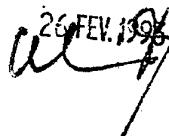


FOLHA DO RESUMO

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
O.l.nº101.103 B		1992/11/27	
Requerente (71): RICHARDSON-VICKS INC., norte-americana, com sede em One Far Mill Crossing, Shelton, CT, Estados Unidos da América.			
Inventores (72): Craig Steven SLAVITCHEFF; George Endel DECKNER; Rodney Dean BUSH e James Neal MATHE-SON, todos residentes nos Estados Unidos da América.			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
1991/11/27	US	800.662	
Epigrafe: (54) PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPLEXOS METÁLICOS DE PROTECÇÃO SOLAR, COM ELEVADA ABSORÇÃO DE RADIAÇÕES ULTRAVIOLETA-A			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) A presente invenção refere-se a processos para a preparação de complexos de protecção solar, e mais particularmente a complexos metálicos de protecção solar, com elevada absorção de UVA. Estes complexos compreendem um agente de protecção solar que absorve UVA de dibenzoilmetano complexado com uma espécie catiónica, preferivelmente um catião metálico. Estes complexos são úteis para proteger a pele dos efeitos nocivos das radiações ultravioleta. Esta invenção refere-se também a composições que contêm estes complexos.			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBRADAS

26 FEB 1994


1 fissuramento, telangiectasia (vasos de aranha), ceratoses
solares (crescimentos), equimoses (lesões hemorrágicas sub-
cutâneas) e perda da elasticidade (deformação). Os efeitos
5 adversos associados à exposição às radiações de comprimento
de onda UVA e UVB discutem-se com maior detalhe em DeSimone,
"Sunscreen and Suntan Products", Handbook of Nonprescription
Drugs, 7ª Ed., Capítulo 26, pp. 499-511 (American
Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 1982); Grove
and Forbes, "A Method for Evaluating the Photoprotection
10 Action of Sunscreen Agents Against UV-A Radiation", International
Journal of Cosmetic Science, 4, pp. 15-24 (1982);
e Patente Norte-Americana 4 387 089, de DePolo, concedida
em 7 de Junho de 1983; sendo todas estas revelações aqui in-
corporadas como referência.

15 Tanto agentes de protecção solar como bloqueado-
res solares físicos estão comercialmente disponíveis para
proteger a pele da radiação UV. Os bloqueadores solares fi-
sicos dispersam, reflectem e absorvem a radiação ultraviole-
ta. Ver, Sayre, R.M. e outros, "Physical Sunscreens", J.
20 Soc. Cosmet, Chem., vol. 41, no. 2, pp. 103-109 (1990). E-
xemplos de bloqueadores solares físicos incluem o dióxido
de titânio e o óxido de zinco. Contudo, as composições que
contêm um elevado nível destes agentes são opacas, geral-
mente de cor não atractiva e são vistas como inaceitáveis
25 para utilizar sem ser no nariz ou topo das orelhas. Além
disso, estes agentes são muito susceptíveis de sair ao es-
fregar ou com o uso, concedendo pouca ou nenhuma protecção.

Em contraste, os agentes de protecção solar exer-
cemos seus efeitos através de meios químicos, isto é, eles
30 absorvem a radiação ultravioleta de forma a que ela não pos-
sa penetrar na pele. Os agentes de protecção solar apresen-
tam vários problemas ao utilizador. Por exemplo, eles devem
estar sobre a superfície da pele na altura da exposição pa-
ra serem eficazes. Os agentes de protecção solar são preven-
35 tivos devendo-se portanto prever que se vai estar ao sol.

REV. 1993


1 Para serem mais eficazes, os agentes de protecção solar de-
vem estar sobre a pele como uma película uniforme e contí-
nua. A distribuição de uma tal película sobre a superfície
da pele é muito difícil.

5 A maioria dos agentes de protecção solar comer-
cialmente disponíveis absolvem principalmente UVB. O núme-
ro daqueles que absolvem UVA é mais limitado, sendo as ben-
zofenonas e os dibenzoilmetanos os mais bem conhecidos. A
10 Patente Norte-Americana Nº 4 489 057, de Welters e outros,
concedida em 18 de Dezembro de 1984 e a Patente Norte-Ame-
ricana Nº 4 387 089, de DePolo, concedida em 7 de Junho de
1983, ambas aqui incluídas como referência, revelam agentes
de protecção solar de dibenzoilmetano.

15 Descobriu-se na presente invenção que a absorção
de UVA do cromóforo de dibenzoilmetano é significativamente
reforçada quando ele é complexado com certas espécies cati-
ónicas tais como cатиões metálicos. Assim, é possível pre-
parar agentes de protecção solar com absorção de UVA refor-
çada para proteger a pele dos efeitos nocivos da radiação
20 UV.

É, portanto, um objectivo da presente invenção
proporcionar processos para a preparação de complexos de
protecção solar que forneçam absorção de UVA reforçada.

25 É um outro objectivo da presente invenção propor-
cionar processos para a preparação de complexos metálicos
de protecção solar que forneçam absorção de UVA reforçada.

30 É ainda um objectivo da presente invenção propor-
cionar processos para a preparação de composições de pro-
tecção solar tópicas contendo complexos metálicos de pro-
tecção solar.

Estes e outros objectivos tornar-se-ão rápidamen-
te perceptíveis a partir da descrição detalhada que se se-
gue.

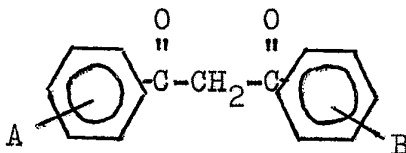
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

35 A presente invenção trata de um processo para a

22.11.1973

1 preparação de um complexo de protecção solar que compreende a combinação de um composto de protecção solar de fórmula geral

5



10

15

20

25

com um sal num solvente adequado, na qual A é um substituinte seleccionado de entre H, -OR ou -NR₂ onde cada R é independentemente H, alquilo de cadeia linear ou ramificada com cerca de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, (CH₂CH₂O)_q-H, ou (CH₂CH(CH₃)O)_q-H, onde q é um inteiro de 1 a cerca de 8; B é um substituinte seleccionado de H, alquilo de cadeia linear ou ramificada com cerca de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, (CH₂CH₂O)_q-H, ou (CH₂CH(CH₃)O)_q-H, onde q é um inteiro de 1 a cerca de 8; e o referido sal é seleccionado de entre sais de alumínio, zinco, cálcio, magnésio, cobre, ferro, bário, estrôncio, zircónio, titânio, estanho, berílio, gálio, índio, lantânio, manganésio, antimónio, bismuto, cério, tório, nióbio, tântalo, molibdénio, tungsténio, lítio, sódio, potássio, amónio, amónio substituído, e misturas dos mesmos.

30

A presente invenção trata ainda de métodos para preparação de composições que contêm estes complexos, e de métodos para fornecimento de protecção reforçada à pele de seres humanos ou animais inferiores, contra os efeitos da radiação ultravioleta.

Todas as percentagens e rácios usados na presente descrição são em peso e todas as medições são a 25°C, a menos que seja especificado de outro modo.

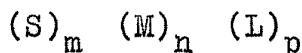
DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

35

Complexos de Protecção Solar

22 FEB 1973

1 Os complexos de protecção solar úteis na presente invenção são aqueles que têm a estrutura geral:



5 $(S)_m$ representa uma porção de protecção solar de dibenzoilmetano, onde m designa o número de porções presentes no complexo.

$(M)_n$ representa uma espécie catiónica tal como um metal, ou alternativamente amónio ou amónio substituído onde n designa o número de espécies presentes no complexo.

10 $(L)_p$ representa um ligante, que está opcionalmente presente no complexo, onde p designa o número de ligantes presentes no complexo.

15 Os complexos metálicos de protecção solar da presente invenção absorvem preferivelmente pouca ou nenhuma luz no comprimento de onda visível (isto é, acima de cerca de 400 nm). Por isso, os complexos são apenas quer ligeiramente coloridos (p. ex., amarelo claro ou creme), quer essencialmente brancos. Isto é desejável por razões cosméticas. Assim, os complexos metálicos de protecção solar não

20 têm preferivelmente um ϵ maior do que cerca de 500 para qualquer comprimento de onda superior a cerca de 400 nm, e mais preferivelmente o ϵ é essencialmente zero para qualquer comprimento de onda superior a cerca de 400 nm.

Porção de Protecção Solar $(S)_m$

25 As porções de protecção solar que compreendem os complexos de protecção solar da presente invenção são aquelas que contêm o cromóforo de dibenzoilmetano. Este cromóforo caracteriza-se pela sua eficácia para absorver fortemente a radiação na gama UVA. Estas porções de protecção

30 solar de dibenzoilmetano que compreendem os complexos da presente invenção descrevem-se mais detalhadamente nas Patentes Norte-Americanas Nos. 4 489 057 e 4 387 089, que já tinham sido incorporadas como referência nesta descrição.

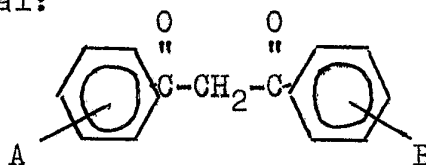
35 Nos complexos de protecção solar da presente invenção, o número de porções de protecção solar presentes

21.FEV.1993

1 designa-se por m, sendo m um inteiro seleccionado de 1 até
 8, mais preferivelmente m é um inteiro seleccionado de 1
 até 4, ainda mais preferivelmente m é um inteiro seleccion-
 5 nado de 1 até 3 e mais preferivelmente m é 2. Além disso,
 compreende-se que os complexos da presente invenção possam
 existir como uma mistura de diferentes espécies na qual o
 valor de m varia. Assim, é possível obter um complexo no
 qual o valor médio de m é uma média não inteira dos valo-
 res de m das espécies presentes.

10 Exemplos de porções de protecção solar que absor-
 vem UVA, de dibenzoilmetano, úteis nos compostos de protec-
 ção solar da presente invenção, incluem aquelas que têm a
 seguinte estrutura geral:

15

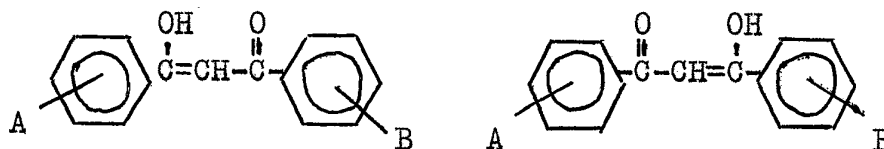


Na estrutura precedente, A é um substituinte de posição va-
 riável no anel aromático, seleccionado de entre H, -OR ou
 20 -NR₂ onde cada R é independentemente H, alquilo de cadeia
 linear ou ramificada com cerca de 1 a cerca de 20 átomos
 de carbono, (CH₂CH₂O)_q-H, ou (CH₂CH(CH₃)O)_q-H, no qual q é
 um inteiro de 1 a cerca de 8; e B é um substituinte de po-
 sição variável no anel aromático, seleccionado de entre H,
 25 alquilo de cadeia linear ou ramificada com cerca de 1 a
 cerca de 20 átomos de carbono, (CH₂CH₂O)_q-H, ou
 (CH₂CH(CH₃)O)_q-H, no qual q é um inteiro de 1 a cerca de 8.
 Na presente invenção A é preferivelmente para -OCH₃ e B é
 para t-butilo, isto é, 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano
 30 (nome adoptado pela CTFA: butildibenzoilmetano, o qual es-
 tá comercialmente disponível com a marca comercial Parsol^R
 1789 na Givaudan), ou alternativamente A é H e B é para i-
 sopropilo, isto é 4-isopropildibenzoilmetano (nome adopta-
 do pela CTFA: isopropildibenzoilmetano, o qual está comer-
 35 cialmente disponível com a marca comercial Eusolex^R 8020

REV. 1997

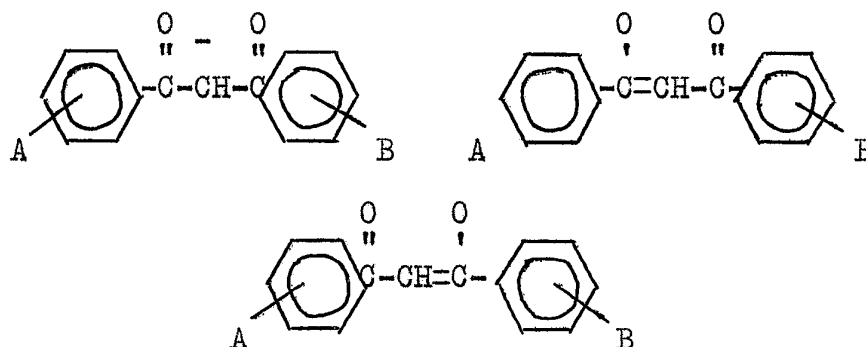
1 na Merck).

Na porção de protecção solar, mesmo que o cromóforo de dibenzoilmetano esteja representado como uma 1,3-dicetona, deve-se compreender que esta representação de modo algum exclui outras formas tautoméricas do grupo funcional tal como a forma enol. Deste modo, sempre que se designa a forma 1,3-dicetona, compreende-se que todos os tautómeros enol apropriados estão também contemplados e incluídos na presente descrição. Estas formas tautoméricas enol do cromóforo de dibenzoilmetano podem-se representar pelas seguintes estruturas tautoméricas:



15

Além disso, compreende-se também que o cromóforo de dibenzoilmetano pode perder um átomo de hidrogénio para formar a correspondente espécie aniónica. Este fenómeno é mais provável a valores de pH mais elevados (isto é, valores de pH alcalinos) e quando o cromóforo de dibenzoilmetano está complexado com uma espécie catiónica tal como um metal. Assim, sempre que se designa a forma 1,3-dicetona, compreende-se que todas as formas aniónicas apropriadas estão também contempladas e incluídas na presente descrição. Estas formas aniónicas de cromóforo de dibenzoilmetano podem-se representar pelas seguintes estruturas de ressonância:



30

35

24 FEB 1977

o termo "valor de absorvidade molar", da forma como é aqui usado, é uma medida quantitativa da capacidade de uma molécula para absorver luz ultravioleta a um comprimento de onda específico. O valor de absorvidade molar expressa-se a um comprimento de onda de luz particular como o coeficiente de absorção molar (aqui representado por " ϵ " e expresso em unidades de $\text{litro.mole}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) e calcula-se através da equação:

$$\epsilon = \frac{A}{lc}$$

onde " l " é o comprimento da trajectória (em centímetros) do meio de absorção através do qual passa a luz; " c " é a concentração da molécula de cromóforo (em moles por litro); e " A " é a "absorvência". A absorvência é calculada a partir da diferença observada entre a intensidade de um comprimento de onda de luz particular antes e depois de passar através do meio de absorção que contém moléculas de cromóforo. Assim, a absorvência é calculada pela equação:

$$A = \log_{10} \frac{I_0}{I}$$

onde " I_0 " é a intensidade de um comprimento de onda particular da radiação incidente numa trajectória de absorção; e " I " é a intensidade do mesmo comprimento de onda particular da radiação transmitida que passou através da trajectória de absorção.

O cálculo do valor de absorvidade molar para um comprimento de onda de luz particular é bem conhecido na arte, e é ensinado mais detalhadamente em Atlas of Spectral Data and Physical Constants for Organic Compounds, 2ª Ed., Vol. I, pp. 399-408 (Editores Grasselli e Ritchey; CRC Press, Inc., Cleveland, Ohio, 1975), cujas revelações são aqui incorporadas como referência. Os instrumentos úteis para fazer as medições da intensidade para o cálculo de valor de absorvidade molar são também bem conhecidos na

1 técnica (p. ex., Varion DMS-100, Beckman DU-7 e Philips
PU8800). Os valores de absorvidade molar para compostos re-
presentativos da presente invenção são fornecidos nos Exem-
plos descritos mais à frente.

5 O termo "máximo de absorção", da forma como é a-
qui usado, refere-se a um comprimento de onda de radiação
no qual a molécula que contém cromóforo apresenta o maior
valor de absorvidade molar em relação a comprimentos de on-
da imediatamente acima e abaixo do comprimento de onda de
10 máximo de absorção. Assim, no espectro típico da absorção
de radiação UV, identifica-se facilmente um máximo de a-
bsorção como um pico no gráfico do espectro gerado pelo
instrumento de medição de absorção UV. Os máximos de absor-
ção (aqui designados por λ max) para compostos de protecção
15 solar representativos da presente invenção, são fornecidos
nos Exemplos apresentados adiante.

(M)_n

20 Os complexos de protecção solar da presente in-
venção compreendem uma espécie cationica, preferivelmente
um metal, ou alternativamente amónio ou amónio substituído,
representada pela estrutura geral (M)_n. Os exemplos de ca-
tiões metálicos úteis nos complexos da presente invenção
incluem metais alcalinos (p. ex., sódio e potássio), metais
25 alcalino-terrosos (p. ex., cálcio e magnésio) e metais de
transição e pesados (p. ex., alumínio e estrôncio). Para
usar nos complexos da presente invenção preferem-se os me-
tais seleccionados do grupo constituído por alumínio, zin-
co, cálcio, magnésio, cobre, ferro, bário, estrôncio, zir-
cónio, titânio, estanho, berílio, gálio, índio, lantânio,
30 manganésio, antimónio, bismuto, cério, tório, nióbio, tân-
talo, molibdénio, tungsténio, lítio, sódio, potássio e mis-
turas dos mesmos. Estes metais cationicos são úteis em
qualquer dos seus estados de valência possíveis e em combi-
nações desses estados (isto é, onde por exemplo alguns dos
35 cationes metálicos estão num dos estados de valência permi-

20/11/1993

1 tidos ao catião, e alguns dos catiões metálicos estão nou-
tro dos estados de valência permitidos ao catião metálico,
etc.

5 Alternativamente, os complexos de protecção so-
lar da presente invenção também podem compreender comple-
xos com outras espécies catiónicas tais como amónio, amó-
nio substituído (p. ex., substitutos mono-, di-, tri- e te-
tra alquilo e alcóxi), e catiões de diaminas (p. ex., su-
bstitutos tetra- alquil e alcóxi de etileno-diaminas).

10 Nos complexos de protecção solar da presente in-
venção, as espécies catiónicas preferidas incluem metais
seleccionados do grupo constituído por alumínio, titânio,
cobre, ferro e zinco.

15 Nos complexos de protecção solar da presente in-
venção, os catiões de alumínio com uma valência de 3^+ são
os mais preferidos.

20 Nos complexos de protecção solar da presente in-
venção, o número de espécies M presentes no complexo desi-
gna-se por n, sendo n um inteiro seleccionado de 1 até 4,
mais preferivelmente n é um inteiro seleccionado de 1 até
3, ainda mais preferivelmente n é um inteiro seleccionado
de 1 e 2, e o mais preferivelmente n é 1. Além disso, com-
preende-se que os complexos da presente invenção possam e-
xistir como uma mistura de diferentes espécies com diferen-
25 tes valores de n. Assim, é possível obter um complexo no
qual o valor de n médio é uma média ponderada não inteira
dos valores de n das diferentes espécies.

30 Nas composições da presente invenção a espécie M
pode derivar de quaisquer origens adequadas. Por exemplo,
quando a espécie M dos complexos é um catião metálico, o
catião pode variar de uma ampla variedade de sais. Os exem-
plos de sais incluem óxidos de metais, hidróxidos, fluore-
tos, cloretos, brometos, iodetos, carbonatos, bicarbonatos,
fosfatos, fosfatos de hidrogénio, fosfatos de dihidrogénio,
35 alcóxidos (p. ex., isopropóxido), sulfatos, sulfatos de

22.FEV.1963

1 hidrogénio, nitratos, sulfitos, nitritos, boratos, cloratos,
bromatos, percloratos, perbromatos, difosfatos, polifosfa-
tos, tiocianatos, carboxilatos (preferivelmente, acetatos
5 e estearatos), e misturas dos mesmos. Alternativamente,
quando a espécie M é amónio ou amónio substituído, a espé-
cie de amónio ou amónio substituído pode derivar de uma am-
pla variedade de fontes de amónio e amónio substituído tais
como sais (p. ex., cloretos, brometos, hidróxidos e seme-
lhantes).

10 Para as composições da presente invenção as fon-
tes preferidas da espécie catiónica incluem monoacetato de
alumínio, diacetato de alumínio, estearato de alumínio, e
misturas dos mesmos. O monoacetato de alumínio é especial-
mente preferido.

15 Ligante (L)_p

Os complexos de protecção solar da presente in-
venção compreendem opcionalmente um ligante orgânico ou in-
norgânico representado pela estrutura geral (L)_p. Tanto os
ligantes neutros como os aniónicos são úteis nos complexos
20 da presente invenção. Os ligantes orgânicos úteis incluem,
embora não exclusivamente, os seleccionados do grupo que
consiste em ácidos carboxílicos, ácidos dicarboxílicos, e
ácidos policarboxílicos e seus aniões; aminas, diaminas, e
poliaminas; álcoois, dióis, e polióis e seus aniões; tióis,
25 ditióis, e politióis e seus aniões; aminoácidos e seus a-
niões; quaisquer outros ligantes orgânicos farmacêuticamen-
te aceitáveis e misturas dos mesmos. Os ligantes inorgâni-
cos úteis incluem, embora não exclusivamente, água e anião
hidróxido, haleto (p. ex., fluoreto, cloreto, brometo e io-
30 deto), carbonato, bicarbonato, fosfato, fosfato de hidrogé-
nio, fosfato de dihidrogénio, sulfato, sulfato de hidrogé-
nio, nitrato, sulfito, nitrito, borato, clorato, bromato,
perclorato, perbromato, difosfato, polifosfato, tiocianato,
quaisquer outros ligantes inorgânicos farmacêuticamente a-
35 ceitáveis, e misturas dos mesmos. Da forma como é aqui usa-

26 FEB 1998

1 do, o termo ligantes orgânicos e inorgânicos "farmacêutica-
mente aceitáveis" designa os ligantes orgânicos e inorgâni-
cos que são aceitáveis de um ponto de vista de toxicidade.

5 Para os complexos de protecção solar da presente
invenção preferem-se ligantes seleccionados de água, anião
hidróxido e ácidos carboxílicos que tenham de cerca de 2 a
cerca de 22 átomos de carbono e os seus aniões. Outros li-
gantes preferidos incluem etóxido e isopropóxido. Especial-
mente preferidos entre os ácidos carboxílicos e seus aniões
10 são o ácido acético e o anião acetato, o ácido octanóico e
o anião octanoato e o ácido esteárico e o anião estearato.

Nos complexos de protecção solar da presente in-
venção, o número de ligantes presentes no complexo designa-
-se por p , sendo p um inteiro seleccionado de 0 até 4,
15 mais preferivelmente p é um inteiro seleccionado de 0 até
3, ainda mais preferivelmente p é um inteiro seleccionado
de 0 até 2, mais preferivelmente ainda p é um inteiro se-
leccionado de 0 e 1 e o mais preferivelmente p é 0. Além
disso, compreende-se que os complexos da presente invenção
20 possam existir como uma mistura de diferentes espécies com
diferentes valores de p . Assim, é possível obter um comple-
xo no qual o valor de p médio é uma média ponderada não in-
teira dos valores de p das espécies presentes.

Os exemplos preferidos de complexos metálicos de
25 protecção solar da presente invenção incluem, por exemplo:

Complexo de Alumínio (III) de 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano;

Complexo de Alumínio (III) de 4-isopropildiben-
zoilmetano;

30 Complexo de Ferro (III) de 4,4'-metoxi-t-butildi-
benzoilmetano;

Complexo de Ferro (III) de 4-isopropildibenzoil-
metano;

35 Complexo de Cobre (II) de 4,4'-metoxi-t-butildi-
benzoilmetano;

CA. F.V. 1993/7

1 Complexo de Cobre (II) de 4-isopropildibenzoil-
metano;

 Complexo de Titânio (IV) de 4,4'-metoxi-t-butil-
dibenzoilmetano;

5 Complexo de Titânio (IV) de 4-isopropildibenzoil-
metano; e misturas dos mesmos

Preparação dos Complexos de Protecção Solar

 Os complexos metálicos de protecção solar da pre-
sente invenção podem-se preparar conforme se descreve nos
10 Exemplos apresentados à frente. Noutras realizações, estes
complexos podem ser directamente formulados num veículo de-
sejado. Alternativamente, estes complexos de protecção so-
lar podem-se isolar antes de serem formulados no veículo
desejado. Ainda numa outra alternativa, estes complexos de
15 protecção solar podem-se preparar directamente no veículo
desejado.

 Em geral, o complexo metálico de protecção solar
prepara-se combinando um composto de protecção solar e um
sal metálico num solvente adequado seleccionado do grupo
20 que consiste em água, acetona, acetato de etilo, éter t-bu-
tilmetílico, álcoois C₁-C₆, dióis, trióis, benzoatos ál-
coois C₁₂-C₁₅, isosorbeto de dimetilo, solventes clorina-
dos (p. ex., cloreto de metileno), neopentanoato de isode-
cilo, adipato de diisopropilo e misturas dos mesmos. Os
25 solventes preferidos incluem água, acetona, etanol e mistu-
ras dos mesmos. Os sais metálicos preferidos incluem os se-
leccionados do grupo que consiste em sais de alumínio, zin-
co, cálcio, magnésio, cobre, ferro, bário, estrôncio, zir-
cónio, titânio, estanho, berílio, gálio, índio, lantânio,
30 manganésio, bismuto, cério, tório, nióbio, tântalo, antimó-
nio, molibdénio, tungsténio, lítio, sódio, potássio e mis-
turas dos mesmos. Os mais preferidos são sais de alumínio,
titânio, cobre, ferro, zinco e misturas dos mesmos. Prefe-
rem-se especialmente os sais de alumínio, e dentro destes
35 os seleccionados do grupo que consiste em acetato de alumí-

B. 19937

1 nio, diacetato de alumínio, estearato de alumínio, diestearato de alumínio, octanoato de alumínio, etóxido de alumínio, isopropóxido de alumínio e misturas dos mesmos, sendo
5 o mais preferido o monoacetato de alumínio. Alternativamente, podem empregar-se cloretos, brometos e hidróxidos de amônio e amônio substituído.

Adicionalmente, pode-se adicionar pelo menos um equivalente de uma base de forma a facilitar a dissolução do composto de protecção solar. Preferivelmente, o composto de protecção solar e a base são pré-reagidos no sistema
10 solvente antes de se adicionar o sal metálico. As bases preferidas incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de amônio, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio e misturas das mesmas. Adicionalmente, pode-se aquecer
15 o sistema solvente até ao seu ponto de ebulição se for necessário. Quando o complexo metálico de protecção solar é isolado e purificado, isto realiza-se preferivelmente por filtração, lavagem, secagem e evaporação do filtrado. Adicionalmente, o complexo pode ser ainda purificado por re-
20 cristalização a partir de um solvente adequado. Os Exemplos dados à frente fornecem preparações representativas dos complexos metálicos de protecção solar e das composições que os contêm.

Composições Contendo Complexos Metálicos de Protecção Solar

25 Pode-se incorporar um ou mais complexos de protecção solar da presente invenção numa variedade de veículos, incluindo veículos farmacêuticos e cosméticos, tintas, revestimentos, matrizes poliméricas, matrizes fibrosas e semelhantes. Preferivelmente, os complexos incorporam-se
30 em veículos farmacêuticos e cosméticos.

Os complexos metálicos de protecção solar da presente invenção compreendem tipicamente de cerca de 0,1% a cerca de 30,0% em peso das composições de protecção solar da presente invenção, preferivelmente de cerca de 1% a cerca de 20% e mais preferivelmente de cerca de 5% a cerca de
35

23.FEV.1993

1 15%. As composições da presente invenção podem incluir os seguintes componentes.

Veículos Farmacêuticamente Aceitáveis

5 As composições da presente invenção podem compreender uma quantidade segura e eficaz de um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, tópico, que pode ter uma variedade de formas diferentes. Por "segura e eficaz" pretende-se designar uma quantidade suficiente para agir como um veículo adequado para complexos metálicos de protecção

10 solar e quaisquer outros componentes, mas não tanta que cause quaisquer efeitos secundários ou reacções de pele. "Farmacêuticamente aceitável" significa que o veículo é adequado para aplicação tópica na pele, sem causar quaisquer preocupações de segurança ou toxicidade desagradáveis. Por

15 outras palavras, estes veículos são adequados para uso em humanos e animais inferiores. O veículo tópico pode ser na forma de uma emulsão incluindo, mas não apenas, emulsões de óleo-em-água, água-em-óleo, água-em-óleo-em-água e óleo-em-água-em-silicone. Estas emulsões podem cobrir uma vasta

20 gama de consistências incluindo loções finas (que também podem ser adequadas para aplicação por vaporização ou aerossol), loções cremosas, cremes leves, cremes pesados e semelhantes. Outros veículos tópicos adequados incluem solventes líquidos anidros tais como óleos e álcoois; solventes líquidos de fase única à base de água (p. ex., sistemas solventes hidro-alcoólicos); sólidos e semi-sólidos anidros (tais como geles e batons); e sistemas de geles e musses à

25 base de água. Descrevem-se exemplos de sistemas de veículos tópicos úteis na presente invenção nas quatro referências seguintes que são todas aqui incorporadas como referência na sua totalidade: "Sun Products Formulary", Cosmetics & Toiletries, vol. 105, pp. 122-139 (Dezembro de 1990); "Sun

30 Products Formulary", Cosmetics & Toiletries, vol. 102, pp. 117-136 (Março de 1987); Patente Norte-Americana Nº -

35 4 960 764 de Figueroa e outros, concedida em 2 de Outubro

W. I. G.
23 FEB 1973

1 de 1990; e Patente Norte-Americana Nº 4 254 105 de Fukuda e outros, concedida em 3 de Março de 1981;

5 Os veículos tópicos farmacêuticamente aceitáveis compreendem tipicamente, no total, de cerca de 0,1% a cerca de 99,8% em peso das composições de protecção solar da presente invenção, preferivelmente de cerca de 80% a cerca de 99% e mais preferivelmente de cerca de 85% a cerca de 95%.

10 Um veículo tópico preferido das composições da presente invenção é uma emulsão tipo óleo-em-água. o pH destas composições em emulsão de óleo-em-água da presente invenção situa-se preferivelmente na gama de cerca de 3,5 a cerca de 9. Adicionalmente, o tamanho médio da partícula dos materiais da fase de óleo dispersa pode estar no inter-
15 valo de cerca de 1 a cerca de 10 microns, sendo mais do que 75% das partículas menores do que cerca de 12 microns.
Protectores Solares Adicionais

20 Existe uma ampla variedade de um ou mais agentes de protecção solar adicionais adequados para uso na presente invenção. Segarin e outros, no Capítulo VIII, página 189 e subsequentes, de Cosmetics Science and Technology, revelam numerosos agentes adequados. Os agentes de protecção solar especificamente adequados incluem, embora não exclusivamente, por exemplo: Etilhexil-p-metoxicinamato (dis-
25 ponível como Parsol MCX na Givaudan Corporation), Ácido p-aminobenzóico, os seus sais e os seus derivados (ésteres de etilo, isobutilo, glicerilo; ácido p-dimetilaminobenzóico; N,N-dimetilaminobenzoato de 2-etilhexilo); Sal de Dietanolamina de Ácido p-Metoxicinâmico (disponível como Bernel Hydro na Bernel Chemical Co.); Antranilatos (i.e., o-aminobenzoatos; ésteres de metilo, octilo, amilo, mentilo, fenilo, benzilo, feniletilo, linalilo, terpinilo e ciclohexenilo); Salicilatos (ésteres de octilo, amilo, fenilo, benzilo, mentilo, glicerilo e dipropileno-glicol); Deriva-
30 dos do ácido cinâmico (ésteres de mentilo e benzilo, -fe-
35

26. FEV. 1993

1 nilcinamonitrilo; piruvato de butilcinamoílo); Derivados
do ácido dihidroxicinâmico (umbeliferona, metilumbelifero-
na, metilaceto-umbeliferona); Derivados do ácido trihidro-
5 xicinâmico (esculetina, metilesculetina, dafnetina, e os
glicosídeos, esculina e dafnina); Hidrocarbonetos (difetil-
butadieno, estilbeno); Dibenzalacetona e benzalacetofenona;
Ácido 2-fenilbenzimidazole-5-sulfônico e seus sais; Naftol-
sulfonatos (sais de sódio dos ácidos 2-naftol-3,6-dissul-
fônico e 2-naftol-6,8-dissulfônico); Ácido dihidroxi-naf-
10 tóico e seus sais; o- e p-Hidroxibibenil-dissulfonatos; De-
rivados da cumarina (7-hidróxi, 7-metil, 3-fenil); Diazo-
les (2-acetil-3-bromoindazole, fenil-benzoxazole, metil-
-naftoxazole, e vários aril-benzotiazoles); Sais de quini-
no (bissulfato, sulfato, cloreto, oleato, e tanato); Deri-
15 vados da quinolina (sais 8-hidroxiquinolina, 2-fenilquino-
lina); Substitutos hidroxí- ou metoxí- de benzofenonas; Á-
cidos úrico e vilúrico; Ácido tânico e seus derivados (p.
ex., éter hexaetílico); Éter (6-propil-piperonil) (butil-
-carbitil); Hidroquinona; Benzofenonas (Oxibenzeno, Sulis-
20 sobenzona, Dioxibenzona, Benzoresorcinol, 2,2',4,4'-Tetra-
-hidroxibenzofenona, 2,2'-Dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofeno-
na, Octabenzona); 4-Isopropildibenzoilmetano; Butilmetoxi-
dibenzoilmetano; Octocrileno; 4-Isopropil-dibenzoilmetano;
e derivados de cânfora, como cânfora metilbenzilideno ou
25 benzilideno; Salicilato de trietanolamina; e respectivas
misturas. Outros protectores solares incluem os bloqueado-
res solares fisicamente sólidos tais como o dióxido de ti-
tânio (dióxido de titânio micronizado, 0,03 microns, 0,035
microns, 0,050 microns e outros tamanhos adequados), óxido
30 de zinco, sílica, óxido de ferro e semelhantes. Embora sem
delimitação teórica, crê-se que estas substâncias inorgâni-
cas proporcionam um benefício de protecção solar através
da reflexão, dispersão e absorção da radiação prejudicial
UV, visível, e infravermelha.

35 Outros agentes de protecção solar úteis são os

P.L. 19037

1 que têm tanto um cromóforo de absorção UVA como UVB na mes-
ma molécula conforme revelado pelas Patentes Norte-America-
nas Nos. 5 041 282, 4 999 186 e 4 937 370 e Pedido de Pa-
tente Europeia No. 416 837, que já tinham sido incorporados
5 na presente descrição como referência.

10 Geralmente, estes agentes de protecção solar adi-
cionais podem constituir de zero a cerca de 20% da composi-
ção, preferivelmente de cerca de 0,5% a cerca de 10%. As
quantidades exactas variarão conforme o protector solar es-
colhido e o Factor de Protecção Solar [SPF (Sun Protection
Factor)] desejado. O SPF é uma medida, vulgarmente utiliza-
da, da fotoprotecção de um agente de protecção solar con-
tra o eritema. Ver Federal Register, Vol. 43, No. 166, pp.
38206-38269, 25 de Agosto de 1978.

15 Além destes agentes de protecção solar, as compo-
sições podem também conter um ou mais ingredientes de bron-
zeamento artificial tais como dihidroxiacetona, tirosina,
aminoácidos e derivados de aminoácidos. Tipicamente, os in-
gredientes de bronzeamento artificial podem-se incorporar
20 nas composições da presente invenção a níveis de cerca de
0,1% a cerca de 10%, e preferivelmente a níveis de cerca
de 0,1% a cerca de 5%.

Agentes Espessantes

25 Um outro componente opcional das composições da
presente invenção é um agente espessante. Exemplos de tais
agentes espessantes que se podem empregar incluem, embora
não exclusivamente, goma de xântano, silicato de alumínio
e magnésio, goma de guar, goma de guar cationica, goma de
Rhamsan (disponível na Kelco Chemical Co.), algas de gran-
30 de porte, sais de algina e alginato, amido e derivados de
amido, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, carboxi-
metilcelulose, metilcelulose, etilcelulose, agentes espes-
santes de argilas esmectites tais como hectorite e bento-
nite, silicato de magnésio e sódio e misturas dos mesmos.
35 Revelam-se exemplos de agentes espessantes adequados em

W. E. V. 1997

1 Lochhead, R.Y., "Encyclopedia of Polymers and Thickeners",
Cosmetics & Toiletries, vol. 103, nº 12, pp. 99-129 (1988);
 Meer, G., "Natural Gum Polymers as Ingredients in Cosmetics",
Cosmetics & Toiletries, vol. 99, nº 6, pp. 61-64 (1984); e
 5 Freeland, M.S. "Cationic Guar Gum", Cosmetics & Toiletries,
 vol. 99, nº 6, pp. 83-87 (1984); estas três referências são
 aqui incorporadas como referência na sua totalidade. Os a-
 gentes espessantes preferidos incluem silicato de alumínio
 e magnésio e goma de xântano e misturas dos mesmos. As com-
 10 posições da presente invenção compreendem de cerca de 0,1%
 a cerca de 5% de agente espessante, preferivelmente de cer-
 ca de 0,25% a cerca de 2% e mais preferivelmente de cerca
 de 0,5% a cerca de 1%.

Humectantes/Humidificadores

15 As composições da presente invenção podem também
 conter opcionalmente um ou mais humectantes/humidificadores.
 Podem-se empregar vários humectantes/humidificadores, po-
 dendo estar presentes a um nível entre cerca de 0,5% e cer-
 ca de 30%, mais preferivelmente entre cerca de 2% e cerca
 20 de 8% e ainda mais preferivelmente entre cerca de 3% e cer-
 ca de 5%. Estes materiais incluem ureia; guanidina; ácido
 glicólico e sais glicolatos (p. ex., amônio e alquilamônio
 quaternário); ácido láctico e sais lactatos (p. ex., amônio
 e alquilamônio quaternário); álcoois polihidroxílicos tais
 25 como sorbitol, glicerina, hexanotriol, propileno-glicol,
 hexileno-glicol e semelhantes; polietileno-glicol; açúcares
 e amidos; derivados do açúcar e amido (p. ex., glucose al-
 coxilada); pantenol; ácido hialurônico; monoetanolamina de
 lactamida; monoetanolamina de acetamida; e misturas dos mes-
 30 mos.

Os humectantes/humidificadores preferidos para
 uso nas composições da presente invenção são os dióis e
 trióis C₃-C₆. Especialmente preferido é o triol, glicerina.

Emolientes

35 As composições da presente invenção podem também

23. FEV. 1993
W.S.

1 conter opcionalmente pelo menos um emoliente. Os exemplos
de emolientes adequados incluem, embora não exclusivamente,
óleos de silicone voláteis e não voláteis, hidrocarbonetos
altamente ramificados e ésteres de álcoois gordos e ácidos
5 gordos não-polares e misturas dos mesmos. Os emolientes ú-
teis na presente invenção são ainda descritos na Patente
Norte-Americana No. 4 919 934 de Deckner e outros, concedi-
da em 24 de Abril de 1990, a qual é aqui incorporada como
referência na sua totalidade.

10 Os emolientes podem compreender tipicamente no
total de cerca de 1% a cerca de 50%, preferivelmente de cer-
ca de 1% a cerca de 25% e mais preferivelmente de cerca de
1% a cerca de 10% em peso das composições da presente in-
venção.

15 Agentes Emulsionantes

Um outro componente opcional das composições da
presente invenção é pelo menos um agente emulsionante. Os
agentes emulsionantes adequados podem incluir qualquer um
de uma ampla variedade de agentes emulsionantes não iônicos,
catiônicos, aniônicos e zwitteriônicos revelados nas paten-
tes e outras referências anteriores. Ver McCutcheon's, De-
20 tergents and Emulsifiers, Edição Norte-Americana (1986),
publicado pela Allured Publishing Corporation; Patente Nor-
te-Americana No. 5 011 681, de Ciotti e outros, concedida
25 em 30 de Abril de 1991; Patente Norte-Americana No. -
4 421 769 de Dixon e outros, concedida em 20 de Dezembro
de 1983; e Patente Norte-Americana No. 3 755 560 de Dickert
e outros, concedida em 28 de Agosto de 1973; estas quatro
referências são aqui incorporadas como referência na sua
30 totalidade.

Os tipos de agentes emulsionantes adequados in-
cluem ésteres da glicerina, ésteres de propilenoglicol, és-
teres de ácidos gordos de polietilenoglicol, ésteres de á-
cidos gordos de polipropilenoglicol, ésteres de sorbitol,
35 ésteres de anidridos de sorbitano, copolímeros de ácido

Adm. FEB. 1973

1 carboxílico, ésteres e éteres da glucose, éteres etoxilados, álcoois etoxilados, fosfatos de alquilo, fosfatos de éter gordo de polioxietileno, amidas de ácidos gordos, lactilatos de acilo, sabões e misturas dos mesmos.

5 Os agentes emulsionantes adequados podem incluir, embora não exclusivamente, monolaurato de sorbitano 20 polietilenoglicol (Polysorbate 20), esterois de soja 5 polietilenoglicol, Steareth-20, Cetareth-20, diestearato de éter de metilglucose PPG-2, Ceteth-10, Polysorbate 80, fosfato de cetilo, fosfato de cetil-potássio, fosfato de cetil-dietanolamina, Polysorbate 60, estearato de glicerilo, estearato PEG-100, e misturas dos mesmos.

10 Os agentes emulsionantes podem-se usar individualmente ou como uma mistura de dois ou mais e compreendem de cerca de 15 0,1% a cerca de 10%, preferivelmente de cerca de 1% a cerca de 7%, e mais preferivelmente de cerca de 1% a cerca de 5% das composições da presente invenção.

Vitaminas

20 Opcionalmente, podem-se também incluir várias vitaminas nas composições da presente invenção. Exemplos não limitativos destas vitaminas incluem Vitamina A e derivados da mesma, ácido ascórbico, Vitamina B, biotina, Vitamina D, Vitamina E e derivados da mesma, tais como acetato de tocoferil e ácido pantoténico, podendo-se também usar misturas das mesmas.

Copolímeros de Ácido Carboxílico

25 Um outro componente opcional das composições da presente invenção é um copolímero carboxílico (copolímero de ácido acrílico). O mais preferido é o Carbomer 1342 (disponível como Carbopol 1342 na B.F. Goodrich). Estes polímeros descrevem-se mais detalhadamente na Patente Norte-Americana No. 4 509 949 de Huang e outros, concedida em 5 de Abril de 1985 e Patente Norte Americana No. 2 798 053 de Brown, concedida em 2 de Julho de 1957, patentes estas aqui incorporadas como referência. Também são úteis os polí-

30

35

26. FEB 1973

1 meros cruzados de acrilato/alquilacrilato tal como o Polí-
mero Cruzado de Acrilatos/Alquillacrilato C₁₀-C₃₀ (disponí-
vel como Pemulen TR-1 e Pemulen TR-2 na Goodrich). Referên-
cia para incluir os Pemulens.

5 Estes polímeros compreendem de cerca de 0,025% a
cerca de 0,75%, preferivelmente de cerca de 0,05% a cerca
de 0,25% e mais preferivelmente de cerca de 0,075% a cerca
de 0,175%.

Outros Componentes Opcionais

10 Podem-se incorporar vários ingredientes adicio-
nais nas composições em emulsão da presente invenção. Exem-
plos não limitativos destes ingredientes adicionais incluem
vários polímeros para auxiliar as propriedades de formação
de película e substantividade da composição (tal como um
15 copolímero de eicoseno e vinil-pirrolidona, havendo um e-
xemplo do mesmo disponível na GAF Chemical Corporation co-
mo Ganex V-220^R); gomas, resinas e agentes espessantes;
conservantes para manutenção da integridade antimicrobiana
das composições; antioxidantes; agentes quelantes e seques-
20 trantes; agentes antiacne; agentes queratolíticos; e agen-
tes adequados para propósitos estéticos tais como fragân-
cias, pigmentos, e agentes de coloração. Outros materiais
úteis incluem materiais acídicos tais como ácido salicíli-
co, ácido láctico, ácido glicólico, ácido benzóico, ácido
25 cítrico e semelhantes. Embora não esteja delimitado pela
teoria, crê-se que estes materiais acídicos são úteis para
manter o pH da composição e reforçar o desempenho do pro-
duto.

Método de Prevenção da Queimadura Solar

30 A presente invenção trata ainda de um método pa-
ra protecção da pele de humanos ou animais inferiores dos
efeitos da radiação de comprimento de onda UVA e UVB, tais
como queimadura solar e envelhecimento prematuro da pele.
Um tal método consiste na aplicação tópica a um humano ou
35 animal inferior de um revestimento eficaz de um agente ou

26 EV 1997

1 composição de protecção solar da presente invenção. O ter-
mão "revestimento eficaz", da forma aqui usada, significa
uma película de agente de protecção solar suficiente para
5 reduzir substancialmente a quantidade de luz de comprimen-
to de onda UVA e UVB que atinge a superfície da pele. Tí-
picamente, um revestimento eficaz da pele é de cerca de
0,5 mg de agente ou composição de protecção solar da pre-
sente invenção / cm² de pele a cerca de 5 mg de agente ou
10 composição de protecção solar da presente invenção / cm²
da pele. Ver Federal Register, Vol. 43, Np. 166, pp.38206-
-38269, 25 de Agosto de 1978.

Os exemplos seguintes descrevem e demonstram ain-
da as realizações preferidas dentro do âmbito da presente
invenção. Os exemplos, são dados sómente com o propósito
15 de ilustração e não devem ser interpretados como limita-
ções da presente invenção, dado que são possíveis muitas
variações da mesma sem abandonar o seu espírito e âmbito.

EXEMPLO I

Preparação do Complexo de Alumínio (III) de 4,4'-
20 -metoxi-t-butildibenzoilmetano usando Diacetato de Alumí-
nio.

Num frasco de 1000 ml, adicionam-se 3,5 gramas
(0,0216 moles) de diacetato de alumínio (Aldrich Chemical
Co., Milwaukee, WI) a aproximadamente 500 ml de etanol a-
25 bsoluto e aquece-se para ferver durante aproximadamente 10
minutos. Num frasco separado de 500 ml, adicionam-se 11,78
gramas (0,038 moles) de 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano
a aproximadamente 100 ml de acetona e aquece-se para fer-
ver durante aproximadamente 10 minutos. A seguir, adicio-
30 nam-se 10 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a
11% (peso/peso) à solução de acetona do agente de protec-
ção solar e agita-se vigorosamente a mistura até estar mis-
cível. A solução de protector solar é então lentamente adi-
cionada à solução de diacetato de alumínio com agitação e
35 reflui-se a mistura aproximadamente durante 10 minutos. A

26. EV. 1993


1 seguir, removem-se os solventes por evaporação rotativa pa-
ra produzir o complexo de alumínio de protecção solar em
bruto. Redissolve-se este complexo em bruto em aproxima-
5 damente 150 ml de cloreto de metileno com aquecimento, fil-
trando-se então por vácuo usando um funil de vidro de ma-
lha larga para remover quaisquer materiais não dissolvidos,
os quais são lavados com cloreto de metileno (aproximada-
mente 2 x 100 ml). (Alternativamente, podem usar-se outros
10 solventes adequados, tais como clorofórmio, acetato de eti-
lo ou éter t-butilmetílico, para este passo de redissolu-
ção). Os filtrados mergulhados são extraídos com água (a-
proximadamente 2 x 100 ml), secam-se sobre sulfato de sódio
e evaporam-se por evaporação rotativa para produzir o com-
15 plexo de alumínio de protecção solar como um sólido vítreo,
amarelo claro. Este sólido é adequado para incorporação nu-
ma composição de protecção solar.

Caracterização:

Espectro UV-Vis: λ max = 366 nm, A = 1,3502

(10 ppm em DMSO:Clorofórmio a 50:50)

20 EXEMPLO 2

Preparação do Complexo de Alumínio (III) de 4,4'-
-metoxi-t-butildibenzoilmetano usando Monoacetato de Alumí-
nio.

25 Num frasco de 1000 ml, adicionam-se 33,75 gramas
(0,240 moles) de monoacetato de alumínio (básico, estabili-
zado com ácido bórico: Aldrich Chemical Co., Milwaukee,
WI) a aproximadamente 300 ml de etanol absoluto e aquece-se
para ferver durante aproximadamente 10 minutos. Num frasco
separado de 500 ml, adicionam-se 106,33 gramas (0,343 mo-
30 les) de éster de ácido 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano
com 4-hidroxi-dibenzoilmetano a aproximadamente 200 ml de
acetona e aquece-se para ferver durante aproximadamente 10
minutos. A seguir, adicionam-se 80 ml de uma solução aquo-
sa de hidróxido de sódio a 11% (peso/peso) à solução de a-
35 cetona do agente de protecção solar e agita-se vigorosamen-

REV. 1993

1 te a mistura até estar miscível. A solução de protector so-
lar é então lentamente adicionada à solução de monoacetato
de alumínio com agitação e reflui-se a mistura aproxima-
5 tes por evaporação rotativa para produzir o complexo de a-
lúminio de protecção solar em bruto. Redissolve-se este
complexo em bruto em aproximadamente 300 ml de cloreto de
metileno com aquecimento, filtrando-se então por vácuo u-
sando um funil de vidro de malha larga para remover quais-
10 quer materiais não dissolvidos, os quais são lavados com
cloreto de metileno (aproximadamente 2 x 50 ml). Os filtra-
dos mergulhados são extraídos com água, secam-se sobre sul-
fato de sódio e evaporam-se por evaporação rotativa para
produzir o complexo de alumínio de protecção solar como um
15 sólido vítreo, amarelo claro. Este sólido é adequado para
incorporação numa composição de protecção solar.

EXEMPLO 3

Preparação do Complexo de Alumínio (III) de 4,4'-
-metoxi-t-butildibenzoilmetano usando Diestearato de Alumí-
20 nio.

Num frasco de 500 ml, adicionam-se 2,0 gramas
(3,28 moles) de diestearato de alumínio (Aldrich Chemical
Co., Milwaukee, WI) a 100 ml de benzoatos álcoois C₁₂-C₁₅
e aquece-se a mistura a 90°C até estar dissolvida. A se-
25 guir, adicionam-se 1,17 gramas (3,78 moles) de 4,4'-metoxi-
-t-butildibenzoilmetano com agitação para formar o comple-
xo de alumínio de protecção solar. Esta solução de fase o-
leosa do complexo metálico de protecção solar é adequada
para incorporação numa composição em emulsão ou gel. (Ou-
30 tros solventes, alternativos, úteis nesta preparação, in-
cluem isosorbeto de dimetilo, neopentanoato de isodecilo e
adipato de diisopropilo).

EXEMPLO 4

Preparação do Complexo de Alumínio (III) de 4,4'-
-metoxi-t-butildibenzoilmetano usando Dioctanoato de Alu-
35

A. S. FEV 1997

1 alumínio.

5 Seguindo-se o procedimento do Exemplo 3, prepara-se este complexo de alumínio de protecção solar a partir de 1,0 grama de Dioctanoato de Alumínio (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI). A solução de fase oleosa do complexo resultante e adequada para incorporação numa composição em emulsão ou gel.

EXEMPLO 5

10 Preparação do Complexo de Alumínio (III) 4-isopropildibenzoilmetano usando Monoacetato de Alumínio.

15 Seguindo-se o procedimento do Exemplo 2, prepara-se este complexo de alumínio de protecção solar usando 33,75 gramas (0,240 moles) de monoacetato de alumínio e 91,24 gramas (0,343 moles) de 4-isopropildibenzoilmetano. Obtém-se um sólido amarelo claro adequado para incorporação numa composição de protecção solar.

EXEMPLO 6

20 Uma composição em gel à base de óleo contendo Complexo de Alumínio (III) de 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano.

25 Adicionam-se 4,0 gramas do complexo de alumínio de protecção solar preparado no Exemplo 1 a 100 gramas de Benzoatos Álcoois C₁₂₋₁₅ aquecendo-se até aos 90°C. Arrefece-se a mistura para 80°C e adiciona-se 1 grama de glutamida de dibutilauroilo (disponível como Coagulen GP-1 na Ajinomoto Co., Inc., Tóquio, Japão) para gelificar a mistura aquando do arrefecimento. Esta composição em gel é útil para aplicação tópica à pele para fornecer protecção contra os efeitos nocivos da radiação ultravioleta.

30 Alternativamente, podem preparar-se composições em gel análogas usando os outros complexos metálicos de protecção solar da presente invenção e com outros solventes tais como neopentanoato de isodecilo, adipato de diisopropilo e dimetil-isosorbido.

35

EXEMPLO 7

26. EV. 1997

1 Emulsão de protector solar preparada através da
preparação in situ do Complexo de Alumínio (III) de 4,4'-
-metoxi-t-butildibenzoilmetano.

5 Prepara-se uma composição em emulsão a partir dos
seguintes ingredientes usando métodos padrão.

	<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem (p/p)</u>
	<u>Fase A</u>	
	Benzoatos Álcoois C ₁₂₋₁₅	9,00
	Estearato de Alumínio	1,00
10	4,4'-metoxi- <u>t</u> -butildibenzoilmetano	1,00
	<u>Fase B</u>	
	Neopentanoato de Isodecilo	3,00
	Isohexadecano	2,00
	DEA-Fosfato de Cetilo	1,80
15	Dimeticone	0,75
	Ciclometicone	0,50
	Octenilsuccinato de amido e alumínio	1,00
	Álcool Cetílico	1,40
	Ácido Esteárico	1,00
20	Etilparabeno	0,15
	Dióxido de titânio	0,50
	<u>Fase C</u>	
	Água	o restante até 100
	Polímero Cruzado de Acrilatos/Acrilato	
25	de Alquilo C ₁₀₋₃₀ Polímero Cruzado	0,075
	Carbomer 951	0,050
	Carbomer 954	0,050
	Metilparabeno	0,30
	Hexileno-glicol	0,50
30	Glicerol	1,00
	EDTA dissódico	0,05
	<u>Fase D</u>	
	Fragrância	0,14
	Fragrância	0,21
35	Álcool Benzílico	0,30

26 FEB. 1997

1	Trietanolamina	0,175
	Água	1,40

5 Os ingredientes da Fase A combinam-se e aquecem-se até aos 90°C, arrefecendo-se depois para 80°C. A seguir, adicionam-se os ingredientes da Fase B misturando a 80°C para formar a fase oleosa. Num outro vaso, combinam-se os ingredientes da Fase C e aquecem-se até aos 80°C. Adiciona-se então a fase oleosa à Fase C com homogeneização para formar a emulsão. Arrefece-se a emulsão até aos 40°C agitando. A seguir, combinam-se os ingredientes da Fase D e adicionam-se à emulsão misturando. Arrefece-se então a emulsão para a temperatura ambiente agitando.

15 Esta composição em emulsão é útil para aplicação tópica à pele para proporcionar protecção contra os efeitos nocivos da radiação ultravioleta.

Alternativamente, prepara-se a emulsão de protecção solar anterior usando 0,50 gramas de dioctoato de alumínio em lugar do diestearato de alumínio.

20 EXEMPLO 8

Emulsão de protector solar preparada com o Complexo de Alumínio (III) isolado de 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano.

25 Prepara-se uma composição em emulsão a partir dos seguintes ingredientes usando métodos padrão.

	<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem (p/p)</u>
	<u>Fase A</u>	
	Complexo de Alumínio de 4,4'-metoxi- <u>t</u> -butildibenzoilmetano	
30	(Preparado como no Exemplo 1)	6,00
	Benzoatos Álcoois C ₁₂₋₁₅	9,00
	Neopentanoato de Isodecilo	3,00
	Isohexadecano	2,00
	DEA-Fosfato de Cetilo	1,80
35	Dimeticone	0,75

22.FEV.1998

1	Ciclometicone	0,50
	Octenilsuccinato de amido e alumínio	1,00
	Álcool Cetílico	1,40
	Ácido Estearico	1,00
5	Etilparabeno	0,15
	Dióxido de titânio	0,50
	<u>Fase B</u>	
	Água	o restante até 100
	Polímero Cruzado de Acrilatos/Acrilato	
10	de Alquila C ₁₀₋₃₀	0,075
	Carbomer 951	0,050
	Carbomer 954	0,050
	Metilparabeno	0,30
	Hexileno-glicol	0,50
15	Glicerol	1,00
	EDTA dissódio	0,050
	<u>Fase C</u>	
	Fragrância	0,14
	Fragrância	0,21
20	Álcool Benzílico	0,30
	Trietanolamina	0,175
	Água	1,40

Os ingredientes da fase A combinam-se e aquecem-se até aos 90°C, misturando, arrefecendo-se depois para 80°C. Num outro vaso, combinam-se os ingredientes da Fase B, e aquecem-se até aos 80°C misturando. Adiciona-se então a mistura da Fase A à mistura da Fase B com homogeneização para formar a emulsão. Arrefece-se a emulsão até aos 40°C agitando. A seguir, combinam-se os ingredientes da Fase C e adicionam-se à emulsão misturando. Arrefece-se então a emulsão para a temperatura ambiente agitando.

Esta composição em emulsão é útil para aplicação tópica à pele para proporcionar protecção contra os efeitos nocivos da radiação ultravioleta.

1 Alternativamente, preparam-se emulsões análogas usando outros complexos metálicos de protecção solar isolados da presente invenção.

EXEMPLO 9

5 Emulsão de protecção solar preparada com o Complexo de Alumínio (III) isolado de 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano.

<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem (p/p)</u>
<u>Fase A</u>	
10 Isosteareth-20	3,00
Álcool Cetílico	1,50
Ácido Esteárico	1,50
Benzoatos Álcoois C ₁₂₋₁₅	7,00
Isosorbeto de dimetilo	7,00
15 Complexo de Alumínio de 4,4'-metoxi- <u>t</u> -butildibenzoilmetano (Preparado como no Exemplo 1)	6,00
<u>Fase B</u>	
Água	o restante até 100
20 Metilcloroisotiazolinona (e)	0,100
Metilisotiazolinona	0,100

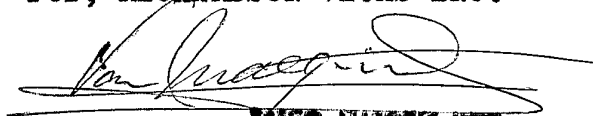
25 Os ingredientes da Fase A combinam-se e aquecem-se até aos 80°C agitando, para formar a fase de óleo. A seguir, combinam-se os ingredientes da Fase B e aquecem-se até aos 80°C agitando. Adiciona-se a Fase A à Fase B com homogeneização para formar a emulsão a qual é então arrefecida para a temperatura ambiente agitando.

30 Esta composição em emulsão é útil para aplicação tópica na pele para proporcionar protecção contra os efeitos nocivos da radiação ultravioleta.

Alternativamente, preparam-se emulsões análogas usando outros complexos metálicos de protecção solar isolados da presente invenção.

35 Lisboa, 26.FEV.1993

Por, RICHARDSON-VICKS INC.



VASCO MARQUES LIMA

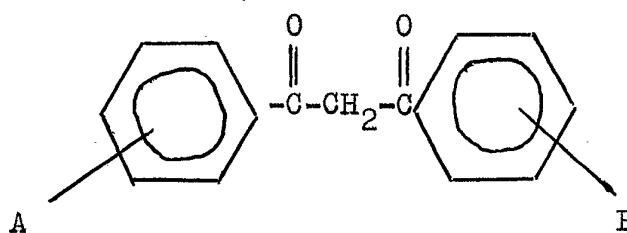
Agente Oficial

da Propriedade Industrial

26.11.1997

DESCRIPÇÃO
- REIVINDICAÇÕES -

Processo para a preparação de um complexo de protecção solar caracterizado por compreender a combinação de um composto de protecção solar da fórmula geral



com um sal num solvente adequado, onde A é um substituinte seleccionado de H, -OR ou -NR², onde cada R é independentemente H, alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo de 1 a cerca de 20 átomos de carbono (CH₂CH₂O)_q-H, ou (CH₂CH(CH₃)O)_q-H, onde q é um inteiro de 1 a 8; B é um substituinte seleccionado de H, alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, (CH₂CH₂O)_q-H, ou (CH₂CH(CH₃)O)_q-H, onde q é um inteiro de 1 a 8; e o referido sal é seleccionado de sais de alumínio, zinco, cálcio, magnésio, cobre, ferro, bário, estrôncio, zircónio, titânio, estanho, berílio, gálio, índio, lantânio, manganésio, antimónio, bismuto, cério, tório, nióbio, tântalo, antimónio, molibdénio, tungsténio, lítio, sódio, potássio, amónio, amónio substituído e misturas dos mesmos.

2a.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido sal metálico ser seleccionado de alumínio, titânio, cobre, ferro, zinco e misturas dos mesmos.

3a.- Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o referido sal ser um sal de alumínio.

4a.- Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o referido sal de alumínio ser seleccio-

26. EV. 1997

1 nado do grupo que consiste em monoacetato de alumínio, dia-
cetato de alumínio, estearato de alumínio, diestearato de
alumínio, octonoato de alumínio, etóxido de alumínio, iso-
propóxido de alumínio e misturas dos mesmos.

5 5a.- Processo de acordo com a reivindicação 4,
caracterizado por o referido sal de alumínio ser monoaceta-
to de alumínio.

10 6a.- Processo de acordo com a reivindicação 5,
caracterizado por o referido composto de protecção solar
(S) ser seleccionado de 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano,
4-isopropildibenzoilmetano e misturas dos mesmos.

15 7a.- Processo de acordo com a reivindicação 6,
caracterizado por o referido solvente ser seleccionado do
grupo que consiste em água, acetona, acetato de etilo, é-
ter t-butilmetílico, álcoois C₁-C₆, dióis, trióis, benzoato
de álcoois C₁₂-C₁₅, isosorbeto de dimetilo, cloreto de me-
tileno, neopentanoato de isodecilo, adipato de diisopropilo
e misturas dos mesmos.

20 8a.- Processo de acordo com a reivindicação 7,
caracterizado por o referido composto de protecção solar se
reagir primeiro com pelo menos um equivalente de uma base
seleccionada do grupo que consiste em hidróxido de sódio,
hidróxido de potássio, hidróxido de amónio, bicarbonato de
sódio, carbonato de sódio e misturas dos mesmos antes de se
25 combinar com o sal.

9a.- Processo de acordo com a reivindicação 8,
caracterizado por compreender ainda um passo de isolamento
e purificação.

30 10a.- Processo de acordo com a reivindicação 9,
caracterizado por o referido passo de isolamento e purifi-
cação ser executado por filtração e evaporação.

11a.- Composição de protecção solar caracterizada
por compreender

35 (a) preparação de um complexo de protecção solar
de acordo com o processo reivindicado na rei-

26. FEV 1997

1

vindicação 1, e

(b) adição do complexo de protecção solar resultante a um veículo farmacêuticamente aceitável.

5

12a.- Composição de acordo com a reivindicação 11 caracterizado por o referido veículo ser uma emulsão de água em óleo.

13a.- Composição de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por o referido veículo ser um óleo.

10

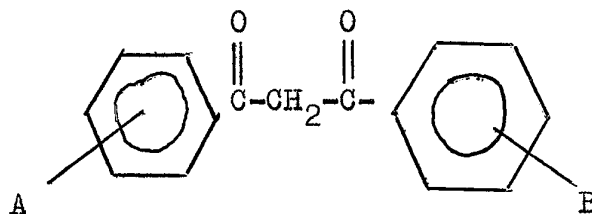
14a.- Composição de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por o referido veículo ser uma loção ou um gel à base de água.

15a.- Composição de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por o referido veículo ser um gel anidro.

15

16a.- Processo para preparação de um complexo de protecção solar que compreende os passos de combinação de um composto de protecção solar da fórmula geral

20



25

com um sal num veículo farmacêuticamente aceitável, onde A é um substituinte seleccionado de H, -OR ou -NR₂, onde cada R é independentemente H, alquilo de cadeia linear ou ramificada com cerca de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, (CH₂CH₂O)_q-H, ou (CH₂CH(CH₃)O)_q-H, onde q é um inteiro de 1 a 8; B é um substituinte seleccionado de H, alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo de 1 a cerca de 20 átomos de carbono, (CH₂CH₂O)_q-H, ou (CH₂CH(CH₃)O)_q-H, onde q é um inteiro de 1 a 8; e o referido sal é seleccionado de sais de alumínio, zinco, cálcio, magnésio, cobre, ferro, bário, estrôncio, zircónio, titânio, estanho, berílio, gálio, índio, lantânio, manganésio, antimónio, bismuto, cério,

35

1 tório, nióbio, tântalo, antimónio, molibdénio, tungsténio,
lítio, sódio, potássio, amónio, amónio substituído e mistu-
ras dos mesmos.

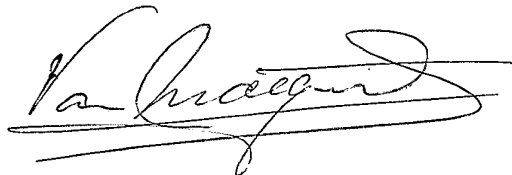
5 17ª.- Processo de acordo com a reivindicação 16,
caracterizado por o referido veículo ser uma emulsão de ó-
leo em água.

18ª.- Processo de acordo com a reivindicação 16,
caracterizado por o referido veículo ser um óleo.

10 19ª.- Processo de acordo com a reivindicação 16,
caracterizado por o referido veículo ser um gel anidro.

Lisboa, 26.FEV.1993

Por, RICHARDSON-VICKS INC.

15 

VASCO MARQUES LEITE
Agente Oficial
da Propriedade Industrial
Centro-Arsenal da Conceição, 3, 1.ª-1100 LISBOA

Mod. 71 - 20.000 ex. - 90/08

20

25

30

35