

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

305 655

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61Q 17/04 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)
C08J 3/05 (2006.01)
C08F 2/08 (2006.01)
C08F 265/06 (2006.01)
C08J 3/07 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2008-438**
(22) Přihlášeno: **14.07.2008**
(40) Zveřejněno: **24.02.2010**
(Věstník č. 8/2010)
(47) Uděleno: **16.12.2015**
(24) Oznámení o udělení ve věstníku: **27.01.2016**
(Věstník č. 4/2016)

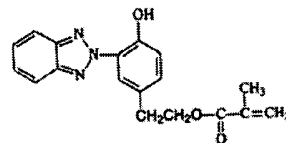
(56) Relevantní dokumenty:

US 6387497 B1; WO 97/03643; US 6221343 B1; CZ 2000-454 A3.

(73) Majitel patentu:
Výzkumný ústav organických syntéz a.s., Rybitví,
CZ
SYNPO, akciová společnost, Pardubice, CZ

(72) Původce:
Ing. Jiří Akрман, CSc., Lázně Bohdaneč, CZ
Ing. Lubomír Kubáč, Pardubice - Rybitví, CZ
Ing. Jiří Horálek, CSc., Pardubice, CZ

(74) Zástupce:
PatentCentrum Sedlák & Partners s.r.o., Husova 5,
370 01 České Budějovice



Vzorec I

(54) Název vynálezu:

Vodná mikrodisperze UV filtru na bázi methakrylátového kopolymery, způsob její přípravy, a kosmetický fotoprotektivní prostředek obsahující tuto vodnou mikrodisperzi

(57) Anotace:

Vodná mikrodisperze obsahuje mikročástice kopolymery, který byl připraven kopolymerací 2-[3-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-hydroxyfenyl]ethyl metakrylátu (Vzorec I) s menším množstvím reaktivního komonomery vinylového typu a síťující komponenty. Mikrodisperze o rozměrech mikročástic menších než 300 nanometrů se připraví mletím kopolymery v perlovém mlýně v přítomnosti sulfátovaného oxethylovaného mastného alkoholu, a je určena k použití jako UV filtr do fotoprotektivních kosmetických formulací. Mikrodisperze kopolymery je charakteristická fotostabilitou při ozařování umělým slunečním zářením. Fotoprotektivní krémy s obsahem mikrodisperze benzotriazolového kopolymery mají vysokou účinnost při odfiltrování ultrafialového záření v UVB i v UVA oblasti slunečního spektra. Ve směsi s UVB filtry rozpustnými v oleji je zaznamenána synergie pro zvýšení slunečního ochranného faktoru SPF.

CZ 305655 B6

Vodná mikrodisperze UV filtru na bázi methakrylátového kopolymeru, způsob její přípravy, a kosmetický fotoprotektivní prostředek obsahující tuto vodnou mikrodisperzi

5 Oblast techniky

Vynález se týká vodné mikrodisperze methakrylátového kopolymeru s obsahem UV absorpčního chromoforu na bázi benzotriazolu, způsobu její přípravy, a fotoprotektivního prostředku na bázi této vodné mikrodisperze.

10

Dosavadní stav techniky

Sluneční radiace dopadající na zemský povrch v rozsahu vlnových délek 290 až 400 nm může mít negativní účinky na lidskou pokožku. Nejvíce škodlivé je UVB záření o rozsahu vlnových délek 290 až 320 nm způsobující vznik erythému, který se projevuje zarudnutím kůže až jejím spálením. Škodlivá je rovněž UVA radiace, která zahrnuje oblast vlnových délek 320 až 400 nm. Tato radiace způsobuje ztrátu elasticity kůže, tvorbu vrásek a její předčasné stárnutí. Z uvedených důvodů se od fotoprotektivních prostředků požaduje odstínění celé oblasti ultrafialového záření dopadající na zemský povrch v rozsahu vlnových délek 290 až 400 nm, minimálně pak 290 až 360 nm.

Pro tyto účely byla vyvinuta řada UV filtrů jak na bázi organických, tak anorganických sloučenin, které jsou založeny na principu absorpce nebo reflexe UV záření. Pro účely fotoprotektivních přípravků pro kosmetické účely i pro ochranné pracovní prostředky je používání UV filtrů regulováno. Je stanovena maximální koncentrace jednotlivých UV filtrů v kompozici a současně i způsob označování fotoprotektivních výrobků. K označování UV filtrů jsou používány názvy INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients). V Evropské Unii je seznam povolených UV filtrů pro kosmetické účely uveden v dodatku VII směrnice 76/768/EEC. V současnosti je povoleno používání 25 sloučenin. V České republice se evropská směrnice odráží v příloze č. 7 vyhlášky ministerstva zdravotnictví č. 26/2001 s aktuálními dodatky. Mnoho UV filtrů bylo odebráno ze seznamu povolených substancí vzhledem k jejich fototoxicitě, dráždivosti nebo jejich nízké fotostabilitě. I v případě zdravotně nezávadného UV filtru bylo zjištěno, že rozkladné produkty jeho fotolýzy a fotooxidace jsou fototoxické. Směsi UV filtrů byly často méně fotostabilní než jednotlivé složky. Proto je vývoj nového fotostabilního a zdravotně nezávadného UV filtru, účinného v celé sledované oblasti UV spektra, stále aktuální.

Z hlediska základních fyzikálních vlastností lze UV filtry rozdělit na nerozpustné, a na rozpustné v oleji nebo ve vodě, které jsou při přípravě fotoprotektivních emulzí přidávány podle svých vlastností buď do olejové, nebo vodné fáze. Z hlediska své účinnosti jsou filtry označovány jako UVB filtry, UVA filtry a širokopásmové UVB+UVA filtry. Za širokopásmový UV filtr je možné pokládat sloučeninu, která absorbuje UV záření v rozsahu vlnových délek nejméně 290 až 360 nm. Ve fotoprotektivních formulacích je zvykem používat směsi různých filtrů, například směsi UVB a UVA filtrů a kombinace v oleji rozpustných filtrů s filtry rozpustnými ve vodě.

45

Nejčastěji používané v oleji rozpustné UV filtry mají většinou relativně nízkou molekulovou hmotnost a v důsledku své rozpustnosti v tucích mohou penetrovat do kůže. Rozpustnost málo rozpustných UV filtrů je v kosmetické formulaci zvýšena přidáním některých ingrediencí, například zvláčňovačů. Zvláčňovač působí jako rozpouštědlo pro málo rozpustné UV filtry a zvyšují jejich fotoprotektivní účinnost, nicméně současně působí jako nosič, který podporuje penetraci UV filtrů do kůže. Obecně lze za málo penetrující sloučeninu považovat tu, která má molekulovou hmotnost větší než 500. V tomto směru jsou atraktivní polymery, jejichž molekulová hmotnost je 2 000 a více. U sloučenin s vysokou molekulovou hmotností je také možné očekávat, že budou biologicky inertní a tudíž nebudou na povrchu lidské kůže vytvářet negativní reakce.

55

První registrovaný UV filtr tohoto typu je Polyacrylamidomethyl Benzylidene Camphor (název INCI). Jedná se o v oleji rozpustný UVB filtr - polymer, ve kterém na základním polyakrylamidovém polymerním řetězci je jako boční substituent vázán derivát kafru. Tyto boční substituenty, tvořené derivátem kafru, pak mají funkci UV filtru.

Nerozpustné UV filtry jsou efektivně použitelné ve všech fotoprotektivních formulacích, pokud jsou ve formě mikročástic. Schopnost těchto UV absorbérů filtrovat UV záření silně závisí na velikosti částic. Na tomto principu spočívá použití mikronizovaného oxidu titaničitého nebo oxidu zinečnatého. Komerčně dostupné formy oxidu titaničitého určené pro použití do ochranných prostředků jsou koncentrované vodné nebo olejové mikrodisperze, které obsahují částice o rozměrech 20 až 200 nanometrů.

Příprava a použití akrylátových polymerů nesoucích UV absorbující skupiny pro fotoprotektivní formulace je popsána v patentu US 6 123 928. Podle patentu se nerozpustné akrylátové polymery melou ve formě prášku v kulovém mlýně. Příprava formulace slunečních krémů je v patentu popsána jako mletí v kulovém mlýně celé kosmetické formulace s obsahem akrylátového polymeru. Kosmetické formulace podle tohoto patentu obsahují částice akrylátových polymerů o rozměrech kolem 1 mikrometru. Nevýhodou tohoto postupu přípravy fotoprotektivních přípravků je nízká účinnost způsobená nedostatečnou mikronizací částic akrylátového polymeru a způsob dávkování nerozpustných polymerů do kosmetické formulace. Mletí celé kosmetické formulace v kulovém mlýnu není metoda v kosmetickém průmyslu běžně používaná. Požadovány jsou koncentrované formy UV filtrů, které se do připravované emulze dávkuje během jejího mixování.

Mnohem účinnější mletí a dosažení velikostí částic méně než 300 nanometrů lze docílit mletím ve vodné suspenzi pomocí perlového mlýnu. Technika mletí v perlovém mlýně je dobře známá například pro mletí pigmentů při přípravě ink-jet inkoustů. Při technice mletí se používají mlecí tělíska jako je křemičitý písek, skleněné perličky nebo perličky ze silikátu zirkonia. Do mleté vodné suspenze se přidává ve vodě rozpustný dispergátor jako pomocný prostředek při mletí, který současně stabilizuje umletou mikrodisperzi. Tento postup však vyžaduje tvrdší materiály, přičemž běžné polymery jsou relativně měkké.

Mletí v perlovém mlýně pro přípravu kompozice nerozpustného mikronizovaného UV absorbéru vhodného do kosmetických formulací popisuje mezinárodní patentová přihláška WO 97/03643 firmy Ciba. Podle tohoto patentu mohou být nerozpustné organické UV absorbéry deriváty oxanilidu, triazinu, triazolu, amidu kyseliny skořicové nebo sulfonovaného benzimidazolu. Popisované nerozpustné UV absorbéry nejsou polymery. Patent chrání použití alkyl polyglukosidu jako dispergátoru pro kompozice mikronizovaného ve vodě nerozpustného organického UV absorbéru. Kompozice mikronizovaného UV absorbéru má průměrnou velikost částic v rozmezí 50 nanometrů až 1 mikrometr.

Příprava akrylátových polymerů s chemicky vázaným UV absorbérem benzotriazolového typu a následně příprava akrylátových disperzí (latexů) anionaktivního či kationaktivního charakteru je známa a dostatečně popsána v patentech US 5 572 969; US 6 312 807 a v mezinárodní patentové přihlášce WO 2001/010936. Tyto vodné disperze syntetických polymerů s chemicky vázaným UV absorbérem však nejsou v této formě vhodné pro formulaci fotoprotektivních přípravků. Disperze se vyznačují velmi nízkou koncentrační hladinou UV stabilizátoru, která se pohybuje kolem 5 % hmotnostních, vztaheno na sušinu disperze, čímž není dosaženo vysoké účinnosti ochrany proti UV radiaci.

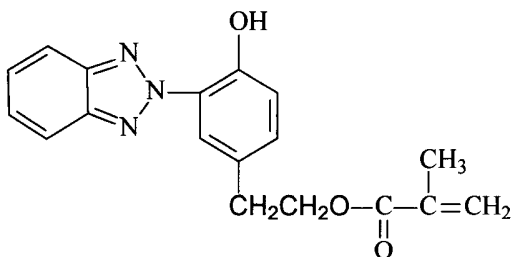
Při postupu přípravy polymeru s obsahem chemicky vázaného UV absorbéru lze vycházet ze znalosti, že kopolymerační parametry vybraných UV stabilizátorů jsou pro kopolymeraci dostatečně příznivé [Schovanec M., Horálek J., Podrimek Š., Šňupárek J.: Collect. Czech. Chem. Commun. 2007, Vol. 72, No. 9, pp. 1244-1254.]. Přesto je nutno mít na zřeteli, že fenolická hydroxylová skupina ve struktuře UV stabilizátoru má současně funkci inhibitoru radikálové

polymerace [Horálek J., Schovanec M., Kubáč L., Akerman J.: Chem. Listy 101, 157-167 (2007)]. Proto ke snížení zbytkového monomerního UV stabilizátoru na hranici minima je vhodné vést kopolymeraci jako binární systém s vhodným kopolymeračním partnerem. Aby nedocházelo při mletí kopolymeru k nežádoucím nálepům na mlecí zařízení na straně jedné a zároveň ke vzniku aglomerátů s vyšší velikostí částic na straně druhé, kopolymeruje se UV stabilizátor s vinylovými monomery, jejichž homopolymery se vyznačují vysokou hodnotou teploty skelného přechodu, nejlépe nad 100 °C. Tomuto požadavku vyhovují zejména kyselina akrylová, kyselina methakrylová, methylnmethakrylát a styren.

Podstata vynálezu

Výše uvedené nevýhody aplikace polymerních UV filtrů do kosmetické formulace a účinnosti nerozpustných polymerních UV filtrů do značné míry řeší vodná mikrodisperze kopolymeru podle předloženého vynálezu. Vysoké účinnosti mikrodisperze kopolymeru ve schopnosti filtrovat UV záření je dosaženo díky velmi malým rozměrům částic kopolymeru, která je podle předloženého vynálezu 100 až 300 nanometrů. Metoda mletí polymerů ve vodné suspenzi v perlovém mlýně není v literatuře popsána. To je dáno tím, že polymery jsou většinou měkké a pružné materiály. Při mletí v perlovém mlýně se uvolňuje velké množství tepla. Mletí probíhá mechanicky nárazem mlecích tělísek na částice mletého materiálu. Při nárazech dochází lokálně k velkému zvýšení teploty a riziku natavení částic mletého materiálu. Aby bylo možné umlít polymer na velikost částic menší než jeden mikrometr, musí se jednat o tvrdý a křehký materiál s vysokou teplotou skelného přechodu a s vysokou teplotou měknutí. Současně nesmí být materiál ve vodě ani rozpustný nebo ani bobtnatelný.

Předložený vynález využívá pro přípravu mikrodisperze kopolymeru sestávající z polymerizovatelného UV absorbéru benzotriazolového typu, 2-[3-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-hydroxyfenyl]ethyl metakrylátu („BHFM“, Vzorec I), jako hlavní složky a dalších funkčních vinylových sloučenin jako složek minoritních.



Vzorec I BHFM

Omezeně použitelný je rovněž 2-[3-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-hydroxyfenyl]ethyl akrylát, nicméně metakrylát je preferován, protože poskytuje kopolymeru tvrdší a s vyšším bodem měknutí. Jako komonomery se používají síťující prostředky, například ethylenglykol dimethakrylát, 1,3-butandiol dimethakrylát, 1,4-butandiol dimethakrylát, allylmethakrylát, divinylbenzen apod. v množství 0,5 až 5 % hmotn. Síťující komonomery zvyšují tvrdost a křehkost kopolymeru a současně brání rozpustnosti kopolymeru v rozpouštědlech, které se vyskytují ve formulacích fotoprotektivních prostředků. Při polymeraci lze s výhodou použít i přídavku dalších komonomerů jako jsou kyselina akrylová, methakrylová, styren nebo methylnmethakrylát. Přítomnost těchto dalších komonomerů zabezpečí, že konverze při polymeraci bude úplná a připravený kopolymer nebude obsahovat nezreagované monomery. Syntéza kopolymeru se provádí standardní radikálovou polymerací v roztoku. Kopolymer je po skončení polymerace izolován po odpaření rozpouštědla ve formě sklovitého prášku.

K radikálové polymeraci v roztoku lze obecně použít řadu komerčně dostupných tzv. disociačních iniciátorů s různou účinností, např. dialkyperoxidů, diacylperoxidů, hydroperoxidů, keton-

peroxidů, peroxyesterů, azoiniciátorů, apod. Nejvyšší účinností (prakticky 100 %) se vyznačují
posledně jmenované azoiniciátory typu 2,2'-azobis(2,4-dimethylvaleronitril), 2,2'-azobis(2-
methylpropionitril), tzv. AIBN, 2,2'-azobis(2-methyl-butyronitril) a 1,1'-azobis(cyklohexan-
karbonitril), komerčně dostupné od firmy DuPont pod obchodním označením VAZO[®] catalyst
5 52, VAZO[®] catalyst 64, VAZO[®] catalyst 67, VAZO[®] catalyst 88. Tyto iniciátory lze s výhodou
použít i při polymeraci dusíkatých monomerů. Použití ostatních disociačních iniciátorů je ome-
zené.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy mikrodisperze kopolymeru, který se provádí
10 čerpáním suspenze kopolymeru ve vodě s přídavkem ve vodě rozpustného dispergátoru přes per-
lový mlýn. Mlecí nádoba s intenzivním mícháním obsahuje náplň mlecích tělísek, kterými jsou
skleněné perličky nebo perličky ze silikátu zirkonia. Perlový mlýn je zevně chlazen vodou. Mletí
probíhá tak dlouho, až se rozměry částic kopolymeru v mleté suspenzi sníží na požadovanou hod-
notu. Mikro, resp. nanočástic popsaných kopolymerů je dosaženo použitím vhodných dispergač-
15 ních prostředků. Mezi ně patří většina alkalických solí alkyl, aryl, alkylaryl sulfátů či sulfonátů
mastných kyselin, alkoholů mastných kyselin, obdobně jako jejich ethoxylovaných analogů,
sulfosukcinátů apod. Mezi moderní a vysoce účinné dispergační prostředky patří tzv. blokové
kopolymery s hydrofobní a hydrofilní částí ve své struktuře. Tyto dispergační prostředky se
připravují speciálními technikami kontrolované (řízené) radikálové polymerace („CCTP“- cata-
lytic chain transfer polymerization, „ATRP“-atom transfer radical polymerization) nebo polymere-
20 rací iontovou („GTP“-group transfer radical polymerization).

Pro navržený postup mletí polymerního UV filtru lze s výhodou použít dispergátory na bázi alka-
lických solí sulfatovaných oxethylovaných mastných alkoholů v množství 5 až 40 % z hmotnosti
25 kopolymeru. Použité dispergátory jsou akceptovatelné z hlediska aplikace v kosmetických pro-
středcích. Mikrodisperze má vysoký obsah aktivní látky 30 až 50 %. Vysoký obsah mikronizova-
ných částic kopolymeru ve vodné mikrodisperzi a jejich malé rozměry 100 až 300 nanometrů se
odráží ve vysoké stabilitě mikrodisperze při skladování. Odolnost proti sedimentaci může být
dále zvýšena přidáním dalších aditiv, např. zahušťky, dispergátoru proti sedimentaci apod.

Předmětem vynálezu je rovněž kosmetický fotoprotektivní prostředek obsahující vodnou mikro-
disperzi UV filtru. Předností mikrodisperze benzotriazolového metakrylátového kopolymeru
podle popisovaného vynálezu je snadná aplikace do fotoprotektivních prostředků během jejich
výroby. Mikrodisperze kopolymeru je vysoce fotostabilní a účinná v UVB i UVA oblasti sluneč-
35 ního spektra. Mikrodisperzi je možné použít do fotoprotektivních prostředků samotnou nebo ve
směsi s dalšími existujícími UV filtry. Některé směsi UV filtrů mají synergický efekt, kdy směs
mikronizovaného kopolymeru s UV filtrem má vyšší stupeň sluneční ochrany než samotné jed-
notlivé složky.

Příklady uskutečnění vynálezu

Rozumí se, že dále popsané a zobrazené konkrétní příklady uskutečnění vynálezu jsou předsta-
vovány pro ilustraci, nikoli jako omezení příkladů provedení vynálezu na uvedené případy.
45 Odborníci znalí stavu techniky najdou nebo budou schopni zjistit za použití rutinního experimen-
tování větší či menší počet ekvivalentů ke specifickým uskutečněním vynálezu, která jsou zde
speciálně popsána. I tyto ekvivalenty budou zahrnuty v rozsahu následujících patentových náro-
ků.

A. Příprava fotoprotektivních kopolymerů

- 5 Příklad A-1 Příprava kopolymeru BHFM ~ KMA ~ 1,3-BDDMA (hmotnostní poměr 98 : 1,5 : 0,5) v tetrahydrofuranu (THF)

10 Do čtyřhrdlé baňky objemu 1 000 ml, opatřené míchadlem, zpětným chladičem, vstupem pro přívod inertního plynu (dusík, argon) a vstupem pro dávkování monomerní směsi se předloží 50 g THF a předloha se vyhřeje na 80 °C k mírnému refluxu. Pak se postupně rovnoměrně dává roztok monomerní směsi, sestávající z 98 g 2-[3-(2*H*-benzotriazol-2-yl)-4-hydroxyfenyl]-ethyl methakrylátu, 1,5 g kyseliny methakrylové, 0,5 g 1,3-butandioldimethakrylátu a 1,5 g disociačního iniciátoru VAZO 52 ve 300 g THF. Reakční směs se pak míchá dalších 60 minut. K doreagování zbytkových monomerů se nadvakrát přidá 1,5 g VAZO 67 v 10g THF. Celková
15 doba temperace je 3 h. Pak se ze směsi vydestiluje do sucha THF. Obdrží se 100 g polymeru, který se umele v tříštivém mlýnku.

- 20 Příklad A-2 Příprava kopolymeru BHFM ~ MMA ~ 1,2-EGDMA (hmotnostní poměr 96 : 3,5 : 0,5) v dioxinu

25 Postup přípravy kopolymeru dle Příkladu A-1. Jako komonomery byly použity methylmethakrylát a ethylenglykoldimethakrylát, polymerace byla prováděna v prostředí dioxanu při teplotě 100 °C a s použitím směsi VAZO 64 a VAZO 67 jako disociačních iniciátorů.

- 30 Příklad A-3 Příprava kopolymeru BHFM ~ MMA ~ KMA ~ VTS (hmotnostní poměr 96 : 2,5 : 1,25 : 0,25) ve směsi dioxan a THF (3:1)

35 Postup přípravy kopolymeru dle Příkladu A-1. Jako komonomery byly použity methylmethakrylát, kyselina methakrylová a vinyltrimethoxysilan. Polymerace byla prováděna v prostředí směsi dioxanu a tetrahydrofuranu při teplotě 100 °C a s použitím směsi VAZO 52 a VAZO 67 jako disociačních iniciátorů.

- 40 Příklad A-4 Příprava kopolymeru BHFM ~ MMA ~ HEMA ~ ISPBI (hmotnostní poměr 95 : 2,5 : 1,5 : 1) ve směsi dioxan, THF (4:1)

45 Postup přípravy kopolymeru dle Příkladu A-1. Jako komonomery byly použity methylmethakrylát, hydroxyethylmethakrylát a 3-isopropenyl- α,α' -dimethylbenzyl-isokyanát. Polymerace byla prováděna v prostředí směsi dioxanu a tetrahydrofuranu při teplotě 100 °C a s použitím směsi VAZO 64 a VAZO 67 jako disociačních iniciátorů.

- 50 Příklad A-5 Příprava kopolymeru BHFM ~ MMA ~ EGFOMA ~ Dynasytan MEMO (hmotnostní poměr 96 : 2,8 : 0,9 : 0,3) ve směsi dioxan, THF (9:1)

Postup přípravy kopolymeru dle Příkladu A-1. Jako komonomery byly použity methylmethakrylát, ethylglykolmethakrylátfosfát a Dynasytan MEMO (methakryloyloxy-propyltriethoxysilan). Polymerace byla prováděna v prostředí směsi dioxanu a tetrahydrofuranu při teplotě 110 až 115 °C a s použitím směsi VAZO 64 a VAZO 67 jako disociačních iniciátorů.

Příklad A-6 Příprava kopolymeru BHFM ~ St ~ MMA ~ DVB ~ TMPDMA (hmotnostní poměr 95 : 2,5 : 2 : 0,3 : 0,2) ve směsi anizol, toluen (3:1)

- 5 Postup přípravy kopolymeru dle Příkladu A-1. Jako komonomery byly použity methylmethakrylát, styren a divinylbenzen a trimethylolpropandimethakrylát. Polymerace byla prováděna v prostředí směsi anizol a toluen při teplotě 135 °C a s použitím směsi VAZO 67 a VAZO 88 jako disociačních iniciátorů.

10

Příklad A-7 Příprava kopolymeru BHFM ~ St ~ DVB (hmotnostní poměr 97 : 2,7 : 0,3) v anisolu

- 15 Do suchého nerezového reaktoru objemu 30 l se předloží 3 kg BHFM a 3 kg anisolu. Násada se vyhřeje na 120 °C. Následně se postupně nadávkuje roztok iniciované monomerní směsi, sestávající z 2,82 kg BHFM, 162 g styrenu, 18 g divinylbenzenu a 84 g disociačního iniciátoru VAZO 88 ve 12 kg anisolu. Pak se teplota lázně se zvýší na 140 °C a směs se míchá 60 minut. Poté se nadvakrát nadávkuje roztok 100 g disociačního iniciátoru VAZO 88 v 0,5 kg anisolu k doreagování zbytkových monomerů. Celková doba temperace je 3 h. Pak se ze směsi vydestiluje do sucha anizol. Obdrží se 6 kg polymeru.

20

Příklad A-8 Příprava kopolymeru BHFM ~ St ~ KMA ~ DVB ~ 1,3-BDDMA (hmotnostní poměr 95 : 1,5 : 1 : 2 : 0,5) v anisolu

- 25 Do čtyřhrdlé baňky objemu 1 000 ml se předloží 50 g BHFM a 50 g anisolu a předloha se za míchání vyhřeje na 120 °C. Následně se postupně nadávkuje roztok iniciované monomerní směsi, sestávající ze 45 g BHFM, 1,5 g styrenu, 1 g kyseliny methakrylové, 2 g divinylbenzenu, 0,5 g 1,3-butandiol dimethakrylátu a 1,5 g disociačního iniciátoru VAZO 88 ve 360 g Anisolu. V průběhu polymerace síťovaný kopolymer postupně vypadá z roztoku. Pak se teplota zvýší na 140 °C a při mírném refluxu se v temperaci reakční směsi pokračuje dalších 60 minut. Poté se nadávkuje roztok 1 g disociačního iniciátoru VAZO 88 ve 30 g anisolu k doreagování zbytkových monomerů a následně 1g di-terc.butylperoxidu. Celková doba temperace je 3 h. Po ukončení temperace se reakční směs ochladí na 40 °C a produkt se odfiltruje. Obdrží se 100 g polymeru. Získaný filtrát se použije jako rekuperát do další operace.

35

B. Příprava vodné mikrodisperze fotoprotektivních kopolymerů

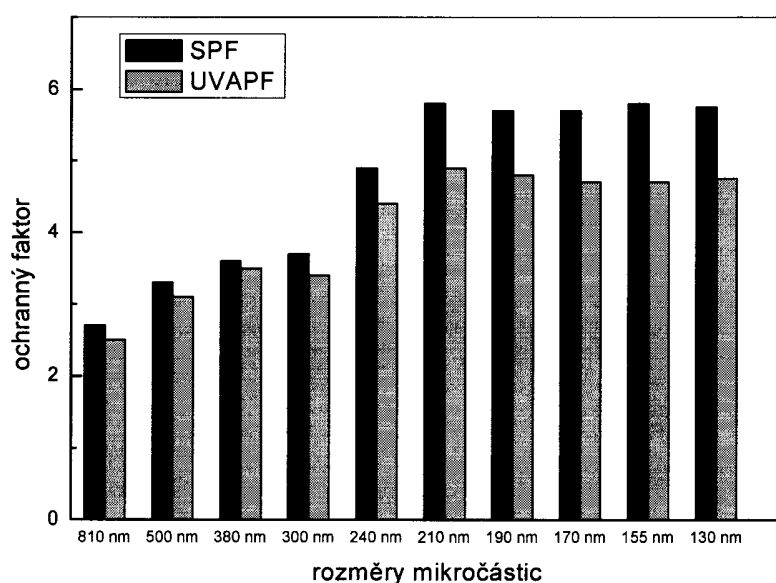
- 40 Příklad B-1 Příprava mikrodisperze benzotriazolového methakrylátového kopolymeru I

- 45 Suspenze 500 g práškového benzotriazolového methakrylátového kopolymeru připraveného podle příkladu A-1 a 75 g alkalické soli sulfatovaného ethoxylovaného mastného alkoholu (stupeň oxethylace 3 až 4) v 925 g vody byla rozmixována za použití homogenizátoru Dispermat s pilovitým míchadlem. Suspenze pak byla mikronizována v laboratorním perlovém mlýně Bachhofen Dyno-Mill typ Multilab. Mlecí nádoba měla objem 600 ml. Náplň mlýna byla 480 ml skleněných perliček o průměru 0,1 až 0,2 mm. Chlazením vodou byla udržována teplota mleté suspenze v rozmezí 10 až 40 °C. Rychlost otáček míchadla byla udržována v rozmezí 2 000 až 6 000 ot/min. První průchod mlýnem byl proveden do oddělené nádoby, další průchody byly uskutečněny cirkulačně. Průběh mletí byl monitorován měřením průběžně odebíraných vzorků mleté disperze. Vzorky disperze byly zředěny vodou a krátce odvdzdušněny v ultrazvukové vodní lázni. Velikost částic kopolymeru byla stanovena metodou difúzní refraktometrie na laserovém analyzátoru částic. Mletí bylo skončeno, když průměrná velikost částic byla 200 nm a méně. Vyrobená mikrodisperze byla zahuštěna rozpuštěním 0,4 % xantanové gumy. Obsah kopolymeru v mikrodisperzi byl 33,3 %.

55

Příklad B-2 Příprava mikrodisperze benzotriazolového methakrylátového kopolymeru II

Směs 20 g práškového benzotriazolového metakrylátového kopolymeru připraveného dle příkladu A1, 8,3 g alkalické soli sulfatovaného ethoxylovaného mastného alkoholu, 60 g vody, 20 ml skleněných perliček o rozměrech 0,6 až 0,8 mm a 20 ml skleněných perliček o rozměrech 0,1 až 0,2 mm byla umístěna do 400 ml kádinky. Míchadlem s plochým ocelovým kotoučem o průměru 6 cm byla směs míchána při rychlosti 2 000 otáček/minutu. V průběhu mletí byly odebírány vzorky směsi. Po odfiltrování skleněných perliček přes fritu S1 byly tímto postupem připraveny vzorky mikrodisperze s klesající velikostí částic kopolymeru. Vzorky mikrodisperze byly použity pro přípravu fotoprotektivního prostředku podle formulace v Příkladu C-1 s tím rozdílem, že krémy neobsahovaly v oleji rozpustné UV filtry Ethylhexyl Methoxycinnamate a Butyl Methoxydi-benzoylmethane. U fotoprotektivních krémů byly stanoveny ochranné faktory SPF a UVAPF in vitro (Obrázek 1).



Obrázek 1: Zvyšující se fotoprotektivní účinnost se snižující velikostí částic kopolymeru

Z grafu na Obrázku 1 je patrné, že účinnost mikrodisperze kopolymeru při filtrování ultrafialového záření je značně zvýšena, když částice kopolymeru jsou menší než 300 nanometrů.

C. Příprava fotoprotektivních emulzí a testování jejich účinnosti

Příklad C-1 Příprava fotoprotektivní emulze I

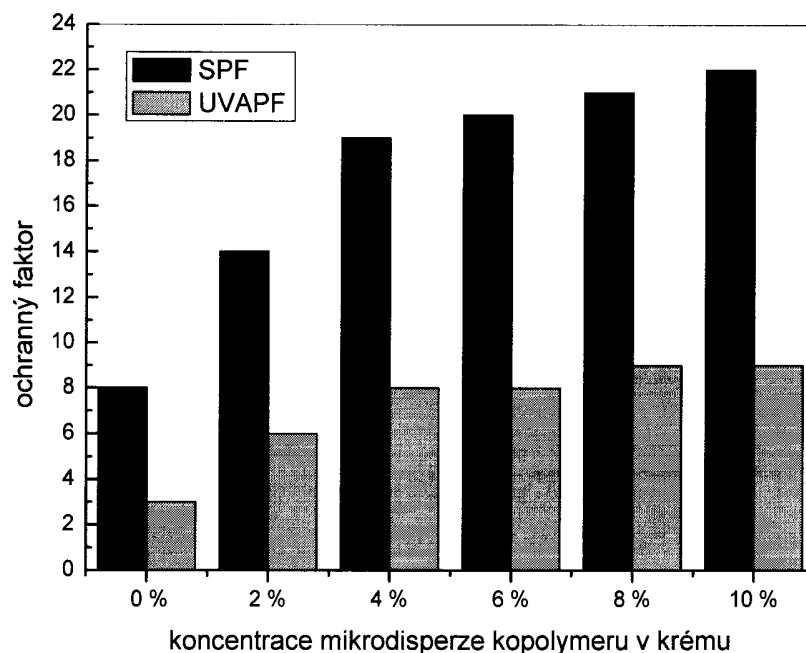
Pro testování fotoprotektivní účinnosti mikrodisperze kopolymeru byly připraveny kosmetické krémy s různým obsahem mikrodisperze benzotriazolového metakrylátového kopolymeru o složení:

Formulace 1 (názvy INCI)

	Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate	4 %
5	Paraffinum Liquidum	2 %
	C12-15 Alkyl Benzoate	3 %
	Caprylic/Capric Triglyceride	5,5 %
	Beeswax	1 %
	Ethylhexyl Methoxycinnamate	6 %
10	Butyl Methoxydibenzoylmethane	1 %
	Mikrodisperze methakrylátového kopolymeru I	0 až 10 %
	Glycerin	3 %
	Tocopheryl Acetate	0,5 %
	Polyacrylamide, C13-14 Isoparaffin, Laureth-7	0,5 %
15	Dimethicone	0,5 %
	Parfum	0,15 %
	Methylchloroisothiazolinone, Methylisothiazolinone,	
	2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-Diol	0,15 %
20	Voda	do 100 %

Krémy byly formulovány standardní technikou pro přípravu emulzí, to znamená rozpuštěním v oleji rozpustného UVB filtru Ethylhexyl Methoxycinnamate a v oleji rozpustného UVA filtru Butyl Methoxydibenzoylmethane v olejové fázi obsahující emulgátor a zahřátím této olejové fáze na teplotu 70 až 80 °C. Olejová fáze byla přidávána za intenzivního míchání do vodné fáze. Mikrodisperze benzotriazolového methakrylátového kopolymeru byla přidávána do vznikající emulze na začátku homogenizace. Intenzivní míchání bylo udržováno po dobu 10 až 15 minut. Potom se kompozice nechala za středně intenzivního míchání samovolně chladnout. Parfém a konzervační prostředek byly přidány nakonec při teplotě 40 °C.

Fotoprotektivní účinnost připravených krémů byla posouzena stanovením slunečního ochranného faktoru SPF a stanovením ochranného faktoru v UVA světle (faktor UVAPF) metodou in vitro spektrofotometricky. Při této metodě stanovení ochranných faktorů se vzorky krému v množství 2 mg.cm⁻² rozetřely na zdrsňenou křemennou zkušební desku. Na spektrofotometru Varian Cary 50 Solascreen s integrační koulí byla změřena propustnost filmu krému na křemenné desce v rozsahu vlnových délek 290 až 400 nm. Z těchto hodnot byl potom vypočítán sluneční ochranný faktor SPF podle postupu popsaném v článku: Diffey, B.L., Robson, J., 1989. A new substrate to measure sunscreen protection factors throughout the ultraviolet spectrum. Journal of the Society of Cosmetic Chemists. 40, 127–133. Analogicky z hodnot propustnosti v rozmezí 320 až 400 nm byl vypočítán ochranný faktor UVAPF podle postupu popsaného v německé normě: German Standard, 2004, Characterization of UVA protection of dermal suncare products by measuring the transmittance with regard to the sun protection factor, DIN 67502 (January 2004). Výsledky stanovení ochranných faktorů jsou znázorněny v grafu na Obrázku 2.



Obrázek 2: Závislost ochranných faktorů krémů na koncentraci mikrodisperze kopolymeru

Krém bez mikrodisperze kopolymeru obsahující jako UV filtry 6 % Ethylhexyl Methoxycinnamate a 1 % Butyl Methoxydibenzoylmethane má ochranný faktor SPF = 6 a ochranný faktor UVAPF = 3. Po přidání například 6 % mikrodisperze kopolymeru se hodnota ochranného faktoru krému SPF zvýšila na hodnotu 20 a hodnota faktoru UVAPF se zvýšila na hodnotu 8. Tyto výsledky jasně ukazují, že mikrodisperze kopolymeru je účinná v UVB i v UVA oblasti slunečního spektra.

Příklad C-2 Synergická účinnost fotoprotektivní emulze

Podle formulace v Příkladu C-1 byly připraveny čtyři fotoprotektivní krémy. Krém bez obsahu UV filtrů, krém s obsahem 9 % mikrodisperze methakrylátového kopolymeru I, krém obsahující 6 % Ethylhexyl Methoxycinnamate a krém s obsahem směsi 9 % mikrodisperze kopolymeru I a 6 % Ethylhexyl Methoxycinnamate. Pro tyto čtyři krémy byly stanoveny ochranné faktory in vitro (Tabulka 1).

Tabulka 1: Synergie účinnosti směsi mikrodisperze kopolymeru a v oleji rozpustného UVB filtru

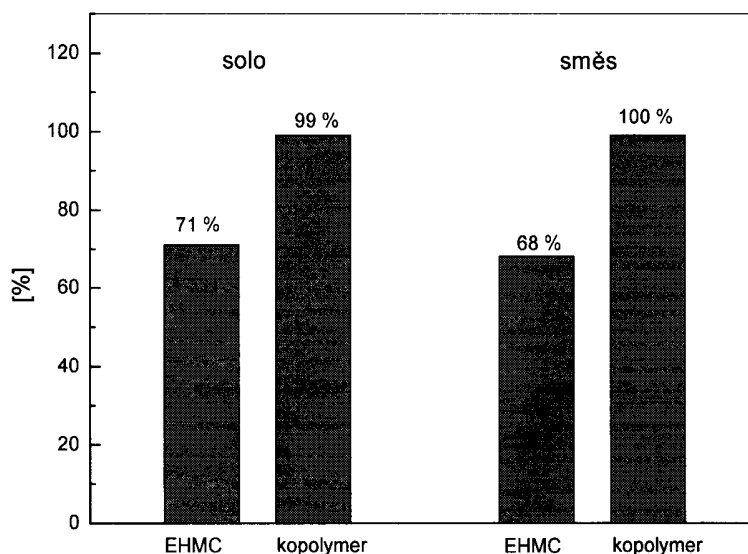
	SPF in vitro	UVAPF in vitro
bez UV filtru	1	1
mikrodisperze kopolymeru	5	4
Ethylhexyl Methoxycinnamate	8	1
směs	18	4
synergie	+ 5	0
synergický poměr	0,67	1,00

Synergický poměr je poměr mezi ochranným faktorem odpovídajícím součtu účinností obou UV filtrů a ochranným faktorem měřené směsi. Čím je menší než 1, tím je synergie dané směsi vyšší. Pokud je roven 1, pak tato směs nevykazuje žádné synergické vlastnosti.

Krém bez UV filtru nemá fotoprotektivní účinky, ochranné faktory tohoto krému mají hodnotu 1. V oleji rozpustný UVB filtr Ethylhexyl Methoxycinnamate není účinný v UVA světle, proto UVAPF faktor tohoto krému vykazuje rovněž hodnotu 1. Mikrodisperze kopolymeru je naproti tomu účinná v UVA i UVB oblasti spektra a jedná se tedy o širokopásmový filtr. Směs mikrodisperze kopolymeru a Ethylhexyl Methoxycinnamate vykazuje výrazné synergické účinky v ochranném účinku, když sluneční ochranný faktor SPF směsi těchto dvou UV filtrů je vyšší než součet ochranných faktorů samotných těchto filtrů.

Příklad C-3 Fotostabilita směsi UV filtrů

Vzorky krémů byly rozpuštěny v tetrahydrofuranu a na Petriho misky bylo pipetováno takové množství roztoku, aby se po odpaření rozpouštědla vytvořil film krému o síle 20 mikrometrů. Misky byly umístěny do solárního simulátoru Q-Sun Xenon Test Chamber (Q-Sun Laboratories) a ozařovány při intenzitě radiace $0,51 \text{ W/m}^2$ (měřeno při 340 nm) a teplotě pracovního prostoru 53°C (teplota černého panelu byla 70°C) po dobu 225 minut. Aplikovaná dávka záření odpovídá přibližně 10 dávkám MED (minimální erythémová dávka). Po ozáření byly krémy na miskách rozpuštěny v tetrahydrofuranu a kvantitativně převedeny do odměrných baněk. Metodou kapalinové chromatografie a absorpční spektrofotometrie byl stanoven obsah UV filtrů v krémech po ozáření (Obrázek 3).



Obrázek 3: Obsah UV filtrů v krémech po ozáření

Ozařováním se obsah mikronizovaného kopolymeru nemění a jedná se tedy o fotostabilní UV filtr, na rozdíl od Ethylhexyl Methoxycinnamate, který se v průběhu testu rozložil z 30 %. Z grafu na Obrázku 3 je rovněž zřejmé, že Ethylhexyl Methoxycinnamate se rozkládá ve stejném rozsahu i v přítomnosti mikronizovaného kopolymeru, což znamená, že tento polymer nemá negativní vliv na jeho stabilitu.

Příklad C-4 Příprava fotoprotektivní emulze II

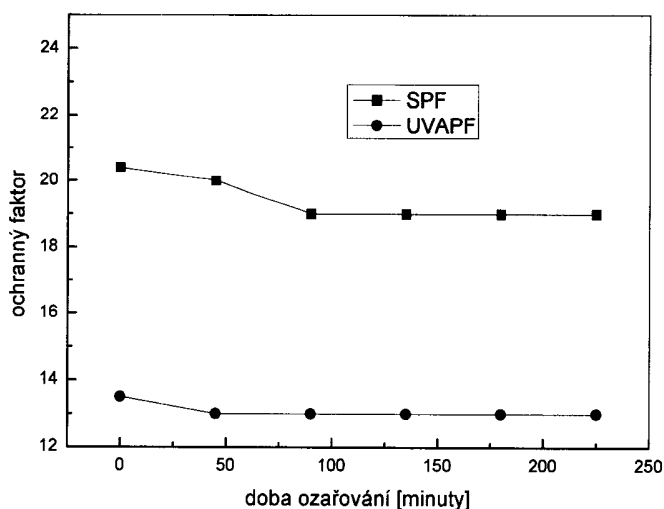
Směs mikrodisperze benzotriazolového methakrylátového kopolymeru I a v oleji rozpustného UVB filtru Octocrylene (název INCI) a v oleji rozpustného UVA filtru Butyl Methoxydibenzoyl-

methane byla použita pro přípravu fotoprotektivního kosmetického prostředku podle Formulace 2.

Formulace 2

5	Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate	3 %
	Paraffinum Liquidum	4 %
	Diethylhexyl Carbonate	4 %
	Caprylic/Capric Triglyceride	2 %
10	C 12-15 Alkyl Benzoate	3 %
	Cetearyl Alkohol	1 %
	Octocrylene	10 %
	Butyl Methoxydibenzoylmethane	2 %
	Mikrodisperze metakrylátového kopolymeru	9 %
15	Glycerin	3 %
	Tocopheryl Acetate	0,5 %
	Xanthan Gum	0,2 %
	Parfum	0,15 %
	Methylchloroisothiazolinone,	
20	Methylisothiazolinone,	
	2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-Diol	0,15 %
	Voda	do 100 %

25 Spektrofotometrickou metodou byly stanoveny ochranné faktory fotoprotektivního krému. Zkušební křemenná deska pokrytá filmem krému byla umístěna do solárního simulátoru jako v Příkladě 18 a ozařována. V pravidelných časových intervalech byla zkušební deska ze simulátoru vyjmuta a byl stanoven ochranný faktor. Tímto postupem byla stanovena fotostabilita ochranného působení krému. Výsledky pozorování jsou zakresleny v grafu na Obrázku 4.



Obrázek 4: Změny ochranných faktorů fotoprotektivního krému při ozařování

V prvních fázích ozařování došlo k mírnému poklesu ochranného účinku krému z hodnoty SPF = 20,4 na hodnotu 19,0, současně došlo k mírnému poklesu faktoru UVAPF. Mírný pokles stupně ochrany je možné vysvětlit částečnou fotodegradací UVA filtru Butyl Methoxydibenzoyl-

methane, který je znám, že je fotolabilní. V další fázi se fotoprotektivní směs ukázala jako vysoce fotostabilní.

5 Průmyslová využitelnost

Vodná mikrodisperze UV filtru na bázi methakrylátového kopolymeru podle vynálezu je využitelná jako UV filtr do pracovních fotoprotektivních a kosmetických prostředků.

10

PATENTOVÉ NÁROKY

15

1. Vodná mikrodisperze UV filtru pro fotoprotektivní prostředky na bázi methakrylátového kopolymeru, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje disperzně umletý benzotriazolový methakrylátový kopolymer poskytující účinnou ochranu před UV zářením v celém spektru dopadajícím na zemský povrch, o velikosti částic v rozmezí 50 až 300 nm, s přídavkem dispergátoru rozpustného ve vodě.

20

2. Vodná mikrodisperze podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že kopolymer obsahuje alespoň 95 % hmotn. 2-[3-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-hydroxyfenyl] ethyl methakrylátu, síťující komponentu v množství do 1 % hmotn., a zbytek je tvořen reaktivním komonomerem vinylového typu.

25

3. Vodná mikrodisperze podle nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že reaktivní komonomer je monomer vinylového typu, jehož homopolymer má hodnotu Tg 100 °C a vyšší, s výhodou ze skupiny kyselina methakrylová (KMA), kyselina akrylová (KA), kyselina fumarová (KFU), methylmethakrylát (MMA) nebo styren (St).

30

4. Vodná mikrodisperze podle nároku 2 nebo 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že síťující komponentou je alespoň jeden vícefunkční vinylový komonomer ze skupiny allylmethakrylát (ALLMA), ethylenglykoldimethakrylát (EGDMA), 1,3-butandioldimethakrylát (1,3-BDDMA), 1,4-butandioldimethakrylát (1,4-BDDMA), akryloyloxyethyl-2-hydroxypropyl-methakrylát (AHPMA), divinylbenzen (DVB), glycerindimethakrylát (GLYDMA), trimethylolpropandimethakrylát (TMPDMA), pentaerythritoltriakrylát (PTETMA), trimethylolpropaniallylether (TMPDIAL), trimethylolpropantrimethakrylát (TMPTMA), trimethylolpropantriakrylát (TMPTA).

40

5. Způsob přípravy vodné mikrodisperze UV filtru podle alespoň jednoho z nároků 1 až 4, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že disperzní mletí methakrylátového kopolymeru je prováděno v perlovém mlýně v přítomnosti 5 až 40 % hmotn. ve vodě rozpustného dispergátoru, po dobu nezbytně nutnou k dosažení velikosti mikročástic kopolymeru menších než 300 nanometrů.

45

6. Způsob přípravy vodné mikrodisperze podle nároku 5, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že rozpustný dispergátor je alkalická sůl sulfatovaného ethoxylovaného mastného alkoholu C12-30 o stupni ethoxylace 3 až 8.

50

7. Způsob přípravy vodné mikrodisperze podle nároku 5 nebo 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že síťující komponenta vzniká in-situ v procesu radikálové polymerace adiční nebo kondenzační reakcí v binárním systému komponent typu 3-isopropenyl- α,α' -dimethyl-benzylisokyanát (ISPBI) + hydroxyfunkční komonomer, s výhodou hydroxyethyl-methakrylát (HEMA), nebo křemičitý monomer jako např. vinyltrimethoxysilan (VTS), trimethoxysilyl-propylmethakrylát (Dynasylan MEMO), nebo glycidylxypropyl-trimethoxysilan (Dynasylan GLYMO) a to vždy

55

v kombinaci buď s hydroxyfunkčním komonomerem, s výhodou hydroxyethylmethakrylátem, nebo kyselým komonomerem, s výhodou kyselinou akrylovou, kyselinou methakrylovou, ethylenglykolmethakrylát fosfátem (EGFOMA), apod.

- 5 **8.** Kosmetický fotoprotektivní prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje vodnou mikrodisperzi UV filtru podle alespoň jednoho z nároků 1 až 4, a to samotnou nebo ve směsi s dalšími UV filtry.

- 10 **9.** Kosmetický fotoprotektivní prostředek podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že obsahuje vodnou mikrodisperzi UV filtru podle alespoň jednoho z nároků 1 až 4 ve směsi s alespoň jedním v oleji rozpustným UV filtrem ze skupiny Ethylhexyl Methoxycinnamate, Octocrylene, Octyl Triazone, Dioctyl Butamido Triazone, 3-Methylbenzylidene Camphor, 4-Methylbenzylidene Camphor, Butyl Methoxydibenzoyl-methane nebo jejich směsi.

15

Konec dokumentu

20