



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 738**

51 Int. Cl.:
A61K 8/37 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
C07C 69/734 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02747408 .9**
86 Fecha de presentación : **19.06.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1406582**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2004**

54 Título: **Compuestos para protección solar orgánicos fotoestables con propiedades antioxidantes y composiciones obtenidas a partir de los mismos.**

30 Prioridad: **16.07.2001 US 904904**
20.12.2001 US 22343

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2007

73 Titular/es: **Merck Patent GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Chaudhuri, Ratan, K.**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 272 738 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos para protección solar orgánicos fotoestables con propiedades antioxidantes y composiciones obtenidas a partir de los mismos.

5

Antecedentes de la invención

Habitualmente se emplean composiciones tópicas de protección solar durante trabajos o paseos al aire libre como un medio para proporcionar protección de la piel expuesta frente a los efectos adversos agudos y crónicos de la radiación solar, tales como quemaduras del sol, cáncer y foto-envejecimiento. En el comercio pueden encontrarse, o bien se describen en bibliografía cosmética o farmacéutica, muchos preparados eficaces para la protección frente al sol. En general, los preparados de protección solar se formulan como cremas, lociones o aceites que contienen, como ingrediente activo, un compuesto químico absorbente de la radiación ultravioleta. La protección solar opera mediante el bloqueo del paso de radiación ultravioleta, impidiendo con ello su penetración al interior de la piel.

15

De acuerdo con Zecchino *et al.* (US 5.008.100), los agentes de protección solar se pueden caracterizar, en orden de su efectividad decreciente, como altamente cromóforos (compuestos orgánicos monómeros y compuestos inorgánicos tal como dióxido de titanio) y mínimamente cromóforos (sólidos orgánicos poliméricos).

20

Los protectores solares orgánicos se clasifican en filtros de UV-A, filtros de UV-B y filtros de amplio espectro (funcionalidad de UV-A y UV-B en una sola molécula) dependiendo del tipo de radiación que los mismos absorben. Los protectores solares UV-A absorben radiación en las regiones de 320 a 400 nm del espectro ultravioleta y los protectores solares UV-B absorben radiación en las regiones de 290 a 320 nm del espectro ultravioleta. Los protectores solares de banda ancha (funcionalidad UV-A y UV-B) absorben radiación en la región de 290 a 400 nm del espectro ultravioleta y presentan dos máximos, uno de ellos en la región UV-B y el otro en la región UV-A.

25

Referencias representativas relacionadas con protectores solares UV son: la Patente US No. 3.278.448, la cual describe derivados de ácido cinámico tal como éter éster de ácido 4-hidroxi-3-5-diterc-butil-alfa-carboxi-cinámico en la columna 2, línea 20; la Patente US No. 3.538.226, la cual describe derivados de ésteres alquílicos de ácido cinámico en la columna 1, líneas 15-31 y columna 2, líneas 1-12 y columna 3, líneas 30-55 y 60; la Patente US No. 5.175.340, la cual describe ésteres alquílicos de ácido cinámico que tienen radicales hidroxilo y radicales alcoxi en el anillo fenilo; y la Patente US No. 5.830.441, la cual describe absorbentes UV que contienen una mitad ciano o cinámico según la fórmula genérica de la columna 2, líneas 1-21. Otras referencias que describen compuestos de cinamida incluyen las Patentes US Nos. 5.601.811, 4.335.054, 5.124.354, 5.294.643 y 5.514.711.

35

Desafortunadamente, algunos de los compuestos orgánicos monómeros, altamente cromóforos, empleados en composiciones de protección solar, no son fotoestables y se pierde la protección frente a los daños del sol. Además de la falta de fotoestabilidad de muchos protectores solares orgánicos, los mismos no poseen una propiedad antioxidante que resulte esencial para la protección de la piel o cabello.

40

La formulación de protección solar ideal deberá ser atóxica y no irritante para el tejido de la piel y ser capaz de aplicarse convenientemente como una película continua uniforme. El producto deberá ser química y físicamente estable, de manera que consiga, tras el almacenamiento, una vida de servicio aceptable. En particular, es deseable que el preparado conserve su efecto protector durante un periodo prolongado después de su aplicación. Por tanto, el agente activo, cuando está presente sobre la piel, ha de ser resistente a la degradación química y/o foto-degradación.

45

Se conocen técnicas para estabilizar composiciones absorbentes de UV. Descripciones representativas en este campo incluyen las Patentes US Nos. 5.567.418, 5.538.716, 5.951.968 y 5.670.140.

50

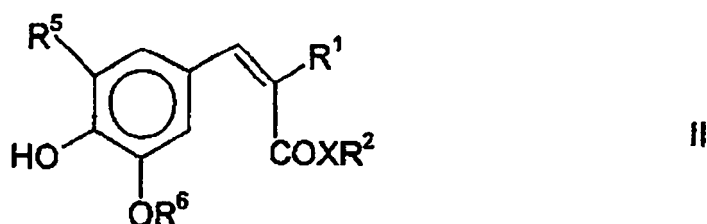
Sería deseable poder aportar funcionalidad de protección solar, antioxidante y fotoestable, en una sola molécula para efectuar la efectividad de las propiedades antioxidantes.

Resumen de la invención

55

La presente invención proporciona compuestos con actividad de protección solar, es decir, son cromóforos dentro de la región de radiación ultravioleta de 290-400 nm y también exhiben propiedades antioxidantes. Estos compuestos vienen representados por la siguiente fórmula general II

60



65

ES 2 272 738 T3

Para la fórmula II,

R¹ se elige del grupo consistente en -C(O)CH₃, -CO₂R³, -C(O)NH₂ y -C(O)N(R⁴)₂;

5 X es O o NH;

R² es alquilo C₁ a C₃₀ lineal o ramificado;

10 R³ es alquilo C₁ a C₂₀ lineal o ramificado;

cada R⁴ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁ a C₈ lineal o ramificado;

R⁵ es alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado o -O-C₁₋₈ lineal o ramificado; y

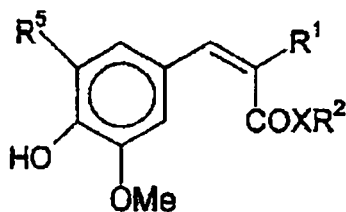
15 R⁶ es alquilo C₁ a C₈ lineal o ramificado.

Dentro de los compuestos preferidos se encuentran aquellos de fórmula II en donde R¹ es alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, X es oxígeno y R² es alquilo C₁-C₁₂ lineal o ramificado. Entre estos compuestos, más preferidos son aquellos en donde R¹ es C(O)CH₃ o CO₂R³ en donde R³ es alquilo C₁ a C₄ lineal o ramificado. Para los compuestos

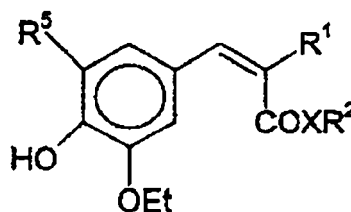
20 en donde R¹ es C(O)N(R⁴)₂, preferentemente R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado.

Si bien se prefieren los compuestos en donde R² y R³ son grupos alquilo C₁-C₄, se puede obtener una utilidad importante a partir de compuestos en donde R² y R³ son grupos alquilo C₈ a C₂₀ o alquilo C₁₂ a C₂₀ lineales o ramificados.

25 Otra clase preferida de compuestos son aquellos de fórmulas III y IV en donde R¹ y R² se definen como para la fórmula I, siendo R³ alquilo C₁-C₈ y siendo R⁴ alquilo C₁-C₄.



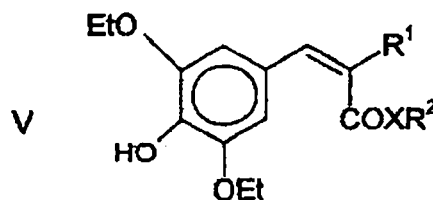
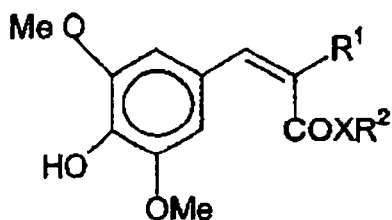
III



IV

40 En otros compuestos preferidos, -O-R⁶ y -R⁵ son idénticos. Con preferencia, R⁵ es -O-metilo o -O-etilo y R⁶ es respectivamente -metilo o -etilo en estos compuestos.

45 Otra clase preferida de compuestos son aquellos de fórmulas V y VI en donde R¹ y R² se definen como para la fórmula I, siendo R³ alquilo C₁-C₈ y siendo R⁴ alquilo C₁-C₄.



Compuestos preferidos incluyen aquellos seleccionados del grupo consistente en:

- 60 etil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato,
 iso-propil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato,
 iso-amil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato,
 65 2-etilhexil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato,
 dietil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato,

ES 2 272 738 T3

di-(2-etilhexil)-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato,

diisoamil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato,

5 didodecil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato,

dipalmitoil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato,

di-isopropil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato,

10

di-(2-etihexil)-3-metoxi-4-hidroxi-5-isopropil-bencilidenmalonato,

di-isoamil-3-metoxi-4-hidroxi-5-terc-butil-bencilidenmalonato,

15

iso-amil-alfa-acetil-3-metoxi-4-hidroxi-5-isopropilcinamato,

iso-amil-alfa-acetil-3-metoxi-4-hidroxi-5-terc-butilcinamato.

20 La presente invención también proporciona formulaciones de protección solar que comprenden un compuesto de fórmula II, III y/o IV. Estas formulaciones de protección solar son eficaces a la hora de absorber iluminación en el intervalo de longitudes de onda de 320 nm y superiores. Las cantidades de los compuestos de fórmula II, III y/o IV dentro de tales composiciones oscila habitualmente entre 0,1 y 40% en peso basado en el peso total del protector solar. Estas formulaciones de protección solar pueden contener uno o más agentes de protección solar orgánicos adicionales para filtrar rayos UV-B o UV-A, o bien pueden contener además uno o más agentes de protección solar a base de

25

óxidos metálicos, tal como dióxido de titanio u óxido de zinc.

Estas formulaciones de protección solar pueden contener además un vehículo y al menos un componente seleccionado del grupo consistente en agentes dispersantes, conservantes, anti-espumantes, perfumes, aceites, ceras, propulsores, colorantes, emulsionantes de pigmentos, surfactantes, espesantes, humectantes, exfoliantes y emolientes.

30

Estas formulaciones de protección solar pueden encontrarse en forma de una composición cosmética con un vehículo cosméticamente aceptable y uno o más adyuvantes cosméticos. La formulación de protección solar puede contener opcionalmente antioxidantes convencionales u otros estabilizantes que no tienen características absorbentes de UV.

También se proporcionan métodos de uso de estas composiciones de protección solar y métodos para mejorar la potenciabilidad de formulaciones de protección solar. Los métodos de uso de las formulaciones de protección solar comprenden aplicar a un sustrato una formulación de protección solar que contiene un compuesto de fórmula II, III y/o IV. Los sustratos preferidos son piel, cabello y fibras. Para mejorar la fotoestabilidad de una formulación de protección solar, se añade un compuesto de fórmula II, III y/o IV a la formulación de protección solar en una cantidad suficiente para reducir la pérdida de absorbancia de UV del protector solar a medida que este es irradiado. Las cantidades habituales residen dentro del intervalo de 0,1% a 40% en peso, basado en el peso total de dicha formulación de protección solar. Más normalmente, la cantidad reside dentro del intervalo de 1% en peso a 25% en peso. La cantidad de compuesto de protección solar orgánico de fórmula II, III y/o IV, oscila preferentemente entre 3% en peso y 15% en peso aproximadamente de la formulación de protección solar. Los otros ingredientes a los que se ha hecho referencia anteriormente y que se expondrán de un modo más particular a continuación, se emplean generalmente en una cantidad de alrededor de 0,1% en peso a 10% en peso de la formulación de protección solar. El resto está constituido por un vehículo cosmética o farmacéuticamente aceptable.

35

40

45

Las formulaciones de protección solar de esta invención preferentemente ofrecen protección frente a la radiación UV con longitudes de onda de alrededor de 290 nm a 400 nm y con preferencia frente a longitudes de onda del orden de alrededor de 290-370 nm. Las formulaciones de protección solar de esta invención tienen también normalmente un factor de protección solar (SPF) que oscila entre 2 a 60 aproximadamente, siendo un intervalo de SPF preferido el de 10 a 45 aproximadamente. El intervalo de SPF diana se puede conseguir con una combinación de compuestos cromóforos tanto inorgánicos como orgánicos. El SPF se determina por técnicas bien conocidas en este caso, en piel humana, como se describe en el Federal Register, 26 agosto, 1978, Vol. 43, No. 166, páginas 38259-38269 (Sunscreen Drug Products for over-the-counter Human Use, Food and Drug Administration). También se pueden conseguir valores aproximados de SPF empleando modelos *in vitro* como se describe, por ejemplo, en J. Soc. Cosmet. Chem. 44:127-133 (Mayo/Junio 1989).

50

55

Las formulaciones de protección solar pueden contener agentes dispersantes, emulsionantes o agentes espesantes para facilitar la aplicación de una capa uniforme de los compuestos activos. Agentes dispersantes adecuados para las formulaciones de protección solar incluyen aquellos que son de utilidad para dispersar agentes de protección solar orgánicos o inorgánicos en una fase acuosa, en una fase oleosa o en una parte de una emulsión, incluyendo, por ejemplo, quitosano.

60

Los emulsionantes se pueden emplear en las formulaciones de protección solar para dispersar uno o más de los compuestos de fórmula II, III y/o IV u otro componente de la formulación de protección solar. Emulsionantes adecuados incluyen los agentes convencionales tales como, por ejemplo, estearato de glicerol, alcohol estearílico, alcohol cetílico, copoliol fosfato de dimeticona, hexadecil-D-glucósido, octadecil-D-glucósido, etc.

65

ES 2 272 738 T3

Los agentes espesantes se pueden emplear para aumentar la viscosidad de las formulaciones de protección solar. Agentes espesantes adecuados incluyen carbómeros, copolímeros de acrilato/acrilonitrilo, goma de xantano y combinaciones de los mismos. Los espesantes de carbómeros incluyen los polímeros acrílicos reticulados CARBOPOL® de B.F. Goodrich. La cantidad de espesante dentro de la formulación de protección solar, sobre una base en sólidos sin agua, puede oscilar entre 0,001 y 5% aproximadamente, con preferencia entre 0,01 y 1% aproximadamente y de manera óptima entre 0,1 y 0,5% en peso aproximadamente.

Los ingredientes adyuvantes opcionales secundarios para las formulaciones de protección solar que han de aplicarse sobre la piel o cabello, pueden incluir conservantes, agentes impermeabilizantes, fragancias, agentes anti-espumantes, extractos de plantas (Aloe vera, witch hazle, pepino, etc), opacificantes, agentes acondicionantes de la piel y colorantes, cada uno de ellos en cantidades eficaces para realizar sus respectivas funciones.

Las formulaciones de protección solar pueden contener opcionalmente un ingrediente que acentúa las propiedades de impermeabilización al agua tales como compuestos que forman una película polimérica, por ejemplo, copoliol fosfato de dimeticona, siloxisilicato de diisostearyl-trimetilolpropano, quitosano, dimeticona, polietileno, polivinilpirrolidona (PVP), polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, copolímero de PVP/eiconseno y polímero de reticulado de ácidos adípicos/dietilenglicol/glicerina, etc. Los agentes impermeabilizantes al agua pueden estar presentes en niveles de 0,01 a 10% en peso aproximadamente.

Las formulaciones de protección solar pueden contener también opcionalmente uno o más agentes acondicionadores de la piel. Estos incluyen humectantes, exfoliantes y emolientes.

Los humectantes son alcoholes polihídricos destinados a hidratar, reducir la formación de escamas y estimular la separación de escamas acumuladas sobre la piel. Normalmente, los alcoholes polihídricos incluyen polialquilenglicoles y más preferentemente alquilenpolioles y sus derivados. Ejemplos ilustrativos son propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, 2-pirrolidón-5-carboxilato, hidroxipropilsorbitol, hexilenglicol, etoxidiglicol, 1,3-butilenglicol, 1,2,3-hexanotriol, glicerina, glicerina etoxilada, glicerina propoxilada y mezclas de los mismos. Con suma preferencia, el humectante es glicerina. Las cantidades de humectante pueden oscilar entre 1 y 30%, con preferencia entre 2 a 20% y de manera óptima entre 5 y 10% en peso aproximadamente de la composición de protección solar.

Los exfoliantes adecuados para utilizarse en la presente invención se pueden seleccionar entre ácidos alfa-hidroxicarboxílicos, ácidos beta-hidroxicarboxílicos y sales de estos ácidos. Con suma preferencia se emplean los ácidos glicólico, láctico y salicílico y sus sales de metales alcalinos o amónicos.

Los emolientes adecuados incluyen aquellos agentes conocidos por suavizar la piel o cabello y pueden seleccionarse entre hidrocarburos, ácidos grasos, alcoholes grasos y ésteres. El petrolato es un agente acondicionador emoliente de tipo hidrocarbonado ya usual. Otros hidrocarburos que pueden emplearse incluyen benzoato de alquilo, aceite mineral, poliolefinas tal como polideceno, y parafinas tal como isohexadecano. Los ácidos y alcoholes grasos tienen normalmente de 10 a 30 átomos de carbono aproximadamente. Ejemplos ilustrativos son los ácidos y alcoholes mirisítico, isoesteárico, hidroxisteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, behénico y erúxico. Los emolientes de ésteres oleosos pueden ser aquellos seleccionados entre uno o más de los siguientes: ésteres de triglicéridos, ésteres de acetoglicéridos, glicéridos etoxilados, ésteres de alquilo de ácidos grasos, éter ésteres, ésteres de alcoholes polihídricos y ésteres de ceras. Otros emolientes o agentes hidrófobos incluyen benzoato de alquilo C₁₂ a C₁₅, adipato de dioctilo, estearato de octilo, octildodecanol, laurato de hexilo, neopentanoato de octildodecilo, ciclometicona, dicapriléter, dimeticona, feniltrimeticona, miristato de isopropilo, glicéridos caprílicos/cápricos, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol y oleato de decilo.

Las formulaciones de protección solar pueden contener opcionalmente uno o más agentes de protección solar como los indicados anteriormente. En principio, para una combinación son adecuados todos los filtros de UV. Se da una preferencia particular a aquellos filtros de UV cuya seguridad fisiológica ha sido ya demostrada. Existen muchas sustancias ya probadas y ensayadas conocidas a partir de la bibliografía especial al respecto tanto para filtros de UVA como también de UVB, por ejemplo.

Derivados de bencilidencanfor, tales como

- 3-(4'-metilbenciliden)-dl, canfor (por ejemplo, Eusolex® 6300),

- 3-bencilidencanfor (por ejemplo, Mexoryl® SD),

- polímeros de N-[(2 y 4)-(2-oxoborn-3-iliden)-metil]bencil}acrilamida (por ejemplo Mexoryl® SW),

- metilsulfato de N,N,N-trimetil-4-(2-oxoborn-3-ilidenmetil)-anilinio (por ejemplo, Mexoryl® SK) o

- ácido alfa-(2-oxoborn-3-iliden)toquen-4-sulfónico (por ejemplo, Mexoryl® SL),

ES 2 272 738 T3

benzoil- o dibenzoilmetanos, tales como

- 1-(4-terc-butilfenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona (por ejemplo, Eusolex® 9020) o

5 - 4-isopropildibenzoilmetano (por ejemplo, Eusolex® 8020),

benzofenonas, tales como

10 - 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (por ejemplo, Eusolex® 4360) o

- ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenon-5-sulfónico y su sal sódica (por ejemplo, Uvinul® MS-40),

15 4,4-diarilbutadienos como los descritos en EP-A-0 916 335,

ésteres metoxicinámicos, tales como

20 - metoxicinamato de octilo (por ejemplo, Eusolex® 2292),

- 4-metoxicinamato de isopentilo, por ejemplo como una mezcla de los isómeros (por ejemplo, Neo Heliopan® 1000),

25 derivados de salicilatos, tales como

- salicilato de 2-etilhexilo (por ejemplo, Eusolex® OS),

30 - salicilato de 4-isopropilbencilo (por ejemplo, Megasol®) o

- salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo (por ejemplo, Eusolex® HMS),

ácido 4-aminobenzoico y derivados, tales como

35 - ácido 4-aminobenzoico,

- 4-(dimetilamina)benzoato de 2-etilhexilo (por ejemplo, Eusolex® 6007),

40 - 4-aminobenzoato de etilo etoxilado (por ejemplo, Uvinul® P25),

difenilacrilatos, por ejemplo 2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenilacrilato (Eusolex® OCR)

45 y otras sustancias tales como ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y sus sales de potasio, sodio y trietanolamina (por ejemplo, Eusolex® 232), ácido 3,3'-(1,4-fenilendimetilen)-bis(7,7-dimetil-2-oxibiciclo[2,2,1]hept-1-ilmetanosulfónico y sus sales (por ejemplo, Mexoryl® SX), 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etilhexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina (por ejemplo, Uvinul® T150) y éster hexílico de ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxi-benzoil)-benzoico (por ejemplo, Uvinul® A Plus, BASF).

50 Los compuestos indicados en la lista anterior solo han de ser considerados como ejemplos. Como es lógico, también es posible utilizar otros filtros de UV.

55 Estos filtros de UV orgánicos se incorporan normalmente en formulaciones cosméticas en una cantidad de 0,5 a 10% en peso, con preferencia 1-8%.

Otros filtros de UV orgánicos adecuados son, por ejemplo, 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(2-metil-3-(1,3,3,3-tetrametil-1-trimetilsililoxi)-disiloxanil)propil)fenol (por ejemplo, Silatrizole®), bis(2-etilhexil)-4,4'-[(6-[4-((1,1-dimetil-etil)-aminocarbonil)fenilamina]-1,3,5-triazin-2,4-diil)-diimino]-bis-benzoato (por ejemplo, Uvasorb® HEB), (trimetilsilil)-[trimetilsililoxi]-pil-[oxi-(dimetil [y alrededor de 6% metil[2-[p-[2,2-bis-(etoxicarbonil)vinil]fenoxi]-1-metilenetil] y alrededor de 1,5% metil[3-[p-[2,2-bis(etoxicar-bonil)-vnil]fenoxi]propenil] y 0,1 a 0,4% (metil-hidrogen)sililen]] (n®60) (CAS No. 207 574-74-1), 2,2'-metilenbis(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol) (CAS No. 103 597-45-1), ácido 2,2'-(1,4-fenilen)bis(1H-bencimidazol-4,6-disulfónico, sal monosódica) (CAS No. 180 898-37-7) y 2,4-bis[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (CAS No. 103 597-65 45-, 187 393-00-6).

Estos filtros de UV orgánicos se incorporan normalmente en formulaciones cosméticas en una cantidad de 0,5 a 20% en peso, con preferencia 1-15%.

ES 2 272 738 T3

Como filtros de UV inorgánicos se pueden concebir aquellos del grupo de dióxido de titanio, tal como, por ejemplo, dióxido de titanio revestido (por ejemplo, Eusolex® T-2000, Eusolex® T-AQUA), óxidos de zinc (por ejemplo, Sachtotec®), óxidos de hierro y también óxidos de cerio. Estos filtros de UV inorgánicos se incorporan generalmente en formulaciones cosméticas en una cantidad de 0,5 a 20% en peso, con preferencia 2-10%.

Compuestos preferidos con propiedades de filtración de UV son 3-(4'-metilbenciliden)-dl-canfor, 1-(4-terc-butilfenil)-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1,3-diona, 4-iso-propildi-benzoilmetano, 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona, metoxi-cinamato de octilo, salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo, 4-(dimetilamino)-benzoato de 2-etilhexilo, 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo, ácido 2-fenil-bencimidazol-5-sulfónico y sus sales de potasio, sodio y trietanolamina.

A través de la combinación de uno o más compuestos de fórmula I con otros filtros de UV es posible optimizar la acción protectora frente a los efectos dañinos de la radiación UV.

Todos los filtros de UV aquí especificados, incluyendo los compuestos de fórmula I, se pueden emplear también en forma encapsulada. En particular, resulta conveniente utilizar filtros de UV orgánicos en forma encapsulada. De manera concreta, surgen las siguientes ventajas:

- La hidrofiliidad de la pared de la cápsula puede ser establecida de manera independiente de la solubilidad del filtro de UV. En primer lugar, por ejemplo, es posible incorporar incluso filtros de UV hidrófobos en formulaciones puramente acuosas. Además, se evita la sensación oleosa que con frecuencia se percibe como un efecto desagradable tras la aplicación del preparado que comprende filtros de UV hidrófobos.

- Ciertos filtros de UV, en particular los derivados de dibenzoilmetano, exhiben una fotoestabilidad solo reducida en formulaciones cosméticas. A través de la encapsulación de dichos filtros o compuestos que deterioran la fotoestabilidad de tales filtros, tales como, por ejemplo, los derivados de ácido cinámico antes mencionados, es posible aumentar la fotoestabilidad de la formulación total.

- La bibliografía al respecto expone de forma reiterada la penetración de la piel por los filtros de UV orgánicos y el potencial de irritación asociado con los mismos tras su aplicación directa a la piel humana. La encapsulación de las correspondientes sustancias aquí propuestas presenta este efecto.

- En general, a través de la encapsulación de filtros de UV individuales u otros ingredientes, es posible evitar los problemas de formulación que surgen como resultado de la interacción entre sí de los constituyentes individuales de la formulación, tales como procesos de cristalización, precipitaciones y aglomeración, puesto que se evita la interacción.

Por tanto, de acuerdo con la invención es preferible que uno o más de los filtros de UV antes indicados estén presentes en forma encapsulada. A este respecto, es conveniente que las cápsulas sean tan pequeñas para que no puedan ser observadas a simple vista. Para conseguir los efectos antes citados, también es necesario que las cápsulas sean suficientemente estables y no liberen el ingrediente activo encapsulado (filtro de UV) en el entorno circundante, o bien lo liberen solo en un ligero grado.

Las cápsulas adecuadas pueden tener paredes a base de polímeros inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, la US 6.242.099 B1 describe la preparación de cápsulas adecuadas con paredes a base de quitina, derivados de quitina o poliaminas polihidroxiladas. Las cápsulas que han de ser utilizadas de un modo particularmente preferente de acuerdo con la invención tienen paredes que se pueden obtener mediante un proceso sol-gel, como se describen en las solicitudes WO 00/09652, WO 00/72806 y WO 00/71084. A su vez, se da preferencia aquí a las cápsulas cuyas paredes están constituidas por gel de sílice (sílice; óxido hidróxido de silicio no definido). La preparación de las correspondientes cápsulas es ya un hecho conocido por el experto en la materia, por ejemplo, a partir de las solicitudes de patentes citadas, cuyo contenido pertenece también de forma expresa a la materia objeto de la presente solicitud.

En este caso, las cápsulas están presentes en las formulaciones según la invención preferentemente en cantidades que aseguran que los filtros de UV encapsulados estén presentes en la formulación en las cantidades indicadas anteriormente.

La acción protectora frente al estrés oxidativo o frente al efecto de los radicales libres se puede mejorar adicionalmente en el caso de que la formulación comprenda uno o más antioxidantes.

Existen muchas sustancias ya probadas y ensayadas conocidas a partir de la bibliografía especial al respecto que pueden ser utilizadas, por ejemplo, aminoácidos (por ejemplo, glicina, histidina, tirosina, triptófano) y sus derivados, imidazoles (por ejemplo, ácido urocánico) y sus derivados, péptidos, tales como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y sus derivados (por ejemplo, anserina), carotinoides, carotenos (por ejemplo, α -caroteno, β -caroteno, licopeno) y sus derivados, ácido clorogénico y sus derivados, ácido lipoico y sus derivados (por ejemplo, ácido dihidrolipoico), aurotioglucosa, propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo, tioredoxina, glutatona, cisteína, cistina, cistamina y sus ésteres de glicosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo y laurilo, palmitoilo, oleilo, α -linoleilo, colesterilo y glicerilo) y sus sales, tiodipropionato de dilaurilo, tiodipropionato de diestearilo, ácido tiodipropiónico y sus derivados (ésteres, éteres, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales) y compuestos de sulfoximina (por ejemplo, butionina-sulfoximina, homocisteína-sulfoximina, butionina-sulfona, penta-, hexa- y heptationina-sulfoximina) en dosis toleradas muy bajas (por ejemplo, pmol a μ mol/kg) y también agentes quelantes (metales) (por ejemplo, α -hidroxiáci-

dos grasos, ácido palmítico, ácido fítico, lactoferrina), α -hidroxiácidos (por ejemplo, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido húmico, ácido biliar, extractos de bilis, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y sus derivados, ácidos grasos insaturados y sus derivados, vitamina C y derivados (por ejemplo, palmitato de ascorbilo, ascorbilfosfato de magnesio, acetato de ascorbilo), tocoferoles y derivados (por ejemplo, acetato de vitamina E), vitamina A y derivados (por ejemplo, palmitato de vitamina A) y benzoato de coniferilo de resina de benzoilo, rutina y sales del éster sulfúrico de rutina y sus derivados, α -glicosilrutina, ácido ferúlico, furfuralidenglucitol, carosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, ácido nordihidroguarético, trihidroxibutirofenona, quercetina, ácido úrico y sus derivados, manosa y sus derivados, zinc y sus derivados (por ejemplo, ZnO, ZnSO₄), selenio y sus derivados (por ejemplo, seleno-metionina), estilbenos y sus derivados (por ejemplo, óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno).

También resultan adecuadas las mezclas de antioxidantes para utilizarse en las formulaciones cosméticas según la invención. Mezclas conocidas y comerciales son, por ejemplo, mezclas que comprenden, como ingredientes activos, lecitina, palmitato de L-(+)-ascorbilo y ácido cítrico (por ejemplo, Oxydex[®] AP), tocoferoles naturales, palmitato de L-(+)-ascorbilo, ácido L-(+)-ascórbico y ácido cítrico (por ejemplo, Oxydex[®] K LIQUID), extractos de tocoferol de fuentes naturales, palmitato de L-(+)-ascorbilo, ácido L-(+)-ascórbico y ácido cítrico (por ejemplo, Oxydex[®] L LIQUID), DL- α -tocoferol, palmitato de L-(+)-ascorbilo, ácido cítrico y lecitina (por ejemplo, Oxydex[®] LM) y butilhidroxitolueno (BHT), palmitato de L-(+)-ascorbilo y ácido cítrico (por ejemplo, Oxydex[®] 2004).

Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden comprender vitaminas como ingredientes adicionales. Con preferencia, en las formulaciones cosméticas según la invención están presentes vitaminas y sus derivados elegidas entre vitamina A, propionato de vitamina A, palmitato de vitamina A, acetato de vitamina A, retinol, vitamina B, hidrocloreto de cloruro de tiamina (vitamina B1), riboflavina (vitamina B2), nicotinamida, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D, ergocalciferol (vitamina D2), vitamina E, DL-tocoferol, acetato de tocoferol E, hidrógeno-succinato de tocoferol, vitamina K1, esculina (ingrediente activo vitamina P), tiamina (vitamina B1), ácido nicotínico (niacina), piridoxina, piridoxal, piridoxamina (vitamina B6), ácido pantoténico, biotina, ácido fólico y cobalamina (vitamina B12), en particular preferentemente palmitato de vitamina A, vitamina C, DL-tocoferol, acetato de tocoferol E, ácido nicotínico, ácido pantoténico y biotina.

La composición de la presente invención puede ser una formulación cosmética o una formulación farmacéutica.

Ejemplos de formas de aplicación de las formulaciones cosméticas o farmacéuticas según la invención que pueden mencionarse son: soluciones, suspensiones, emulsiones, emulsiones PIT, pastas, ungüentos, geles, cremas, lociones, polvos, jabones, espumas, preparados de limpieza que contienen surfactantes, aceites, aerosoles y pulverizaciones. Ejemplos de otras formas de aplicación son bastoncillos, champús y preparados para baño. A la formulación se pueden añadir cualesquiera vehículos, y opcionalmente otros ingredientes activos, todos ellos usuales.

Los auxiliares preferidos proceden del grupo de conservantes, antioxidantes, estabilizantes, promotores de la solubilidad, vitaminas, colorantes, mejoradores del olor.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden comprender los vehículos usuales, por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, sílice, talco y óxido de zinc o mezclas de las sustancias.

Los polvos y pulverizaciones pueden comprender los vehículos usuales, por ejemplo, lactosa, talco, sílice, hidróxido de aluminio, silicato cálcico y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden comprender además propulsores usuales, por ejemplo, clorofluorcarburos, propano/butano o dimetiléter.

Las soluciones y emulsiones pueden comprender los vehículos usuales, tales como disolventes, promotores de la solubilidad y emulsionantes, por ejemplo, agua, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilglicol, aceites, en particular aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de trigo, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, éster de glicerol y ácido graso, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán o mezclas de estas sustancias.

Las suspensiones pueden comprender los vehículos usuales, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo agua, etanol o propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y ésteres de polioxietilensorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias.

Los jabones pueden comprender los vehículos usuales, tales como sales de metales alcalinos de ácidos grasos, sales de monoésteres de ácidos grasos, hidrolizados de proteínas de ácidos grasos, isetionatos, lanolina, alcohol graso, aceites vegetales, extractos de plantas, glicerol, azúcares o mezclas de estas sustancias.

Los productos de limpieza que contienen surfactantes pueden comprender las sustancias vehículo usuales, tales como sales de sulfatos de alcoholes grasos, éter sulfatos de alcoholes grasos, monoésteres sulfosuccínicos, hidrolizados de proteínas de ácidos grasos, isetionatos, derivados de imidazolinio, tauratos de metilo, salcosinatos, éter sulfatos de amidas de ácidos grasos, alquilamidobetainas, alcoholes grasos, glicéridos de ácidos grasos, dietanolamidas de ácidos grasos, aceites vegetales y sintéticos, derivados de lanolina, ésteres de glicerol y ácidos grasos etoxilados o mezclas de estas sustancias.

ES 2 272 738 T3

Los aceites faciales y corporales pueden comprender las sustancias vehículo usuales tales como aceites sintéticos, por ejemplo ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, alcoholes de silicona, aceites naturales, tales como aceites vegetales y extractos de plantas oleaginosas, aceites de parafina, aceites de lanolina o mezclas de estas sustancias.

5 Otras formas de aplicación habitualmente cosméticas son también los lápices de labios, barritas de labios, máscara, líneas de ojos, sobra de ojos, colorete, maquillaje en polvo, maquillaje en emulsión y maquillaje en cera y preparados de protección solar, antes y después de tomar el sol.

10 Todos los compuestos o componentes que se pueden emplear en las formulaciones cosméticas son o bien conocidos o bien comercialmente disponibles o bien se pueden sintetizar por procedimientos conocidos.

15 Como dispersante o solubilizante es posible emplear un aceite, cera u otra sustancia grasa, un monoalcohol inferior o un poliol inferior o mezclas de los mismos. Los monoalcoholes o polioles preferidos incluyen etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerol y sorbitol.

Una modalidad preferida de la invención consiste en una emulsión en forma de una crema o leche protectora y que comprende, por ejemplo, alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, en particular triglicéridos de ácidos grasos, lanolina, aceites naturales y sintéticos o ceras y emulsionantes en presencia de agua.

20 Otras modalidades preferidas son las lociones oleosas a base de aceites naturales o sintéticos y ceras, lanolina, ésteres de ácidos grasos, en particular triglicéridos de ácidos grasos, o lociones oleoso-alcohólicas basadas en un alcohol inferior, tal como etanol, o un glicerol, tal como propilenglicol, y/o un poliol, tal como glicerol, y aceites, ceras y ésteres de ácidos grasos, tales como triglicéridos de ácidos grasos.

25 El preparado cosmético según la invención puede encontrarse también en forma de un gel alcohólico que comprende uno o más alcoholes inferiores o polioles, tal como etanol, propilenglicol o glicerol, y un espesante, tal como tierra silíceo. Los geles oleoso-alcohólicos comprenden también aceite o cera natural o sintético.

30 Las composiciones preferidas de la presente invención son hidrogeles. La hidrofiliencia de la pared de la cápsula puede ser establecida independientemente de la solubilidad del filtro de UV. Por ejemplo, es posible incorporar incluso filtros de UV hidrófobos en formulaciones puramente acuosas. Debido a esta posibilidad de incluir cantidades elevadas de filtros de UV hidrófobos en forma encapsulada o inmovilizada, como se ha descrito anteriormente, los hidrogeles de la presente invención pueden poseer altos valores SPF, en un intervalo normalmente con solo conseguido con las formulaciones oleosas.

35 Los bastoncillos sólidos consisten en ceras y aceites sintéticos, alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, lanolina y otras sustancias grasas.

40 Todos los compuestos y componentes que se pueden emplear en las formulaciones cosméticas o farmacéuticas son ya conocidos y disponibles comercialmente o bien pueden ser sintetizados por procedimientos conocidos.

45 La composición según la invención resulta particularmente adecuada para proteger la piel humana frente a las influencias perjudiciales de los constituyentes UV de la luz del sol, además de ofrecer también protección frente a procesos de envejecimiento de la piel y contra el estrés oxidativo, es decir, contra el daño causado por radicales libres, tal como los producidos, por ejemplo, por irradiación solar, calor u otras influencias.

50 Por tanto, otra modalidad de la presente invención consiste en el uso de una composición según la invención en la preparación de un medicamento adecuado para la profilaxis de daños en la piel causado por los rayos del sol, especialmente para la profilaxis de quemaduras del sol y eritema causado por el sol. Otra modalidad consiste en la profilaxis cosmética de daños en la piel causados por los rayos del sol, especialmente para la profilaxis de quemaduras del sol y eritema causado por el sol.

55 La formulación puede comprender adyuvantes normalmente empleados en este tipo de composición tales como, por ejemplo, espesantes, suavizantes, hidratantes, agentes de superficie activa, emulsionantes, conservantes, perfumes, ceras, lanolina, propulsores, colorantes y/o pigmentos que colorean la propia composición o la piel, y otros ingredientes habitualmente usados en productos cosméticos.

60 La composición puede ser una composición espumable capaz de espumar con o sin un propulsor. De acuerdo con la presente invención, es especialmente preferible que la espuma se produzca sin el uso de un propulsor orgánico. Las pulverizaciones que utilizan propulsores orgánicos no se pueden almacenar en contacto directo con el sol o a temperaturas más altas; condiciones estas que, por ejemplo, pueden encontrarse frecuentemente en la playa durante el verano. Una ventaja de las composiciones preferidas según la presente invención es que las mismas pueden ser almacenadas y utilizadas incluso bajo estas condiciones.

65 Las composiciones preferidas se incluyen en un dispensador de espuma, preferentemente en un dispensador de espuma que no requiere propulsor orgánico como antes se ha descrito.

ES 2 272 738 T3

Como formadores/estabilizantes de la espuma se pueden emplear en general todas las sustancias capaces de formar o estabilizar una espuma. Dichas sustancias son en general conocidas para el experto en la materia. Los formadores/estabilizantes de la espuma preferidos son aquellos que son tolerados por la piel o incluso más preferentemente aquellos que aportan un beneficio a la piel.

5

Los formadores/estabilizantes de la espuma están presentes normalmente en una cantidad de alrededor de 0,01 a 20% en peso, con preferencia en una cantidad de 0,1 a 5% en peso e incluso más preferentemente en una cantidad de 0,1 a 3% en peso.

10

Los formadores/estabilizantes de la espuma preferidos son etilfosfato, cetilfosfato de DEA, miristato de TEA, estearato de TEA, estearato de magnesio, estearato sódico, laurato potásico, ricinoleato potásico, cocoato sódico, sebacato sódico, castorato potásico, oleato sódico y mezclas de los mismos.

15

Otros estabilizantes de la espuma preferidos son los así llamados reforzantes del espumado. Los reforzantes del espumado son sustancias que aumentan la viscosidad superficial del líquido que rodea a las burbujas individuales en una espuma. Estos agentes se emplean normalmente en jabones de afeitarse, champús, baños de burbujas, jabones líquidos, espumas o espumas dispensadas en aerosol. Como reforzantes del espumado se pueden emplear también formadores de película o agentes que incrementan la viscosidad. La siguiente lista ofrece ejemplos de reforzadores del espuma que pueden ser también clasificados como surfactantes (nombres INCI):

20

Acetamide MEA, Almondamide DEA, Almondamidopropylamine Oxide, Almondamidopropyl Betaine, Apricotamide DEA, Apricotamidopropyl Betaine, Avocadamide DEA, Avocadamidopropyl Betaine, Babassuamide dea, Babassuamidopropylamine Oxide, Babassuamidopropyl Betaine, Behenamide DEA, Behenamide MEA, Behenamido-propyl Betaine, Behenamine Oxide, Behenyl Betaine, Canolamidopropyl Betaine, Capramide DEA, Camitine, Cetearyl Alcohol, Cetyl Alcohol, Cetyl Betaine, Cocamide DEA, Cocamide MEA, Cocamide MIPA, Cocamidoethyl Betaine, Cocamidopropylamine Oxide, Cocamidopropyl Betaine, Cocamidopropyl Hydroxysultaine, Cocamine Oxide, Cocoamphodipropionic Acid, Cocobetainamido Amphopropionate, Coco-Betaine, Coco-Hydroxysultaine, Coco-Morpholine Oxide, Coconut Alcohol, Coco/Oleamidopropyl Betaine, Coco-Sultaine, Cocoyl Sarcosinamide DEA, DEA-Cocoamphodipropionate, DEA-Lauraminopropionate, Decyl Alcohol, Dccylamine Oxide, Decyl Betaine, Diethanolaminoleamide DEA, Dihydroxyethyl C8-10 Alkoxypropylamine Oxide, Dihydroxyethyl C9-11 Alkoxypropylamine Oxide, Dihydroxyethyl C12-15 Alkoxypropylamine Oxide, Dihydroxyethyl Cocamine Oxide, Dihydroxyethyl Lauramine Oxide, Dihydroxyethyl Stearamine Oxide, Dihydroxyethyl Tallowamine Oxide, Dimethicone Propyl PG-Betaine, Disodium Caproamphodiacetate, Disodium Caproamphodipropionate, Disodium Caprylamphodiacetate, Disodium Caprylamphodipropionate, Disodium Cetearyl Sulfosuccinate Disodium Cocamido MIPA-Sulfosuccinate, Disodium Cocamido PEG-3 Sulfosuccinate, Disodium Cocaminopropyl Iminodiacetate, Disodium Cocoamphocarboxyethylhydroxypropylsulfonate, Disodium Cocoamphodiacetate, Disodium Cocoamphodipropionate, Disodium C12-15 Parth Sulfosuccinate, Disodium Deceth-5 Sulfosuccinate, Disodium Deceth-6 Sulfosuccinate, Disodium Hydrogenated Cottonseed Glyceride Sulfosuccinate, Disodium Isodecyl Sulfosuccinate, Disodium Isostearamido MEA-Sulfosuccinate, Disodium Isostearamido MIPA-Sulfosuccinate, Disodium Isostearoamphodiacetate, Disodium Isostearoamphodipropionate, Disodium Isostearyl Sulfosuccinate, Disodium Laneth-5 Sulfosuccinate, Disodium Lauramido MEA-Sulfosuccinate, Disodium Lauramido PEG-2 Sulfosuccinate, Disodium Laureth-5 Carboxyamphodiacetate, Disodium Laureth Sulfosuccinate, Disodium Laureth-6 Sulfosuccinate, Disodium Laureth-9 Sulfosuccinate, Disodium Laureth-12 Sulfosuccinate, Disodium Lauroamphodiacetate, Disodium Lauroamphodipropionate, Disodium Lauryl Sulfosuccinate, Disodium Myristamido MEA-Sulfosuccinate, Disodium Nonoxynol-10 Sulfosuccinate, Disodium Oleamido MEA-Sulfosuccinate, Disodium Oleamido MIPA-Sulfosuccinate, Disodium Oleamido PEG-2 Sulfosuccinate, Disodium Oleoamphodipropionate, Disodium Oleth-3 Sulfosuccinate, Disodium Oleyl Sulfosuccinate, Disodium Palmitamido PEG-2 Sulfosuccinate, Disodium Palmitoleamido PEG-2 Sulfosuccinate, Disodium PEG-4 Cocamido MIPA-Sulfosuccinate, Disodium PPG-2-Isodeceth-7 Carboxyamphodiacetate, Disodium Ricinoleamido MEA-Sulfosuccinate, Disodium Stearamido MEA-Sulfosuccinate, Disodium Stearoamphodiacetate, Disodium Stearyl Sulfosuccinate, Disodium Stearyl Sulfosuccinate, Disodium Tallamido MEA-Sulfosuccinate, Disodium Tallowamido MEA-Sulfosuccinate, Disodium Tallowamphodiacetate, Disodium Tallow Sulfosuccinate, Disodium Tridecylsulfosuccinate, Disodium Undecylenamido MEA-Sulfosuccinate, Disodium Undecylenamido PEG-2 Sulfosuccinate, Disodium Wheat Germamido MEA-Sulfosuccinate, Disodium Wheat Germamido PEG-2 Sulfosuccinate, Disodium Wheatgermamphodiacetate, Di-TEA-Oleamido PEG-2 Sulfosuccinate, Ditridecyl Sodium Sulfosuccinate, Erucamidopropyl Hydroxysultaine, Hydrogenated Tallow Alcohol, Hydrogenated Tallowamide DEA, Hydrogenated Tallowamine Oxide, Hydrogenated Tallow Betaine, Hydroxyethyl Carboxymethyl Cocamidopropylamine, Hydroxyethyl Hydroxypropyl C12-15 Alkoxypropylamine Oxide, Hydroxystearamide MEA, Isostearamide DEA, Isostearamide MEA, Isostearamide MIPA, Isostearamidopropylamine Oxide, Isostearamido-propyl Betaine, Isostearamidopropyl Morpholine Oxide, Lactamide MEA, Lanolinamide DEA, Lauramide DEA, Lauramide MEA, Lauramide MIPA, Lauramide/Myristamide DEA, Lauramidopropylamine Oxide, Lauramido-propyl Betaine, Lauramine Oxide, Lauroamphodipropionic Acid, Lauryl Alcohol, Lauryl Betaine, Lauryl Hydroxysultaine, Lauryl Sultaine, Lecithinamide DEA, Linoleamide DEA, Linoleamide MEA, Linoleamide MIPA, Methyl Morpholine Oxide, Minkamide DEA, Minkamidopropylamine Oxide, Minkamidopropyl Betaine, Myristamide DEA, Myristamide MEA, Myristamide MIPA, Myristamidopropylamine Oxide, Myristamidopropyl Betaine, Myristamine Oxide, Myristaminopropionic Acid, Myristyl Alcohol, Myristyl Betaine, Myristyl/Cetyl Amine Oxide, Oleamide DEA, Oleamide MEA, Oleamide MIPA, Oleamidopropylamine Oxide, Oleamidopropyl Betaine, Oleamidopropyl Hydroxysultaine, Oleamine Oxide, Oleyl Betaine, olivamide dea, Olivamiopropylamine Oxide, Olivamidopropyl Betaine, Palmamide DEA, Palmamide MEA, Palmamide MIPA, Palmamidopropyl Betaine, Palmitamide DEA, Palmitamide MEA, Palmitamidopropyla-

ES 2 272 738 T3

mine Oxide, Palmitamidopropyl Betaine, Paimitamine Oxide, Palm Kemel Alcohol, Palm Kemelamide DEA, Palm Kemelamide MEA, Palm Kemelamide MIPA, Palm Kemelamidopropyl Betaine, Peanutamide MEA, Peanutamide MIPA, PEG-3 Cocamide, PEG-2 Hydrogenated Tallow Amine, PEG-3 Lauramide, PEG-3 Lauramide Oxide, PEG-2 Oleamide, PEG-3 Oleamide, PEG-2 Oleamine, PEG-2 Soyamine, PEG-2 Stearamine, Potassium Dihydroxyethyl
5 Cocamine Oxide Phosphate, Ricinoleamide DEA, Ricinoleamide MEA, Ricinoleamide MIPA, Ricinoleamidopropyl Betaine, Sesamide DEA, Sesamidopropylamine Oxide, Sesamidopropyl Betaine, Sodium Caproamphoacetate, Sodium Caproamphohydroxy-propylsulfonate, Sodium Caproamphopropionate, Sodium Capryloamphoacetate, Sodium Capryloamphohydroxypropyl-sulfonate, Sodium Capryloamphopropionate, Sodium Cocoamphoacetate, Sodium Co-
10 coamphohydroxypropylsulfonate, Sodium Cocoampho-propionate, Sodium Comamphopropionate, Sodium Isostearamphoacetate, Sodium Isostearamphopropionate, Sodium Lauramidopropyl Hydroxyphostaine, Sodium Lauraminopropionate, Sodium Lauriminodipropionate, Sodium Lauroamphoacetate, Sodium/MEA Laureth-2 Sulfosuccinate, Sodium Myristoamphoacetate, Sodium Oleoamphoacetate, Sodium Oleoampho-hydroxy-propylsulfonate, Sodium Oleoamphopropionate, Sodium Ricinoleoamphoacetate, Sodium Stearoamphoacetate, Sodium Stearoamphoriy-
15 droxypropylsulfonate, Sodium Stearoamphopropionate, Sodium Tallamphopropionate, Sodium Tallowamphoacetate, Sodium Tallowate, Sodium Undecylenoamphoacetate, Sodium Undecylenoampho-propionate, Sodium Wheat Germamphoacetate, Soyamide DEA, Soyamidopropyl Betaine, Stearamide AMP, Stearamide DEA, Stearamide DEA-Distearate, Stearamide MEA, Stearamide MEA-Stearate, Stearamide MIPA, Stearamidopropylamine Oxide, Stearamidopropyl Betaine, Stearamine Oxide, Stearyl Alcohol, Stearyl Betaine, Tallamide DEA, Tallowamide DEA, Tallowamide MEA, Tallowamidopropylamine Oxide, Tallowamidopropyl Betaine, Tallowamidopropyl Hydroxysultaine,
20 Tallowamine Oxide, Tallow Betaine, TEA-Lauraminopropionate, TEA-Myristaminopropionate, Trideceth-2 carboxamide mea, Tnsouium Lauroamprio PQ-Acetaie Phosphate Chloride, Undecylenamide DEA, Undecylenamide MEA, Undecylenamidopropylamine Oxide, Undecylenamidopropyl Betaine, Wheat Germamide DEA, Wheat Germamidopropylamine Oxide, Wheat Germamidopropyl Betaine.

25 En otra modalidad, al menos uno de los formadores/estabilizantes de la espuma se elige entre surfactantes espumantes, con preferencia entre alquilglicósidos, derivados proteicos aniónicos o sulfonatos de ácidos grasos.

Formadores/estabilizantes de la espuma particularmente preferidos son los derivados proteicos aniónicos, tales como lipoaminoácidos descritos en WO 98/09611, WO 99/27902 y WO 99/45899. Entre estos derivados proteicos
30 aniónicos son sumamente preferidos los lauroil avena aminoácidos de sodio, conocidos por ejemplo como Proteol™ Oat (nombre registrado de Seppic).

La formulación cosmética se puede emplear también para proteger el cabello frente a daños fotoquímicos, con el fin de evitar cambios en los tonos de color, decoloración o daños de naturaleza mecánica. En este caso, una formula-
35 ción adecuada se encuentra en forma de un champú o loción para aclarado, siendo aplicada la formulación en cuestión antes o después de aplicar el champú, antes o después de la coloración o blanqueo o antes o después de realizar un ondulado permanente. Igualmente, es posible elegir una formulación en forma de una loción o gel para peinar o tratar el cabello, en forma de una loción o gel para el cepillado o moldeo con secador, en forma de una laca para el cabello, una composición para el moldeo permanente, un colorante o blanqueante para el cabello. La formulación cosmética
40 puede comprender varios adyuvantes empleados en este tipo de composición, tales como agentes de superficie activa, espesantes, polímeros, suavizantes, conservantes, estabilizantes de la espuma, electrolitos, disolventes orgánicos, derivados de silicona, agentes antigrasa, colorantes y/o pigmentos que colorean la propia composición o el cabello, u otros ingredientes habitualmente usados en el cuidado del cabello.

45 Para proteger la piel y/o cabello natural o sensibilizado contra los rayos solares, la composición cosmética se aplica a la piel o al cabello. Por el término "cabello sensibilizado" se quiere dar a entender aquí cabello que ha sido sometido a un tratamiento químico, tal como un tratamiento de moldeo permanente, un proceso de coloración o proceso de blanqueo.

50 Las formulaciones de protección solar de esta invención como las descritas en las formulaciones 8-16 se pueden preparar por medios convencionales.

55

60

65

ES 2 272 738 T3

Formulación 8

Loción aceite/agua de protección solar

| Nombre INCI | Nombre comercial/fabricante | % p/p |
|---|------------------------------------|---------------|
| Fase A | | |
| Avobenzona | Eusolex 9020/Rona | 3,00 |
| Disoamil-3-metoxi-4-hidroxi-5-isopropilbencilidenmalonato | | 3,00 |
| Miristato de isopropilo | Emerest 2314/Henkel | 4,00 |
| Benzoato de alquilo C12-C15 | Finsolv TN/Finetex | 4,00 |
| Alcohol cetílico | Crodacol C-70/Croda | 1,50 |
| Steareth-2 | Bnj 72/ICI Surfactants | 2,00 |
| Steareth-21 | Bnj 721/ICI Surfactants | 2,50 |
| Dimeticona | Dow Corning Fluid 200, 100 sct/Dow | 0,50 |
| Fase B | | |
| Agua desionizada | | 78,07 |
| Polímero reticulado de acrilatos/acrilatos de alquilo C10-30 | Carbopol ETD 2020/BF Goodrich | 0,20 |
| Fase C | | |
| Trietanolamina (99%) | TEA 99%/Union Carbide | 0,23 |
| Fase D | | |
| Fenoxietanol (e) isopropilparabeno (e) isobutilparabeno (y) butilparabeno | Liquapar PE/Sutton | 1,00 |
| Total | | 100,00 |

Procedimiento

Preparar la fase B por dispersión de Carbopol en agua. Calentar la dispersión a 70-75°C.

Combinar los ingredientes de la fase A. Agitar y calentar a 70-75°C.

Añadir la fase B a la fase A mientras se agita.

Añadir la fase C. Homogenizar hasta que la mezcla se enfría a 45-40°C.

Añadir la fase D. Agitar mientras se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 272 738 T3

Formulación 9

Loción aceite/agua de protección solar

5

| Nombre INCI | Nombre comercial/fabricante | % p/p |
|---|------------------------------------|---------------|
| Fase A | | |
| Avobenzona | Eusolex 9020/Rona | 3,00 |
| Iso-amil-alfa-acetil-3-metoxi-4-hidroxi-5-isopropilcinamato | | 3,00 |
| Miristato de isopropilo | Emerest 2314/Henkel | 4,00 |
| Benzoato de alquilo C12-C15 | Finsolv TN/Finetex | 4,00 |
| Alcohol cetílico | Crodacol C-70/Croda | 1,50 |
| Steareth-2 | Bnj 72/ICI Surfactants | 2,00 |
| Steareth-21 | Bnj 721/ICI Surfactants | 2,50 |
| Dimeticona | Dow Corning Fluid 200, 100 sct/Dow | 0,50 |
| Fase B | | |
| Agua desionizada | | 78,07 |
| Polímero reticulado de acrilatos/acrilatos de alquilo C10-30 | Carbopol ETD 2020/BF Goodrich | 0,20 |
| Fase C | | |
| Trietanolamina (99%) | TEA 99%/Union Carbide | 0,23 |
| Fase D | | |
| Fenoxietanol (e) isopropilparabeno (e) isobutilparabeno (y) butilparabeno | Liquapar PE/Sutton | 1,00 |
| Total | | 100,00 |

10

15

20

25

30

Procedimiento

Preparar la fase B por dispersión de Carbopol en agua. Calentar la dispersión a 70-75°C.

Combinar los ingredientes de la fase A. Agitar y calentar a 70-75°C.

Añadir la fase B a la fase A mientras se agita.

Añadir la fase C. Homogenizar hasta que la mezcla se enfría a 45-40°C.

Añadir la fase D. Agitar mientras se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente.

45

Formulación 10

50

| <u>Fase A</u> | | <u>Fase B</u> | |
|------------------|-------|---|-------|
| agua desionizada | 60,0% | etil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxycinamato | 8,75% |
| EDTA disódico | 0,10% | salicilato de octilo | 5% |
| glicerina | 1,5% | estearato de aluminio | 5% |
| NaCl | 3,0% | ciclotricona/dimeticona | 10% |
| butilenglicol | 2,5% | cetildimeticona | 1% |
| | | ciclotricona | 2% |
| | | ABIC-EM 97 | 1% |
| | | Fragancia | 15% |

55

60

Procedimiento

65

Combinar los ingredientes de la fase B. Agitar y calentar a 70-75°C. Combinar los ingredientes de la fase A. Calentar mientras se agita a 70-75°C. Añadir la fase B a la fase A mientras se agita. Añadir conservante. Agitar mientras se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente.

ES 2 272 738 T3

Formulación 11

Loción pulverizante aceite/agua de protección solar

| Nombre INCI | Nombre comercial/fabricante | % p/p |
|--|-----------------------------------|---------------|
| Fase A-1 | | |
| Di-isopropil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato | | 7,50 |
| Benzofenona-3 | Eusolex® 4360 (Rona) | 2,50 |
| Dicapriléter | Cetiol® OE (Henkel) | 4,50 |
| Dimeticona | Dow Corining 200®, 50 cst (Dow) | 2,00 |
| Alcohol estearílico | Crodacol S-70 (Croda) | 0,60 |
| PPG-2 Ceteareth-9 | Eumultin® (Henkel) | 0,40 |
| Steareth-10 | Volpo 10 (Croda) | 0,50 |
| Estearato de glicerilo, estearato PEG-100 | Arlacel® 165 (ICI) | 2,80 |
| Fase A-2 | | |
| Dióxido de titanio, dimeticona, alúmina | Eusolex® T-2000 (Rona) | 5,00 |
| Fase B-1 | | |
| Agua desmineralizada | | 66,10 |
| Quitosano, agua | Hydagen® CMF (Henkel) | 2,00 |
| Glicerina UPS | Emery 916 (Henkel) | 2,50 |
| Dimeticona copoliol fosfato | Pecosil PS-100 (Phoenix Chemical) | 2,50 |
| Fase B-2 | | |
| Polyquaternium 37, aceite mineral, PPG-1 trideceth-6 | Salcare SC 95 (Ciba) | 0,40 |
| Fase C | | |
| Propilenglicol, hidantoina DMDM, metilparabeno, propilparabeno | Paragon™ II (McIntyre) | 0,70 |
| Total | | 100,00 |

Procedimiento

Combinar A-1; agitar y calentar a 60°C hasta la disolución de todos los sólidos. Dispersar A-2 en A-1 con agitación. Combinar B-1; agitar y calentar a 60°C. Dispersar B-2 en B-1 con agitación. Añadir A a B mientras se agita vigorosamente. Homogenizar suavemente la mezcla mientras se enfría la misma a 40°C. Añadir C a A/B: homogenizar suavemente hasta que la mezcla es uniforme. Agitar con mezclador de ancla para permitir alcanzar los 25°C antes del envasado. Emplear un dispositivo pulverizador de bomba de alto esfuerzo cortante para la dispensación (por ejemplo, bomba Eurogel de Seaquist Perfect).

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 272 738 T3

Formulación 12

Crema de protección solar

5

| Nombre INCI | Nombre comercial/fabricante | % p/p |
|---|-----------------------------------|--------------|
| Fase A | | |
| Agua desionizada | | 39,73 |
| Carbómero (solución acuosa al 2%) | Carbopol 980/BF Goodrich | 15,00 |
| Propilenglicol | | 5,00 |
| Metilparabeno | | 0,20 |
| Propilparabeno | | 0,10 |
| Trietanolamina (99%) | | 0,45 |
| EDTA tetrasódico | | 0,02 |
| Fase B | | |
| Octilmetoxicinamato | Eusolex® 2292/Rona | 5,00 |
| Benzofenona-3 | Eusolex® 44360/Rona | 3,00 |
| Di-isoamil-3;5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato | | 4,50 |
| Estearato de glicerilo (y) estearato PEG-100 | Ariacel 165/ICI Surfactants | 1,00 |
| Ciclometicona | Dow Corning 344 Fluid/Dow Corning | 5,00 |
| Estearato de glicerilo | | 4,00 |
| Acido esteárico | Emersol 132, NF/Henkel | 2,50 |
| Isoestearato de isoestearilo | Prisonne ISIS 2039/Unichema | 10,00 |
| Aceite de ricino hidrogenado | Castorwax/CasChem | 2,00 |
| Benzoato de alcoholes C ₁₂₋₁₅ | Finsolv TN/Finetex | 2,50 |
| Total | | 100,0 |

10

15

20

25

30

35

Procedimiento

Añadir los ingredientes de la fase A al recipiente principal bajo agitación con impulsor. Calentar la fase A a 75-80°C. Combinar los ingredientes de la fase B; calentar y mezclar a 85°C. Añadir lentamente la fase B al lote; mezclar durante 15 minutos a 85°C. Retirar del calor; conectar el mezclador de paleta y enfriar a temperatura ambiente.

40

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

ES 2 272 738 T3

Formulación 13

Loción de protección solar agua/aceite de amplio espectro

| Nombre INCI | Nombre comercial/fabricante | % p/p |
|---|--------------------------------------|---------------|
| Fase A-1 | | |
| Metoxicinamato de octilo | Eusolex® 2292/Rona | 7,50 |
| Iso-amil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato | | 5,00 |
| Estearato de octilo | Cetiol 868/Henkel | 2,00 |
| Dicapriléter | Cetiol OE/Henkel | 3,00 |
| Ciclometicona | Dow Corning 345 Fluid/Dow Corning | 4,00 |
| Dimeticona | DC 200 fluid 50cST/Dow Corning | 2,00 |
| Dipolihidroxiestearato PEG-30 | Ariacel P135/ICI | 1,30 |
| Laurilmeticona copoliol | Dow Corning formulation Aid 5200/Dow | 2,30 |
| Behenato de behenamidopropil dimetilamina | Catemol 220-B/Phoenix Chemical | 0,50 |
| Fase A-2 | | |
| Dióxido de titanio (y) alúmina (y) simeticona | Eusolex® T-2000/Rona | 8,00 |
| Agua desionizada | | 61,00 qs |
| Propilenglicol | | 2,00 |
| Cloruro sódico | | 0,80 |
| Fase C | | |
| Hidantoina DMDM, metilparabeno, propilparabeno | Paragon II/McIntyre | 0,60 |
| Total | | 100,00 |

Procedimiento

Combinar A-1; agitar y calentar a 55-60°C hasta que se disuelven todos los sólidos. Dispersar A-1 en A-2 mediante agitación con impulsor. Combinar B; agitar y calentar a 50-55°C. Añadir lentamente B a A mientras se agita vigorosamente. Añadir C a A/B; homogenizar suavemente hasta que la mezcla es uniforme. Agitar con mezclador de ancla permitiendo que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 272 738 T3

Formulación 14

Crema de protección solar UVA/UVB con Avobenzona

5

10

15

20

25

30

35

| Nombre INCI | Nombre comercial/fabricante | % p/p |
|--|--|---------------|
| Fase A-1 | | |
| Agua (desmineralizada) | | 67,80 |
| EDTA disódico | | 0,05 |
| Propilenglicol | | 3,00 |
| Metilparabeno | | 0,15 |
| Fase A-2 | | |
| Carbómero | Carbopol Ultrez 10/BF Goodrich | 0,20 |
| Fase B | | |
| Miristato de isopropilo | | 2,00 |
| Alcohol cetílico, estearato de glicerilo, estearato PEG-75, Ceteth 20, Steareth 20 | Emulium Delta/Gattefosse | 4,00 |
| Dietil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato | | 3,50 |
| Salicilato de homometilo | Eusolex® HMS/Rona | 7,00 |
| Salicilato de octilo | Eusolex® OS/Rona | 7,00 |
| Butilmetoxidibenzoilmetano | Eusolex® 9020/Rona | 3,00 |
| Dimeticona | Dow Corning Fluid 200, 100 sct/Dow | 1,00 |
| Copolímero de olefina C30-38/maleato de isopropil/MA | Performa V 1608/New Phase Technologies | 1,00 |
| Fase C | | |
| Trietanolamina (99%) | | 0,30 |
| Fase D | | |
| Conservantes | | q.s. |
| Total | | 100,00 |

Procedimiento

40

Combinar A-1; calentar a 50°C mientras se agita hasta que se disuelve el metilparabeno. Dispersar A-2 en A-1 con un cedazo. Calentar A a 65°C. Combinar B; calentar a 65-70°C mientras se agita hasta que se disuelven todos los sólidos. Añadir B a A; homogenizar; añadir C a 55-60°C. Continuar homogenizando hasta que la mezcla se enfría a 40-45°C. Añadir D; agitar con un mezclador de impulsor hasta conseguir una mezcla uniforme. Ajustar el pH con TEA a 6,5-7,0.

45

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 272 738 T3

Formulación 15

Loción de protección solar Aceite/agua

| Nombre INCI | Nombre comercial/fabricante | % p/p |
|---|------------------------------------|---------------|
| Fase A | | |
| Diisoamil-3,5-dimetoxi-4-hidroxi-bencilidenedimalonato | | 3,00 |
| Miristato de isopropilo | Emerest 2314/Henkel | 4,00 |
| Benzoato de alquilo C12-15 | Finsolv TN/Finetex | 4,00 |
| Alcohol cetílico | Crodacol C-70/Croda | 1,50 |
| Steareth-2 | Bnj 72/ICI Surfactants | 2,00 |
| Steareth-21 | Bnj 721/ICI Surfactants | 2,50 |
| Dimeticona | Dow Corning Fluid 200, 100 sct/Dow | 0,50 |
| Fase B | | |
| Agua desionizada | | 81,07 |
| Polímero reticulado de acrilatos/acrilatos de alquilo C10-30 | Carbopol ETD 2020/BF Goodrich | 0,20 |
| Fase C | | |
| Trietanolamina (99%) | TEA 99%/Union Carbide | 0,23 |
| Fase D | | |
| Fenoxietanol (y) isopropilparabeno (y) isobutilparabeno (y) butilparabeno | Liquapar PE/Sutton | 1,00 |
| Total | | 100,00 |

Procedimiento

Preparar la fase B dispersando Carbopol en agua. Calentar la dispersión a 70-75°C. Combinar los ingredientes de la fase A. Agitar y calentar a 70-75°C. Añadir la fase B a la fase A mientras se agita. Añadir la fase C. Homogenizar hasta que la mezcla se enfría a 45-40°C. Añadir la fase D. Agitar mientras se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 272 738 T3

Formulación 16

Loción de protección solar aceite/agua

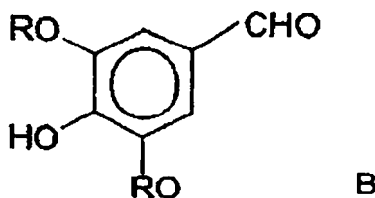
| Nombre INCI | Nombre comercial/fabricante | % p/p |
|---|------------------------------------|---------------|
| Fase A | | |
| Avobenzona | Eusolex 9020/Rona | 3,00 |
| Diisoamil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato | | 3,00 |
| Miristato de isopropilo | Emerest 2314/Henkel | 4,00 |
| Benzoato de alquilo C12-15 | Finsolv TN/Finetex | 4,00 |
| Alcohol cetílico | Crodacol C-70/Croda | 1,50 |
| Steareth-2 | Bnj 72/ICI Surfactants | 2,00 |
| Steareth-21 | Bnj 721/ICI Surfactants | 2,50 |
| Dimeticona | Dow Corning Fluid 200, 100 sct/Dow | 0,50 |
| Fase B | | |
| Agua desionizada | | 78,07 |
| Polímero reticulado de acrilatos/acrilatos de alquilo C10-30 | Carbopol ETD 2020/BF Goodrich | 0,20 |
| Fase C | | |
| Trietanolamina (99%) | TEA 99%/Union Carbide | 0,23 |
| Fase D | | |
| Fenoxietanol (y) isopropilparabeno (y) isobutilparabeno (y) butilparabeno | Liquapar PE/Sutton | 1,00 |
| Total | | 100,00 |

Procedimiento

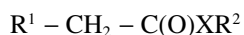
Preparar la fase B por dispersión de Carbopol en agua. Calentar la dispersión a 70-75°C. Combinar los ingredientes de la fase A. Agitar y calentar a 70-75°C. Añadir la fase B a la fase A mientras se agita. Añadir la fase C. Homogenizar hasta que la mezcla se enfría a 45-40°C. Añadir la fase D. Agitar mientras se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente.

Se ha comprobado que para proporcionar funcionalidad antioxidante, el grupo fenilo de los compuestos de fórmula I deberá tener un sustituyente del modelo "3,5-alcoxi-4-hidroxi o 3-alcoxi-4-hidroxi-5-alquilo".

Los compuestos de fórmula II-IV, V y VI se pueden preparar por condensación del correspondiente 3,5-dialcoxi-4-hidroxibenzaldehído de fórmula B



en donde R se define como anteriormente, con un compuesto que proporciona la mitad absorbente de UV como se ha definido anteriormente. Como ejemplo se puede citar un compuesto de fórmula



en donde R¹ y R² y X se definen como anteriormente para las fórmulas II-IV.

El benzaldehído de fórmula B se puede obtener en el comercio o se puede preparar a partir de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído a través de una monodesmetilación selectiva en la posición 4. Esta técnica conduce a siringaldehído. Alternativamente, el siringaldehído se puede preparar a partir de 5-bromo-vanilina reemplazando el grupo bromo por metoxi (o alcoxi o alquilo) empleando la funcionalidad alcohol o alquilo activada adecuada. El siringaldehído u otros aldehídos se condensa entonces con un compuesto para proporcionar la mitad absorbente de UV deseada.

Ejemplos

Ejemplo XI

5 *Dsioamil-3-metoxi-4-hidroxi-5-isopropilbencilidenmalonato*

El producto del título se obtiene por condensación de 3-metoxi-4-hidroxi-5-isopropilbenzaldehído con malonato de diisoamilo en presencia de piperidina-ácido acético y benceno como medio de reacción a temperatura de reflujo y bajo separación azeotrópica continua de agua. La reacción requiere aproximadamente 3 horas para su término. El
10 rendimiento obtenido es normalmente de 90-95%.

Ejemplo XII

15 *Isoamil-alfa-acetil-3-metoxi-4-hidroxi-5-isopropil-cinamato*

El producto del título se obtiene por condensación de 3-metoxi-4-hidroxi-5-isopropilbenzaldehído con acetoacetato de isoamilo en presencia de piperidina-ácido acético y benceno como medio de reacción a temperatura de reflujo y bajo separación azeotrópica continua de agua. La reacción requiere alrededor de 4 horas para su término. El rendimiento
20 obtenido es normalmente de 90-95%.

Ejemplo XIV

25 *Dietil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato*

La monodesmetilación de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído empleando ácido sulfúrico a 40°C durante 8 horas proporciona el siringaldehído.

El producto del título se obtiene por condensación de 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldehído (siringaldehído) con malonato de dietilo en presencia de piperidina-ácido acético y benceno como medio de reacción a temperatura de reflujo y bajo separación azeotrópica continua de agua. La reacción requiere alrededor de 7,5 horas para su término.
30

Ejemplo XV

35 *Etil-alfa-metil-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato*

La monodesmetilación de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído empleando ácido sulfúrico a 40°C durante 8 horas proporciona el siringaldehído.

La sal de Wittig se prepara por reacción de trifenilfosfina y etil-2-bromopropionato en benceno como medio a 70-
40 75°C durante 8 horas y posterior basificación con hidróxido sódico 1 N al punto final de fenolftaleína a temperatura ambiente. La extracción con benceno, la concentración del extracto bencénico y la adición de éter de petróleo (60-80°C) proporciona trifenil metil carboxi metilfosforano como un producto sólido. La condensación de 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldehído (siringaldehído) con trifenil metil carboxi metilfosforano se efectúa a temperatura de reflujo en xileno durante 7 horas y, después de la elaboración, proporciona el compuesto del título.
45

Ejemplo XVI

50 *Etil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxi-cinamato*

La monodesmetilación de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído empleando ácido sulfúrico a 40°C durante 8 horas proporciona el siringaldehído.

La condensación de 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldehído (siringaldehído) con acetoacetato de etilo en presencia de piperidina-ácido acético y benceno como medio de reacción a temperatura de reflujo proporciona el producto del título. La reacción requiere alrededor de 3,5 horas para su término.
55

Ejemplo XVII

60 *Di-(2-etilhexil)-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato*

La monodesmetilación de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído empleando ácido sulfúrico a 40°C durante 8 horas proporciona el siringaldehído.

La transesterificación de malonato de dietilo empleando alcohol 2-etilhexílico en condición neta a 140-155°C durante 2 horas bajo un manto de nitrógeno en presencia de ácido sulfúrico y después de la elaboración, seguido por destilación en alto vacío, proporciona malonato de di-6-etilhexil.
65

ES 2 272 738 T3

La condensación de 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldehído (siringaldehído) con malonato de di-2-etilhexilo en presencia de piperidina-ácido acético y benceno como medio de reacción a la temperatura de reflujo y bajo separación azeotrópica continua de agua, proporciona di-(2-etilhexil)-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato. La reacción requiere alrededor de 9 horas para su término. El rendimiento obtenido es normalmente de 91%.

5

Ejemplo XVIII

Di-isoamil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato

10 Se repite el ejemplo XIV, excepto que en la etapa de condensación, el malonato de dietilo se reemplaza por malonato de di-isoamilo. El rendimiento obtenido fue normalmente mayor del 90%.

Ejemplo XIX

15 *Di-isopropil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato*

Se repite el ejemplo XIV, excepto que en la etapa de condensación, el malonato de dietilo se reemplaza por malonato de di-isopropilo. El rendimiento obtenido fue normalmente mayor del 90%.

20 Ejemplo XX

Di-dodecil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato

25 Se repite el ejemplo XIV, excepto que en la etapa de condensación, el malonato de dietilo se reemplaza por malonato de di-dodecilo. El rendimiento obtenido fue normalmente mayor del 90%.

Ejemplo XXI

Iso-propil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxi-cinamato

30

Se repite el ejemplo XVI excepto que en la etapa de condensación, el acetoacetato de etilo se reemplaza por acetoacetato de iso-propilo. El rendimiento en el producto deseado fue de 88%.

Ejemplo XXII

35

Iso-butil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxi-cinamato

Se repite el ejemplo XVI excepto que en la etapa de condensación, el acetoacetato de etilo se reemplaza por acetoacetato de iso-butilo. El rendimiento en el producto deseado fue de 89%.

40

Ejemplo XXIII

Iso-amil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxi-cinamato

45

Se repite el ejemplo XVI excepto que en la etapa de condensación, el acetoacetato de etilo se reemplaza por acetoacetato de iso-amilo. El rendimiento en el producto deseado fue de 89%.

Ejemplo comparativo A

50

Etil-alfa-ciano-3,4,5-trimetoxicinamato

55 La condensación de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído con cianoacetato de etilo en presencia de piperidina-ácido acético y benceno como medio de reacción a temperatura de reflujo y bajo separación azeotrópica continua de agua proporciona el producto del título. La reacción requiere alrededor de 3 horas para su término y el rendimiento obtenido es normalmente de 90%.

Ejemplo comparativo B

Dietil-3,4,5-trimetoxibencilidenmalonato

60

La condensación de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído con malonato de dietilo en presencia de piperidina-ácido acético y benceno como medio de reacción a temperatura de reflujo y bajo separación azeotrópica continua de agua, proporciona el producto del título. La reacción requiere alrededor de 10 horas para su término y el rendimiento obtenido es normalmente de 85%.

65

ES 2 272 738 T3

Actividad antioxidante según el método de ensayo con DPPH

Se prepara un concentrado de DPPH (2,5X) de 25 mg de 1,1-difenil-2-picril-hidrazilo ACS# 1898-66-4 (Sigma #D-9132, lote 99H3601) disuelto en 250 ml de etanol (USP), para su empleo inmediato en la obtención de los datos de medición. Se prepara entonces una solución de trabajo de DPPH por dilución de 100 ml de este concentrado a un volumen final de 250 ml (100 Φ M/ml). Se emplea un tubo con la parte superior roscada de cristal de borosilicato de 13 x 100 mm, testigo, de etanol (USP) para poner a cero el espectrómetro (Milton Roy, Spectronic 20+) a 517 nm y, bajo condiciones idénticas, se mide un tubo de control de solución de trabajo de DPPH y se toma como actividad 0%. A los tubos se añaden partes alícuotas de la solución de ensayo al 0,25% & 0,5% (RT & 45EC), seguido por la adición rápida de 4 ml de solución de trabajo de DPPH, tras lo cual se tapan rápidamente y se mezclan. Después de 20 minutos, se lee la absorbancia de cada muestra a 517 nm.

El porcentaje de actividad reductora (%RA) se calcula empleando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Actividad Reductora} = \frac{100A(0) - A(20)}{A(0)}$$

en donde A(0) es el valor de absorbancia de la solución de trabajo de DPPH a 517 nm puesto a cero contra un testigo de etanol y A(20) es la absorbancia a 517 nm, 20 minutos después de combinar el antioxidante con la solución de trabajo de DPPH.

La concentración de antioxidante (mg/ml) en la mezcla de ensayo final se calcula en base a la dilución de respectivas partes alícuotas de cada compuesto en el volumen de ensayo final y el %RA se tabula y se trata gráficamente como porcentaje de actividad en cada concentración de las series de dilución.

Propiedad antioxidante

Se determinó la actividad antioxidante de compuestos seleccionados de esta invención a partir de su actividad reductora de un radical de DPPH. Los resultados de compuestos seleccionados de esta invención se resumen en las tablas 1 y 2.

TABLA 1

Actividad antioxidante de compuestos a base de vanilina de esta invención

| Compuestos | % Actividad reductora del radical DPPH a 30 μ g/ml | μ g/ml necesarios para reducir 50% del radical DPPH (IC ₅₀) |
|---|--|---|
| Di-(2-etilhexil)-3-metoxi-4-hidroxibencilidenmalonato* | 7,4 | 188 |
| Di-isoamil-3-metoxi-4-hidroxibencilidenmalonato* | 9,5 | 172 |
| Isoamil-alfa-acetil-3-metoxi-4-hidroxicinamato* | 22 | 72 |
| Di-(2-etilhexil)-3-metoxi-4-hidroxi-5-isopropilbencilidenmalonato | 11,2 | 161 |
| Isoamil-alfa-acetil-3-metoxi-4-hidroxi-5-isopropilcinamato | 28 | 68 |
| Tinogard | | 46 |

*Al margen de la invención

ES 2 272 738 T3

La tabla 2 muestra la propiedad antioxidante de compuestos a base de siringaldehído (2/1, 2/2, 2/3, 2/4, 2/5, 2/7, 2/8 y 2/10).

| | <u>mg/ml</u> | <u>2/1</u> | <u>2/2</u> | <u>2/3</u> | <u>2/4</u> | <u>2/5</u> | <u>2/7</u> | <u>2/8</u> | <u>2/10</u> |
|----|----------------------------|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| 5 | 2,500 | 0,0 | 3 | 25,4 | 71,70 | | | | |
| | 0,278 | | | 15,5 | 33,4 | 59,9 | 85,0 | 33,7 | 30,1 |
| | 0,139 | | | 11,3 | 29,51 | 47,3 | 77,3 | 23,2 | 22,3 |
| | 0,056 | | | 8,4 | 12,8 | 31,0 | 61,2 | 13,0 | 14,6 |
| 10 | 0,028 | | | 5,2 | 5,2 | 20,7 | 46,1 | 8,5 | 10,2 |
| | 2/1 | dietil-3,4,5-trimetoxibencilidenmalonato* | | | | | | | |
| | 2/2 | etil-alfa-ciano-3,4,5-trimetoxicinamato* | | | | | | | |
| | 2/3 | etil-alfa-ciano-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato* | | | | | | | |
| 15 | 2/4 | dietil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato | | | | | | | |
| | 2/5 | etil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato | | | | | | | |
| | 2/7 | etil-alfa-metil-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato | | | | | | | |
| | 2/8 | di-(2-etil-hexil)-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato | | | | | | | |
| 20 | 2/10 | di-iso-amil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato | | | | | | | |
| | *Al margen de la invención | | | | | | | | |

Se comprobó que los compuestos con sustitución 3,5-dimetoxi-4-hidroxi mostraban una actividad reductora (actividad antioxidante) mucho mayor que los compuestos con sustitución 3,4,5-trimetoxi. Con el fin de reforzar la actividad antioxidante de los compuestos de la presente invención, se pueden combinar otros antioxidantes. Algunos ejemplos son aquellos antioxidantes mencionados anteriormente y tocoferoles, acetato de tocoferilo, ácido ascórbico, antioxidantes Emblica, proantocianidinas (de corteza de pino, extracto de semillas de uvas y similares) polifenoles de te verde, antioxidantes de romero, ácido gálico, ácido eláxico, butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA) y similares.

Fotoestabilidad

La fotoestabilidad de compuestos seleccionados (véase tablas 3 y 4) se ensayó de acuerdo con los siguientes procedimientos.

Se construye un simulador solar empleado para la iluminación de las muestras en los experimentos que incorpora una lámpara de arco de Xe de 1 kw, banco óptico y cámaras de iluminación de muestras. La potencia de salida de la lámpara es filtrada a través de un filtro de agua con una ventana de dirección para separar la mayor parte de la radiación infrarroja y filtros ópticos para separar longitudes de onda por debajo de 290 nm. La potencia de salida del sistema de iluminación se focaliza sobre la cara de una cubeta de cuarzo de 1 cm que se encuentra equilibrada térmicamente con un baño de agua a temperatura constante de 25°C. Se dispone un agitador magnético por debajo de la cubeta de manera que las muestras pudieran ser agitadas mientras están siendo iluminadas. Un obturador eléctrico es controlado por un temporizador de cámara oscura para proporcionar un control preciso de los tiempos de iluminación. El simulador solar está construido para proporcionar iluminación que se asemeja estrechamente a la luz solar terrestre. El simulador solar suministra aproximadamente 250 J/cm² durante un periodo de 2 horas de iluminación en un intervalo de 290-490 nm. Esta irradiación se determina empleando dos actinometrías químicas con nitrobenzaldehído. La irradiación es mucho mayor que la de otros sistemas simuladores orales que habitualmente iluminan un área grande con el fin de iluminar muchas muestras simultáneamente en lugar de centrarse en un área muy pequeña.

Cada compuesto de protección solar se disuelve en 70% etanol/30% agua y se mide el espectro de absorción visible de UV con un espectrofotómetro de doble haz Shimadzu UV 2101 empleando el disolvente como referencia. Se prepara una solución de control de octocrileno y se mide el espectro de absorción visible de UV. Cada solución se ilumina entonces durante 2 horas en el simulador solar. Después de la iluminación, se mide de nuevo, para cada solución, el espectro de absorción.

Como se ilustra en las tablas 3 y 4, se comprobó que los compuestos ensayados eran fotoestables después de 2 horas de iluminación en un simulador solar de arco de Xe. Estos datos revelan que los compuestos de esta invención presentan fotoestabilidades comparables a las de octocrileno bajo las condiciones experimentales utilizadas.

La fotoestabilidad de los compuestos individuales se determina por los espectros de absorción diferencial de UV antes y después de la iluminación. El porcentaje de pérdida de absorción, y por tanto la pérdida de compuesto individual, se calcula a partir de la reducción de la densidad óptica después de la iluminación. De manera similar, se calculó también la estabilización de avobenzona en presencia de compuestos individuales de esta invención.

ES 2 272 738 T3

TABLA 3

Resultados de la fotoestabilidad con compuestos a base de vanilina de esta invención y su estabilización respecto a avobenzona (en solución)

| Compuesto | λ_{\max} , nm (etanol) | Fotoestabilidad % pérdida en 2 horas | Estabilización de avobenzona ² % pérdida de avobenzona en 2 horas |
|---|-----------------------------------|---|--|
| Di-(2-etilhexil)-3-metoxi-4-hidroxibencilidenmalonato* | 332 | 1 | 4,5 |
| Di-isoamil-3-metoxi-4-hidroxibencilidenmalonato* | 333 | 3,2 | 3,8 |
| Isoamil-alfa-acetil-3-metoxi-4-hidroxicinamato* | 339 | 4,1 | insignificante |
| Di-(2-etilhexil)-3-metoxi-4-hidroxi-5-isopropilbencilidenmalonato | 334 | 2 | 2,5 |
| Isoamil-alfa-acetil-3-metoxi-4-hidroxi-5-isopropilcinamato | 341 | 3,2 | insignificante |
| Avobenzona | 358 | 37 | |
| Octocrileno (control) | 303 | 2,8 | 1,5 |

*Al margen de la invención

¹ Disolvente usado: 70% etanol/30% agua; simulador solar; alrededor de 250 J/cm²

² Producto/avobenzona (1:1, p/p); % pérdida de avobenzona según HPLC

Se comprobó que todos los compuestos ensayados a base de siringaldehído eran fotoestables después de 2 horas de iluminación en un simulador solar de arco de Xe a excepción de dos compuestos 2/7. El examen de los espectros visibles de UV (tabla 4) revela que los compuestos de protección solar 2/1, 2/4, 2/5, 2/8, 2/10, 2/20, 2/22, 2/24 y 2/25 retienen la mayor parte de su capacidad de absorción después de 2 horas de iluminación en el simulador solar, mientras que los compuestos 2/7 se degradan de manera importante (72% de pérdida de absorbancia) durante este periodo de iluminación. Se comprobó que la solución de octocrileno mostraba una pérdida muy pequeña de capacidad de absorción después de 2 horas de iluminación en el simulador solar. De este modo, los compuestos 2/1, 2/4, 2/5, 2/8, 2/10, 2/20, 2/22, 2/24 y 2/25 presentan fotoestabilidades comparables a las de octocrileno bajo las condiciones experimentales utilizadas.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 272 738 T3

TABLA 4

Resultados de la fotoestabilidad de compuestos a base de siringaldehído de esta invención y su estabilización respecto a avobenzona (en solución)

5

| Compuestos | Pérdida fotoestabilidad en 2 horas ¹ | Pérdida de avobenzona en 2 horas ² |
|--|--|--|
| Dietil-3,4,5-trimetoxibencilidenmalonato (2/1) | 0% | sin pérdida |
| 10 Dietil-3,5-dimetoxi-4- hidroxibencilidenmalonato (2/4) | 3% | sin pérdida |
| Etil-alfa-metil-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato (2/7) | 72% | no comprobada |
| 15 Di-isopropil-3,5-dimetoxi-4- hidroxibencilidenmalonato (2/20) | 1% | no comprobada |
| Di-isoamil-3,5-dimetoxi-4- hidroxibencilidenmalonato (2/10) | 4,1% | 6% |
| 20 Di-(2-etilhexil)-3,5-dimetoxi-4- hidroxibencilidenmalonato (2/8) | 4,1% | 2% |
| Di-docecil-3,5-dimetoxi-4- hidroxibencilidenmalonato (2/24) | 2% | 19% |
| 25 Etil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato (2/5) | 1% | 10% |
| Isoamil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4- hidroxicinamato (2/22) | 4% | 4% |
| Isobutil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4- hidroxicinamato (2/25) | 5% | no comprobada |
| 30 Avobenzona | 37% | |
| Acido di-2-etilhexil-2,6-naftalendicarboxílico (DENDA) | 4% | 6% |
| 35 Octocrileno | 5% | 1,5% |

¹ Disolvente usado 70% etanol/30% agua; simulador solar; alrededor de 250 J/cm², % pérdida producto

² Producto/avobenzona (1:1, p/p); % pérdida de avobenzona según HPLC

40

Actividad estabilizante

45

La actividad estabilizante de compuestos seleccionados (2/1, 2/4, 2/5, 2/8, 2/10, 2/22, 2/24) respecto a avobenzona fue ensayada y comparada con un producto convencional de acuerdo con los siguientes procedimientos.

50

Las soluciones individuales de compuestos de protección solar seleccionados (2/1, 2/4, 2/5, 2/8, 2/10, 2/22, 2/24) con avobenzona fueron como sigue. Cada compuestos de protección solar se disolvió en solución de 70% etanol/30% agua conteniendo aproximadamente una cantidad molar igual de avobenzona. También se preparó una solución similar conteniendo ácido D-2-etilhexil-2,6-naftalendicarboxílico (DENDA) u octocrileno y avobenzona. Cada solución fue iluminada entonces en el simulador solar configurado como anteriormente para los ensayos de fotoestabilidad y se separaron partes alícuotas de cada solución en intervalos de tiempo de 30 minutos. Estas partes alícuotas fueron inyectadas en una HPLC y se siguió la pérdida de avobenzona con el tiempo de iluminación. El cromatógrafo de líquido de alta resolución (HPLC) usado en todos los experimentos aquí ofrecidos incorporaba una bomba Spectra-Physics modelo P-200 con un detector de UV-visible Applied Biosystems modelo 785A con un inyector manual Rheodyne que incorpora un circuito de muestra de 50 ml y una columna de fase inversa C₁₈ de 150 x 4,6 mm (Alltech). Todos los análisis fueron realizados bajo condiciones de elución isocráticas empleando mezclas de CH₃OH/H₂O para la fase móvil a una velocidad de flujo de 1 ml de agua por minuto. Fue necesario separar avobenzona por HPLC de cada uno de los compuestos de protección solar para cuantificar la avobenzona como consecuencia de la superposición de los espectros de absorción con algunos de estos compuestos. Los resultados se muestran en la tabla 4.

60

65

La pérdida de avobenzona cuando se iluminó por si sola en solución fue rápida exhibiendo una vida media de aproximadamente 3 horas en el simulador solar. Las figuras 3 y 4 revelan que los compuestos de protección solar parecen estabilizar avobenzona tan eficazmente como el antioxidante DENDA. Se comprobó que la pérdida de avobenzona en presencia de DENDA seguía una cinética desusual. Inicialmente, la pérdida de avobenzona fue muy rápida pero luego parecía que llegaba a estabilizarse.

ES 2 272 738 T3

El estudio espectral UV de los compuestos de la presente invención demuestra que los mismos presentan bandas de absorción anchas que se extienden de un lado a otro de la región UV. Exhiben una absorción molar más baja que avobenzona pero presentan una fotoestabilidad mucho mejor que avobenzona. En la tabla 5 se ofrecen datos generales respecto a las características de absorbancia de los compuestos de protección solar y de avobenzona.

TABLA 5

Datos de absorbancia y de capacidad de absorción molar para los compuestos de protección solar medidos en solución de 70% etanol/30% agua

| Compuestos | λ_{\max} | λ_{\max} ($M^{-1} cm^{-1}$) |
|---|------------------|---------------------------------------|
| Avobenzona | 360 nm | $2,5 \times 10^4$ |
| Dietil-3,4,5-trimetoxibencilidenmalonato (2/1) | 313 nm | $2,0 \times 10^4$ |
| Etil-alfa-ciano-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato (2/2) | 338 nm | $1,2 \times 10^4$ |
| Etil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato (2/5) | 348 nm | $1,9 \times 10^4$ |
| Etil-alfa-metil-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato (2/7) | 314 nm | N/A |
| Di-(2-etilhexil)-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato (2/8) | 340 nm | $1,6 \times 10^4$ |

Fotoestabilización de avobenzona en formulaciones bajo luz UV B

Se ha comprobado de manera sorprendente que la fotoestabilización de avobenzona con los compuestos de la presente invención es muy superior a la del fotoestabilizante comercialmente disponible (DENDA o TQ). De este modo, se han ensayado tres formulaciones respecto a la fotoestabilidad de avobenzona: avobenzona (2%), avobenzona + 2/8 (2%:2%, [di-(2-etilhexil)-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato]) y avobenzona + TQ (2%:2%). Los ensayos fueron realizados colocando una película de producto gruesa entre dos platinas de cristal e irradiando entonces durante 8 horas (alrededor de 16 MED, 8 mJ/cm²) bajo luz UV. Se redisolvió entonces una pequeña cantidad de producto en etanol:agua (70%:30%) y se midió la absorbancia máxima. El porcentaje de avobenzona residual se calculó mediante espectros UV diferenciales. Los resultados se resumen en la tabla 6.

TABLA 6

Estabilización de avobenzona en productos formulados

| Productos formulados | Avobenzona inicial | Residuo de avobenzona después de 8 horas de irradiación con UV-B |
|----------------------|--------------------|--|
| Avobenzona | 100% | 27% |
| Avobenzona + 2/8 | 100% | 81% |
| Avobenzona + TQ | 100% | 21% |

Fotoestabilización de avobenzona (2%) en formulación bajo irradiación con UV B en diversas proporciones de fotoestabilizante (2-6%): 2/8, TQ y OCR

Para visualizar mejor los efectos de fotoestabilización a largo plazo de 2/8 [di-(2-etilhexil)-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato], se ensayaron muestras mediante medición de los espectros de transmisión. A partir de estos espectros, se corrigió la absorción a 358 nm con respecto a la foto-dispersión y bandas superpuestas de absorción. La pérdida relativa de avobenzona se calcula a partir del descenso relativo en esta banda de absorción. Los resultados se ofrecen en la tabla 7.

ES 2 272 738 T3

TABLA 7

Estabilización de avobenzona en productos formulados con diferentes proporciones de estabilizantes

5

| Productos formulados | Avobenzona inicial | Residuo de avobenzona después de 8 horas de irradiación con UV-B |
|--------------------------|--------------------|--|
| Avobenzona | 100% | 27% |
| Avobenzona + 2/8 (2%/2%) | 100% | 81% |
| Avobenzona + 2/8 (2%/4%) | 100% | 84% |
| Avobenzona + 2/8 (2%/6%) | 100% | 94% |
| Avobenzona + TQ (2%/2%) | 100% | 21% |
| Avobenzona + TQ (2%/4%) | 100% | 27% |
| Avobenzona + TQ (2%/6%) | 100% | 26% |

10

15

Los ejemplos anteriores pueden ser repetidos con un éxito similar empleando los reactantes y/o condiciones operativas que genérica o específicamente se han descrito anteriormente en esta invención por aquellos reactantes y condiciones que se han empleado en los ejemplos.

25

30

35

40

45

50

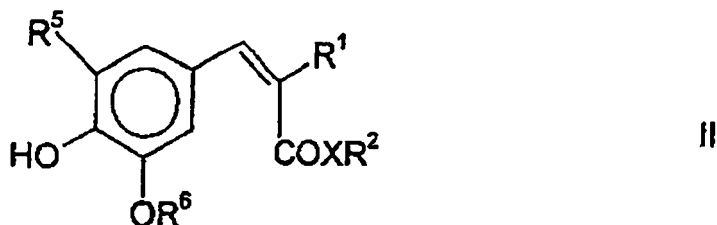
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula II



en donde

20 R^1 se elige del grupo consistente en $-C(O)CH_3$, $-CO_2R^3$, $-C(O)NH_2$ y $-C(O)N(R^4)_2$;

X es O o NH;

R^2 es alquilo C_1 a C_{30} lineal o ramificado;

25 R^3 es alquilo C_1 a C_{20} lineal o ramificado;

cada R^4 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1 a C_8 lineal o ramificado;

30 R^5 es alquilo C_1 - C_8 lineal o ramificado o $-O-C_{1-8}$ lineal o ramificado; y

R^6 es alquilo C_1 a C_8 lineal o ramificado.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R^6 es alquilo C_1 - C_8 , X es oxígeno y R^2 es alquilo C_1 a C_4 lineal o ramificado.

3. Un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^1 es CO_2R^3 y R^3 es alquilo C_1 a C_8 lineal o ramificado, preferentemente alquilo C_1 a C_4 .

4. Un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^1 es $C(O)CH_3$.

5. Un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^1 es $-C(O)N(R^4)_2$ y al menos un R^4 es hidrógeno y el otro es hidrógeno o alquilo C_1 a C_4 lineal o ramificado.

6. Un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 o 2, en donde R^1 es $-C(O)N(R^4)_2$ y cada R^4 es independientemente alquilo C_1 a C_4 lineal o ramificado.

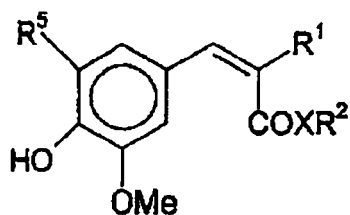
7. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R^6 es alquilo C_1 - C_4 , R^1 es $-CO_2R^3$ y al menos uno de R^2 y R^3 es alquilo C_8 a C_{20} lineal o ramificado.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en donde R^2 y R^3 son cada uno alquilo C_8 - C_{12} lineal o ramificado.

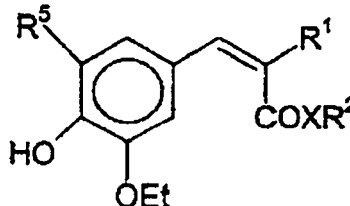
9. Un compuesto según la reivindicación 7, en donde al menos uno de R^2 y R^3 es alquilo C_{12} a C_{20} lineal o ramificado.

10. Un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^6 es metilo o etilo.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es uno de las fórmulas III o IV



10
15
III



IV

en donde

R¹ se elige del grupo consistente en -C(O)CH₃, -CO₂-(alquilo C₁-C₈), -C(O)NH₂ y -C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂;

X es O o NH; y

R² es alquilo C₁-C₁₂ y

R⁵ es alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado o -O-alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado.

12. Un compuesto según la reivindicación 11, en donde X es oxígeno y R² es alquilo C₁ a C₄ lineal o ramificado y R¹ es -CO₂C₈H₁₈.

13. Un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 12, en donde -O-R⁶ y -R⁵ son idénticos y preferentemente R⁵ es -O-metilo u -O-etilo y R⁶ es -metilo o -etilo.

14. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente en:

di-(2-etilhexil)-3-metoxi-4-hidroxi-5-isopropilbencilidenmalonato,

di-isoamil-3-metoxi-4-hidroxi-5-terc-butil-bencilidenmalonato,

iso-amil-alfa-acetil-3-metoxi-4-hidroxi-5-isopropilcinamato,

iso-amil-alfa-acetil-3-metoxi-4-hidroxi-5-terc-butilcinamato

etil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato,

iso-propil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato,

iso-amil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato,

2-etilhexil-alfa-acetil-3,5-dimetoxi-4-hidroxicinamato,

dietil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato,

di-(2-etilhexil)-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato,

diisoamil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato,

dipalmitoil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato,

di-dodecil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato, y

di-isopropil-3,5-dimetoxi-4-hidroxibencilidenmalonato.

15. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 14 para estabilizar al menos un agente de protección solar adicional frente a la degradación derivada de la exposición a la luz.

16. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 14 para producir una formulación de protección solar adecuada para proteger un sustrato frente a la radiación UV por aplicación de dicha formulación de protección solar a dicho sustrato.

ES 2 272 738 T3

17. Método para mejorar la fotoestabilidad de una formulación de protección solar, cuyo método comprende añadir un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 14 a dicha formulación de protección solar en una cantidad suficiente para mejorar la fotoestabilidad de dicho agente de protección solar, encontrándose la cantidad de compuesto añadida preferentemente a la formulación de protección solar dentro del intervalo de 0,1% a 40% en peso de dicha formulación de protección solar.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65