tirosinase. 1: Controle, 2: 0.13 mM  $\alpha$ -Arbutin, 3: 0.25 mM  $\alpha$ -Arbutin, 4: 0.50 mM  $\alpha$ -Arbutin. As colunas representam os valores médios,  $\pm$ DP de três avaliações independentes. \* Diferença significativa entre o grupo controle em  $p < 0.05$ . \*\* Diferença significativa entre o grupo controle e outro grupo tratado com  $\alpha$ -Arbutin  $p < 0.05$  (SUGIMOTO, K. et al. 2004).

Quando  $\alpha$ -Arbutin foi empregado nas concentrações de 125 e 250  $\mu$ g/ tecido, por 13 dias, a produção de melanina foi reduzida em 30% e 60% respectivamente, e novamente, sem demonstração de efeito citotóxico/ ou perda de viabilidade celular (Fig. 5).

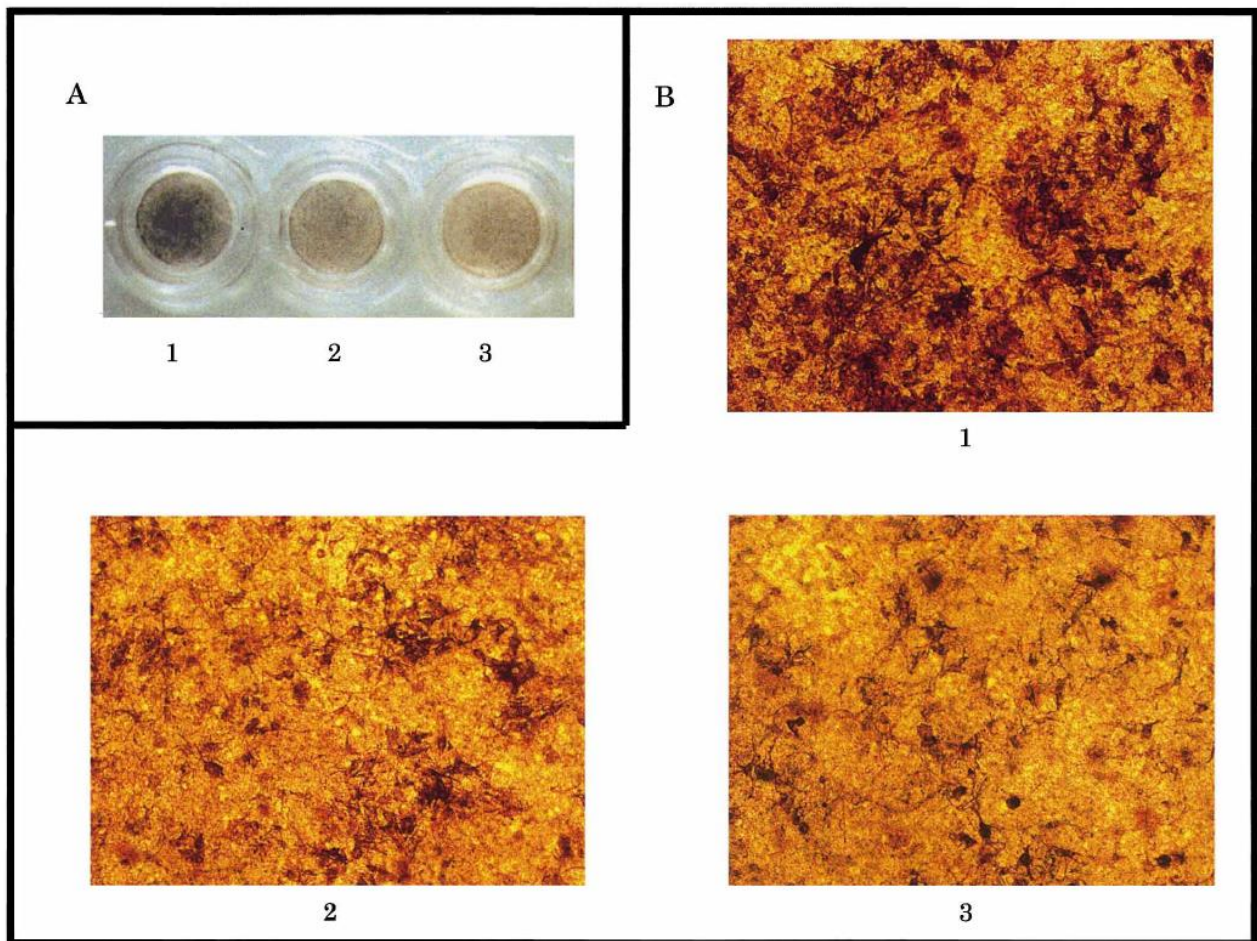


Fig. 5 Visões macroscópicas (A) e microscópicas (B) de modelo humano de células da epiderme em cultura, com e sem tratamento (1) com  $\alpha$ -Arbutin em diferentes concentrações (2 e 3) (SUGIMOTO, K. et al. 2004).

## Toxicidade/Contraindicações

A utilização tópica de formulações com  $\alpha$ -Arbutin, nas doses recomendadas, apresenta boa tolerabilidade.

$\alpha$ -Arbutin não é recomendado durante a gravidez ou lactação.

### Vendas

(19) 3429 1199  
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br  
www.florien.com.br

## Dosagem e modo de usar

Uso externo: Sua concentração é entre 1% a 3% em formulações com creme, géis e géis creme.

Se for associado a outros despigmentantes, pode ser usado em concentrações menores, de 0,5 à 1,0%.

É facilmente incorporado em muitos tipos de bases, conferindo maior estabilidade ao produto final. Sua estabilidade é preservada em pH levemente ácido, entre 3,5 e 6,5.

$\alpha$ -Arbutin é solúvel em água fria (151g/ L a 20°C) e pode ser facilmente incorporado na formulação cosmética (< 70°C).

## Referências

AREFIEV, K. L. B. & HANTASH, B. M. **Advances in the Treatment of Melasma: A Review of the Recent Literature**, Dermatol. Surg.; pp. 1–14, (2012).

FUNAYAMA, M. et al. **Effects of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Arbutin on Activity of Tyrosinases from Mushroom and Mouse Melanoma** Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 59:1, pp. 143-144, (1995).

GARCIA-JIMENEZ A, et al. **Action of tyrosinase on alpha and beta-arbutin: A kinetic study**. PLoS ONE 12(5):e0177330, (2017).

KATIYAR, et al., **BOTANICAL STUDY OF SKIN LIGHTENING AGENTS**, IJP, Vol. 1(4), pp. 243-249, (2014).

KENJI, TO-O. et al. **Experimental study on cross-reactivity of  $\alpha$ -arbutin toward p-phenylenediamine and hydroquinone in guinea pigs** Journal of Dermatology; Vol. 37, pp. 455–462, (2010).

KIMA, Y.-J. & UYAMAB, H. **Tyrosinase inhibitors from natural and synthetic sources: structure, inhibition mechanism and perspective for the future**, CMLS, Cell. Mol. Life Sci. 62, pp. 1707–1723, (2005).

KITAO, S. AND SEKINE, H.  **$\alpha$ -D-Glucosyl transfer to phenolic compounds by sucrose phosphorylase from *Leuconostoc mesenteroides* and production of  $\alpha$ -arbutin**. Biosci. Biotech. Biochem., 58, pp. 38–42 (1994).

KUROSU, J., et al. **Enzymatic synthesis of  $\alpha$ -arbutin by  $\alpha$ -anomer-selective glucosylation of hydroquinone using lyophilized cells of *Xanthomonas campestris* WU-9701**. J. Biosci. Bioeng., 93, pp. 328–330 (2002).

MAEDA, K. & FUKUDA, M. **Arbutin: Mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture**. J Pharmacol Exp Ther; 276, pp. 765–769, (1996).

NISHIMURA, T. et al. **Inhibitory effects of hydroquinone glucoside on melanin synthesis**. Yakugaku Zasshi, 115, pp. 626–632 (1995).

SUGIMOTO, K. et al. **Inhibitory Effects of  $\alpha$ -Arbutin on Melanin Synthesis in Cultured Human Melanoma Cells and a Three-Dimensional Human Skin Model**, Biol. Pharm. Bull. 27(4), pp. 510—514, (2004).



/florien.fitoterapia



/florienfitoativo



SUGIMOTO, K. et al. **Syntheses of  $\alpha$ - Arbutin- $\alpha$ -Glycosides and Their Inhibitory Effects on Human Tyrosinase**, JOURNAL OF BIOSCIENCE AND BIOENGINEERING Vol. 99, No. 3, 272–276, (2005).

ZHU, X. et al. **Recent progress on biological production of  $\alpha$ -arbutin** Applied Microbiology and Biotechnology, (2018).

**Vendas**

(19) 3429 1199

Estrada Vicente Bellini, 175

[vendas@florien.com.br](mailto:vendas@florien.com.br)

[www.florien.com.br](http://www.florien.com.br)