República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) **PI 9911414-3 B1**

(22) Data do Depósito: 10/06/1999

(45) Data de Concessão: 15/12/2015

(RPI 2345)

(54) Título: FORMULAÇÕES DE FILTRO SOLAR

(51) Int.Cl.: A61K 7/42

(30) Prioridade Unionista: 22/06/1998 EP 98 810571.4

(73) Titular(es): CIBA SPECIALTY CHEMICALS HOLDING INC.

(72) Inventor(es): HELMUT LUTHER, ALBERT STEHLIN

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMULAÇÕES DE FILTRO SOLAR".**

A presente invenção refere-se a novas formulações e, em particular, a novas formulações de proteção de ultravioleta (UV), que compreendem um absorvedor de UV micronizado, em que o absorvedor de UV micronizado está presente na fase oleosa da formulação.

Há muito é conhecido que a exposição prolongada à radiação UV, que atinge a superfície da terra, pode levar à formação de eritemas ou dermatoses da luz, bem como uma maior incidência de cânceres de pele ou um envelhecimento acelerado da pele.

Várias formulações de filtro solar têm sido propostas, que incluem um material que é intencionado para opor-se à radiação UV, inibindo assim os ditos efeitos indesejados na pele.

Têm sido propostos vários compostos para uso como protetores de UV em formulações de filtro solar, especialmente os absorvedores de UV orgânicos solúveis e os compostos micronizados insolúveis, em particular óxido de zinco e dióxido de titânio.

Com relação ao uso em formulações de filtro solar de absorvedores de UV orgânicos solúveis, têm a desvantagem de que a eficiência delas como protetores de UV em termos de SPF (fator de proteção do sol) em uma formulação de filtro solar é, freqüentemente, muito baixa para as finalidades comerciais; em conseqüência da solubilidade deles, apresentam um potencial alergênico relativamente alto; e que, em conseqüência da labilidade fotoquímica intrínseca, a duração do efeito protetor é, freqüentemente, muito baixa.

O alto peso específico dos compostos inorgânicos insolúveis, tal como dióxido de titânio, proporciona uma estabilidade reduzida das formulações que os contêm. Além do mais, esses compostos inorgânicos têm sido reivindicados como geradores de radicais tóxicos, sob a influência de luz e água ("Redox Mechanisms in Heterogeneous Photocatalysis", Serpone et al., Eletrochemistry in Colloids and Dispersions, Editores Mackay e Texter, VCH Publishers Inc., New York, 1992).

No pedido de patente GB-A-2303549, descreve-se um método de produção de absorvedores de UV orgânicos insolúveis, bem como uma composição de filtro solar que compreende: a) 0,1 a 15%, de preferência, 0,5 a 10% em peso, com base na composição total de uma formulação micronizada de um absorvedor de UV orgânico insolúvel, produzido de acordo com o dito processo; e, opcionalmente, b) um transportador aceitável cosmeticamente.

Os absorvedores de UV orgânicos insolúveis micronizados assim obtidos, quando usados em formulações de filtro solar, proporcionam uma excelente proteção de UV e têm, pelo menos, uma classificação de SPF tão alta quanto as formulações de filtro solar correspondentes que contêm um absorvedor de UV inorgânico conhecido. Diferentemente desses absorvedores de UV, os absorvedores de UV orgânicos insolúveis micronizados não apresentam qualquer tendência, sob a influência da luz, em gerar radicais que danificariam ou sensibilizariam a pele humana.

Em um desenvolvimento posterior do conceito descrito no pedido de patente GB-A-2303549, verificou-se que os absorvedores de UV orgânicos insolúveis micronizados, que estão presentes na fase oleosa da formulação de filtro solar, apresentam, surpreendentemente, um aperfeiçoamento significativo em proteção solar.

Conseqüentemente, a presente invenção proporciona, como um primeiro aspecto, uma formulação de filtro solar, que é especialmente adequada para uso em aplicações farmacêuticas ou cosméticas, que compreende:

(a) um absorvedor de UV orgânico micronizado; e

(b) um transportador aceitável cosmeticamente,

em que o absorvedor de UV orgânico micronizado está presente na fase oleosa da formulação.

O absorvedor de UV orgânico micronizado, o componente (a), é, de preferência, produzido pelo método descrito no pedido de patente GB-A-2303549, isto é, por um processo que compreende a moagem de um absorvedor de UV orgânico, em uma forma de partículas grosseiras, em um aparelho de moagem, na presença de 1 a 50%, de preferência, 5 a 40% em peso, com base no absorvedor de UV orgânico micronizado, de um alquil

poliglicosídeo tendo a fórmula $C_nH_{2n+1}O$ $(C_6H_{10}O_5)_xH$, na qual n é um número inteiro que varia de 8 a 16 e x é o nível de polimerização médio da porção glicosídeo ($C_6H_{10}O_5$) e varia de 1,4 a 1,6, ou um éster dele.

O aparelho de moagem usado para produzir o absorvedor de UV orgânico micronizado pode ser, por exemplo, um moinho de jato, de bolas, de vibração ou de martelos, de preferência, um moinho de impacto ou um moinho de agitação de alta velocidade, especialmente, um moinho de bolas rotativo, um moinho vibratório, um moinho tubular ou um moinho de bastões.

O alquil poliglicosídeo pode consistir em um C_{1-12} éster do composto de fórmula $C_nH_{2n+1}O$ $(C_6H_{10}O_5)_xH$, isto é, um éster formado por reação de um C_{1-12} ácido, como ácido fórmico, acético, propiônico, butírico, sulfossuccínico, cítrico ou tartárico, com um ou mais grupos de OH livre na porção glicosídeo ($C_6H_{10}O_5$).

O absorvedor de UV orgânico micronizado pode ser incorporado na fase oleosa por diferentes métodos.

Em um método de incorporação preferido, o absorvedor de UV orgânico micronizado pode ser incorporado como pó. Para essa finalidade, o absorvedor de UV orgânico micronizado pode ser submetido aos processos de pulverização conhecidos, como precipitação por solvente, aspersão em vácuo de solventes, etc. Esses pós têm um tamanho de partícula de 0,1 nm a 2 μm. Para evitar os processos de aglomeração, o absorvedor de UV orgânico micronizado pode ser revestido antes da pulverização com um agente superficialmente ativo, como tensoativos não-iônicos, aniônicos, catiônicos ou anfotéricos, como fosfolipídios ou polímeros conhecidos, por exemplo, PVP, acrilatos, etc.

Como um exemplo, um tensoativo ou emulsificante solúvel em água é adicionado à suspensão aquosa do absorvedor de UV orgânico micronizado. A mistura é depois seca por aspersão. Durante o processo de secagem por aspersão, o tensoativo ou emulsificante reveste as micropartículas na forma de um filme fino e inibe a agregação ou facilita a redispersão para o tamanho de partícula desejado na fase oleosa.

Em um outro método preferido, o absorvedor de UV orgânico micronizado pode ser transferido para a fase oleosa durante a preparação

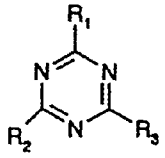
da formulação de filtro solar: quando da mistura o absorvedor de UV orgânico micronizado, que foi produzido por moagem aquosa com a fase oleosa da formulação de filtro solar, a água vai ser removida por processos conhecidos como remoção a vácuo. Por essa medida, o absorvedor de UV orgânico micronizado vai ser transferido para a fase oleosa da formulação.

Além do mais, observou-se que o absorvedor de UV orgânico micronizado, que está presente na fase aquosa da formulação de filtro solar, vai migrar para a fase oleosa após alguns dias ou semanas.

Portanto, outro aspecto da presente invenção se refere a um método de preparação da composição de filtro solar por micronização do absorvedor de UV orgânico na primeira etapa como uma suspensão aquosa, mistura do absorvedor de UV orgânico micronizado com a fase oleosa da composição de formulações de filtro solar em uma segunda etapa e armazenamento da formulação por pelo menos três semanas em uma etapa final.

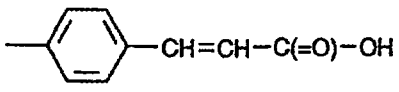
O absorvedor de UV orgânico adequado pode ser, por exemplo, uma triazina, um benzotriazol, uma amida contendo grupo vinila, uma amida de ácido cinâmico ou um absorvedor de UV de benzimidazol sulfonado.

Uma classe preferida de compostos de triazina é a que tem a fórmula:

(1) 

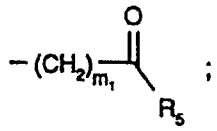
na qual:

R_1, R_2 e R_3 são, independentemente, H, OH, C_{1-3} alcóxi; NH_2, NH-R_4, $N(R_4)_2$, OR_4, em que R_4 é C_{1-3} alquila, fenila, fenóxi, anilino, pirrolo, em que as porções fenila, fenóxi ou anilino ou as porções pirrolo são não-substituídas ou substituídas por um, dois ou três substituintes selecionados de OH, carbóxi, $CO\text{-}NH_2$, C_{1-3} alquila, C_{1-3} alcóxi, um grupo metilidenocânfora, um grupo $-(CH{=}CH)_mC(=O)\text{-}OR_4$, um grupo

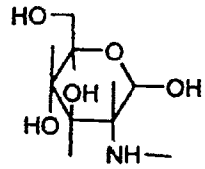
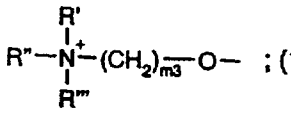
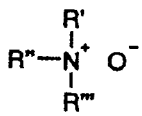


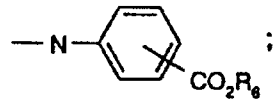
ou os sais de metais alcalinos, amônio, mono-, di- ou tri-C_{1-4} alquilamônio,

mono-, di- ou tri-C_{2-4} alcanolamônio correspondentes, ou os seus ésteres de C_{1-3} alquila, um radical de fórmula (1a)



R_5 é hidróxi, C_{1-5} alquila que é não-substituída ou substituída por um ou mais grupos OH, C_{1-5} alcóxi, amino, mono- ou di-C_{1-5} alquilamino, M, um radical de fórmula

(1b)  ; (1c)  ; (1d)  ; ou

(1e)  ;

R', R'' e R''' são cada um, independentemente dos outros, C_{1-14} alquila, que é não-substituída ou substituída por um ou mais grupos OH;

R_6 é hidrogênio, M, C_{1-5} alquila, ou um radical de fórmula $-(CH_2)_{m_2}-O-T_1$;

M é um cátion metálico;

T_1 é hidrogênio ou C_{1-8} alquila;

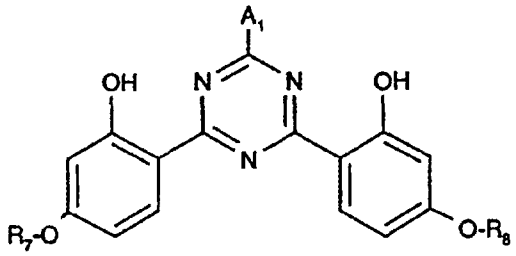
m é 0 ou 1;

m_1 é de 1 a 5;

m_2 é de 1 a 4;

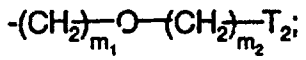
m_3 é de 2 a 14.

Os compostos preferidos de fórmula (1) são aqueles tendo a fórmula:

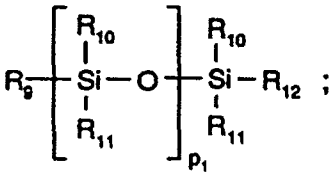
(2) 

na qual:

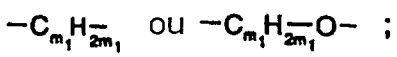
R_7 e R_8, independentemente entre eles, são C_{1-18} alquila, C_{2-18} alquenila, um radical de fórmula $-CH_2-CH(-OH)-CH_2-O-T_1$, ou um radical de fórmula



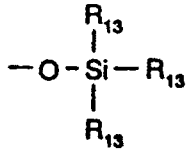
um radical de fórmula

(2a) 

R_9 é uma ligação direta; um radical C_{1-4} alquileno de cadeia linear ou ramificada, ou um radical de fórmula



R_{10}, R_{11} e R_{12}, independentemente entre eles, são C_{1-18} alquila, C_{1-18} alcóxi ou um radical de fórmula



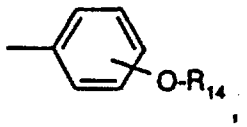
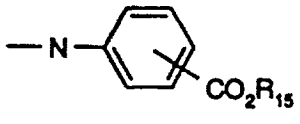
R_{13} é C_{1-5} alquila;

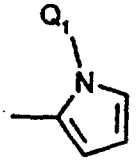
T_1 é hidrogênio, ou C_{1-8} alquila;

m_1, m_2 e m_3, independentemente entre eles, são 1 a 4;

p_1 é 0 ou um número de 1 a 5;

A_1 é um radical de fórmula

(2b)  (2c)  ou de fórmula

(2d) 

R_{14} é hidrogênio, C_{1-10} alquila, $-(CH_2CHR_{16}-O)n_1-R_{15}$,$-CH_2-CH(-OH)-CH_2-O-T_1$, ou um radical de fórmula



R_{15} é hidrogênio, M, C_1 - C_5 alquila, ou um radical de fórmula -$(CH_2)_{m2}$-O-T_1;

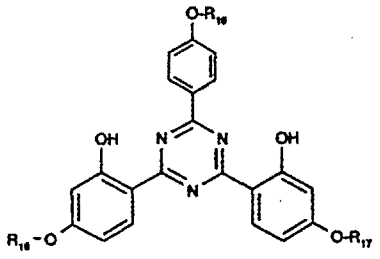
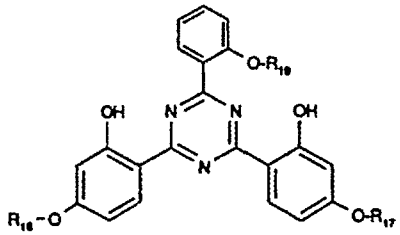
R_{16} é hidrogênio ou metila;

Q_1 é C_{1-18} alquila;

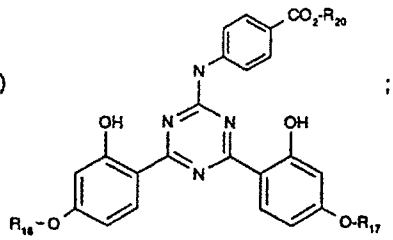
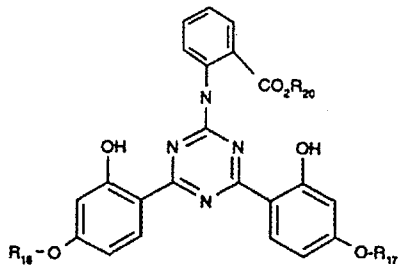
M é um cátion metálico; e

n_1 é 1 - 16.

Os compostos de fórmula (2) preferidos são aqueles de fórmulas:

(2e)  , (2f) 

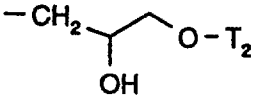
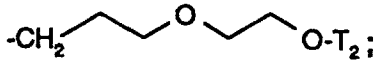
a fórmula

(2g)  ; (2h) 

em que:

R_{17} e R_{18}, independentemente entre eles, são C_{3-18} alquila; ou -CH_2-CH(-OH)-CH_2-O-T_1;

R_{19} é C_{1-10} alquila ou um radical de fórmula

(2a$_1$)  ou a fórmula (2a$_2$) ;

R_{20} é hidrogênio, M, C_{1-5} alquila; -NH-C_{1-5} alquila preferivelmente -NH-t-alquila, ou um radical de fórmula -$(CH_2)_m$-O-T_2;

T_1 e T_2, independentemente entre eles, são hidrogênio ou C_{1-5} alquila; e

m é 1 a 4.

Os compostos de maior interesse são os compostos de fórmulas (2e) e (2f), em que:

R_{17} e R_{18}, independentemente entre eles, são C_{3-18} alquila; ou $-CH_2-CH(-OH)-CH_2-O-T_1$;

R_{19} é C_{1-10} alquila;

e os compostos de fórmulas (2g) e (2h), em que:

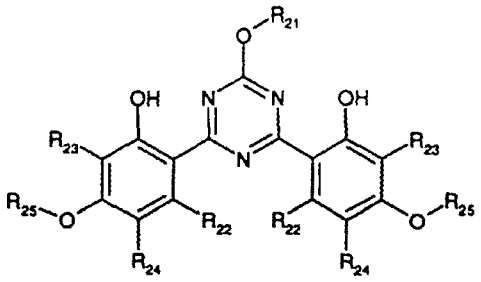
R_{17} e R_{18}, independentemente entre eles, são C_{3-18} alquila; ou $-CH_2-CH(-OH)-CH_2-O-T_1$; e

T_1 é hidrogênio ou C_{1-5} alquila.

Os compostos de triazina de fórmulas (2e) - (2h) muito especialmente preferidos nesse caso são aqueles em que R_{17} e R_{18} têm o mesmo significado.

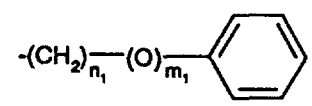
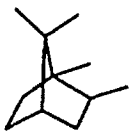
Além do mais, as triazinas de interesse correspondem à fórmula:

(3)



em que:

R_{21} é C_{1-30} alquila, C_{2-30} alquenila, C_{1-5} alquila não-substituída ou mono- ou polissubstituída por C_{5-12} cicloalquila, C_{1-5} alcóxi - C_{1-12} alquila; amino - C_{1-12} alquila, C_{1-5} monoalquilamino - C_{1-12} alquila, C_{1-5} alquila, C_{1-5} dialquilamino - C_{1-12} alquila, um radical de fórmula

(3a)  ; ou (3b)  ;

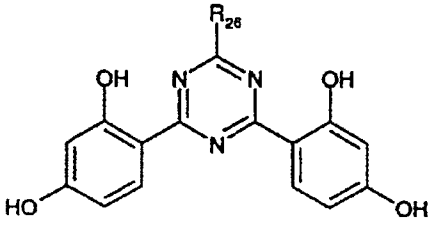
R_{22}, R_{23} e R_{24}, independentemente entre eles, são hidrogênio, hidroxila, C_{1-30} alquila, C_{2-30} alquenila;

R_{25} é hidrogênio ou C_{1-5} alquila;

m_1 é 0 ou 1; e

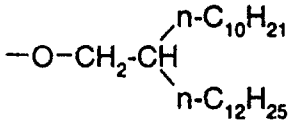
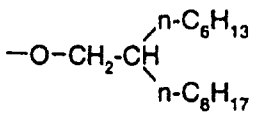
n_1 é 1 a 5.

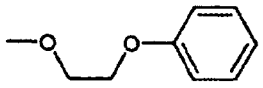
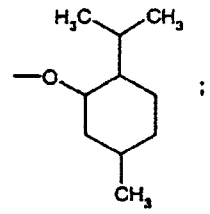
Os compostos preferidos correspondem à fórmula:

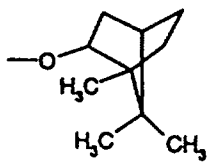
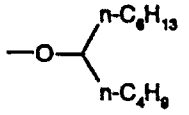
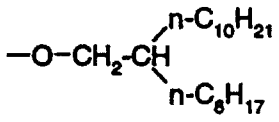
(4) 

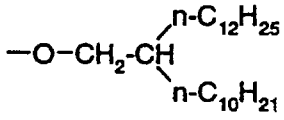
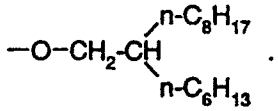
em que:

R_{26} é

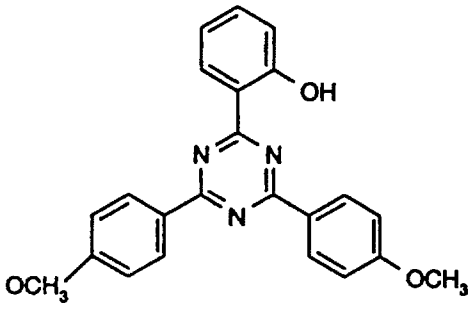
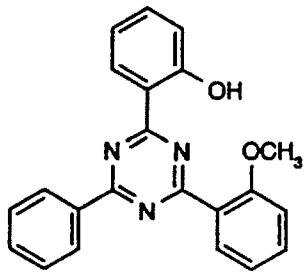
 ;-O-iso$C_{18}H_{38}$;  -O-n-$C_{18}H_{37}$; ou

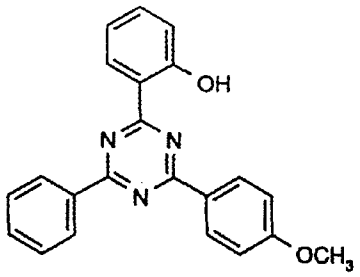
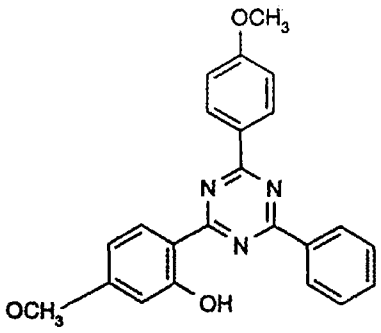
-O-2-etilhexila ; -O-$(CH_2)_3$-N$(C_2H_5)_2$;;  ;  ;

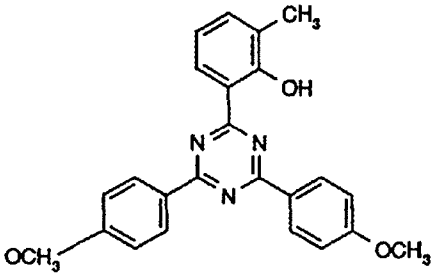
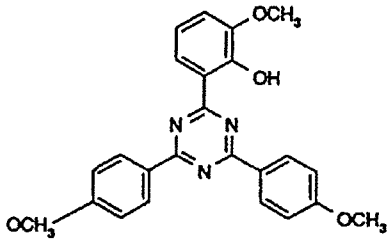
 ;  ;-O-n-$C_{18}H_{37}$;;  ;

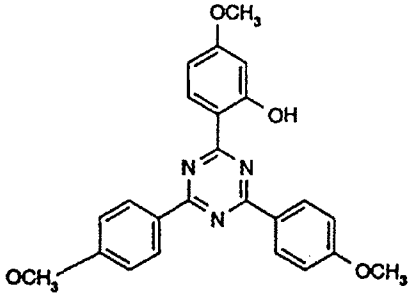
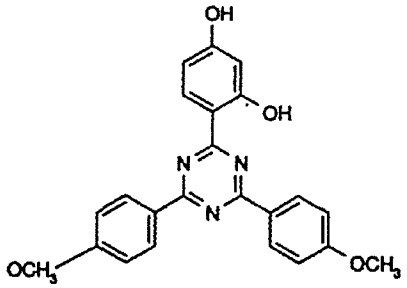
 ; ou  .

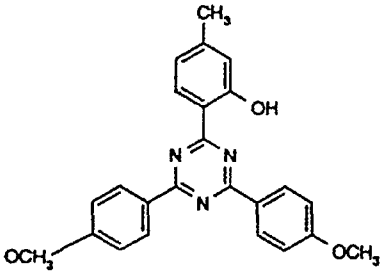
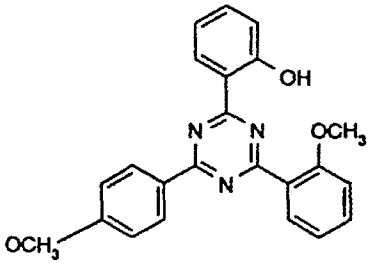
Outros compostos preferidos de fórmula (1) são aqueles tendo uma das fórmulas:

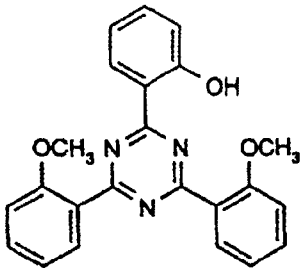
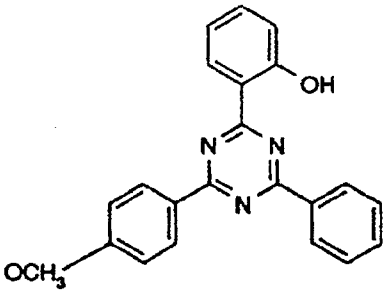
(5)  ; (6)  ;

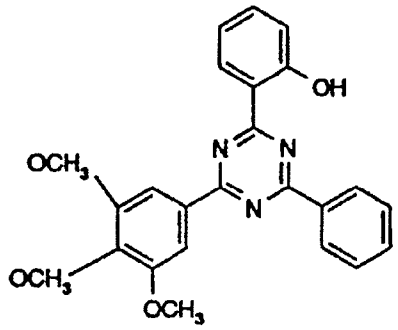
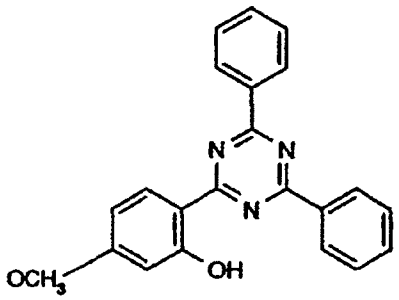
(7)  ; (8)  ;

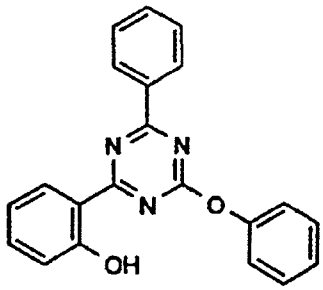
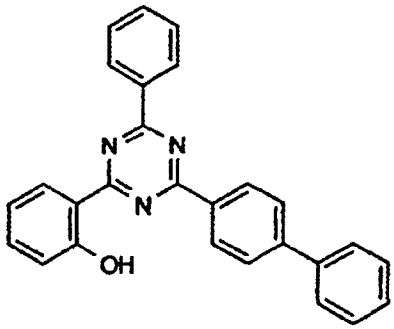
(9)  ; (10)  ;

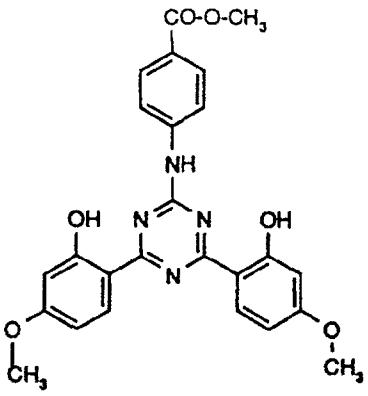
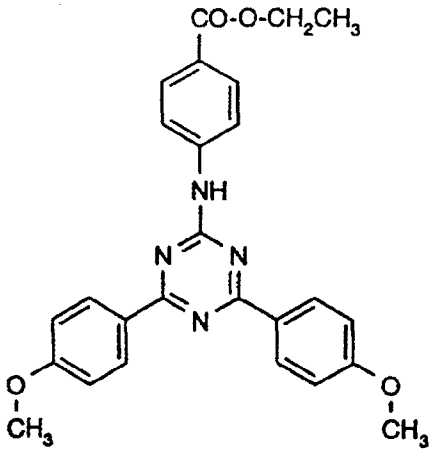
(11)  ; (12)  ;

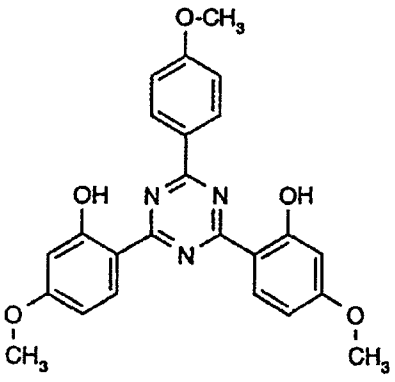
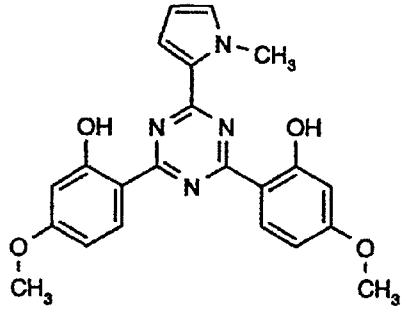
(13)  ; (14)  ;

(15)  ; (16)  ;

(17)  ; (18)  ;

(19)  ; (20)  ;

(21)  ; (22)  ;

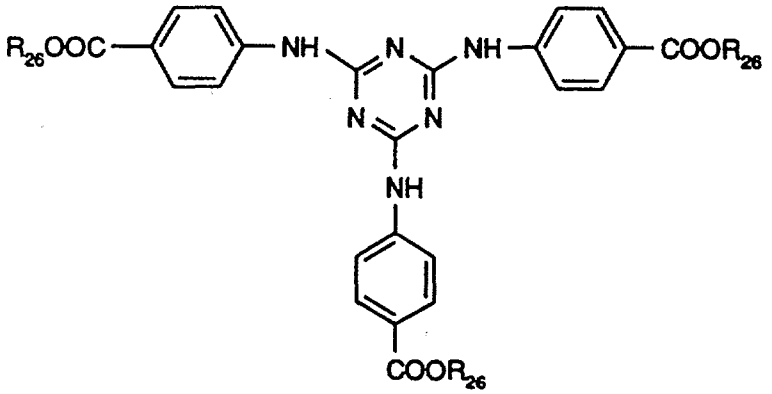
(23)  ; e (24) 

bem como 2,4,6-tris (diisobutil-4'-aminobenzalmalonato)-s-triazina e 2,4-bis

(diisobutil-4-aminobenzalmalonato)-6-(4'-aminobenzilidenocânfora)-s-triazina.

Os compostos particularmente preferidos de fórmula (1) são aqueles tendo a fórmula:

(25)

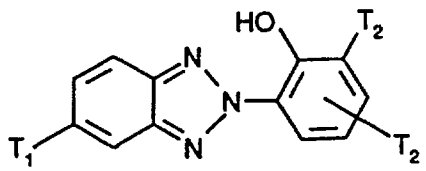


na qual os radicais individuais R_{26} são os mesmos ou diferentes e cada um deles é hidrogênio; um metal alcalino; um grupo amônio $N(R_{27})_4$, no qual R_{27} é hidrogênio ou um radical orgânico; C_{1-3} alquila; ou um radical polioxietileno que contém de 1 a 10 unidades de óxido de etileno e cujo grupo OH terminal pode ser eterificado por um C_{1-3} álcool.

Em relação aos compostos de fórmula (25), quando R_{26} é um metal alcalino, é, de preferência, potássio ou, especialmente, sódio; quando R_{26} é um grupo $N(R_{27})_4$, em que R_{27} tem o significado mencionado acima, é, de preferência, um sal de mono-, di- ou tri-C_{1-4} alquilamônio, um sal de mono-, di- ou tri-C_{2-4} alcanolamônio ou um éster de C_{1-3} alquila deles; quando R_{27} é um grupo C_{1-3} alquila, é, de preferência, um grupo C_{1-2} alquila, particularmente, um grupo metila; e quando R_{27} é um grupo polioxietileno, esse contém, de preferência, de 2 - 6 unidades de óxido de etileno.

Uma classe preferida de absorvedores de UV orgânicos micronizados de triazol é aquela que tem a fórmula (26)

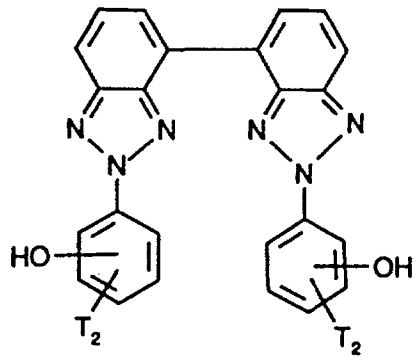
(26)



na qual T_1 é C_{1-3} alquila ou, de preferência, hidrogênio; e T_2 é C_{1-4} alquila, de preferência, t-butila, ou C_{1-4} alquila substituída por fenila, de preferência,

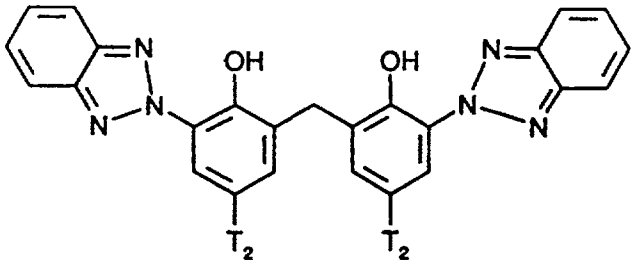
α,α-dimetilbenzila.

Uma outra classe preferida de absorvedores de UV orgânicos micronizados de triazol é aquela que tem a fórmula:

(27) 

na qual T_2 tem o significado mencionado acima.

Uma outra classe preferida de absorvedores de UV orgânicos micronizados de triazol é aquela que tem a fórmula:

(28) 

na qual:

T_2 é hidrogênio, C_{1-4} alquila, de preferência, t-butila, ou C_{1-4} alquila substituída por fenila, de preferência, α,α-dimetilbenzila.

Uma classe preferida de absorvedores de UV orgânicos micronizados de amidas contendo grupo vinila é aquela que tem a fórmula:

(29) R_{28}-$(Y)_m$-CO-C(R_{29})=C(R_{30})-N(R_{31})(R_{32}), em que:

R_{28} é C_{1-3} alquila, de preferência, C_{1-2} alquila, ou fenila substituída por um, dois ou três substituintes selecionados de OH, C_{1-3} alquila, C_{1-3} alcóxi ou CO-OR_{33},

R_{33} é C_{1-3} alquila;

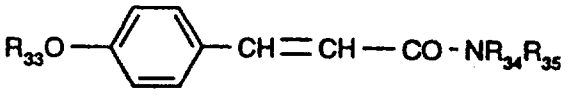
R_{29}, R_{30}, R_{31} e R_{32} são os mesmos ou diferentes e cada um é C_{1-3} alquila, de preferência, C_{1-2} alquila ou hidrogênio;

Y é -NH- ou -O-; e

m é 0 ou 1.

Os compostos preferidos de fórmula (29) são 4-metil-3-penten-2-ona, etil-3-metilamino-2-butenoato, 3-metilamino-1-fenil-2-buten-1-ona e 3-metilamino-1-fenil-2-buten-1-ona.

Uma classe preferida de absorvedores de UV orgânicos micronizados de amida de ácido cinâmico é aquela tendo a fórmula:

(30)  , na qual

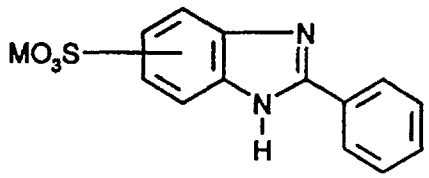
R_{33} é hidróxi ou C_{1-4} alcóxi, de preferência, metóxi ou etóxi;

R_{34} é hidrogênio ou C_{1-4} alquila, de preferência, metila ou etila; e

R_{35} é $-(CONH)_m$-fenila, em que m é 0 ou 1 e o grupo fenila é opcionalmente substituído por um, dois ou três substituintes selecionados de OH, C_{1-3} alquila, C_{1-3} alcóxi ou CO-OR_4, em que R_4 é C_{1-4} alquila.

De preferência, R_{35} é fenila, 4-metoxifenila ou o grupo fenilaminocarbonila.

Uma classe preferida de absorvedores de UV orgânicos micronizados de benzimidazol sulfonado é aquela tendo a fórmula:

(31)  , na qual

M é hidrogênio ou um metal alcalino, de preferência, sódio, um metal alcalino-terroso, tal como magnésio ou cálcio, ou zinco.

Outras classes preferidas de absorvedores de UV micronizados ou micronizáveis usadas para a presente invenção são:

- derivados de ácido p-aminobenzóico, tipicamente, 2-etilhexil-4-dimetilaminobenzoato;

- derivados de ácido salicílico, tipicamente, salicilato de 2-etilhexila; homossalatos; e salicilatos de isopropila;

- derivados de benzofenona, tipicamente, 2-hidróxi-4-metoxibenzofenona;

- derivados de dibenzoilmetano, tipicamente, 1-(4-t-butilfenil)-3-

(4-metoxifenil)-propano-1,3-diona;

- difenilacrilatos, tipicamente, 2-etilhexil-2-ciano-3,3-difenilacrilato e 3-(benzofuranil)-2-cianoacrilato;

- ácido 3-imidazol-4-il-acrílico e 3-imidazol-4-il-acrilato;

- derivados de benzofurano, de preferência, derivados de 2-(p-aminofenil) benzofurano, descritos nos pedidos de patente EP-A-582 189, US-A-5 338 539, US-A-5 518 713 e EP-A-613 893;

- absorvedores de UV poliméricos, tais como os derivados de benzilidenomalonato descritos, entre outros, no EPA-709 080;

- derivados de ácido cinâmico, tipicamente, o 2-etilhexil-4-metoxicinamato ou isoamilato ou os derivados de ácido cinâmico descritos, entre outros, nos pedidos de patente US-A-5 601 811 e WO 97/00851;

- os derivados de cânfora, tipicamente, 3-(4'-metil) benzilidenobornan-2-ona, 3-benzilidenobornan-2-ona, polímero de N-[2(e 4))-2-oxiborn-3-ilidenometil) benzil] acrilamida, 3-(4'-trimetilamônio) benzilidenobornan-2-ona metilsulfato, ácido 3,3'-(1,4-fenilenodimetina)-bis (7,7-dimetil-2-oxobiciclo-[2.2.1] heptano-1-metanossulfônico) e os seus sais, 3-(4'-sulfo) benzilidenobornan-2-ona e os seus sais;

- ácidos 2-fenilbenzimidazol-5-sulfônicos e os seus sais; e

- mentil-o-aminobenzoato.

Nos compostos de fórmulas (1) a (30), os grupos C_{1-12} alquila podem ser metila, etila, n-propila ou isopropila, butila, pentila, hexila, heptila, octila, isooctila, nonila, decila, undecila, dodecila, metila sendo o grupo preferido; e os grupos C_{1-3} alcóxi incluem metóxi, etóxi, propóxi ou isopropóxi, metóxi e etóxi sendo os preferidos.

C_2 - C_4 caboxialquila inclui carboximetila, carboxietila, carboxipropila e carboxiisopropila, carboximetila sendo a preferida.

C_{5-8} cicloalquila inclui ciclopentila, cicloexila e ciclooctila.

Os compostos de fórmulas (1) a (30) são conhecidos.

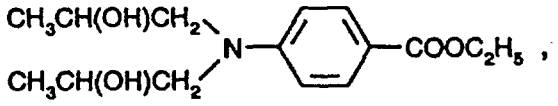
De preferência, o absorvedor de UV orgânico micronizado, o componente (a) do novo agente de filtro solar, tem um tamanho de partícula médio na faixa de 0,01 a 2, particularmente, de 0,02 a 1,5, especialmente,

de 0,05 a 1,0 μ.

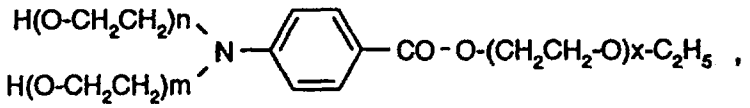
A formulação de filtro solar pode também compreender um componente opcional, um absorvedor de UV orgânico solúvel em óleo, que não é micronizado. Esse pode ser qualquer absorvedor de UV orgânico solúvel em óleo conhecido, especialmente aqueles já aprovados e comercializados para uso cosmético. Esses absorvedores de UV orgânicos solúveis em óleo são descritos, por exemplo, em "Sunscreens", Development, Evaluation and Regulatory Aspects, Eds.: N. J. Lowe e N. A. Shaath, M. Dekker Inc., New York e Basel, 1990; e Ken Klein, "Encyclopedia of UV absorvers for sunscreen products, Cosmetics & Toiletries, 107, 45 - 64 (1992).

O absorvedor de UV orgânico não micronizado solúvel em óleo pode ser, por exemplo, um derivado de ácido p-aminobenzóico, tal como um éster, um sal ou um derivado modificado por amina de ácido p-aminobenzóico; um derivado de ácido salicílico, tal como um éster ou um sal dele; um derivado de benzofenona; um derivado de dibenzoilmetano; um derivado de difenilacrilato, um derivado de benzofurano; um absorvedor de UV polimérico contendo um ou mais resíduos sílico-orgânicos; um éster de cinamato; um derivado de cânfora; ácido fenilbenzimidazol sulfônico e os seus sais; ácido urocânico (ácido 3-imidazol-4-il-acrílico) ou o seu éster etílico; ou antranilato de amentila.

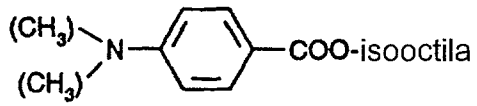
Os exemplos específicos de um derivado de ácido p-aminobenzóico incluem ácido 4-aminobenzóico (PABA), etil di-hidroxipropil PABA tendo a fórmula:



PEG-25 PABA tendo a fórmula:



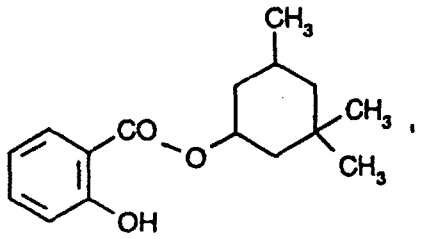
na qual m, n e x são os mesmos e cada um deles é aproximadamente 25, octil dimetil PABA tendo a fórmula:



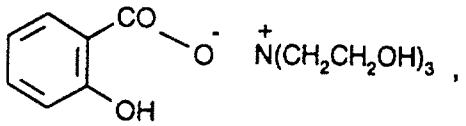
e aminobenzoato de glicerila tendo a fórmula:



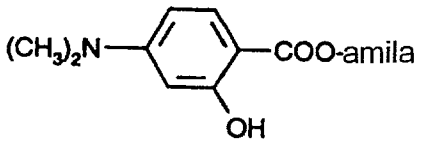
Os exemplos específicos de um derivado de ácido salicílico incluem homossalato (salicilato de homomentila) tendo a fórmula:



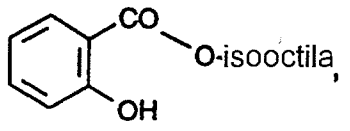
salicilato de trietanolamina tendo a fórmula:



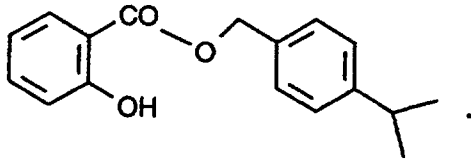
benzoato de amil p-dimetilamino tendo a fórmula:



salicilato de octila tendo a fórmula



4-Isopropilbenzilsalicilato tendo a fórmula:



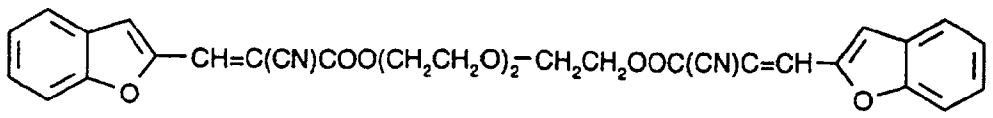
Os exemplos específicos de derivados de benzofenona incluem benzofenona-3-(2-hidróxi-4-metoxibenzofenona), ácido benzofenona-4-(2-hidró-

xi-4-metoxibenzofenona-5-sulfônico) e benzofenona-8-(2,2'-di-hidróxi-4-metoxi-benzofenona).

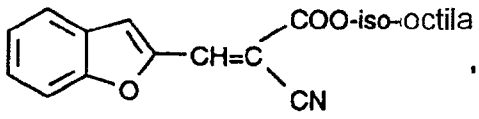
Um exemplo específico de um derivado de dibenzoilmetano é butil metoxidibenzoilmetano [1-(4-t-butil)-3-(4-metoxifenil) propano-1,3-diona].

Os exemplos específicos de um derivado de difenilacrilato incluem octocrileno (2-etilhexil-2-ciano-3,3'-difenil acrilato) e etocrileno (etil-2-ciano -3,3' -difenil acrilato).

Os exemplos específicos de um derivado de benzofurano incluem os 3-(benzofuranil)-2-cianoacrilatos descritos na patente U.S. 5338539 ou EP 582189, especialmente os compostos tendo a fórmula



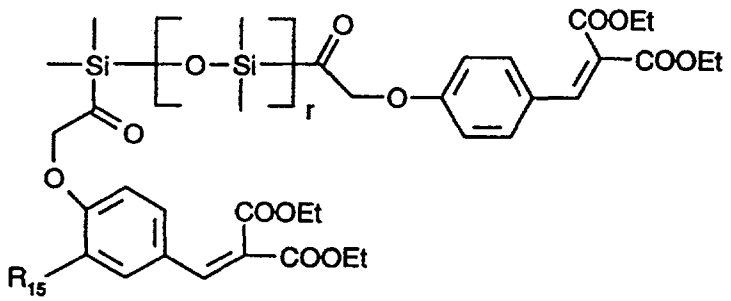
;



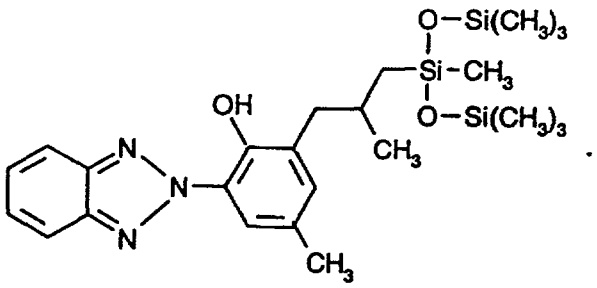
,

os 2-(2-benzofuranil)-5-t-butilbenzoxazóis descritos na patente U.S. 5518713 e os 2-(p-aminofenil) benzofuranos descritos na patente U.S. 5362481.

Os exemplos específicos de um absorvedor de UV polimérico contendo um ou mais resíduos sílico-orgânicos são os derivados de benzilidenomalonato silicone descritos na patente EP 709080, em particular o composto tendo a fórmula:



na qual R_{15} é H ou OMe e r é aproximadamente 7; e os polímeros do tipo de benzotriazol silicone descritos no pedido de patente internacional WO 94/06404, em particular o composto tendo a fórmula:



Os exemplos específicos de um éster de cinamato incluem cinamato de octila e metóxi (éster 2-etilhexílico de ácido 4-metoxicinâmico), cinamato de dietanolamina e metóxi (sal de dietanolamina de ácido 4-metoxicinâmico), p-metoxicinamato de isoamila (éster 2-isoamílico de ácido 4-metoxicinâmico), cinamato de 2,5-diisopropila e metila, os derivados de cinamido descritos na patente U.S. 5601811 e os derivados descritos no pedido de patente internacional WO 97/00851.

Os exemplos específicos de derivados de cânfora são 4-metil-benzilideno cânfora [3-(4'-metil) benzilideno-bornan-2-ona), 3-benzilideno cânfora (3-benzilideno-bornan-2-ona), polímero de poliacrilamidometil benzilideno cânfora {N-[2 (e 4)-2-oxiborn-3-iliden-metil) benzil] acrilamida}, sulfato de trimônio benzilideno cânfora [3-(4'-trimetilamônio)-benzilideno-bornan-2-ona metil sulfato], ácido tereftalideno dicânfora sulfônico {3,3'-(1,4-fenilideno-dimetina)-bis-(ácido 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1] heptan-1-metanossulfônico) e os seus sais e ácido benzilideno cânfora sulfônico [3-(4'-sulfo) benzilideno-bornan-2-ona] e os seus sais.

Os exemplos específicos de derivados de trianilino-s-triazina incluem octil triazina [2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-etil-1'-óxi)-1,3,5-triazina, os derivados de trianilino-s-triazina descritos na patente U.S. 5332568, os derivados de trianilino-s-triazina descritos na patente EP 517104, os derivados de trianilino-s-triazina descritos na patente EP 570838, os derivados de trianilino-s-triazina descritos na patente U.S. 5252323, os derivados de trianilino-s-triazina descritos no pedido de patente internacional WO 93/17002-A1 e os derivados de trianilino-s-triazina descritos no pedido de patente internacional WO 97/03642-A1.

Um exemplo específico de um benzotriazol é 2-(2-hidróxi-5-

metil-fenil) benzotriazol.

Os exemplos específicos de derivados de hidroxifeniltriazina incluem, por exemplo, aqueles descritos no pedido de patente EP-A1-775.698, tal como 2,4-bis{[4-(2-etil-hexilóxi)-2-hidróxi]-fenil}-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina.

Os exemplos específicos das bis-resorcinol-dialquilamino-triazinas são, por exemplo, aqueles descritos no pedido de patente EP-A1-780.382.

A composição de filtro solar da invenção pode ser formulada como um sólido de água-em-óleo ou de óleo-em-água, uma loção de óleo ou de óleo - álcool, uma dispersão vesicular de um lipídio anfifílico iônico ou não-iônico, um gel, uma formulação em bastão sólido ou em aerossol.

Quando formulado como uma dispersão de água-em-óleo ou de óleo-em-água, o veículo cosmeticamente aceitável compreende, de preferência, de 5 a 50% de uma fase oleosa, de 5 a 20% de um emulsificador e de 30 a 90% de água, cada um em peso com base no peso total do veículo.

A fase oleosa pode compreender qualquer óleo convencionalmente usado em formulações cosméticas, especialmente, um emoliente, por exemplo, um ou mais de um ácido graxo, um óleo de hidrocarboneto, um triglicerídeo natural ou sintético, uma cera que inclui ésteres de ácidos e álcoois de cadeia longa, bem como compostos tendo propriedades cerosas, um óleo de silicone, um éster de ácido graxo ou um álcool graxo, e produtos contendo lanolina.

Os exemplos de álcoois graxos incluem álcool cetílico, álcool estearílico, octildodecanol, álcool cetearílico e álcool oleílico; os exemplos de óleos de hidrocarbonetos são, por exemplo, óleo mineral (leve ou pesado), petrolato (amarelo ou branco), polietileno, parafina, esqualano, cera microcristalina, ceresina, polibuteno e poliisobuteno hidrogenado; os exemplos de um triglicerídeo natural ou sintético incluem óleo de rícino, triglicerídeo caprílico / cáprico, cera japonesa, óleo vegetal hidrogenado, óleo de amêndoa doce, óleo de germe de trigo, óleo de sésamo, óleo de semente de algodão hidrogenado, óleo de coco, glicerídios de germe de trigo, óleo de abacate, óleo de milho, trilaurina, óleo de rícino hidrogenado, manteiga de shea, manteiga de cacau, óleo de soja, óleo de visão, óleo de girassol, óleo de

açafrão, óleo de noz macadamia, azeite de oliva, sebo hidrogenado, óleo de semente de abricó, óleo de avelã e óleo de borragem; os exemplos de uma cera que incluem os ésteres de ácidos e álcoois de cadeia longa, bem como os compostos tendo propriedades cerosas são, por exemplo, cera de carnaúba, cera de abelha (branca ou amarela), lanolina, cera candelelila, ozoquerita, óleo de lanolina, parafina, cera japonesa, cera microcristalina, ceresina, óleo de jojoba, cera de ésteres de cetearila, óleo de jojoba sintético, cera de abelha sintética e cera de lanolina; um óleo de silicone é, por exemplo, dimeticone ou ciclometicone; os exemplos de um éster de ácido graxo ou um álcool graxo incluem miristato de isopropila, palmitato de isopropila, palmitato de octila, lanolato de isopropila, álcool de lanolina acetilado, o benzoato de C_{12-15} álcoois, octanoato de cetearila, palmitato de cetila, miristato de miristila, lactato de miristila, acetato de cetila, dicaprilato / caprato de propileno glicol, oleato de decila, lanolina acetilada, heptanoato de estearila, malato de diisoestearila, hidroxiestearato de octila e isoestearato de isopropila; e os exemplos de produtos contendo lanolina incluem lanolina, óleo de lanolina, lanolato de isopropila, álcool de lanolina acetilado, lanolina acetilada, lanolina hidroxilada, lanolina hidrogenada e cera de lanolina.

O emulsificador pode compreender qualquer emulsificador usado convencionalmente em formulações cosméticas, por exemplo, um ou mais de um éster etoxilado de um derivado de óleo natural, tal como um éster polietoxilado de óleo de rícino hidrogenado; um emulsificante de óleo de silicone, tal como um poliol de silicone; um sabão de ácido graxo opcionalmente etoxilado; um álcool graxo etoxilado; um éster de sorbitano opcionalmente etoxilado; um ácido graxo etoxilado; ou um glicerídeo etoxilado.

A composição de filtro solar da invenção também pode compreender outros componentes que são conhecidos por realizar uma função útil em uma composição de filtro solar. Os exemplos desses outros componentes incluem, por exemplo, emolientes, umidificadores de pele, aceleradores de bronzeamento de pele, antioxidantes, estabilizadores de emulsão, agentes espessantes tal como xantano, agentes de retenção de umidade tais como glicerina, formadores de película, conservantes, perfumes e colorantes.

A composição de filtro solar da invenção proporciona uma excelente proteção do ser humano contra os efeitos de danificação da luz solar, enquanto permitindo um curtimento seguro da pele. Além do mais, a composição de filtro solar da invenção tem um efeito de tornar a pele à prova d'água.

Os seguintes exemplos ilustram adicionalmente a presente invenção. As partes e as porcentagens mostradas neles são em peso, a menos que indicado de outro modo.

Exemplo 1: Preparação de uma loção de proteção solar de óleo-em-água

Ingredientes (% em peso):

A	diestearato de poligliceril-3-metilglicose	2,0
	oleato de decila	5,7
	palmitato de isopropila	5,0
	triglicerídeo caprílico / cáprico	6,5
	metoxicinamato de octila	5,0
B	glicerina	3,0
	Phenonip®	0,5
	água	62,9
C	carbômero	0,2
	palmitato de isopropila	0,8
D	suspensão aquosa a 50% de 2,2'-metilen-bis-[6-(2H-benztriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol micronizado (d50 = 200 nm)	8,0
E	NaOH (10%)	ad libidum

O absorvedor de UV orgânico micronizado preparado por moagem aquosa (D) é adicionado à fase oleosa (A). A água é removida sob vácuo, de modo que as micropartículas vão ser transferidas para a fase oleosa. Depois cada uma da fase oleosa homogeneizada (A) e da fase aquosa (B)

são aquecidas a 80°C e agitadas em conjunto. Depois, a fase (C) é adicionada e homogeneizada intensivamente. Após resfriamento à temperatura ambiente sob agitação, a emulsão é ajustada a pH 6,5 - 7 com solução de NaOH a 10%.

O SPF (in vitro: Analisador de SPF 290) da emulsão é 34.

Se a emulsão é preparada da mesma maneira que a suspensão aquosa do absorvedor de UV micronizado é adicionada como uma fase adicional ou à fase aquosa ou separadamente ao final do processo de emulsificação, o SPF in vitro é apenas 12.

Exemplo 2: Preparação de uma loção de proteção solar de óleo-em-água

Ingredientes (% em peso):

A	diestearato de poligliceril-3-metilglicose	2,0
	oleato de decila	5,7
	palmitato de isopropila	5,0
	triglicerídeo caprílico / cáprico	6,5
	octocrileno	2,0
	metoxicinamato de octila	5,0

B	glicerina	3,0
	tereftalideno dicânfora ácido sulfônico	0,5
	Phenonip®	0,5
	água	61,5

C	carbômero	0,2
	palmitato de isopropila	0,8

D	2,2'-metilen-bis-[6-(2H-benztriazol-2-il)-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol micronizado seco (d50 = 200 nm)	8,0

E	NaOH (10%)	ad libidum

O 2,2'-metilen-bis-[6-(2H-benztriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbu-

til)-fenol micronizado seco (D) é suspenso intensivamente na fase oleosa por mistura e uso de vibrações ultra-sonoras. Depois, as fases (A) e (B) são aquecidas separadamente a 80°C e misturadas sem agitação. Após adição de (C), é homogeneizada intensivamente e resfriada à temperatura ambiente com agitação. Ao final, o pH desejado é ajustado com (E).

O SPF (in vitro: Analisador de SPF 290) da emulsão é 30.

Exemplo 3: Preparação de uma loção de proteção solar de óleo-em-água

Ingredientes (% em peso):

A	diestearato de poligliceril-3-metilglicose	2,0
	oleato de decila	5,7
	palmitato de isopropila	5,0
	triglicerídeo caprílico / cáprico	6,5
	octocrileno	2,0
	metoxicinamato de octila	5,0

B	glicerina	3,0
	Phenonip®	0,5
	água	62,9

C	carbômero	0,2
	palmitato de isopropila	0,8

D	suspensão aquosa a 50% de 2,2'-metilen-bis-[6-(2H-benztriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol micronizado (d50 = 200 nm)	8,0

E	NaOH (10%)	ad libidum

As fases (A) e (B) são aquecidas separadamente a 80°C e misturadas sem agitação. Após adição de (C), é homogeneizada intensivamente e resfriada à temperatura ambiente. A fase (D) é ajustada com ácido cítrico a pH 5,5 e agitada, adicionalmente, por 15 minutos. Ao final, o pH desejado é

ajustado com (E).

Imediatamente após a preparação, o SPF in vitro de 12 é determinado, que vai aumentar para SPF de 37 após três semanas de armazenamento. A presença das micropartículas na formulação de filtro solar é detectada por microscopia.

Exemplo 4: Preparação de uma loção de proteção solar de óleo-em-água

Ingredientes (% em peso):

A	diestearato de poligliceril-3-metilglicose	2,0
	oleato de decila	5,7
	palmitato de isopropila	5,0
	triglicerídeo caprílico / cáprico	6,5
	2,4-bis{[4-(2-etilhexilóxi)-2-hidróxi] fenil}-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina	2,0
	metoxicinamato de octila	5,0
B		3,0
		0,5
		62,9
C		0,2
		0,8
D	suspensão aquosa a 50% de 2,2'-metilen-bis-[6-(2H-benztriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol micronizado (d50 = 200 nm)	8,0
E	NaOH (10%)	ad libidum

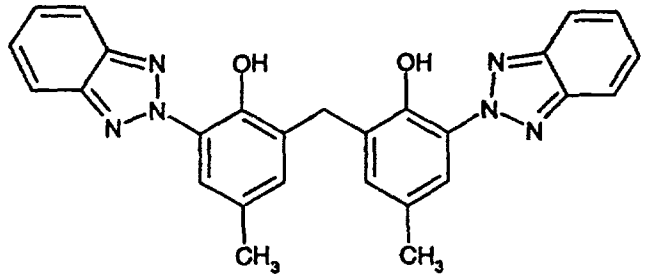
2,4-Bis{[4-(2-etilhexilóxi)-2-hidróxi] fenil}-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina é dissolvida em metoxicinamato de octila e adicionada à fase oleosa (A). As fases (A) e (B) são aquecidas separadamente a 80°C e misturadas sem agitação. Após adição de (C), é homogeneizada intensivamente. Sob agita-

ção, a mistura é resfriada à temperatura ambiente. A fase (D) é ajustada com ácido cítrico a pH 5,5 com ácido cítrico e adicionada, em porções, sob agitação cuidadosa. Após agitação adicional por aproximadamente 15 minutos, o pH desejado é ajustado com (E).

Imediatamente após a preparação, o SPF in vitro de 23 é determinado, que vai aumentar para SPF de 54 após três semanas de armazenamento. A presença das micropartículas na formulação de filtro solar é detectada por microscopia.

Exemplo 5:

60 g do composto de fórmula

(101) 

são dispersos em uma solução de 12 g de C_{8-16} alquil-poliglicosídeo (Plantacare® 2000, Henkel) em 128 g de água e moídos em um moinho de pérolas com 40 ml de pérolas de moagem de ZrO_2 a um tamanho de partícula médio de 170 nm.

Após separação dos auxiliares de moagem, goma xantano a 0,2% dispersa em 0,4% de 1,2-propilenoglicol é adicionada à nanodispersão obtida (= nanodispersão 2).

Essa nanodispersão é tratada ainda a uma emulsão de água-em-óleo de seguinte composição:

- 20 g de nanodispersão 2 (compreendendo 6% do composto de fórmula (101));
- 5 g de poligliceril-2-dipoliidroestearato;
- 1 g de oleato de glicerila;
- 6 g de triglicerídeo caprílico / cáprico;
- 6 g de octildodecanol;
- 5 g de isononanoato de cetearila;

1 g de acetato de tocoferila;
1,2 g de cera de abelha;
49,3 g de água;
5 g de glicerina; e
0,5 g de conservante.

O SPF (in vitro: Analisador de SPF 290) é 20,2.

Exemplo 6:

Se 1,5 g de 2-etilhexil-p-metoxicinamato à custa da água são adicionados à nanodispersão 2 do Exemplo 5, obtém-se um SPF inesperadamente alto de 36,2.

20 g de nanodispersão 2 (compreendendo 6% do composto de fórmula (101));
5 g de poligliceril-2-dipoliidroxiestearato;
1 g de oleato de glicerila;
6 g de triglicerídeo caprílico / cáprico;
6 g de octildodecanol;
5 g de isononanoato de cetearila;
1 g de acetato de tocoferila;
1,2 g de cera de abelha;
1,5 g de 2-etilhexil-p-metoxicinamato;
47,8 g de água;
5 g de glicerina; e
0,5 g de conservante.

REIVINDICAÇÃO

1. Formulação de filtro solar, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) 0,5 a 10%, em peso, de um absorvedor de UV insolúvel orgânico micronizado com um tamanho de partícula médio na faixa de 0,1 nm a 2 μm, que é selecionado a partir de uma triazina, um benzotriazol, uma amida contendo grupo vinila, uma amida de ácido cinâmico ou um absorvedor de UV de benzimidazol sulfonado; e

(b) um veículo cosmeticamente aceitável,

sendo que o absorvedor de UV insolúvel orgânico micronizado está presente na fase oleosa da formulação; e

sendo que o absorvedor de UV insolúvel orgânico micronizado está incorporado como pó, através de secagem por pulverização, ou é transferido para a fase oleosa por remoção a vácuo da água a partir da fase aquosa.

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÕES DE FILTRO SOLAR".**

Descreve-se uma formulação de filtro solar que compreende:

(a) um absorvedor de UV orgânico micronizado; e

(b) um veículo cosmeticamente aceitável,

em que o absorvedor de UV orgânico micronizado está presente na fase oleosa da formulação.

A composição de filtro solar da invenção proporciona uma excelente proteção da pele humana contra os efeitos prejudiciais da luz solar, enquanto permitindo um bronzeamento seguro da pele.