



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 634**

51 Int. Cl.:

**A61Q 17/04** (2006.01)

**A61K 8/35** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61K 8/37** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01923464 .0**

86 Fecha de presentación : **03.05.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1280505**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.02.2003**

54 Título: **Fotoestabilización de derivados de dibenzoilmetano.**

30 Prioridad: **12.05.2000 CH 93300/00**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2007**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2007**

73 Titular/es: **Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.**  
**Klybeckstrasse 141**  
**4057 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Birrenbach, Gerd**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

## DESCRIPCIÓN

Fotoestabilización de derivados de dibenzoilmetano.

5 La invención se refiere al uso de la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina para mejorar la fotoestabilidad de los derivados de dibenzoilmetano así como a las composiciones cosméticas correspondientes, destinadas a la protección contra la radiación UV y a la fabricación de tales composiciones.

10 Existe una demanda creciente de buenos agentes de protección solar de uso tópico, para impedir los efectos nocivos de la luz UV sobre la piel humana, como son las quemaduras, las reacciones fotoalérgicas, el envejecimiento prematuro de la piel y el cáncer de piel. La mayoría de agentes de protección solar proporcionan actualmente una buena protección contra la radiación ultravioleta en el intervalo de longitudes de onda comprendido entre 290 y 320 nm (región UV-B). Los estudios realizados en los últimos años han puesto de manifiesto que la radiación ultravioleta de la región de longitudes de onda de 320-400 nm (región UV-A) contribuyen de modo significativo a los daños de la piel inducidos por la luz solar, existe cada vez una demanda mayor de protección apropiada contra la radiación UV-A. Además, la disponibilidad de agentes de protección solar provistos de un factor de protección elevado (sun protection factor, abreviado seguidamente por SPF) puede conducir a objeciones en el sentido de que los usuarios pueden estar al sol durante más tiempo y, por tanto, exponerse en mayor medida a la radiación UV-A.

20 De manera ideal, un filtro UV debería convertir de forma rápida y eficaz la radiación UV absorbida en energía calorífica inocua, sin que por ello ni filtro UV ni su efecto protector resultaran descompuestos ni mermada la función ni la seguridad del agente de protección a la luz. Existe un amplio abanico de filtros UV-B idóneos a elegir, en cambio los absorbentes UV-A son escasos, porque estos por lo general son poco eficaces o poco estables a la luz. En particular los derivados de dibenzoilmetano, por ejemplo el 4-tert-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, el filtro UV-A más habitual y disponible en el mercado por ejemplo con el nombre de Parsol 1789 (Givaudan, Suiza), se descomponen con relativa rapidez por acción de la luz solar y, de este modo, pierden su efecto protector (R.M. Sayre y col., Allured's Cosmetics & Toiletries 114 (5), 85-91, 1999). Es conocido además que los ésteres de ácido cinámico que son fotoestables y eficaces como filtros UV-B, por ejemplo el 2-metoxicinamato de 2-etilhexilo (también conocido como metoxicinamato de octilo) que se emplea a menudo con el dibenzoilmetano y se suministra por ejemplo con el nombre comercial de Parsol MCX (LaRoche, Suiza), a raíz de la fotorreacción del derivado de dibenzoilmetano pueden formar productos de cicloadición con este y, con ello, desestabilizarse.

35 En el documento EP-A-0 815 834 se proponen ciertas amidas, en especial la N-dietil-metilbenzamida y el N-butil-N-acetil-3-aminopropionato de etilo para mejorar la fotoestabilidad de los derivados de dibenzoilmetano. En el documento EP-A-0 970 961 se describe para la misma finalidad la adición de determinados compuestos de silicio, que poseen un grupo funcional bencilidenoalcanfor. Por otro lado se ha descrito un primer filtro UV-A fotoestable, a saber el ácido tereftalilidenodialcanforsulfónico, cuyo nombre comercial es Mexoryl SX (Chimex, Francia), que es un compuesto soluble en agua y presenta un máximo de absorción en 345 nm.

40 En el documento DE-A-197 56 921 se propone además el uso de cera de abejas sintética para aumentar la protección UV-A de preparados cosméticos o dermatológicos, que contienen por lo menos una sustancia filtro UV-A convencional y/o una sustancia filtro de banda ancha, se menciona entre otras una loción de aceite en agua (O/W) sin más datos, que aparte de 12 componentes contiene además la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina y el 4-tert-butil-4'-metoxidibenzoilmetano.

45 En el documento EP-0 845 261 se describen composiciones de agentes de protección solar que contienen por lo menos: a) un derivado de dibenzoilmetano, b) un derivado de benzofenona y c) un derivado de fenilaminotriazina. Con esta combinación se pueden fabricar formulaciones fotoestables de protección solar.

50 Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que el filtro de banda ancha 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, que recientemente se ha introducido en el mercado con el nombre de Tinosorb S (Ciba Speciality Chemicals, Suiza), mejora considerablemente la fotoestabilidad de los derivados de dibenzoilmetano, como es el 4-tert-butil-4'-metoxidibenzoilmetano y que, de este modo, permite evitar en gran medida la desestabilización de los ésteres del ácido cinámico, por ejemplo del metoxicinamato de 2-etilhexilo. Además, la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-hidroxi]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina completa el alcance espectral de los dibenzoilmetanos y, de este modo, contribuye además al efecto protector de los productos que contienen estos compuestos.

55 La invención se refiere, pues, al uso de la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina para mejorar la fotoestabilidad de los derivados de dibenzoilmetano. La invención se refiere en especial al uso de la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina para la fabricación de una composición cosmética, que contenga un derivado de dibenzoilmetano, con el fin de mejorar la fotoestabilidad el derivado de dibenzoilmetano. La estabilización puede conseguirse además en principio poniendo en contacto una cantidad suficiente de la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina con el derivado de dibenzoilmetano o bien incorporándola a la composición.

65 La invención se refiere además a composiciones cosméticas (en especial las llamadas filtros solares o agentes de protección a la luz) destinadas a la aplicación tópica para proteger contra la radiación UV, en especial la luz solar, que contienen un vehículo cosméticamente aceptable, por lo menos un derivado de dibenzoilmetano, por lo menos un éster

de ácido cinámico y una cantidad eficaz de la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina. La fabricación de estas composiciones puede realizarse de manera que se incorporen al vehículo cosméticamente aceptable el derivado de dibenzoilmetano, el éster del ácido cinámico y la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina.

La 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, que según la nomenclatura INCI se denomina bis ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazin y en el marco de la presente invención se abreviará con las siglas EHPT, es un filtro de banda ancha conocido, como ya se ha mencionado, que puede adquirirse en el mercado con el nombre de Tinosorb S (Ciba Speciality Chemicals, Suiza). Las composiciones cosméticas de la invención pueden contener por ejemplo del 0,1 al 15% en peso, con preferencia del 0,5 al 10% en peso de la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina.

Como derivados de dibenzoilmetano son indicados según la invención fundamentalmente todos los derivados de dibenzoilmetano que son eficaces como filtros UV, en especial los dibenzoilmetanos sustituidos por alquilo y/o alcoxi, por ejemplo el 2-metildibenzoilmetano, el 4-metildibenzoilmetano, el 4-isopropildibenzoilmetano, el 4-tert-butildibenzoilmetano, el 2,4-dimetildibenzoilmetano, el 2,5-dimetildibenzoilmetano, el 4,4'-diisopropildibenzoilmetano, el 4,4'-dimetoxidibenzoilmetano, el 4-tert-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, el 2-metil-5-isopropil-4'-metoxidibenzoilmetano, el 2-metil-5-tert-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, el 2,4-dimetil-4'-metoxidibenzoilmetano y el 2,6-dimetil-4-tert-butil-4'-metoxidibenzoilmetano. Los derivados de dibenzoilmetano que pueden utilizarse con preferencia son el 4-isopropildibenzoilmetano, que se comercializa con el nombre de Eusolex 8020 (Merck, Alemania) y en especial el tert-butil-4'-metoxidibenzoilmetano que se comercializa con el nombre de Parsol 1789 (Givaudan, Suiza). Las composiciones cosméticas de la invención pueden contener por ejemplo del 0,1 al 10% en peso del derivado de dibenzoilmetano, en general son preferidas las cantidades del 0,5 al 5% en peso.

Los derivados de dibenzoilmetano, como es el 4-tert-butil-4-metoxidibenzoilmetano, son filtros UVA de escasa absorción en la región UVB, por consiguiente si solamente se emplean derivados de dibenzoilmetano se conseguirán factores de protección solar bajos (que, por acción de la radiación solar pierden la fotoestabilidad y por ello se degradan rápidamente) y valores relativamente altos de la extinción UVA (absorbancia UVA) con respecto a la extinción UVB (absorbancia UVB; en el marco de la presente invención, esta relación se denomina también proporción UVA/UVB; véase R. Stokes en: B. Gabard y col., Dermatopharmacology of Topical Preparations, editorial Springer, Berlín, 2000, páginas 365-382). Empleando ésteres de ácido cinámico, que actúan como filtros UVB, por ejemplo el 4-metoxicinamato de 2-etilhexilo y el 4-metoxicinamato de isoamilo, en combinación con los derivados de dibenzoilmetano pueden mejorarse mucho los valores iniciales de los factores de protección solar y alcanzarse proporciones UVA/UVB en torno a 1 o inferiores a 1. Pero, debido a la fotoinestabilidad de los derivados de dibenzoilmetano y a la desestabilización de los ésteres del ácido cinámico causada por aquella, se pierde rápidamente el efecto protector.

En cambio, con el uso de derivados de dibenzoilmetano en combinación de la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina pueden conseguirse factores de protección solar elevados y persistentes y proporciones UVA/UVB estables, por ejemplo entre 0,6 y 1,5, en especial entre 0,8 y 1,1, es decir, una protección homogénea y duradera tanto contra la radiación UV-A como contra la radiación UV-B.

Se evita además en gran manera la desestabilización de los ésteres del ácido cinámico en presencia de derivados de dibenzoilmetano gracias a la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, de este modo son posibles según la invención las composiciones cosméticas fotoestables que contienen un éster de ácido cinámico (activo como filtro UVB) en combinación con un derivado de dibenzoilmetano. Según un aspecto preferido de la presente invención puede emplearse, pues, la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina para la fabricación de una composición cosmética, que contenga un derivado de dibenzoilmetano y un éster de ácido cinámico, o bien la composición cosmética contienen un soporte cosméticamente aceptable, por lo menos un derivado de dibenzoilmetano, por lo menos un éster de ácido cinámico, por ejemplo el 4-metoxicinamato de 2-etilhexilo o el 4-metoxicinamato de isoamilo, y una cantidad eficaz de la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina. El contenido de éster de ácido cinámico puede situarse en las composiciones cosméticas de la invención por ejemplo entre el 0,1 y el 15% en peso, con preferencia entre el 0,5 y el 10% en peso.

La combinación de la invención de la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina y derivados de dibenzoilmetano es idónea fundamentalmente para el uso en todas las formas habituales de ejecución, en especial las formas líquidas y semisólidas, que son apropiadas para la aplicación sobre la piel y/o el pelo, por ejemplo las soluciones acuosas, aceitosas o alcohólicas, los geles hidrófilos (acuosos) o lipófilos (aceitosos), las emulsiones de aceite en agua (O/W), las emulsiones de agua en aceite (W/O), las emulsiones W/O/W u O/W/O así como las cremas y lociones, los sistemas coloidales, por ejemplo las microemulsiones, las nanoemulsiones, las soluciones micelares mixtas, los sistemas de liposomas, las nanosuspensiones, etc. y las suspensiones hidrófilas o lipófilas. La fabricación puede efectuarse por métodos ya conocidos empleando los materiales soporte cosméticos habituales; en función de la composición y la consistencia, los productos cosméticos obtenidos pueden adoptar la forma de una crema, loción, leche o pasta, un bálsamo, un nebulizador, un gel, una barra, etc. Más información al respecto se podrá encontrar por ejemplo en Cosmetics & Toiletries 105, 91-94, 1990 y 113, 83-98, 1998 así como en manuales y obras de consulta de cosmética.

Las composiciones cosméticas que pueden obtenerse según la invención pueden ser con preferencia emulsiones, en especial emulsiones O/W o emulsiones W/O. Son preferidas en especial las emulsiones que contienen fosfolípidos,

en especial emulsiones O/W con un fosfolípido, porque se ha puesto de manifiesto que así se sigue mejorando la fotoestabilidad y además puede conseguirse una mejora de la penetración en la piel y una mejor resistencia al agua.

Las emulsiones preferidas de aceite en agua contienen además de los filtros UV por ejemplo: (a) una fase acuosa que contiene agua y los excipientes habituales, por ejemplo agentes espesantes o que aumentan la viscosidad (p.ej. un Carbomer), agentes que conservan la humedad o hidratantes (p.ej. la sorbita y/o la glicerina), sustancias tampón en el intervalo de pH comprendido entre 4 y 8, con preferencia entre 5,5 y 7,0, o agentes para ajustar el pH a este valor (p.ej. la trometamina o la trietanolamina) y conservantes (p.ej. los parabenos, tales como el metilparaben y/o el propilparaben); (b) emulsionantes, por ejemplo una mezcla de agentes tensioactivos, tales como el Polysorbat 20, el laurato de sorbita, el alcohol cetearílico y/o los polímeros cruzados de acrilato/acrilato de alquilo C<sub>10-30</sub>; y (c) una fase lipófila que contiene aceites vegetales, animales o sintéticos (p.ej. siliconas) y/o disolventes lipófilos, por ejemplo el maleato de dicaprililo, la dimeticona, el benzoato de alquilo C<sub>12-15</sub> y/o los triglicéridos de ácidos grasos C<sub>8-18</sub>, el palmitato de etilhexilo y la parafina.

Las emulsiones preferidas de agua en aceite, además de los filtros UV, contienen por ejemplo: (a) una fase acuosa, que contiene agua y los excipientes habituales, tales como el lactato sódico y el ácido láctico así como conservantes (p.ej. los parabenos, tales como el metilparaben y/o el propilparaben); (b) emulsionantes, p.ej. el aceite de ricino hidrogenado/PEG-7 (derivado de aceite de ricino hidrogenado con polietilenglicol que en promedio tiene 2 moles de óxido de etileno), el copolímero de metoxi-PEG-22/dodecilglicol y/o los ésteres etoxilados de glicerina-sorbita de ácidos grasos saturados; y (c) una fase lipófila que contiene aceites vegetales, animales o sintéticos (p.ej. siliconas) y/o disolventes lipófilos, tales como el lactato de miristilo, triglicéridos de ácidos grasos C<sub>8-18</sub>, parafina y/o dimeticona.

Las emulsiones con fosfolípido pueden tener una composición similar a la de las emulsiones O/W o W/O ya descritas, pero por lo menos un emulsionante es un fosfolípido, con preferencia la lecitina. La adición de fosfolípido modifica las propiedades de la fase lipófila, con lo cual pueden formarse estructuras liposómicas y mejorarse la penetración en la piel y la resistencia al agua. Las emulsiones preferidas de aceite en agua con fosfolípido, además de los filtros UV, contienen por ejemplo: (a) una fase acuosa, que contiene agua y los excipientes habituales, como son espesantes y agentes que aumentan la viscosidad (p.ej. el Carbomer), agentes hidratantes o conservadores de la humedad (p.ej. la sorbita y/o la glicerina), sustancias tampón del intervalo de pH de 4 a 8, con preferencia de 5,5 a 7,0, o agentes para ajustar el pH a este valor (p.ej. la trometamina) y conservantes (p.ej. los parabenos, tales como el metilparaben y/o el propilparaben); (b) emulsionantes, en especial por lo menos un fosfolípido, como la lecitina, eventualmente en combinación con otros emulsiones, tales como el ácido esteárico y/o el tricetearet-4-fosfato; y (c) una fase lipófila, que contiene aceites vegetales, animales o sintéticos (p.ej. siliconas) y/o disolventes lipófilos, tales como el maleato de dicaprililo, la dimeticona, el benzoato de alquilo C<sub>12-15</sub> y/o triglicéridos de ácidos grasos C<sub>8-18</sub>, palmitato de etilhexilo y parafina. Una formulación de este tipo puede contener por ejemplo agua, etanol, Carbomer, trietanolamina o trometamina 20, gel de áloe vera, sorbita, fosfato de cetil, alcohol cetílico, maleato de dicaprililo, lecitina, dimeticona, acetato de tocoferol, metilparaben, propilparaben, 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi2-hidroxi]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, tert-butil-4'-metoxidibenzoilmetano, 4-metoxicinamato de 2-etilhexilo y, si se desea, otros filtros UV.

La fabricación de estas y otras formulaciones liposómicas con fosfolípidos puede realizarse por métodos ya conocidos, por ejemplo los métodos descritos en los documentos WO-A-89/11850 y US-A-5 269 979. Pero se ha puesto de manifiesto que las formulaciones apropiadas por lo general pueden obtenerse también por métodos más sencillos, por ejemplo mezclando una solución del fosfolípido en un alcohol, con preferencia etanol, con la fase lipófila y después, de modo ya conocido, se fabrica la emulsión por homogeneización de la fase acuosa en instalaciones apropiadas.

Las composiciones cosméticas que pueden fabricarse según la invención pueden contener además otros filtros UV, por ejemplo benzofenonas del tipo 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (oxibenzona) o ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico (sulisobenzona); ácido p-aminobenzoico o derivados del tipo 4-bis(2-hidroxipropil)aminobenzoato de etilo, p-aminobenzoato de octildimetilo, 4-dimetilaminobenzoato de 2-etilhexilo, 4-aminobenzoato de etilo etoxilado o 4-bis-(polietoxi)aminobenzoato de polioxietilo; derivados del alcanfor, tales como el 3-(4'-metilbencilideno)alcanfor o el ácido tereftalilidenodialcanforsulfónico, derivados de bencimidazol, como es el ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico que es soluble en agua; los salicilatos, tales como el salicilato de 3,3,5-trimetil-ciclohexilo (homosalatum), el salicilato de 2-etilhexilo (salicilato de octilo) o el salicilato de 4-isopropilbencilo; o la 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etilhexil-1'-oxi)-1,3,5-triazina; el bencilideno-bornan-2-ona-metilsulfato de 3-(4'-trimetilamonio) o el 2-ciano-3,3-difenil-acrilato de 2-etilhexilo (octocrileno).

Además de los filtros UV, las composiciones de cosméticas de la invención pueden contener, si se desea, micropigmentos y nanopigmentos (pigmentos micronizados) conocidos como bloqueadores solares. Los materiales idóneos, los tamaños de partícula y los métodos se describen por ejemplo en el documento EP-A-0 433 086 y en M.W. Anderson y col. en N.J. Lowe y col. (coord.): "Sunscreens: Development, Evaluation, and Regulatory Aspects", editorial Marcel Dekker Inc., Nueva York, 1997, páginas 353-397. Pueden utilizarse con preferencia los micropigmentos de dióxido de titanio de un tamaño de partícula <35 µm, en especial <10 µm y/o de óxido de cinc de un tamaño de partícula <50 µm, en especial <20 µm.

Las composiciones cosméticas de la invención pueden contener además otros excipientes habituales de los preparados cosméticos, por ejemplo antioxidantes, perfumes, agentes de higiene cutánea, vitaminas, agentes filmógenos y/o agentes que mejoran la resistencia al agua, p.ej. la biotina, el dexpantenol, el gel de áloe vera, el lactato de tocoferol, el polímero cruzado de acrilato/acrilato de alquilo C<sub>10-30</sub>, el copolímero de PVP-eicoseno y similares.

## ES 2 284 634 T3

La presente invención se ilustra con los ejemplos siguientes, en los que las denominaciones y las abreviaturas empleadas para los componentes tienen los significados siguientes:

5 El Carbomer es un homopolímero de ácido acrílico reticulado con un éter alílico de la pentaeritrita, con un éter alílico de la sucrosa o con éter alílico del propileno, que se comercializa por ejemplo con el nombre de Carbopol 940 (BF Goodrich, EE.UU.).

10 La trometamina al 20% indica una solución acuosa que contiene un 20% en peso del 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol.

La sorbita del 70% indica una solución acuosa que contiene un 70% en peso de sorbita.

La solución de lactato sódico es una solución acuosa que contiene un 50% en peso de lactato sódico.

15 El Polysorbat 20 es una mezcla de ésteres de ácido láurico con la sorbita o con anhídridos de la sorbita, que consta principalmente del monoéster condensado con unos 20 moles de óxido de etileno y se conoce también como el monolaurato de polioxietileno(20)-sorbita. El laurato de sorbita se comercializa por ejemplo con el nombre de Tween 20 (Uniqema Americas, EE.UU.).

20 El alcohol cetearílico indica una mezcla de alcoholes grasos, que consta principalmente de alcohol cetílico y alcohol estearílico y se comercializa por ejemplo con el nombre de Hyfatol CS (Aarhus, Dinamarca).

25 El tricetearet-4-fosfato es una mezcla de mono-, di- y triésteres de ácido o-fosfórico con alquiltetraglicoléteres en los que los restos alquilo tienen con preferencia 16-18 átomos de C y se comercializa por ejemplo con el nombre de Hostaphat KW 340 N (Clariant GmbH, Alemania).

30 El aceite de ricino hidrogenado/PEG-7 indica un derivado de aceite de ricino hidrogenado con polietilenglicol que en promedio contiene 7 moles de óxido de etileno por cada mol de aceite de ricino; se comercializa por ejemplo con el nombre de Arlacel 989 (Uniqema Americas, EE.UU.).

El copolímero de metoxi-PEG-22/dodecilglicol es un polímero de la fórmula  $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_x[\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_{10}\text{H}_{21})\text{O}]_y\text{H}$ , en la que x tiene un valor promedio de 22 e “y” tiene un valor promedio de 7, y se comercializa por ejemplo con el nombre de Elfacos E 200 (Akzo Nobel, Holanda).

35 El Arlacel 582 (ICI, Gran Bretaña) es un éster etoxilado de ácidos grasos saturados con glicerina-sorbita.

El maleato de dicaprililo indica un éster de ácido maleico con alcohol caprílico.

40 La lecitina se comercializa por ejemplo con el nombre de Phospholipon (Nattermann, Alemania).

La dimeticona es una mezcla de polímeros polisiloxanos lineales completamente metilados con grupos terminales trimetilsiloxi, que se comercializa por ejemplo con el nombre de AEC Dimethicone (350 CS) (A & E Connock, Gran Bretaña).

45 El benzoato de alquilo  $\text{C}_{12-15}$  indica una mezcla de benzoatos de alquilo de 12 a 15 átomos de C en el resto alquilo, que se comercializa por ejemplo con el nombre de Finsolv TN (Finetex, EE.UU.).

50 Como triglicérido de longitud de cadena media se emplea una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos  $\text{C}_{8-12}$ , que se comercializa por ejemplo con el nombre de Miglyol 812 Neutralöl (Condea Chemie, Alemania).

Se entiende por parafina (aceite mineral) una mezcla de hidrocarburos que se ajustan a la definición de “parafina líquida” de la Farmacopea Europea.

55 Metilparaben es el p-hidroxibenzoato de metilo.

El propilparaben es el p-hidroxibenzoato de n-propilo.

60 La AVB o avobenzona es un filtro UV-A, el 4-t-butil-4'-metoxidibenzoilmetano y se comercializa por ejemplo con el nombre de Parsol 1789 (La Roche, Suiza).

El OMC o metoxicinamato de octilo es un filtro UV-B, el 4-metoxicinamato de 2-etilhexilo y se comercializa por ejemplo con el nombre de Parsol CMX (La Roche, Suiza).

65 La EHPT o bis-etilhexiloxifenol-metoxifenil-triazina es un filtro de banda ancha, la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina y se comercializa por ejemplo con el nombre de Tinosorb S (Ciba Specialty Chemicals, Suiza).

La determinación “*in vitro*” del factor de protección solar se realiza con arreglo al método de Diffey y Robson (B.L. Diffey y J. Robson, J. Soc. Cosmet. Chem. 40, 127-133, 1989; B.L. Diffey y col., Eur. J. Dermatol. 7, 226-228, 1997) mediante un sistema de medición SPF con lámpara de xenón de 150 W y placas de cuarzo de 35 x 35 mm de la empresa Glen Spectra (Gran Bretaña) empleando cintas transportadoras (Minnesota Mining & Manufacturing, EE.UU.). El producto de protección solar a analizar se aplica en cada caso sobre dos placas de cuarzo en una cantidad de 2 mg/cm<sup>2</sup>. Una placa se expone a la radiación UV de una lámpara de xenón, que se filtra ópticamente, con el fin de simular la luz solar de verano (Multiport Solar UV-Simulator, modelo 501, Solar Light, Philadelphia, EE.UU.). La segunda placa se guarda como control y no se expone a la radiación (se mantiene dentro de un armario de incubación a 30°C). La intensidad de la radiación se ajusta a 5,5 mW/cm<sup>2</sup>. Después de irradiar con 30 MED (1 MED = 25 mJ/cm<sup>2</sup> = dosis eritematosa mínima) se mide la transmisión espectral de la muestra irradiada y de la muestra de control no expuesta a la radiación.

Como ensayo complementario se determina la relación entre la extinción UV-A y la extinción UV-B (en el marco de la presente invención se denomina proporción UV-A/UV-B) con arreglo al método descrito por R. Stokes (en: B. Gabard y col., Dermatopharmacology of Topical Preparations, editorial Springer, Berlín, 2000, páginas 365-382) y además se estudia la solubilización de los productos de protección solar en la placa de cuarzo mediante cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC).

#### Ejemplo 1

##### *Emulsiones O/W*

Para la fabricación de las emulsiones O/W, cuya composición se recoge en la tabla 1, se dispersa en cada caso el Carbomer en agua, se añade a la dispersión la sorbita del 70% y el metilparaben y se calienta la fase acuosa resultante a 80°C. En un reactor aparte se mezclan el Polysorbat 20, el laurato de sorbita, el alcohol cetearílico, el maleato de dicaprililo, la dimeticona, el benzoato de alquilo C<sub>12-15</sub>, el propilparaben y los filtros UV: la AVB, el OMC y/o la EHPT, se calientan a 80°C y se añaden sobre la fase acuosa también caliente. Se homogeneiza la mezcla durante unos 2 minutos, después se enfría a temperatura ambiente, se ajusta su pH a 6,0-6,5 mediante la adición de trometamina del 20% y se homogeneiza de nuevo durante 2 minutos.

Según los métodos “*in vitro*” descritos antes se investiga la acción de la luz UV (radiación de 30 MED durante 30 minutos) sobre las propiedades protectoras y la estabilidad de las emulsiones O/W. En la tabla 2 se recogen los factores de protección solar medidos y las proporciones UVA/UVB así como sus cambios porcentuales (con respecto al valor inicial) y la degradación porcentual de la AVB y/o del OMC determinada mediante HPLC. Los valores que se indican son siempre valores promedio (incluidas las desviaciones) de 3 mediciones.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 1. Formulaciones O/W. Composiciones en % en peso

Componente	1A	1B	1C	1D	1E	1F	1G	1H	1I	1J	1K	1L	1M
agua	74,7%	72,2%	67,2%	72,1%	67,1%	62,2%	69,7%	62,2%	57,2%	79,6%	77,2%	74,7%	67,2%
Carbomer	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
trimetamina del 20 %	0,7%	0,7%	0,7%	0,8%	0,8%	0,7%	0,7%	0,7%	0,7%	0,8%	0,7%	0,7%	0,7%
sorbita del 70 %	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
Polysorbat 20	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
laurato de sorbita	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
alcohol cetearílico	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
maleato de dicaprililo	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
dimeticona	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
benzoato de alquilo C <sub>12-15</sub>	3,0 %	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
metilparaben	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
propilparaben	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
AVB	2,5%	5,0%	5,0%	--	--	--	2,5%	5,0%	5,0%	2,5%	5,0%	2,5%	5,0%
OMC	--	--	--	5,0%	10,0%	10,0%	5,0%	10,0%	10,0%	--	--	5,0%	10,0%
EHPT	5,0%	5,0%	10,0%	5,0%	5,0%	10,0%	5,0%	5,0%	10,0%	--	--	--	--

Tabla 2. Fotoestabilidad de las formulaciones O/W

Formu- lación	Factor de protección solar			proporción UVA/UVB			Análisis HPLC	
	valor inicial	% valor inicial después de 30 min		valor inicial	% valor inicial después de 30 min		% degrada- ción AVB	% degrada- ción OMC
		control	irradiado		control	irradiado		
1A	17,3±5,2	134±14	127±8	1,00±0,01	100,7±0,6	98,0±1,0	36,9±9,1	--
1B	17,5±2,1	126±12	155±33	1,03±0,02	100,6±0,6	98,4±0,6	13,7±10,1	--
1C	24,0±6,2	163±25	133±24	1,03±0,02	100,6±0,6	98,4±0,6	8,5±11,5	--
1D	23,5±7,7	128±18	105±4	0,76±0,02	97,8±2,0	100,9±0,8	--	29,8±7,8
1E	39,4±19,6	125±19	140±13	0,73±0,03	95,9±1,3	97,8±0,7	--	27,4±14,2
1F	37,7±8,5	203±32	204±22	0,88±0,02	96,2±1,6	96,7±1,0	--	22,0±8,1
1G	22,8±2,9	111±9	93±11	0,90±0,01	99,3±0,6	97,9±1,1	13,1	39,3±12,7
1H	82,2±27,4	281±22	194±30	0,95±0,01	96,2±1,6	94,5±0,6	36,9±9,1	42,2±7,3
1I	48,2±27,4	187±27	212±43	0,97±0,01	99,0±0,1	98,0±1,0	23,4±13,8	30,9±11,1
1J	3,3±0,7	107±2	56±5	1,65±0,13	99,4±1,0	36,8±6,2	69,0±3,0	--
1K	2,8±0,2	108±2	77±1	1,76±0,07	96,4±1,6	37,6±4,0	64,4±11,5	--
1L	17,6±4,7	107±5	32±4	0,82±0,02	99,6±1,8	70,0±11,6	66,4±6,8	72,0±6,3
1M	53,0±13,3	143±68	26±6	0,87±0,04	98,1±1,7	74,3±3,9	66,1±1,1	70,7±1,9



Los resultados de las formulaciones 1J y 1K confirman la fotoestabilidad insuficiente de la AVB: en las condiciones del ensayo, la AVB se degrada en su mayor parte y, a raíz de ello, se obtienen disminuciones notables del factor de protección solar y de la proporción UVA/UVB. Por el contrario, las formulaciones de 1A a 1C, que además contienen la EHPT, no presentan después de la irradiación cambios fundamentales en lo que respecta al factor de protección solar ni de la proporción UVA/UVB, lo cual confirma el efecto estabilizante de la EHPT. Los resultados de la HPLC ponen también de manifiesto una cierta degradación de la AVB, pero mucho menos que en el caso del uso de la AVB en solitario y esta degradación al parecer no influye negativamente en el efecto protector. Disminuye también la porción de la AVB degradada cuando aumenta la concentración de la AVB y/o de la EHPT.

Los resultados de las formulaciones 1L y 1M confirman que el OMC es ciertamente un potente filtro UVB, pero en presencia de los dibenzoilmetanos tampoco es estable. En cambio, el OMC en presencia de la EHPT es esencialmente estable, como ponen de manifiesto los resultados de las formulaciones de 1D a 1F. Pero en particular la combinación de la AVB y el OMC se estabiliza en gran manera con la presencia de la EHPT, como ponen de manifiesto los resultados de las formulaciones de 1G a 1I. Aunque el análisis HPLC desvela una cierta degradación, aunque mucho menor, de la AVB y del OMC, la influencia que tiene en el factor de protección solar y en la proporción UVA/UVB es prácticamente despreciable.

## Ejemplo 2

### *Emulsiones O/W con fosfolípido*

Para la fabricación de las emulsiones O/W, cuya composición se recoge en la tabla 3, se dispersa en cada caso el Carbomer en agua, se añade a la dispersión la sorbita del 70% y el metilparaben y se calienta la fase acuosa resultante a 80°C. En un reactor aparte se mezclan el Tricetarete-4-fosfato, el ácido esteárico, el alcohol cetílico, el maleato de dicaprililo, la dimeticona, el benzoato de alquilo C<sub>12-15</sub>, el propilparaben, los filtros UV: la AVB, el OMC y/o la EHPT y una solución de lecitina al 96% en alcohol, se calientan a 80°C y se añaden sobre la fase acuosa también caliente. Se homogeneiza la mezcla durante unos 2 minutos, después se enfría a temperatura ambiente, se ajusta su pH a 6,0-6,5 mediante la adición de trometamina del 20% y se homogeneiza de nuevo durante 2 minutos.

Según los métodos “*in vitro*” descritos antes se investiga la acción de la luz UV (radiación de 30 MED durante 30 minutos) sobre las propiedades protectoras y la estabilidad de las emulsiones O/W. En la tabla 4 se recogen los factores de protección solar medidos y las proporciones UVA/UVB así como sus cambios porcentuales (con respecto al valor inicial) y la degradación porcentual de la AVB y/o del OMC determinada mediante HPLC. Los valores que se indican son siempre valores promedio (incluidas las desviaciones) de 3 mediciones.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 3. Formulaciones O/W con fosfolípido. Composiciones en % en peso

Componente	2A	2B	2C	2D	2E	2F	2G	2H	2I	2J	2K	2L	2M
agua	71,1%	68,6%	63,6%	68,6%	63,6%	58,6%	66,1%	58,6%	53,5%	76,1%	73,6%	71,1%	63,6%
Carbomer	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
trometamina del 20 %	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%	0,9%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%
sorbita del 70 %	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
etanol del 96 %	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%
tricetearret-4-fosfato	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%	4,0%
ácido esteárico	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
alcohol cetílico	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
maleato de dicaprililo	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
lecitina	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
dimeticona	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%
benzoato de alquilo C <sub>12-15</sub>	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
metilparaben	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
propilparaben	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
AVB	2,5%	5,0%	5,0%	--	--	--	2,5%	5,0%	5,0%	2,5%	5,0%	2,5%	5,0%
OMC	--	--	--	5,0%	10,0%	10,0%	5,0%	10,0%	10,0%	--	--	5,0%	10,0%
EHPT	5,0	5,0%	10,0%	5,0%	5,0%	10,0%	5,0%	5,0%	10,0%	--	--	--	--

Tabla 4. Fotoestabilidad de las formulaciones O/W con fosfolípido

Formu- lación	Factor de protección solar				proporción UVA/UVB				Análisis HPLC	
	valor inicial	% valor inicial después de 30 min		irradiado	valor inicial	% valor inicial después de 30 min		irradiado	% degrada- ción AVB	% degrada- ción OMC
		control				control				
2A	23,2±8,9	113±4	107±8		1,01±0,01	101,1±1,0	97,0±1,6		4,2±12,9	--
2B	27,7±8,3	111±8	112±2		1,04±0,02	100,3±0,6	95,9±2,3		1,61	--
2C	17,6±2,5	108±5	102±4		1,02±0,01	100,0±0,0	99,3±0,6		0,6±11,0	--
2D	20,4±5,4	113±8	103±3		0,77±0,05	98,7±1,2	103,1±0,8		--	17,4±32,6
2E	43,2±28,9	127±1	107±7		0,74±0,02	97,7±0,8	101,8±0,9		--	27,1±0,6
2F	22,8±4,3	122±11	106±4		0,89±0,02	98,5±1,3	101,8±3,2		--	*
2G	16,5±0,9	119±8	105±11		0,94±0,01	99,3±0,6	97,5±0,6		26,9±10,7	23,0±34,8
2H	25,5±6,0	143±22	129±24		0,98±0,02	98,6±1,2	96,9±0,1		17,8±0,7	25,2±0,6
2I	25,1±6,9	124±15	109±8		0,99±0,02	98,3±1,6	99,3±1,6		16,7±7,8	28,4±4,1
2J	3,7±0,6	101±1	49±11		1,79±0,12	100,4±1,4	37,8±8,0		57,4±11,9	--
2K	3,0±0,3	115±2	63±9		1,73±0,11	97,1±0,9	23,4±5,4		56,3±8,4	--
2L	13,0±2,4	103±5	18±3		0,81±0,01	100,0±0,0	52,8±5,2		58,0±5,9	64,0±4,1
2M	45,5±18,7	110±9	21±9		0,88±0,03	98,9±1,1	65,3±5,8		48,7±4,2	54,8±3,4

\* = no determinado

## ES 2 284 634 T3

Los resultados de las formulaciones 2J y 2K confirman la fotoestabilidad insuficiente de la AVB: en las condiciones del ensayo, la AVB se degrada en su mayor parte y, a raíz de ello, se obtienen disminuciones notables del factor de protección solar y de la proporción UVA/UVB. Por el contrario, las formulaciones de 2A a 2C, que además contienen la EHPT, no presentan después de la irradiación cambios fundamentales en lo que respecta al factor de protección solar ni de la proporción UVA/UVB, lo cual confirma el efecto estabilizante de la EHPT. Los resultados de la HPLC ponen de manifiesto una degradación muy reducida de la AVB, también menor que en el caso de las emulsiones sin fosfolípido (ver formulaciones de 1A a 1C del ejemplo 1).

Los resultados de las formulaciones 2L y 2M confirman que el OMC es ciertamente un potente filtro UVB, pero en presencia de los dibenzoilmetanos tampoco es estable. En cambio, el OMC en presencia de la EHPT es esencialmente estable, como ponen de manifiesto los resultados de las formulaciones de 2D a 2F. Pero en particular la combinación de la AVB y el OMC se estabiliza en gran manera con la presencia de la EHPT, como ponen de manifiesto los resultados de las formulaciones de 2G a 2I. Aunque el análisis HPLC desvela una cierta degradación, aunque mucho menor, de la AVB y del OMC, la influencia que tiene en el factor de protección solar y en la proporción UVA/UVB es prácticamente despreciable. Además, la porción de la AVB y del OMC degradados presenta de nuevo una tendencia a ser menor que en el caso de las correspondientes emulsiones O/W sin fosfolípido (véase las formulaciones de 1G a 1I del ejemplo 1).

### Ejemplo 3

#### 20 Emulsiones W/O

Para la fabricación de las emulsiones W/O, cuya composición se recoge en la tabla 5, se mezclan en cada caso el agua, la solución de lactato sódico y el ácido láctico, se les añade el metilparaben y la fase acuosa resultante se calienta a 80°C. En un reactor aparte se mezclan el aceite de ricino hidrogenado/PEG-7, el copolímero de metoxi-PEG-22/ dodeciliglicol, el Arlacel 582, el lactato de miristilo, un triglicérido de longitud de cadena media, la parafina, la dimeticona, el propilparaben y los filtros UV: la AVB, el OMC y/o la EHPT, se calientan a 80°C y se añaden sobre la fase acuosa también caliente. Se homogeneiza la mezcla durante unos 2 minutos, después se enfría a temperatura ambiente, se le añade alcohol bencílico y se homogeneiza de nuevo durante 2 minutos.

Según los métodos “*in vitro*” descritos antes se investiga la acción de la luz UV (radiación de 30 MED durante 30 minutos) sobre las propiedades protectoras y la estabilidad de las emulsiones W/O. En la tabla 6 se recogen los factores de protección solar medidos y las proporciones UVA/UVB así como sus cambios porcentuales (con respecto al valor inicial) y la degradación porcentual de la AVB y/o del OMC determinada mediante HPLC. Los valores que se indican son siempre valores promedio (incluidas las desviaciones) de 3 mediciones.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 5. Formulaciones W/O. Composiciones en % en peso

Componente	3A	3B	3C	3D	3E	3F	3G	3H	3I	3J
agua	56,2%	53,7%	48,7%	51,2%	43,7%	38,7%	61,2%	58,7%	56,2%	48,7%
solución de lactato sódico	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%	2,2%
ácido láctico	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
aceite ricino hidrogenado/PEG-7	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
copolímero metoxi-PEG-22/										
dodeciliglicol	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%
Arlacel 582	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
lactato de miristilo	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%	2,5%
triglicérido de long. cadena media	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%	5,0%
parafina	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%	15,0%
dimeticona	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%	2,0%
alcohol bencílico	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%
metilparaben	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
propilparaben	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
AVB	2,5%	5,0%	5,0%	2,5%	5,0%	5,0%	2,5%	5,0%	2,5%	5,0%
OMC	--	--	--	5,0%	10,0%	10,0%	--	--	5,0%	10,0%
EHPT	5,0%	5,0%	10,0%	5,0%	5,0%	10,0%	--	--	--	--

Tabla 6. Fotoestabilidad de las formulaciones W/O

Formu- lación	Factor de protección solar			proporción UVA/UVB			Análisis HPLC	
	valor inicial	% valor inicial después de 30 min		valor inicial	% valor inicial después de 30 min		% degrada- ción AVB	% degrada- ción OMC
		control	irradiado		control	irradiado		
3A	34,8±13,2	141±10	142±23	1,01±0,02	100,0±0,0	97,3±0,6	17,5±5,8	--
3B	34,1±8,9	155±22	151±31	1,01±0,02	100,7±0,6	99,7±0,6	14,7±12,0	--
3C	62,4±33,7	146±11	151±12	0,99±0,01	99,7±0,6	99,0±0,1	10,8±22,7	--
3D	76,0±34,6	130±61	154±12	0,93±0,01	97,1±0,6	96,1±0,6	19,2±11,8	29,9±10,8
3E	45,2±20,9	209±114	257±108	0,97±0,01	96,9±1,0	94,8±1,1	20,3±7,6	30,6±5,8
3F	117,4±21,2	190±21	163±60	0,96±0,03	97,6±0,6	95,7±1,2	7,6±2,0	16,9±2,1
3G	5,4±1,1	105±3	29±3	1,60±0,19	104,6±3,0	52,2±7,8	65,0±18,9	--
3G	4,7±0,7	106±6	41±1	1,71±0,11	100,7±2,5	44,2±0,7	69,3±8,1	--
3I	40,0±10,0	136±48	35±6	0,85±0,02	96,9±0,6	68,3±3,2	64,6±2,7	67,4±1,9
3J	63,8±40,8	244±54	69±25	0,95±0,02	93,7±0,9	77,3±5,7	58,6±5,7	65,1±5,5

## ES 2 284 634 T3

Los resultados de las formulaciones 3G y 3H confirman la fotoestabilidad insuficiente de la AVB: en las condiciones del ensayo, la AVB se degrada en su mayor parte y, a raíz de ello, se obtienen disminuciones notables del factor de protección solar y de la proporción UVA/UVB. Por el contrario, las formulaciones de 3A a 3C, que además contienen la EHPT, no presentan después de la irradiación cambios fundamentales en lo que respecta al factor de protección solar ni de la proporción UVA/UVB, lo cual confirma el efecto estabilizante de la EHPT. Los resultados de la HPLC ponen también de manifiesto una cierta degradación de la AVB, pero mucho menos que en el caso del uso de la AVB en solitario y esta degradación al parecer no influye negativamente en el efecto protector. Disminuye también la porción de la AVB degradada cuando aumenta la concentración de la AVB y/o de la EHPT.

Los resultados de las formulaciones 3I y 3J confirman que el OMC es ciertamente un potente filtro UVB, pero en presencia de los dibenzoilmetanos tampoco es estable. En cambio, el OMC en presencia de la EHPT es esencialmente estable, como ponen de manifiesto los resultados de las formulaciones de 3D a 3F. Pero en particular la combinación de la AVB y el OMC se estabiliza en gran manera con la presencia de la EHPT, como ponen de manifiesto los resultados de las formulaciones de 3D a 3F. Aunque el análisis HPLC desvela una cierta degradación, aunque mucho menor, de la AVB y del OMC, la influencia que tiene en el factor de protección solar y en la proporción UVA/UVB es prácticamente despreciable. Además, la porción de la AVB y del OMC degradados presenta de nuevo una tendencia a ser menor cuando se eleva la concentración de la EHPT.

REIVINDICACIONES

1. Uso de la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina para mejorar la fotoestabilidad de los derivados de dibenzoilmetano.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que el derivado del dibenzoilmetano es el 4-tert-butil-4'-metoxidibenzoilmetano.

3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que la composición cosmética presenta una proporción entre la extinción UVA y la extinción UVB de 0,6 a 1,5, con preferencia de 0,8 a 1,1.

4. Uso según una de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que se utiliza la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxi]fenil]-6-(4-metoxi-fenil)-1,3,5-triazina en una cantidad del 0,1 al 15% en peso, con preferencia del 0,5 al 10% en peso, porcentaje referido al peso de la formulación cosmética.

5. Uso según una de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que la formulación cosmética contiene del 0,1 al 10% en peso, con preferencia del 0,5 al 5% en peso de un derivado de dibenzoilmetano.

6. Uso según una de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que la composición cosmética es una emulsión, con preferencia una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite.

7. Composición cosmética para la aplicación tópica destinada a la protección contra la radiación UV, en especial la luz solar, que contiene un vehículo cosméticamente aceptable, por lo menos un derivado de dibenzoilmetano, por lo menos un éster de ácido cinámico y una cantidad eficaz de la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-hidroxi]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina.

8. Procedimiento para la fabricación de una composición cosmética para la aplicación tópica, destinada a la protección contra la radiación UV, que contiene un vehículo cosméticamente aceptable, por lo menos un derivado de dibenzoilmetano, por lo menos un éster de ácido cinámico y una cantidad eficaz de la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-hidroxi]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina, **caracterizada** porque se incorporan al soporte cosméticamente aceptable el derivado del dibenzoilmetano es el derivado de dibenzoilmetano, el éster de ácido cinámico y la 2,4-bis-[[4-(2-etilhexiloxi)-hidroxi]fenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina.