



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 701**

51 Int. Cl.:

A61K 8/11 (2006.01)

A61K 8/25 (2006.01)

A61K 8/35 (2006.01)

A61K 8/37 (2006.01)

A61K 8/40 (2006.01)

A61K 8/44 (2006.01)

A61Q 17/04 (2006.01)

A61K 8/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00929755 .7**

96 Fecha de presentación : **24.05.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1181001**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2002**

54

Título: **Composición protectora solar que contiene microcápsulas sol-gel.**

30

Prioridad: **26.05.1999 US 318828**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.11.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.11.2011

73

Titular/es: **SOL-GEL TECHNOLOGIES Ltd.**
7 Golda Meir St. Weizmann Science Park
Ness Ziona 74036, IL

72

Inventor/es: **Lapidot, Noa;**
Magdassi, Shlomo;
Avnir, David;
Rottman, Claudio;
Ben Zazon, Orit y
Seri-Levy, Alon

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 367 701 T3

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

DESCRIPCION

Composición protectora solar que contiene microcápsulas sol-gel

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere de manera general a composiciones protectoras solares seguras y estables. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición protectora solar que comprende al menos un ingrediente activo protector solar en la forma de unas microcápsulas sol-gel inertes que encapsulan compuestos protectores solares UVB y/o UVA (absorbedores ultravioleta), en cualquier vehículo cosmético aceptable. La composición de acuerdo con la presente invención puede comprender diversos absorbedores ultravioleta que pueden estar encapsulados en la misma microcápsula sol-gel o en cápsulas diferentes. La encapsulación de los absorbedores ultravioleta hace a la composición más segura para su uso, puesto que la encapsulación del material sol-gel forma una barrera que reduce o incluso previene el contacto entre los compuestos protectores solares y el tejido humano. En consecuencia, se previenen diversos efectos adversos que están asociados con el uso de protectores solares, tales como fotoalergia y fototoxicidad. Además, la encapsulación reduce o incluso previene la reactividad cruzada entre diferentes compuestos protectores solares cuando más de uno de dichos compuestos está presente en la composición, entre los compuestos protectores solares y el material del envase y entre los compuestos protectores solares y cualquier otro componente presente en la composición. La presente invención facilita una fácil incorporación del protector solar encapsulado sol-gel compuesto en todos los tipos de vehículos cosméticos, incluyendo las composiciones libres de aceite, sin necesidad de etapas de calentamiento o de altas fuerzas de cizallado.

Antecedentes de la invención

20 Las composiciones protectoras solares son composiciones químicas, las cuales usualmente se aplican tópicamente a la piel y al cabello con el fin de protegerlos de los efectos perjudiciales de la radiación del sol, especialmente contra la radiación ultravioleta (UV).

25 Los efectos perjudiciales de la exposición a la luz solar sobre la piel y el cabello están bien documentados. Estos efectos incluyen incidencia incrementada de carcinogénesis, pigmentación, anomalías y lesiones precancerosas de la piel tales como queratosis actínica, melanoma y cánceres de piel no melanoma, así como envejecimiento acelerado de la piel y cambios no deseables en la calidad del cabello. En años recientes, un número creciente de estudios muestra que el daño está causado no solamente por la radiación UVB (290-320 nm), sino también por la radiación UVA (320-400 nm).

30 El uso de productos químicos de absorción de UV para aplicación humana está regulada por las autoridades sanitarias. En los Estados Unidos de América y en Australia, los protectores solares están regulados como fármacos con receta (OTC), en consecuencia, la introducción de nuevos ingrediente activos protectores solares requiere fuerte inversión en tiempo y dinero. La mayoría de los agentes de absorción UV permitidos para uso son absorbedores UVB. Estos incluyen para amino benzoatos, salicilatos, cinnamatos, antranilato, alcanfores y diversos productos químicos. El número de absorbedores UVA no está limitado, siendo los más ampliamente usados las benzofenonas (absorbedor UVB y UVA) y dibenzoilmetanos (absorbedor UVA).

35 Algunos de los ingredientes activos protectores solares se ha encontrado que causan reacciones de fotoalergia y fotosensibilización, lo cual ha incitado a los fabricantes a evitar el uso de los mismos. Por ejemplo, la creciente concienciación pública hacia las reacciones de fotosensibilización de PABA y sus derivados ha incitado el uso de productos libres de PABA (véase, S. Schauder y H. Ippen European UV Sunfilters, Conference Proceedings, París, 17-18 Noviembre 1998, pág. 14). La producción de otro protector solar, el 4-isopropil dibenzoil metano, ha cesado en 1993 debido al elevado número de incidentes de fotoalergia reportados para este ingrediente activo (véase cita anterior). Más aún, algunos de los casos reportados de reacciones adversas a los ingredientes activos protectores solares refieren las reacciones adversas a la reactividad cruzada de diversos ingredientes protectores solares, tal como en el caso de sensibilización cruzada entre diferentes derivados cinnamato (véase cita anterior). Además, diversos grupos de investigación han demostrado la lesión del ADN fotoinducida y fototoxicidad de diversos agentes protectores solares, incluyendo Padimato-O (Knowland y otros, FEBS Letters, vol. 324, págs. 309-313, (1993)), ácido fenilbenzimidazol sulfónico (C. Stevenson y R.J.H. Davies, Chem. Res. Toxicol., vol. 12, págs. 38-45, (1999)), Los protectores solares físicos del tipo de dióxido de titanio es sabido que son fotocatalizadores capaces de romper enlaces covalentes (U. Stafford, K.A. Gray y P.V. Kamat, Heterogeneous Chem. Rev., vol. 3, págs. 77-104, (1996)), y se ha mostrado que producen especies reactivas al oxígeno bajo iluminación (W.C. Dunlap y otros, Int. J. Cosmetic. Sci., vol. 20, págs. 1-18, (1998)).

55 Con la creciente demanda de valores SPF más altos y para una protección más amplia del espectro, los fabricantes están forzados a combinar diversos ingredientes activos a mayores concentraciones (frecuentemente a las concentraciones máximas permitidas), llegando a ser, en consecuencia, más severo el problema de reactividad cruzada entre los ingredientes activos protectores solares. Un ejemplo de los efectos de reactividad cruzada es la interacción fotoinducida entre butil metotixdibenzoilmetano (también conocido como 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano o BMDBM), un excelente absorbedor UVA, con el absorbedor UVB más ampliamente usado, el metoxicinnamato de octilo (R.M. Sayre y otros, 26th Annual Meeting of the American Society for Photobiology, Abstr. No. SPM-A7). Esta

reactividad cruzada contribuye de manera significativa a la inestabilidad fotoquímica de los dos ingredientes activos UVB y UVA. Otro problema asociado con el BMDMB que presenta un cierto número de problemas de composición, es su tendencia a reaccionar con grupos metileno activos tales como los presentes en conservantes que liberan formaldehído a temperaturas superiores a 30°C, restringiendo, de esta forma, el uso de dichos conservantes (W. Johncock, Sun Protection. The Influencing Factors in Creating Effective Products, London, Marzo (1999) y referencias allí citadas).

Otro problema, asociado con el uso de altas concentraciones de compuestos protectores solares, es la tendencia de algunos de estos ingredientes a cristalizar a cierto intervalo de pH, o si la cantidad en la composición no es suficiente.

Otro aspecto problemático más en los productos protectores solares, es la selección del material de envasado. Los filtros UVB líquidos permean dentro de diversos materiales de envasado de plástico (un ejemplo es el poliestireno) y, en consecuencia, causan la descomposición o coloración de los materiales de envasado. Los líquidos de absorción UV son capaces de permear polímeros del tipo de poliestireno, polietileno de baja densidad y tereftalato de polietileno. Esto puede causar la rotura del material de envasado, la inaceptable coloración del material de envasado blanco con el tiempo, y problemas de ensayo tales como el asegurar que se mantiene el contenido apropiado de ingrediente activo durante el almacenamiento.

La encapsulación del material activo protector solar dentro de cápsulas sol-gel puede aliviar los problemas anteriormente mencionados.

Se han realizado diversos intentos para preparar partículas que incluyen ingredientes activos protectores solares.. La Patente de EE.UU. No. 5.500.223 divulga un procedimiento de encapsulación útil para encerrar material hidrófobos dentro de una cubierta formada de coloides de sílice. Las partículas obtenidas mediante este procedimiento son grandes y, en consecuencia, no ideales para aplicación cosmética. Las partículas primarias obtenidas mediante la gelificación de los coloides de sílice son demasiado porosas y frágiles para proteger el ingrediente encapsulado. Por motivos prácticos además se recubren con el fin de obtener partículas mucho mayores (pocos cientos de micrómetros) y, como tales, no son ideales para aplicación cosmética. Más aún, este procedimiento está diseñado para permitir la lenta liberación de los contenidos de las partículas dentro del material que las rodea, lo cual no es deseable en aplicaciones protectoras solares. Las Patentes Japonesas 2.002.867 y 2.551.240 divulgan microcápsulas de ingredientes activos protectores solares, en las que los ingredientes activos protectores solares están incluidos en partículas finas principalmente compuestas de sílice. Estas dos patentes requieren que el ingrediente activo sea solubilizado en agua, lo cual limita grandemente su aplicación. La carga de ingrediente activo lograda en estas dos patentes es únicamente del 15-20%. La Patente Japonesa 9.235.217 divulga partículas protectoras solares inorgánicas recubiertas con una capa de sílice. La Patente WO 98/31333 divulga materiales sol-gel cargados con protector solar, en los cuales las moléculas de protector solar están atrapadas dentro de una matriz. La baja proporción de ingrediente activo cargado, limita la aplicación de esta técnica a productos que tengan un bajo factor de protección solar.

La Solicitud Internacional WO-A-00/09652, que forma parte del estado de la técnica bajo el Art. 54(3) EPC, divulga un procedimiento para la preparación de microcápsulas sol-gel cargadas con hasta 95% (p/p) de moléculas funcionales. Los Ejemplos 1 y 2 describen la preparación de composiciones de aceite en agua que contienen 2-etilhexil-4-metoxicinnamato (OCM) encapsulado y una combinación de OCM con benzofeno-3 (3-βP). El Ejemplo 2 describe la preparación de una composición de agua en aceite que contiene OCM encapsulado, y 3-βP.

En la presente invención, se ha encontrado que si los ingredientes activos protectores solares se introducen dentro del vehículo cosmético en la forma de protector solar encapsulado sol-gel, puede reducirse o incluso prevenirse la reactividad cruzada de los ingredientes activos protectores solares, por ejemplo, butil metoxidibenzoilmetano y metoxicinnamato de octilo. La encapsulación separada de los ingredientes activos protectores solares en las cápsulas obtenidas de sol-gel crea una barrera que previene interacciones cruzadas entre estos ingredientes activos. Además, la encapsulación de líquidos de absorción UV en las cápsulas obtenidas de sol-gel reduce el contacto entre estos líquidos y el material de envasado. En consecuencia, se disminuye el problema de reacciones adversas causadas como consecuencia de la permeación de los ingredientes activos protectores solares dentro del material de envasado. Además, el uso protectores solares encapsulados sol-gel facilita la incorporación, en la misma composición, de diversos componentes que son incompatibles cuando simplemente se disuelven en la composición, por ejemplo ácido 2-fenil benzimidazol-5-sulfónico con α o β hidroxí ácidos. Igualmente, la presente invención permite la fácil incorporación del ingrediente activo o ingredientes activos protectores solares sólidos que tienden a precipitar en diversas composiciones, ya que, incluso en una situación en la que se forma sólido, los cristales están confinados dentro de las cápsulas sol-gel, manteniéndose, de esta forma, una agradable sensación no arenosa y una eficaz dispersión. Otra ventaja más de la presente invención es la capacidad para controlar el carácter de hidrofiliicidad/hidrofobicidad mediante la elección de un material de encapsulación sol-gel adecuado, pudiendo introducirse de manera conveniente, de esta forma, el material protector solar encapsulado dentro de la composición.

Es un objeto de la presente invención el proporcionar composiciones protectoras solares más seguras mediante la reducción o incluso la prevención del contacto de las moléculas absorbedoras de la luz (compuestos protectores solares), o sus posibles productos de degradación inducidos por la luz, con el tejido humano.

Otro objeto de la presente invención es el proporcionar unas composiciones protectoras solares estables y más seguras mediante la reducción o incluso la prevención de reactividad cruzada entre diversos ingredientes presentes en la misma composición.

5 Es un objeto adicional de esta invención el reducir o incluso prevenir la perjudicial permeación del ingrediente activo protector solar dentro de materiales de envasado de plástico que puede dar como resultado la rotura del material de envasado, la coloración inaceptable del material de envasado blanco, y problemas de ensayo.

Es un objeto adicional de esta invención el proporcionar al formulador ingredientes activos protectores solares fáciles de usar, los cuales pueden incorporarse fácilmente, sin aplicación de calor o de altas fuerzas de cizallado, en cualquier vehículo aceptado cosméticamente.

10 Es otro objeto más de la presente invención el proporcionar una fácil incorporación del ingrediente activo o ingredientes activos protectores solares sólidos que tienden a precipitar, en diversas composiciones, manteniéndose, de esta forma, una sensación agradable no arenosa y una eficaz dispersión.

15 Las composiciones reveladas mediante esta invención son de naturaleza general, y el procedimiento de acuerdo con el cual se preparan es aplicable a cualquier compuesto protector solar corrientemente usado, así como a compuestos protectores solares a introducir en el futuro. Igualmente, es aplicable para otros compuestos que son regularmente usados en composiciones cosméticas. Además, dada la fácil incorporación de los ingredientes activos protectores solares y la capacidad para controlar su carácter de hidrofiliidad/hidrofobicidad y el tamaño de las cápsulas, el vehículo cosmético a usar con los ingredientes activos protectores solares no está limitado a ningún grupo y puede ser cualquier vehículo aceptable cosméticamente.

20 En el contexto de la presente invención, el término "compuesto protector solar" se refiere a un producto químico de absorción ultravioleta (UVA y/o UVB) que puede usarse en la composición protectora solar.

En el contexto de la presente invención, el término "microcápsula sol-gel" se refiere a un material del núcleo que está recubierto por una cubierta de recubrimiento sol-gel.

25 En el contexto de la presente invención, el término "ingrediente activo protector solar" se refiere a microcápsulas sol-gel en las que el material del núcleo es un compuesto protector solar.

Sumario de la invención

30 La presente invención se refiere a una composición protectora solar tal como se indica en la reivindicación 1, que comprende como un ingrediente activo microcápsulas obtenidas de sol-gel que encapsulan compuestos de absorción ultravioleta (UV) y cualquier vehículo aceptable cosméticamente. La encapsulación de los absorbentes UV forma una barrera entre ellos y el tejido humano, así como entre ellos y los otros ingredientes presentes en la fórmula y con el envase en el cual está contenido el producto. En las composiciones protectoras solares, se reduce o incluso previene la reactividad cruzada entre diferentes compuestos protectores solares, presentes en la misma composición.

35 Dicho ingrediente activo protector solar en la forma de microcápsulas sol-gel, se prepara mediante el procedimiento divulgado en la Solicitud de Aplicación de Patente de EE.UU. No. 09/372.176. El tamaño de las microcápsulas obtenidas mediante este procedimiento puede controlarse dentro del intervalo de 0,01-100 μ , preferiblemente 0,1-10 μ , mediante la adecuada selección de las condiciones de reacción. El carácter de hidrofobicidad/hidrofiliidad de las microcápsulas sol-gel puede controlarse mediante la adecuada selección de precursores sol-gel y adecuadas condiciones de reacción y puede elegirse de manera que sea compatible con el vehículo cosmético a usar en la composición protectora solar, con lo cual, dichas microcápsulas pueden incorporarse fácilmente dentro de cualquier vehículo cosmético aceptable. El ingrediente activo protector solar puede incorporarse dentro del vehículo cosmético en la forma de una suspensión acuosa de partículas sol-gel, o como un polvo sol-gel seco. Los materiales de cápsulas obtenidos de sol-gel están constituidos por la materia encapsulada y por sílice o sílice orgánicamente modificada, en particular sílice metil modificada.

45 El compuesto protector solar puede seleccionarse a partir de cualquier absorbente UVA o absorbente UVB aceptable o una combinación de los mismos.

50 Las composiciones de la presente invención pueden comprender un único ingrediente activo en la forma de microcápsulas sol-gel que encapsulan un único compuesto protector solar o diversos compuestos protectores solares conjuntamente, o una combinación de dichos ingredientes activos, para obtener una composición con el espectro de absorción UV deseado. La relación de concentración de los ingredientes activos protectores solares presentes en la misma composición no está limitada y puede ser de cualquier valor. Las composiciones protectores solares de acuerdo con la presente invención pueden comprender aproximadamente 1 hasta aproximadamente 80% en peso, en particular desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50% en peso (por ciento en peso de la concentración final), de suspensión en agua de cápsulas obtenidas de sol-gel, en cualquier vehículo aceptable cosméticamente, o pueden comprender aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40% en peso, en particular desde aproxima-

damente 5 hasta aproximadamente 25% en peso de polvo seco de cápsulas sol-gel, en cualquier vehículo aceptable cosméticamente.

Las microcápsulas sol-gel que encapsulan el compuesto protector solar pueden usarse como ingrediente activo protector solar en composiciones protectores solares. Dicho ingrediente activo protector solar puede agregarse a las composiciones cosméticas al final del procedimiento de composición, sin la aplicación de calor o de fuerzas de cizallado. No obstante, pueden realizarse dichas etapas de composición si se requieren con el fin de formulación de otros constituyentes de la composición. El ingrediente activo protector solar puede incorporarse en cualquier composición de aceite en agua o agua en aceite aceptable cosméticamente; el producto final puede adoptar la forma de un aceite, un gel, una barra sólida, una loción, una crema, una leche, un aerosol, un espray, un polvo, una espuma, un champú, un acondicionador o laca para el cabello o maquillaje.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención son de naturaleza general, y aplicables a otros ingredientes activos que se usan de manera regular en composiciones cosméticas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica de un ADN superenrollado remanente como una función del tiempo de irradiación con respecto a algunas muestras.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones protectoras solares estables y más seguras en las cuales se reduce o previene el contacto entre los compuestos protectores solares y el tejido humano, y la reactividad entre el compuesto protector solar y los otros componentes presentes en la composición, mediante la encapsulación del compuesto(s) protector solar en unas microcápsulas obtenidas de sol-gel. La selección del vehículo cosmético a usar en la composición no está limitada y puede ser cualquier vehículo aceptable cosméticamente. El compuesto(s) protector solar encapsulado puede incorporarse dentro del vehículo cosmético en la forma de una suspensión acuosa de las partículas de sol-gel, o como un polvo sol-gel seco.

Dichas microcápsulas sol-gel se preparan mediante el procedimiento divulgado en la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/372.176, es decir, mediante a) emulsificación de la solución hidrófoba que comprende precursores sol-gel y al menos un absorbedor ultravioleta en una solución acuosa bajo altas fuerzas de cizallado y b) mezclado y agitación de la emulsión obtenida con una segunda solución acuosa a un pH adecuadamente seleccionado para obtener las microcápsulas sol-gel. El tamaño de las microcápsulas así obtenidas puede controlarse en el intervalo de 0,01-100 μ , preferiblemente 0,1-10 μ , mediante la adecuada selección de las condiciones de reacción.

Los precursores sol-gel están seleccionados entre monómeros alcóxidos semi-metales, y monómeros éster semi-metales.

Las microcápsulas sol-gel son microcápsulas de sílice o de sílice orgánicamente modificada, preferiblemente producidas mediante el procedimiento sol-gel divulgado en la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 09/372.176. El término "microcápsulas de sílice orgánicamente modificadas" se refiere a microcápsulas sol-gel que se han obtenido cuando los precursores sol-gel son tal como se han indicado anteriormente.

Puesto que el procedimiento de encapsulación es general, las cápsulas pueden contener diversos compuestos protectores solares o sus mezclas.

El carácter de hidrofiliidad/hidrofobicidad de las cápsulas está determinado por el material de encapsulación, y no por el compuesto protector solar que está encapsulado dentro de él. En consecuencia, los compuestos protectores solares lipófilos, los cuales normalmente pueden disolverse únicamente en fases que contienen grasas, hidrófobas, son fácilmente incorporados en la fase acuosa de cualquier composición, sean estas emulsiones aceite/agua (aceite en agua) o agua/aceite (agua en aceite), o en composiciones libres de aceite, por ejemplo, geles.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden comprender una composición hidrófila como el vehículo cosmético y microcápsulas dispersables en agua que encapsulan compuestos protectores solares que son insolubles en agua, hidrófobas.

La invención revela además que uno o más ingredientes activos protectores solares están confinados dentro de partículas de tamaño de partícula específico, el cual es independiente del vehículo cosmético, del procedimiento de preparación de la composición, o de la concentración de protector solar. Este confinamiento previene la sensación áspera y la disminución de poder de recubrimiento que están asociados con la cristalización no deseada de los compuestos protectores solares, puesto que, en el caso de cristalización, los cristales están confinados dentro de las cápsulas, manteniéndose, en consecuencia, la sensación agradable y un poder de recubrimiento eficaz.

Las suspensiones acuosas de compuestos protectores solares encapsulados pueden contener 1 a 50% en peso de compuestos protectores solares (un único compuesto protector solar, o una combinación de diversos compuestos protectores solares conjuntamente). En una realización preferida, las suspensiones acuosas contienen 20 a 40% en

peso de compuestos protectores solares. El polvo de sílice sol-gel seco puede contener 1 a 85% en peso de compuestos protectores solares. En una realización preferida, los polvos de sílice sol-gel secos contienen 50 a 80% en peso de compuesto protector solar.

5 El formulador experto puede usar una concentración adecuada de la suspensión acuosa o del polvo, para obtener la concentración deseada de cada ingrediente protector solar en la composición final. De acuerdo con ello, se obtiene una composición protectora solar cosmética, la cual comprende en un vehículo aceptable cosméticamente, aproximadamente 1 hasta aproximadamente 80%, en particular desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 50% (p/p de la composición final), de suspensión en agua de las cápsulas obtenidas de sol-gel. De la misma manera, puede obtenerse una composición protectora solar aceptable cosméticamente, que comprende aproximadamente 1 hasta aproximadamente 40%, en particular desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 25% (p/p de la composición final) de polvo seco de cápsulas obtenidas de sol-gel.

15 La suspensión que contiene sol-gel puede combinarse fácilmente con composiciones aceite/agua al final de la composición, mediante simple mezclado o agitación con cualquier mezclador o agitador adecuado. No se requieren etapas de calentamiento o de mezclado de alta fuerza de cizallado con el fin de lograr un buen mezclado. Al contrario, al ser el material encapsulante inerte y estable, puede resistir altas fuerzas de cizallado tales como las activas en un homogeneizador (Ultra Torax, por ejemplo) y puede resistir el calentamiento a 70°C durante el tiempo típico usado en la composición (hasta de 60 minutos), sin ningún deterioro en la encapsulación o en las propiedades de las cápsulas. Por lo tanto, caso de requerirse dichos procedimientos para la obtención de la fórmula deseada, la suspensión acuosa de las cápsulas protectoras solares obtenidas de sol-gel pueden soportar estos procedimientos.

20 Si se prepara una composición agua/aceite, la suspensión acuosa se incorpora fácilmente en la fase agua mediante simple mezclado o agitación. A continuación, las fases agua combinadas pueden manipularse según se desee en un procedimiento de composición normal conocido para el formulador experto.

25 En todos estos casos, pueden agregarse conjuntamente a cualquiera de estas etapas diversas suspensiones acuosas de cápsulas obtenidas de sol-gel que contengan diferentes ingredientes activos protectores solares, con el fin de obtener fórmulas que contengan diversos ingredientes activos en cápsulas separadas, con el fin de reducir o incluso prevenir su reactividad cruzada.

30 Igualmente, el polvo seco sol-gel puede fácilmente combinarse con composiciones agua/aceite al final de la composición, mediante simple mezclado o agitación con cualquier mezclador o agitador. Pueden aplicarse altas fuerzas de cizallado con el fin de facilitar el rápido y eficaz mezclado del polvo en el vehículo cosmético. Igualmente, el polvo puede re-suspenderse en la fase acuosa antes de mezclar la composición para facilitar la eficaz dispersión. La naturaleza inerte y la estabilidad de las cápsulas obtenidas de sol-gel permiten al formulador usar estas herramientas sin dañar la encapsulación o las propiedades de las cápsulas.

La facilidad de la composición cuando se usan las cápsulas obtenidas de sol-gel es una ventaja única de esta invención, y es una parte esencial de la innovación divulgada en la presente invención.

35 En consecuencia, el ingrediente activo protector solar encapsulado compuesto puede incorporarse en composiciones de aceite en agua o agua en aceite aceptables cosméticamente; el producto final puede adoptar la forma de un aceite, un gel, una barra sólida, una loción, una crema, una leche, un aerosol, un espray, un polvo, una espuma, un champú, un acondicionador o laca para el cabello o un maquillaje. El ingrediente activo protector solar encapsulado compuesto puede agregarse a las composiciones cosméticas al final del procedimiento de composición, sin la aplicación de calor o de fuerzas de cizallado. No obstante, dichas etapas de composición pueden llevarse a cabo si se requieren para el objetivo de formulación de otros constituyentes de la composición.

40 Se ha demostrado e insistido además en el caso de ingredientes activos protectores solares, que son sólidos por naturaleza, o tienden a formar cristales cuando la composición no está cuidadosamente equilibrada. Algunos ejemplos de dicho ingrediente activo incluyen benzofenonas, dibenzoilmetanos, alcanfor y ácido fenil bencimidazol sulfónico en la presencia de α y β hidroxí ácidos. El procedimiento de encapsulación confina estos ingredientes activos, incluso en el caso de cristalización, dentro de las cápsulas. Como consecuencia de ello, se previenen los problemas normalmente asociados con la formación de cristales, es decir, sensación áspera y pobre poder de recubrimiento.

45 El tamaño de partícula de las cápsulas está determinado en el procedimiento de encapsulación, en consecuencia, no se producen cambios como un resultado de la fórmula o del material encapsulado en su interior, incluso en el caso de formación de cristal.

50 Una característica importante de las cápsulas es su muy eficaz encapsulación de los compuestos protectores solares lipófilos, lo cual reduce o incluso previene su paso por lixiviación dentro de las fases acuosas y dentro de un gran número de aceites aceptables cosméticamente. En consecuencia, la incorporación de ingredientes activos incompatibles cuando cada uno de ellos se encapsula por separado en las cápsulas sol-gel, es un procedimiento muy eficaz para reducir o incluso prevenir su reactividad cruzada.

Otro objetivo importante de esta invención es el de proporcionar productos protectores solares más seguros. Tal como se ha expuesto en los antecedentes de esta invención, diversos grupos de investigación alrededor del mundo

han demostrado los efectos potencialmente perjudiciales de diversos productos protectores solares sobre diversos modelos *in vitro*. Igualmente, se ha reconocido que con el uso incrementado de productos protectores solares en el mundo, están siendo reportados un número creciente de incidentes de fotoalergia. De hecho, algunos productos protectores solares que estaban permitidos para uso por las reglamentaciones han sido prácticamente suprimidos del mercado debido al alto número de incidentes de fotoalergia reportados relacionados con ellos (Schauder y H. Ippen, European UV Sunfilters, Conference Proceedings, Paris, 17-18 Noviembre, (1998), pág. 14). Con los productos encapsulados, se elimina el contacto entre las moléculas activas protectoras solares o sus productos de degradación y el tejido humano. En consecuencia, se disminuye drásticamente el potencial perjuicio de los ingredientes activos protectores solares.

Un objeto adicional de esta invención es el de proporcionar una composición protectora solar que reduce o incluso previene la penetración por difusión del ingrediente activo protector solar dentro de los envases plásticos, lo cual puede dar como resultado la rotura del material de envasado, la coloración inaceptable del material de envasado blanco con el tiempo, y problemas de ensayos.

Igualmente, se ha encontrado que usando el protector solar sol-gel encapsulado, pueden usarse fácilmente los ingredientes activos que forman cristales en composiciones habituales, ya que, incluso en el caso de cristalización, los cristales están confinados dentro de la cápsula, manteniendo, en consecuencia, la sensación agradable y un eficaz poder de recubrimiento.

El compuesto protector solar puede seleccionarse entre el grupo constituido por 4-metoxicinnamato de 2-etilhexilo, ácido 4-aminobenzoico, N,N-dimetil-4-aminobenzoato de 2-etilhexilo, éster 2-etilhexilo del ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico (Octocrileno), 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona (Oxibenzona), ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico, 3,3,5-trimetil-ciclohexil-salicilato (Homosalato), salicilato de octilo, 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano, 4-isopropil dibenzoilmetano, 3-(4-metilbencilideno) alcanfor, 3-bencilideno alcanfor, salicilato de trietanolamina, éster 2,4-dihydroxibenzofenona del ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metil aminobenzóico, éster 4-(2-hidroxi-etoxi)benzofenona del ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metil aminobenzóico, éster 4-(2-hidroxi-etoxi)dibenzoilmetano del ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metil aminobenzóico y mezclas de los mismos.

Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo protector solar está en la forma de un polvo sol-gel seco.

El vehículo cosmético de acuerdo con la presente invención puede seleccionarse entre el grupo constituido por alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, triglicéridos de ácidos grasos, lanolina, aceites y ceras naturales o sintéticos, emulsiones de agua en aceite y de aceite en agua.

La composición protectora solar puede comprender además adyuvantes cosméticos seleccionados entre espesantes, emolientes, emulsificadores, humectantes, tensioactivos, agentes formadores de película, conservantes, agentes antiespumantes, fragancias, polioles monoalcohólicos inferiores, propulsores, colorantes y pigmentos.

La composición protectora solar de acuerdo con la presente invención puede contener además aditivos seleccionados entre el grupo constituido por productos activos protectores solares, productos activos bronceadores sin sol, productos activos para dar luminosidad a la piel, productos activos anti-acné, productos activos anti-arrugas de la piel, vitaminas, productos activos anti-inflamatorios no esteroideos, productos activos anestésicos, productos activos anti-pruríticos, productos activos anti-microbianos, y mezclas de los mismos, en la que dichos aditivos están o bien disueltos en el vehículo cosmético o bien están también en la forma de microcápsulas sol-gel.

La composición protectora solar de acuerdo con la presente invención puede comprender además ingredientes activos bloqueadores solares físicos, seleccionados entre el grupo constituido por dióxido de titanio, óxido de cinc, óxido de hierro, y mezclas de los mismos, en la que dichos ingredientes bloqueadores solares físicos pueden ser de cualquier grado disponible comercialmente, incluyendo partículas tratadas superficialmente tales como dióxido de titanio, el cual ha sido tratado superficialmente con sílice, alúmina, ácido esteárico o mezclas de los mismos, o cualquier otro tratamiento superficial.

La composición protectora solar de acuerdo con la presente invención puede comprender además α o β -hidroxi ácidos tales como ácido salicílico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido retinóico y mezclas de los mismos.

Las microcápsulas sol-gel encapsulan al menos un compuesto protector solar para uso como un ingrediente activo protector solar en productos protectores solares mediante una fácil incorporación dentro de cualquier vehículo aceptable cosméticamente sin el uso de ninguna fuerza de cizallamiento.

Lo que sigue a continuación, son realizaciones preferidas para dichas microcápsulas sol-gel:

(a) Microcápsulas sol-gel que encapsulan 4-metoxicinnamato de 2-etilhexilo, así como otros derivados cinnamato tales como 4-metoxicinnamato de isopentilo, metoxicinnamato de dietanolamina, 4-metoxicinnamato de 2-etoxietilo y mezclas de los mismos.

- (b) Microcápsulas sol-gel que encapsulan Oxibenzona (benzofenona-3), así como otros derivados benzofenona tales como benzofenona-4, benzofenona-8, benzofenona-1, benzofenona-2, benzofenona-5, benzofenona-9 y mezclas de las mismas.
- 5 (c) Microcápsulas sol-gel que co-encapsulan 4-metoxicinnamato de 2-etilhexilo y oxibenzona, así como otros derivados cinnamato tales como en la realización preferida (a) y otros derivados benzofenona tales como en la realización preferida (b) y mezclas de los mismos.
- (d) Microcápsulas sol-gel que co-encapsulan Homosalato y 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano, así como otros derivados salicilato tales como salicilato de octilo, salicilato de 4-isopropilbencilo y dibenzoilmetanos tal como isopropil dibenzoil metano y mezclas de los mismos.
- 10 (e) Microcápsulas sol-gel que co-encapsulan Homosalato y 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano y un aceite cosmético adecuado tal como triglicérido cáprico/caprílico, palmitato de octilo, benzoato de alquilo de C12-C15, maleato de dioctilo, dicaprilato/dicaprato de propileno glicol, adipato de diisopropilo, laurato de hexilo, y mezclas de los mismos, así como otros derivados de salicilato y dibenzoilmetanos tales como en la reivindicación 21 y mezclas de los mismos.
- 15 (f) Microcápsulas sol-gel que encapsulan éster 2-etilhexilo del ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico (Octocrileno), y 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano, así como otros derivados de dibenzoilmetano tal como isopropildibenzoilmetano y mezclas de los mismos.
- (g) Microcápsulas sol-gel que encapsulan éster 2-etilhexilo del ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico (Octocrileno) y 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano y un aceite cosmético adecuado tal como triglicérido cáprico/caprílico, palmitato de octilo, benzoato de alquilo de C12-C15, maleato de dioctilo, dicaprilato/dicaprato de propileno glicol, adipato de diisopropilo, laurato de hexilo, y mezclas de los mismos, así como otros derivados de dibenzoilmetano tal como isopropil dibenzoilmetano y mezclas de los mismos.
- 20 (h) Microcápsulas sol-gel que encapsulan Homosalato y 3-(4-metilbencilideno) alcanfor, así como otros derivados de salicilato tales como salicilato de octilo, salicilato de 4-isopropilbencilo y otros derivados de alcanfor tal como 3-bencilideno alcanfor y mezclas de los mismos.
- 25 (i) Microcápsulas sol-gel que co-encapsulan Homosalato y 3-(4-metilbencilideno) alcanfor y un aceite cosmético adecuado tal como triglicérido cáprico/caprílico, palmitato de octilo, benzoato de alquilo de C12-C15, maleato de dioctilo, dicaprilato/dicaprato de propileno glicol, adipato de diisopropilo, laurato de hexilo, y mezclas de los mismos, así como otros derivados de salicilato tales como salicilato de octilo, salicilato de 4-isopropilbencilo y otros derivados de alcanfor tal como 3-bencilideno alcanfor y mezclas de los mismos.
- 30 (j) Microcápsulas sol-gel que encapsulan N,N-dimetil-p-aminobenzoato de 2-etilhexilo, así como otros derivados de ácido aminobenzoico tales como ácido 4-aminobenzoico (PABA), aminobenzoato de glicerilo, antranilato de mentilo, etil PABA, amil dimetil PABA y mezclas de los mismos.

35 La composición protectora solar de acuerdo con la presente invención puede comprender cualquier realización preferida de (a) a (j), o una combinación de las mismas en cualquier vehículo aceptable cosméticamente. Lo que sigue a continuación son realizaciones preferidas de composiciones protectoras solares de acuerdo con la presente invención:

- (k) Una composición protectora solar que comprende las realizaciones preferidas (a) y (d) en cualquier vehículo cosmético aceptable.
- 40 (l) Una composición protectora solar que comprende las realizaciones preferidas (a) y (e) en cualquier vehículo cosmético aceptable.
- (m) Una composición protectora solar que comprende las realizaciones preferidas (a) y microcápsulas sol-gel que encapsulan cinoxato en cualquier vehículo cosmético aceptable.

45 Las composiciones reveladas por esta invención son de naturaleza general, y el procedimiento de acuerdo con el cual se preparan es aplicable a otros compuestos que son regularmente usados en composiciones cosméticas. Además, dada la fácil incorporación de los ingredientes activos protectores solares y la capacidad para controlar su carácter de hidrofiliidad/hidrofobicidad y el tamaño de la cápsula, el vehículo cosmético a usar con los ingredientes activos protectores solares no está limitado a ningún grupo y puede ser cualquier vehículo aceptable cosméticamente.

Ejemplos

50 Los ejemplos siguientes clarifican y demuestran la invención y no se encuentran bajo ninguna circunstancia exclusiva. Todos los datos de porcentajes están dados en porcentaje en peso (p/p), salvo que se especifique lo contrario.

Ejemplo 1: Co-encapsulación de Homosalato y butil metoxidibenzoilmetano (BMDBM)

Se disolvieron 12,85 g de BMDBM en 38 g de HMS. La mezcla obtenida se disolvió en 51,4 g de tetraetoxisilano (TEOS) y la fase orgánica se emulsificó en 240 g de solución acuosa que contenía 1% de cloruro de cetiltrimetil amonio (CTCA) bajo altas fuerzas de cizallado usando un Ultra-Turrax T-25 básico con una herramienta de dispersión S 25 KR-18G (IKA) a 19.000 rpm. Las paredes del recipiente se enfriaron mediante inmersión en baño de hielo-agua durante el procedimiento de homogeneización. A continuación, dicha emulsión así obtenida se vertió dentro de un reactor de laboratorio IKA LR-A 1000, equipado con agitador Eurostar Power control-vice P4, que contenía 350 ml de solución acuosa de NaOH a pH 11,3. La emulsión se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El producto se precipitó en una centrifuga a 20.000 g, se lavó mediante re-suspensión en agua desionizada, se precipitó nuevamente y finalmente se re-suspendió en polivinil pirrolidona al 1% (PVP K30, ISP), proporcionando una dispersión estable, que contenía 31,3% de HMS y 10% de BMDBM en la suspensión.

La suspensión obtenida es suave, agradable al tacto y puede incorporarse dentro de diversos vehículos cosméticos para obtener una composición protectora solar útil para protección contra la radiación ultravioleta.

Ejemplo 2: Encapsulación de p-metoxicinnamato de 2-etilhexilo (OMC) en sílice

Se disolvieron 33 g de OMC en 33 g de TEOS y la fase orgánica se trató tal como se ha descrito en el Ejemplo 1.

El producto aislado estaba constituido por una suspensión acuosa de cápsulas de sílice, que contenían 35,8% de OMC (p/p en la suspensión final).

La suspensión acuosa obtenida es suave, agradable al tacto y puede incorporarse dentro de diversos vehículos cosméticos para obtener una composición protectora solar útil para protección contra la radiación ultravioleta.

Ejemplo 3: Co-encapsulación de Octocrileno y BMDBM en sílice

Se disolvieron 4,1 g de BMDBM en 12,4 g de Octocrileno. La mezcla obtenida se disolvió en 49,5 g de TEOS y la fase orgánica se trató tal como se ha descrito en el Ejemplo 1.

El producto aislado estaba constituido por una suspensión acuosa de cápsulas de sílice, que contenían 23,5% de Octocrileno y 7,2% de BMDBM (p/p en la suspensión final).

La suspensión acuosa obtenida es suave, agradable al tacto y puede incorporarse dentro de diversos vehículos cosméticos para obtener una composición protectora solar útil para protección contra la radiación ultravioleta.

Ejemplo 4: Encapsulación de N,N-dimetil-p-aminobenzoato de 2-etilhexilo (Pad-O) en sílice

Se disolvieron 16,5 g de Pad-O en 49,5 g de TEOS. La mezcla obtenida se trató tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. El producto aislado estaba constituido por una suspensión acuosa de cápsulas de sílice, que contenían 28,5% de Pad-O (p/p en la suspensión final).

La suspensión acuosa obtenida es suave, agradable al tacto y puede incorporarse dentro de diversos vehículos cosméticos para obtener una composición protectora solar útil para protección contra la radiación ultravioleta.

Ejemplo 5: Encapsulación de OMC en sílice metil modificada

Se disolvieron 2,75 g de OMC en 8,25 g de metiltrietoxisilano. La fase orgánica se emulsificó en 50 g de solución acuosa que contenía 1% de monooleato de sorbitano etoxilado (Tween-80, ICI), bajo altas fuerzas de cizallado (tal como se ha descrito en el Ejemplo 1). A continuación, dicha emulsión así obtenida se vertió dentro de 50 g de solución de amoníaco agitada (pH 11,2). La emulsión se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, seguido de agitación a 50°C durante 3 horas. El polvo obtenido se lavó con agua y se criodesecó, obteniéndose un polvo de sílice fino que contenía 24% de OMC.

El polvo obtenido es suave, agradable al tacto y puede incorporarse dentro de diversos vehículos cosméticos para obtener una composición protectora solar útil para protección contra la radiación ultravioleta.

Ejemplo 6: Composición de aceite en agua conteniendo suspensión hidrófila de protector solar encapsulado en sílice

	Nombre INCI	% p/p
45	FASE A	
1	Escualano	5,00
2	Alcohol cetílico	2,50
3	Estearato de glicerilo y estearato de PEG-100	5,00

(Cont.)

	4	Propilparabeno	0,10
	FASE B		
	5	Aqua (agua)	50,20
5	6	Metilparabeno	0,20
	7	EDTA disódico	0,05
	8	Imidazolidinil urea	0,50
	FASE C		
	9	Metilcloroisotiazolinona y metilclorotiazolinona y alcohol bencílico	0,05
10	FASE D		
	10	Sílice/OMC/BMDBM (20,6%de OMC, 3,8%de BMDMBM en la suspensión acuosa)	36,40
15	La Fase A se calentó a 75°C y se mezcló. La Fase B se calentó a 75°C y se mezcló. La fase B se vertió dentro de la Fase A y se agitó durante 5 minutos, seguido de 25 minutos de homogeneización. La mezcla se enfrió a 55°C y se agregó la Fase C mientras se agitaba. La mezcla se enfrió adicionalmente a 40°C y se agregó la fase D mientras se agitaba. La crema se agitó durante otros 5 minutos.		
	La composición obtenida tenía un SPF estimado de ~10 (ensayo preliminar sobre 3 voluntarios) y es estable, uniforme a agradable al tacto.		
20	Ejemplo 7: Composición de aceite en agua conteniendo suspensión hidrófila de protector solar encapsulado en sílice		
		Nombre INCI	% p/p
	FASE A		
	1	Parafina líquida (aceite mineral)	5,00
	2	Oleato de decilo	5,00
25	3	Dimeticona	1,00
	4	Alcohol cetearílico	1,00
	5	Estearato de glicerilo	3,00
	6	Cetil fosfato potásico	2,00
	FASE B		
30	7	Aqua (agua)	47,25
	8	Goma xantano	0,15
	9	Propileno glicol	5,00
	10	2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol y metilparabeno y fenoxietanol y propilparabeno	0,50
35	FASE C		
	11	Acido láctico al 88% (en agua)	0,10
	FASE D		
	12	Sílice/OMC (25% de OMC en suspensión acuosa)	30,00

La Fase A se calentó a 65°C y se mezcló. La Fase B se calentó a 65°C y se mezcló. La Fase B se enfrió, y se agregó la Fase C para obtener un pH de 4,5-4,8. La Fase D se agitó dentro de la Fase B. La fase combinada se calentó nuevamente a 65°C y se agitó en ella la Fase A. La mezcla combinada se homogeneizó brevemente con un mezclador de alto cizallado, y la composición se agitó hasta enfriamiento a temperatura ambiente.

- 5 La composición obtenida es estable, uniforme y agradable al tacto. El valor SPF *in vitro* medido para esta composición es de 10,4.

Ejemplo 8: Composición de agua en aceite conteniendo suspensión hidrófila de protector solar encapsulado en sílice

	Nombre INCI	% p/p
10	FASE A	
	1 Triglicérido caprílico/cáprico	9,00
	2 Benzoato de alquilo de C12-C15	7,50
	3 Diisoestearato de diisoestearoil poligliceril-3	3,00
	4 Aceite ricino hidrogenado	0,30
15	5 Cera Alba (cera de abejas)	0,20
	FASE B	
	6 Aqua (agua)	47,25
	7 Sulfato magnésico	1,00
	8 Glicerina	1,00
20	9 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol y metilparabeno y fenoxietanol y propilparabeno	0,50
	FASE C	
	11 Acido láctico al 88% (en agua)	0,10
	FASE D	
25	12 Sílice/OMC (25% de OMC en suspensión acuosa)	30,00

La Fase A se calentó a 70°C y se agitó. La Fase B se calentó a 70°C y se agitó. La Fase B se enfrió, y se agregó la Fase C para obtener un pH por debajo de 5,0. La Fase D se agitó dentro de la Fase B. La fase combinada se calentó nuevamente a 70°C y se agitó en ella la Fase A. La mezcla se enfrió con agitación, y se homogeneizó a 30°C.

- 30 La composición obtenida es estable, uniforme y agradable al tacto. El valor SPF *in vitro* medido para esta composición es de 12,8.

Ejemplo 9: Composición de agua en aceite conteniendo polvo hidrófobo de OMC encapsulado en sílice modificada

	Nombre INCI	% p/p
	FASE A	
35	1 Triglicérido caprílico/cáprico	9,00
	2 Benzoato de alquilo de C12-C15	7,50
	3 Diisoestearato de diisoestearoil poligliceril-3	3,00
	4 Aceite ricino hidrogenado	0,30
	5 Cera Alba (cera de abejas)	0,20
40	FASE B	
	6 Aqua (agua)	65,0

(Cont.)

7	Sulfato magnésico	1,00
8	Glicerina	1,00
9	2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol y metilparabeno y fenoxietanol	
5	y propilparabeno	0,50

FASE C

10	Sílice/OMC (60% de OMC en el polvo seco)	12,5
----	--	------

La Fase A se calentó a 70°C y se agitó. La Fase B se calentó a 70°C y se agitó. La Fase C se agregó a la Fase A con agitación. Todas las fases se combinaron conjuntamente, se enfriaron con agitación y se homogeneizaron.

10 Ejemplo 10: Ensayos de fototoxicidad de compuestos protectores solares encapsulados frente a compuestos protectores solares libres

Los ensayos de fototoxicidad están basados en la supervivencia de una cepa de levadura, XD83. Una colonia individual de levadura se inoculó dentro de medio de desarrollo, y se cultivó durante el desarrollo exponencial. Las células se suspendieron a una concentración conocida en un tampón de fosfato, para proporcionar una población uniforme de células. Estas células se iluminaron con luz solar simulada (13 mW/cm²) en la ausencia o la presencia de compuestos de ensayo con agitación continua. Se tomaron muestras en tiempos crecientes (0, 10, 20, 30 minutos de iluminación). Las muestras se analizaron semi-cuantitativamente, mediante la aplicación de dos diluciones de la muestra en forma de gotas pequeñas (10 µl) a la superficie de placas de agar nutriente, y se incubaron a 37°C durante 48 horas. Alrededor de las gotitas se encontraron placas de desarrollo. Estas pueden observarse fácilmente cuando ha disminuido el desarrollo. Las muestras de protector solar se introdujeron a una concentración 1000µM del ingrediente activo protector solar UVB principal. Como controles positivos se usaron Padimato-O y BMDBM, mostrando ambos un fuerte efecto fototóxico sobre el desarrollo de la célula de levadura. En la Tabla 1 se resumen los resultados.

Tabla 1: Resultados de los ensayos de fototoxicidad

Muestra	Contenido	Fototoxicidad
Padimato-O	(Blanco positivo)	Claramente tóxico
BMDBM	(Blanco positivo)	Más tóxico que el Padimato-O
Luz solamente	(Blanco)	No tóxica
132(1)	(OMC + BMDBM) ^a encapsulado	No tóxico
139	(OMC + BMDBM) ^a libre	Aproximadamente igual de tóxico al Padimato-O
135	Crema blanco	Ligeramente tóxico
^a 7,5% de OMC, 1,4 de B;DBM		

Los resultados muestran que la encapsulación de los ingredientes activos protectores solares crea una barrera entre el protector solar atrapado y sus productos de fotodegradación y las células de levadura. En consecuencia, se previene la fototoxicidad.

30 Ejemplo 11: Ensayos de corte de ADN plásmido de compuestos protectores solares encapsulados frente a compuestos protectores solares libres

El ensayo de corte de ADN plásmido está descrito por Dunford y otros, en FEBS Letts., vol. 418, págs. 87-90. La fuente de luz está constituida por una lámpara de xenón libre de ozono de 250 vatios (Spiers Robertson) con un reflector, lentes de condensación, espejo dicróico para disipar la irradiación infrarroja y un filtro de 2 mm Schott WG 320. La irradiación total entre 290 y 400 nm es de aproximadamente 5 mW/cm².

35 Se irradiaron 2,5 µg de ADN plásmido superenrollado en 50 µl de tampón de fosfato sódico 0,01 M, pH 7,5, en un vidrio de reloj Eppendorf vuelto hacia arriba sobre un bloque de latón embebido en hielo y se tomaron muestras de 10 µl en cada punto de tiempo y se mantuvieron en hielo. Estas se analizaron mediante ensayos de electroforesis sobre geles de agarosa al 1% neutra (1% p/v de agarosa, 0,5 TBE, 0,3 µg de bromuro de etidio/ml) en tampón 0,5 TBE en tanques de gel GNA 100 o GNA 200 (Pharmacia), a 15 V/cm para minigeles y 5 V/cm para geles de tamaño

- regular, los cuales se tiñeron con bromuro de etidio, se observaron sobre un transiluminador UV a 313 nm y se fotografiaron sobre una película de carga instantánea positiva/negativa Polaroid 665. El número de lesiones por molécula de ADN se calculó midiendo la intensidad del ADN suprenrollado mediante densitometría del gel agarosa negativo usando un densitómetro de revelado modelo GS-670 (Bio-Rad). Cuando la cantidad total de daño infligido sobre el ADN es pequeña, la cantidad ADN sin dañar que permanece después una iluminación proporciona una medida directa del número de roturas de hebras infligidas. Como controles positivos se usaron Padimato-O y BMDBM (a concentraciones de saturación). Se ha mostrado que ambos de estos compuestos infligen roturas de hebras sobre ADN cuando se iluminan *in vitro*.
- 5
- 10 Las muestras, las cuales son emulsiones de aceite/agua, se agregaron al ADN como suspensiones en tampón, con el fin de alcanzar una concentración teórica de 1000 μM con respecto al componente de absorción UVB. Puesto que la mayoría de los productos químicos protectores solares son virtualmente insolubles en agua, esto asegura que están presentes a saturación.
- 15 La **Figura 1** muestra que la muestra 139, en la cual el OMC y BMDBM están presentes libres en la composición cosmética, infligió daño significativo sobre el ADN similar al daño infligido por el BMDBM usado como el control positivo. La muestra 132, en la cual el OMC y BMDBM están encapsulados, no infligió daño sobre el ADN, y es similar al plásmido solo, sin productos químicos agregados.
- En consecuencia, se concluye que la encapsulación de ingredientes activos protectores solares crea una barrera no solamente para los protectores solares sino también a sus productos de degradación. Esta encapsulación reduce e incluso previene las reacciones adversas encontradas en los sistemas libres, los cuales infligen daños sobre el ADN.

REIVINDICACIONES

- 1.** Una composición protectora solar que comprende un vehículo aceptable cosméticamente y como un ingrediente activo microcápsulas sol-gel hechas de un material de encapsulación y un material de núcleo encapsulado que comprende al menos un compuesto activo protector solar seleccionado entre
- 5 4-metoxicinnamato de 2-etilhexilo, ácido 4-aminobenzoico, N,N-dimetil-p-aminobenzoato de 2-etilhexilo, éster 2-etilhexilo del ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico, 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona, ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico, salicilato de 3,3,3-trimetil-ciclohexilo, salicilato de octilo, 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano, 4-isopropil dibenzoilmetano, 3-(4'-metilbencilideno) alcanfor, 3-bencilideno alcanfor, salicilato de trietanolamina, éster 2,4-dihidroxibenzofenona del ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metil aminobenzoico, éster 4-hidroxidibenzoilmetano del ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metil aminobenzoico, éster 2-hidroxi-4-(2-hidroxietoxi)benzofenona del ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metil aminobenzoico, éster 4-(2-hidroxietoxi)dibenzoilmetano del ácido 4-N,N-(2-etilhexil)metil aminobenzoico, 4-metoxicinnamato de isopentilo, metoxicinnamato de dietanolamina, 2-etoxietil-p-metoxi-cinnamato, benzofenona-4, benzofenona-8, benzofenona-1, benzofenona-2, benzofenona-5, benzofenona-9, benzofenona-3, aminobenzoato de glicerilo, antranilato de mentilo, etil PABA, amil dimetil PABA, y mezclas de los mismos,
- 10 en la que dicho material de encapsulación consiste en sílice o sílice metil modificada y está hecho mediante un procedimiento sol-gel que usa una emulsión de una solución hidrófoba que comprende precursores sol-gel y al menos un compuesto protector solar en una solución acuosa, en la que dichos precursores sol-gel están seleccionados entre monómeros alcóxido semi-metálicos, y monómeros de éster semi-metálicos; y en la que se reduce o previene la lixiviación de dicho compuesto activo protector solar desde dichas microcápsulas;
- 15 con la condición de que, cuando el compuesto activo protector solar es 4-metoxicinnamato de 2-etilhexilo, la composición no es una emulsión de aceite en agua, y
- 20 con la condición de que, cuando el compuesto activo protector solar es una combinación de 4-metoxicinnamato de 2-etilhexilo con benzofenona-3, la composición no es una loción o emulsión de aceite en agua o de agua en aceite.
- 2.** Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 1 en la forma de un gel.
- 25 **3.** Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que las microcápsulas sol-gel están preparadas mediante a) emulsificación de una solución hidrófoba que comprende precursores sol-gel y al menos un compuesto protector solar en una solución acuosa bajo fuerzas de alto cizallado, y b) mezcla y agitación de la emulsión de la etapa (a) con una segunda solución acuosa de un pH adecuadamente seleccionado para una polimerización de los precursores sol-gel para obtener microcápsulas sol-gel.
- 30 **4.** Una composición protectora solar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el vehículo aceptable cosméticamente está seleccionado entre el grupo que consiste en alcoholes grasos, ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, triglicéridos de ácidos grasos, lanolina, aceites y ceras naturales o sintéticas, emulsiones de agua en aceite y aceite en agua.
- 35 **5.** Una composición protectora solar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dichos precursores sol-gel están seleccionados para dar a las microcápsulas sol-gel carácter de hidrofobicidad/hidrofilicidad compatible con el vehículo cosmético de la composición protectora solar con el fin de obtener una composición protectora solar uniforme.
- 6.** Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el compuesto protector solar es cualquier absorbedor UVA aceptable.
- 40 **7.** Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el compuesto protector solar es cualquier absorbedor UVB aceptable.
- 8.** Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el vehículo aceptable cosméticamente contiene al menos un compuesto de absorción ultravioleta no encerrado dentro de microcápsulas sol-gel.
- 45 **9.** Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende una mezcla de ingredientes activos, en la que la relación entre sus concentraciones es tal como para proporcionar cualquier espectro de protección UVB y/o UVA acumulativo deseado.
- 50 **10.** Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el vehículo cosmético está libre de aceite y en la que los compuestos protectores solares son materiales hidrófobos insolubles en agua y en la que las microcápsulas sol-gel son microcápsulas de sílice hidrófila preparadas a partir de precursores de sílice como los precursores sol-gel.
- 11.** Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el vehículo aceptable cosméticamente es un gel.

12. Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo protector solar está en la forma de una suspensión acuosa de las microcápsulas sol-gel.
13. Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el ingrediente activo protector solar está en la forma de un polvo sol-gel seco.
- 5 14. Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el compuesto protector solar en su forma pura es un sólido y en la que en el caso de cristalización, los cristales están confinados dentro de dichas microcápsulas, reduciendo o previniendo, de esta forma, la sensación rugosa y el poder de recubrimiento disminuido asociado con la cristalización de los compuestos protectores solares.
- 10 15. Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además adyuvantes seleccionados entre el grupo que consiste en espesantes, emolientes, emulsificadores, humectantes, tensioactivos, agentes formadores de película, conservantes, agentes antiespuma, fragancias, propulsores, colorantes, y pigmentos.
- 15 16. Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, cuya forma final es de composiciones de aceite en agua o agua en aceite; o un aceite, o un gel, o una barra sólida, o una loción, o una crema, o una leche, o un aerosol, o un espray, o un polvo, o una espuma, o un champú, o un acondicionador o laca para el cabello o un maquillaje
17. Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende 1 a 80% en peso de suspensión en agua de microcápsulas obtenidas de sol-gel.
- 20 18. Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende 10 a 50% en peso de suspensión en agua de microcápsulas obtenidas de sol-gel.
19. Una composición protectora solar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende 1 a 40% en peso de polvo seco de cápsulas obtenidas de sol-gel.
- 20 20. Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 19, que comprende 5 a 25% en peso de polvo seco de cápsulas obtenidas de sol-gel.
- 25 21. Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, preparada mediante la incorporación de dichas microcápsulas dentro de cualquier vehículo aceptable cosméticamente sin la aplicación de calor o fuerzas de cizallado.
- 30 22. Una composición protectora solar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en la que el compuesto protector solar está seleccionado entre el grupo que consiste en 4-metoxicinnamato de 2-etilhexilo, 4-metoxicinnamato de isopentilo, metoxicinnamato de dietanolamina, 2-etoxietil-p-metoxicinnamato y mezclas de los mismos.
- 35 23. Una composición protectora solar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en la que el compuesto protector solar está seleccionado entre el grupo que consiste en benzofenona-3, benzofenona-4, benzofenona-8, benzofenona-1, benzofenona-2, benzofenona-5, benzofenona-9 y mezclas de las mismas,
- 40 24. Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que dichas microcápsulas sol-gel comprenden 4-metoxicinnamato de 2-etilhexilo co-encapsulado conjuntamente con oxibenzona o cualquier otro compuesto seleccionado entre el grupo de la reivindicación 22 conjuntamente con cualquier compuesto seleccionado entre el grupo de la reivindicación 23, y mezclas de los mismos.
- 45 25. Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que dichas microcápsulas sol-gel comprenden homosalato (3,3,5-trimetil-ciclohexil-salicilato) o cualquier otro derivado salicilato co-encapsulado con 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano, o cualquier otro dibenzoilmetano.
- 50 26. Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el derivado salicilato está seleccionado entre el grupo que consiste en salicilato de octilo, salicilato de 4-isopropilbencilo y en la que el dibenzoilmetano es isopropil dibenzoilmetano.
27. Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el homosalato (3,3,5-trimetil-ciclohexil-salicilato) u otro derivado salicilato en las microcápsulas sol-gel está co-encapsulado con 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano y con un aceite cosmético adecuado.
28. Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 27, en la que el aceite cosmético está seleccionado entre el grupo que consiste en triglicérido cáprico/caprílico, palmitato de octilo, benzoato de alquilo de C12-C15, maleato de dioctilo, dicaprilato/dicaprato de propileno glicol, adipato de diisopropilo, laurato de hexilo.

29. Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación 1 a 24, en la que dichas microcápsulas sol-gel comprenden éster 2-etilhexilo del ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico (octocrileno), conjuntamente con 4,4'-metoxi-t-butildibenzoilmetano o cualquiera otros derivados de dibenzoilmetano y mezclas de los mismos.
- 5 30. Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 29, en la que las microcápsulas sol-gel comprenden además un aceite cosmético adecuado co-encapsulado.
31. Una composición protectora solar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en la que dichas microcápsulas sol-gel comprenden homosalato o cualquier otro derivado salicilato, conjuntamente con 3-(4'-metilbencilideno) alcanfor o cualquier otro derivado alcanfor.
- 10 32. Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 31, en la que el derivado alcanfor es 3-bencilideno alcanfor.
33. Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 30 o la reivindicación 31, en la que las microcápsulas sol-gel comprenden además co-encapsulado un aceite cosmético adecuado.
- 15 34. Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que dichas microcápsulas sol-gel comprenden N,N-dimetil-4-aminobenzoato ácido de 2-etilhexilo o cualquier otro derivado del ácido aminobenzoico encapsulado.
35. Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 34, en la que el derivado del ácido aminobenzoico está seleccionado entre el grupo que consiste en ácido 4-aminobenzoico (PABA), aminobenzoato de glicerilo, antranilato de mentilo, etil PABA, amil dimetil PABA y mezclas de los mismos.
- 20 36. Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende al menos dos ingredientes activos protectores solares diferentes, en la que un ingrediente activo protector solar es tal como se ha definido en la reivindicación 21 ó 23, y el segundo ingrediente activo protector solar es tal como se ha definido en la reivindicación 24 ó 28.
- 25 37. Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además aditivos seleccionados entre el grupo que consiste en agentes protectores solares, agentes bronceadores sin sol, agentes para dar luminosidad a la piel, agentes anti-acné, agentes anti-arrugas de la piel, vitaminas, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, agentes anestésicos, agentes anti-pruríticos, agentes anti-microbianos, y mezclas de los mismos, en la que dichos aditivos están disueltos en el vehículo cosmético.
- 30 38. Una composición protectora solar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene además aditivos seleccionados entre el grupo que consiste en agentes bronceadores sin sol, agentes para dar luminosidad a la piel, agentes anti-acné, agentes anti-arrugas de la piel, vitaminas, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, agentes anestésicos, agentes anti-pruríticos, agentes anti-microbianos, y mezclas de los mismos, en la que al menos uno de dichos aditivos está igualmente en la forma de microcápsulas obtenidas de sol-gel que encapsulan dicho aditivo.
- 35 39. Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además ingredientes activos bloqueadores del sol físicos seleccionados entre el grupo que consiste en dióxido de titanio, óxido de cinc, óxido de hierro, y mezclas de los mismos.
- 40 40. Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 39, en la que los ingredientes bloqueadores del sol físicos son de cualquier grado disponible comercialmente, incluyendo partículas tratadas superficialmente.
41. Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 40, en la que las partículas tratadas superficialmente son partículas de dióxido de titanio que han sido tratadas superficialmente con sílice, alúmina, ácido esteárico o cualquier otro tratamiento superficial.
42. Una composición protectora solar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además α - o β -hidroxi ácidos.
- 45 43. Una composición protectora solar de acuerdo con la reivindicación 42, en la que los α - o β -hidroxi ácidos están seleccionados entre el grupo que consiste en ácido salicílico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido retinoico y mezclas de los mismos.

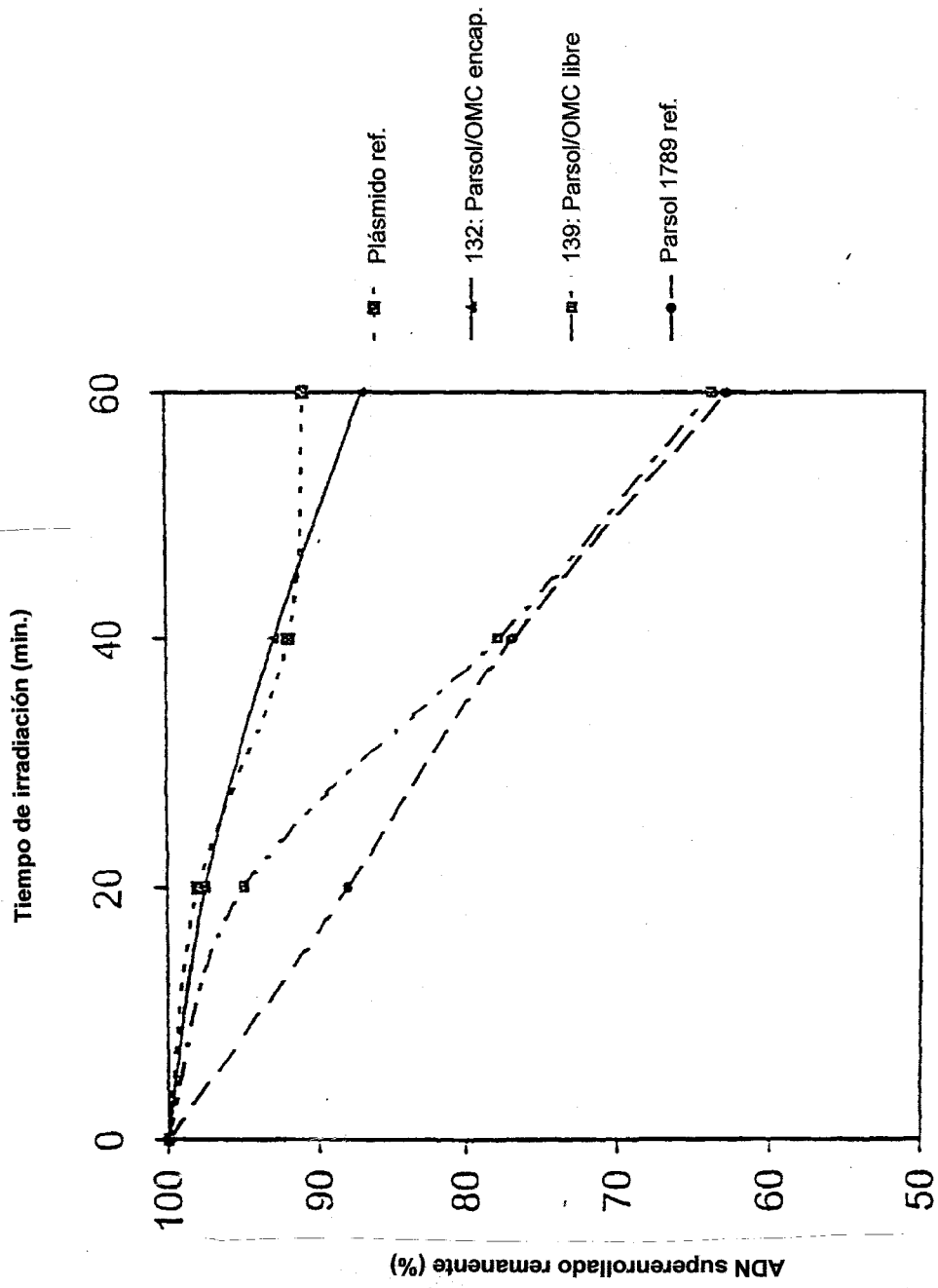


FIGURA 1