

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 195**

51 Int. Cl.:

A61K 8/81 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01)
A61K 31/79 (2006.01)
A61K 31/78 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2006 E 06026641 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 1815844**

54 Título: **Composiciones fotoprotectoras que reducen los riesgos de sensibilización cutánea**

30 Prioridad:

26.12.2005 FR 0513331
26.12.2005 FR 0513332

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.08.2015

73 Titular/es:

LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES
D'URIAGE (100.0%)
6, Boulevard du Parc
92200 Neuilly sur Seine, FR

72 Inventor/es:

LEFEUVRE, LUC y
LE BRETON, CATHERINE

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 543 195 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

Composiciones fotoprotectoras que reducen los riesgos de sensibilización cutánea

La presente invención se refiere al campo de las necesidades de la vida y en particular a la protección de la piel.

5 Tiene particularmente como objeto composiciones fotoprotectoras que reducen los riesgos de sensibilización cutánea, que contienen una asociación de copolímero de vinilpirrolidona (PVP) y copolímero de 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina (poliMPC) como agente reforzante de la barrera cutánea.

10 Tiene específicamente como objeto composiciones fotoprotectoras que reducen los riesgos de sensibilización cutánea que contienen una asociación de copolímero de vinilpirrolidona/triaconteno o de vinilpirrolidona/eicoseno y copolímero de 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina/metacrilato de alquilo o copolímero de 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina/cloruro de 2-hidroxi-3-metacrililoiloxipropiltrimetilamonio como agente protector reforzante o reconstituyente de la barrera cutánea, en asociación o en mezcla con uno o varios filtros antiUV y uno o varios excipientes o vehículos inertes no tóxicos dermatológicamente aceptables.

15 Las zonas de la piel expuestas naturalmente a la luz o que experimentan frecuentemente una sobreexposición a la luz necesitan el uso de productos fotoprotectores con el fin de evitar los efectos nocivos de la radiación solar, como por ejemplo:

- eritemas solares;
- fotoenvejecimiento inducido;
- riesgo de aparición de cánceres cutáneos (melanomas, epitelomas);
- lucitis estival benigna ("alergia al sol").

20 Sin embargo, aunque existen actualmente productos que aportan una fotoprotección eficaz, la mayoría de ellos tienen formulaciones basadas en filtros solares orgánicos. Estos últimos poseen una cierta capacidad sensibilizadora, pudiendo inducir la aparición de alergias cutáneas después del uso repetido.

25 Se ha mostrado que la sensibilización requiere previamente el paso del compuesto orgánico a través de la barrera cutánea, para entrar en contacto con las células vivas de la epidermis, especialmente con las células de Langerhans llamadas "células centinela".

Con el fin de evitar dicha sensibilización ante los productos orgánicos usados en cosmética, ha parecido por tanto particularmente interesante impedir lo más posible, de preferencia totalmente, su penetración a través de la barrera cutánea.

30 Por otro lado, la penetración cutánea de ciertos productos cosméticos puede conllevar problemas de toxicidad a largo plazo, por un fenómeno de acumulación (Hayden *et al.*, *Skin Pharmacol. Physiol.* 2005, 18(4), 170-174; Kunz *et al.*, *Toxicol. Sci.* 2006, 90(2), 349-361). Es por tanto igualmente interesante por esta razón limitar la penetración de productos orgánicos a través de la barrera cutánea.

35 El problema técnico para resolver era la puesta a punto de composiciones fotoprotectoras que refuercen o reconstituyan la barrera cutánea, permitiendo así limitar, o hasta incluso impedir completamente, la penetración de compuestos orgánicos alergizantes tales como los filtros solares. Se evitan entonces los fenómenos o procesos de sensibilización cutánea ligados a estos compuestos.

40 Este problema se ha resuelto de manera inesperada mediante el uso de un copolímero de vinilpirrolidona/triaconteno o vinilpirrolidona/eicoseno, asociado a un copolímero de 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina/metacrilato de alquilo (poliMPC) o un copolímero de 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina/cloruro de 2-hidroxi-3-metacrililoiloxipropiltrimetilamonio en forma de composiciones fotoprotectoras, en mezcla o en combinación con uno o varios filtros antiUV y uno o varios excipientes o vehículos sólidos, pastosos o líquidos inertes, no tóxicos y dermatológicamente aceptables.

Los polímeros de vinilpirrolidona tienen la propiedad de reducir en gran medida las sensibilizaciones inducidas por sustancias irritantes, especialmente por fenoles, moléculas químicamente cercanas a numerosos filtros orgánicos antisolares.

45 Un estudio reciente, efectuado con MPC sola, mostró que permitía limitar la penetración de un filtro solar orgánico tal como p-metoxicinamato de 2-etilhexilo (OMC).

50 La asociación de PVP-poliMPC se ha descrito y reivindicado ya, especialmente en la solicitud de patente francesa 2.846.555, publicada el 7 de mayo de 2004 a nombre de la solicitante, como barrera epidérmica, para limitar o suprimir los efectos irritantes para la piel de diferentes sustancias. No obstante, este documento no describe la incorporación de esta asociación a una composición fotoprotectora.

Además, la presente invención postula el uso de copolímeros de PVP más que de homopolímeros. Los resultados obtenidos como protector de la piel indican que la asociación de copolímeros de PVP/triaconteno o PVP/eicoseno y de un copolímero de poliMPC/metacrilato de alquilo conduce a un efecto complementario entre estos dos productos.

5 Las composiciones según la invención desempeñan un papel importante como reestructurante para mantener la integridad de la piel y como protector contra alergias e irritaciones cutáneas.

Además, esta asociación posee propiedades dermatológicas y/o cosméticas favorables:

- factor de retención del agua,
- limitación de la "transpiración" cutánea del agua,
- protección de la piel ante factores irritantes (productos detergentes, sustancias ácidas, etc.),
- 10 - integración en la barrera cutánea hasta 10 µm de profundidad, para reparar los daños.

En lo precedente, el término alquilo indica un radical hidrocarburo que tiene de 1 a 22 átomos de carbono. Estos alquilos pueden ser, por ejemplo, metilo, etilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, neopentilo, hexilo, dodecilo, hexadecilo y octadecilo.

15 Entre los copolímeros de 2-metacrililoioxietilfosforilcolina/metacrilato de alquilo, se podrá citar en particular el copolímero de 2-metacrililoioxietilfosforilcolina y metacrilato de *n*-butilo, igualmente conocido con la denominación INCI policuaturnio 51; o también el copolímero de 2-metacrililoioxietilfosforilcolina y metacrilato de estearilo, igualmente conocido con la denominación INCI policuaturnio 61.

En los casos de composiciones que contienen el copolímero de vinilpirrolidona/triaconteno ([136445-69-7]), se usará preferiblemente el producto de calidad cosmética comercializado con la marca ANTARON® WP-660.

20 En el caso de composiciones que contiene el copolímero de vinilpirrolidona/eicoseno ([28211-18-9]), se usará preferiblemente el producto de calidad cosmética comercializado con la marca ANTARON® V 220F.

En las composiciones según la invención, el contenido de agente antisensibilización varía de 0,005 a 10 % en masa con relación a la masa total de las composiciones, a saber, de 0,1 a 10 % de copolímero de PVP/triaconteno o PVP/eicoseno y de 0,005 a 10 % de copolímero de 2-metacrililoioxietilfosforilcolina.

25 Esta asociación de polímeros permite asegurar una barrera protectora eficaz para la piel frente a productos potencialmente alergizantes. No obstante, para composiciones dirigidas a personas particularmente sensibles o que requieran la obtención de una textura particular, se podrá elegir añadir uno o varios polímeros complementarios.

Entre los polímeros que pueden añadirse a las composiciones según la invención, se puede citar por ejemplo el poliperfluorometilisopropiléter (denominación INCI). Se comercializa especialmente con la marca Fomblin® HC.

30 Se puede citar igualmente el polímero reticulado de ácido adípico/dietilenglicol/glicerol (denominación INCI: polímero entrecruzado de ácido adípico/dietilenglicol/glicerina). Se comercializa especialmente con la marca Lexorez® 100.

Se puede citar también la polisilicona 8 (denominación INCI). Se comercializa especialmente con la marca Silicones Plus Polymer VS80 Dry.

35 Estos ejemplos ilustran los polímeros que pueden introducirse de modo complementario en las composiciones según la invención. No son limitantes en modo alguno.

Se podrán introducir uno o varios polímeros complementarios en cantidades variables, por ejemplo de 0,005 a 10 % en masa con relación a la masa total de las composiciones.

40 Según la invención, la asociación de copolímeros de PVP/triaconteno o PVP/eicoseno y poliMPC/metacrilato de alquilo o poliMPC/cloruro de 2-hidroxi-3-metacrililoioxipropiltrimetilamonio se incorpora a composiciones fotoprotectoras, especialmente destinadas a la protección solar. Estas últimas contienen uno o varios filtros antiUV, especialmente filtros solares orgánicos.

45 Entre los filtros solares usados corrientemente en cosmetología o dermatología, se citarán más particularmente los ésteres de ácido cinámico, como por ejemplo *p*-metoxicinamato de isoamilo o también *p*-metoxicinamato de 2-etilhexilo (INCI: metoxicinamato de etilhexilo), especialmente comercializado con el nombre Eusolex® 2292; derivados de dibenzoilmetano como butilmetoxidibenzoilmetano (Eusolex® 9020); derivados de 1,3,5-triazin-2,4,6-triamina como por ejemplo etilhexiltriazona (UVINUL®T 150); benzoato de dietilaminohidroxibenzoilhexilo (UVINUL® A+); bisetilhexiloxifenolmetoxifenoltriazina (Tinosorb® S); octocrileno (Eusolex® 1020); benzalmalonato de dimeticodietilo (Parsol® SLX); dietilhexilbutamidotriazona (Uvasorb® REB); derivados de fenilbencimidazol como por ejemplo ácido fenilbencimidazolsulfónico (Eusolex® 232); derivados de benzofenona como benzofenona 3 (Tinosorb® B3), benzofenona 4 (UVINUL® MS 40) o benzofenona 5 y derivados de ácido *p*-aminobenzoico como el derivado etoxilado PEG25-PABA (UVINUL® P25) y metilbenzotriazoliltetrametilbutilfenol (Tinosorb® M).

Los compuestos anteriores se citan por su denominación INCI.

Las composiciones según la invención son particularmente interesantes para limitar la penetración de filtros solares cuyo tamaño y estructura les permitirían atravesar fácilmente la epidermis. Se podrán citar, por ejemplo, octocrileno, etilhexiltriazona, metoxicinamato de etilhexilo y butilmetoxidibenzoilmetano.

5 Según una forma preferida de la invención, las composiciones para protección solar contienen al menos los filtros antiUV siguientes: octocrileno, etilhexiltriazona, metilbisbenzotriazoliltetrametilbutilfenol y butilmetoxidibenzoilmetano. Esta asociación permite obtener una cobertura óptima del espectro UV.

10 Según otra forma preferida de la invención, las composiciones para protección solar contienen al menos los filtros antiUV siguientes: metoxicinamato de etilhexilo, etilhexiltriazona, benzoato de dietilaminohidroxibenzoilhexilo, bisetilhexiloxifenolmetoxifenoltriazina y metilbis-benzotriazoliltetrametilbutilfenol. Esta asociación permite igualmente obtener una cobertura óptima del espectro UV.

Es conocido que la presencia simultánea de varios filtros solares en las composiciones fotoprotectoras puede conducir a una reacción química de degradación de estos filtros. La patente europea EP 0.815.835 y la solicitud francesa FR 0513332 ponen especialmente en evidencia la degradación fotoinducida de butilmetoxidibenzoilmetano en presencia de metoxicinamato de etilhexilo.

15 En consecuencia, según otra forma preferida de la invención, las composiciones para protección solar contienen al menos un filtro antiUV en forma microencapsulada, eligiéndose este filtro antiUV entre butilmetoxidibenzoilmetano y metoxicinamato de etilhexilo.

20 De manera más preferida, estas microcápsulas están formadas por óxidos inorgánicos, como por ejemplo un gel de sílice. Se puede usar especialmente metoxicinamato de etilhexilo microencapsulado comercializado con la denominación Eusolex® UV-Pearls™ OMC.

Esta microencapsulación asegura la estabilidad de los filtros antiUV encapsulados, impidiendo las reacciones químicas con los filtros que se encuentra en forma libre. Tiene igualmente la ventaja de reducir la penetración cutánea de estos filtros encapsulados.

25 Según otra forma preferida de la invención, las composiciones para protección solar contienen al menos los filtros antiUV siguientes: octocrileno, etilhexiltriazona, metoxicinamato de etilhexilo y butilmetoxidibenzoilmetano, encontrándose butilmetoxidibenzoilmetano y/o metoxicinamato de etilhexilo en forma microencapsulada. Esta asociación permite obtener igualmente una cobertura óptima del espectro UV.

30 Las composiciones según la invención contienen uno o varios filtros solares, cada uno en una cantidad que va preferiblemente de 0,1 a 10 % en masa y, de manera más preferida, de 1 a 5 % en masa, con respecto a la masa total de la composición.

Las composiciones dermatológicas y/o cosmetológicas según la invención pueden comprender además agentes emolientes, calmantes, agentes conservantes y/o perfumes.

35 Las composiciones dermatológicas y/o cosmetológicas según la invención se presentan en una forma apropiada para aplicación tópica, como por ejemplo geles, lociones, emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite, dispersiones, leches, cremas, pomadas, espumas, barras (sticks), pulverizadores y/o aerosoles.

Estas preparaciones pueden estar perfumadas. Se vigilará, a tal efecto, que el perfume usado no sea susceptible de conllevar fenómenos de sensibilización.

Las composiciones según la invención están destinadas a aplicarse sobre la piel, de preferencia a razón de 1 a 6 aplicaciones al día. Se aplicarán preferiblemente sobre la cara y las partes del cuerpo expuestas a la luz del sol.

40 La invención tiene igualmente como objeto las composiciones fotoprotectoras descritas anteriormente para su uso para proporcionar una protección solar eficaz sin inducir sensibilización cutánea ante filtros antiUV.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

EJEMPLO I

Crema de barrera fotoprotectora de aceite en agua

| Ingredientes (Nomenclatura INCI) | % másico |
|---|----------|
| Fosfato de alquilo C20-22/alcoholes C20-22 | 0,5-6 |
| Benzoato de dietilaminohidroxibenzoilhexilo | 5 |
| Carbonato de dicaprililo | 5-20 |

ES 2 543 195 T3

| | |
|--|------------|
| Bisetilhexiloxifenolmetoxifenoltriazina | 3 |
| Etilhexiltriazona | 5 |
| Metoxicinamato de etilhexilo | 7,5 |
| Tricontanilo/PVP | 2 |
| Agua termal de Uriage | 10 |
| EDTA tetrasódico | 0,2 |
| Goma de xantana | 0,01-0,4 |
| Ácido benzoico | 0,2 |
| Glicerina | 2 |
| Policuaternio 51 | 0,005-5 |
| Hidróxido de sodio | 0,017 |
| Metilenbisbenzotriazoliltetrametilbutilfenol/agua/glucósido de decilo/propilenglicol/goma de xantana | 12 |
| Ácido cítrico (monohidratado) | 0,024 |
| Butilenglicol | 1 |
| Clorfenesina | 0,3 |
| o-Cimen-5-ol | 0,1 |
| Ciclometicona | 5 |
| Perfume | 0,35 |
| Agua purificada | c.s.p. 100 |

EJEMPLO II

Crema de barrera fotoprotectora de agua en aceite

| Ingredientes (Nomenclatura INCI) | % máximo |
|---|-----------------|
| Dipolihidroxiestearato de PEG-30 | 1-5 |
| Diisoestearato de poliglicerilo 3 | 0,5-3 |
| Carbonato de dicaprililo | 5-20 |
| Cera de abeja | 0,2 |
| Policuaternio 61 | 0,01-0,5 |
| Benzoato de dietilaminohidroxibenzoilhexilo | 5 |
| Bisetilhexiloxifenolmetoxifenoltriazina | 3 |
| Etilhexiltriazona | 5 |
| Metoxicinamato de etilhexilo | 7,5 |
| Tricontanilo/PVP | 2 |
| Acrilatos/polímero entrecruzado de acrilatos de alquilo C10-C30 | 0,01-1 |

ES 2 543 195 T3

| | |
|--|------------|
| Agua termal de Uriage | 10 |
| EDTA tetrasódico | 0,2 |
| Ácido benzoico | 0,2 |
| Cloruro de sodio | 1 |
| Metileno-bisbenzotriazoliltetrametilbutilfenol/agua/glucósido de decilo/propilenglicol/goma de xantana | 12 |
| Ácido cítrico (monohidratado) | 0,024 |
| Butilenglicol | 1 |
| Clorfenesina | 0,3 |
| o-Cimen-5-ol | 0,1 |
| Agua purificada | c.s.p. 100 |

EJEMPLO III

Crema de barrera fotoprotectora de aceite en agua

| Ingredientes (Nomenclatura INCI) | % másico |
|--|-----------------|
| Fosfato de alquilo C20-22/alcoholes C20-22 | 0,5-6 |
| Butilmetoxidibenzoilmetano | 5 |
| Carbonato de dicaprililo | 5-20 |
| Octocrileno | 5 |
| Etilhexiltriazona | 5 |
| Tricontanilo/PVP | 2 |
| Agua termal de Uriage | 10 |
| EDTA tetrasódico | 0,2 |
| Goma de xantana | 0,01-0,4 |
| Ácido benzoico | 0,2 |
| Glicerina | 2 |
| Policuaternio 51 | 0,005-5 |
| Hidróxido de sodio | 0,02 |
| Metileno-bisbenzotriazoliltetrametilbutilfenol/agua/glucósido de decilo/propilenglicol/goma de xantana | 12 |
| Ácido cítrico (monohidratado) | 0,024 |
| Butilenglicol | 1 |
| Clorfenesina | 0,3 |
| o-Cimen-5-ol | 0,1 |
| Ciclometicona | 4 |

ES 2 543 195 T3

| | |
|-----------------|------------|
| Perfume | 0,35 |
| Agua purificada | c.s.p. 100 |

EJEMPLO IV

Crema de barrera fotoprotectora de aceite en agua

Esta crema corresponde a la denominación BARIESUN H/E del ejemplo VI

| Ingredientes (Nomenclatura INCI) | % másico |
|---|-----------------|
| Fosfato de alquilo C20-22/alcoholes C20-22 | 1,5 |
| Carbonato de dicaprililo | 18 |
| Tricontanilo/PVP | 2 |
| Polideceno | 1 |
| Butilmetoxidibenzoilmetano | 5 |
| Octocrileno | 5 |
| Etilhexiltriazona | 5 |
| Agua termal de Uriage | 10 |
| Tetraisopalmitato de ascorbilo | 0,01 |
| Poliperfluoroetoximetoxidifluorometildestearamida | 2 |
| Goma de xantana | 0,08 |
| EDTA tetrasódico | 0,2 |
| Glicerina | 2 |
| Glucosa | 0,45 |
| Trehalosa | 0,05 |
| Ácido benzoico | 0,2 |
| Policuaternio 51 | 4 |
| Hidróxido de sodio | 0,02 |
| Metilbenzotriazoliltetrametilbutilfenol/agua/glucósido de decilo/propilenglicol/goma de xantana | 12 |
| Ácido cítrico (monohidratado) | 0,024 |
| Butilenglicol | 1 |
| Clorfenesina | 0,3 |
| o-Cimen-5-ol | 0,1 |
| Perfume | 0,35 |
| Agua purificada | c.s.p. 100 |

5

EJEMPLO V

Crema de barrera protectora de agua en aceite

7

Esta crema corresponde a la denominación BARIESUN E/H del ejemplo VI

| Ingredientes (Nomenclatura INCI) | % másico |
|--|-----------------|
| Dipolihidroxiestearato de PEG-30 | 4 |
| Diisoestearato de poliglicerilo 3 | 2 |
| Carbonato de dicaprililo | 19 |
| Cera de abeja | 0,3 |
| Tricontanilo/PVP | 2 |
| Butilmetoxidibenzoilmetano | 5 |
| Octocrileno | 5 |
| Etilhexiltriazona | 5 |
| Benzoato de dietilaminohidroxibenzoilhexilo | 5 |
| Acetato de tocoferilo | 0,1 |
| Goma de xantana | 0,2 |
| Agua termal de Uriage | 10 |
| EDTA tetrasódico | 0,2 |
| Ácido benzoico | 0,2 |
| Cloruro de sodio | 1 |
| Metilbisbenzotriazoliltetrametilbutilfenol/agua/glucósido de decilo/propilenglicol/goma de xantana | 12 |
| Ácido cítrico (monohidratado) | 0,024 |
| Poliperfluorometilisopropiléter | 1 |
| Policuaternio 51 | 4 |
| Clorfenesina | 0,3 |
| o-Cimen-5-ol | 0,1 |
| Agua purificada | c.s.p. 100 |

EJEMPLO VI

5 Estudio de la difusión *in vitro* a través de la piel humana de varios filtros solares en diferentes formulaciones cosméticas

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Este estudio tiene como objetivo estudiar la difusión de uno o varios filtros solares, incorporados a tres formulaciones diferentes a la misma concentración final, a través de la piel humana.

MODO DE OPERACIÓN

10 ***Resumen del estudio***

El experimento se realizó sobre piel humana procedente de una plastia abdominal de una mujer de raza blanca de 52 años de edad. Esta plastia se congeló anteriormente a -20 °C.

Se dispusieron los explantes de piel sobre una celda de Franz de difusión pasiva y se aplicaron las formulaciones de forma no oclusiva.

5 Para cada celda, se depositaron 250 µl de crema sobre la piel, o sea 142 mg/cm². El fluido receptor era PBS (solución salina tamponada con fosfato) con adición de 1 % de BSA (seroalbúmina bovina) mantenido a 32 °C por un circuito termostatzado. Se ensayaron 3 formulaciones y 3 celdas sirvieron de control. Hay 2 series de aplicación que se identificaron M1 y M2. El tiempo de contacto total fue de 24 h. Para cada celda, se tomó una muestra (1,5 ml) de fluido receptor a tiempo 0 h, 8 h y 24 h. Para cada celda, se separó previamente el resto del producto aplicado y se aclaró la superficie de la piel. Para cada celda, se realizaron 6 denudaciones. Para cada celda, se separaron previamente el resto de estrato córneo, epidermis y dermis.

Después de la extracción, se valoraron los filtros solares en cada toma de muestra mediante procedimientos de HPLC.

10 *Modo de operación*

1. Preparación de productos

3 productos que contienen las mismas concentraciones de 3 filtros solares.

Filtros solares:

Octocrileno (OCR) al 5 %= Eusolex® OCR

15 Butilmetoxidibenzoilmetano (BMDBM) al 5 %= Eusolex® 9020

Etilhexiltriazona (OCT) al 5 %= Uvinul® T 150

Producto P1: BASE H/E

| Ingredientes (Nomenclatura INCI) | % másico |
|---|-----------------|
| Estearato de glicerol y estearato de PEG 100 | 2 |
| Carbonato de dicaprililo | 18 |
| Butilmetoxidibenzoilmetano | 5 |
| Octocrileno | 5 |
| Etilhexiltriazona | 5 |
| Agua termal de Uriage | 10 |
| Goma de xantana | 0,6 |
| EDTA tetrasódico | 0,2 |
| Glicerina | 2 |
| Ácido benzoico | 0,2 |
| Cetilfosfato de potasio | 1 |
| Metilbenzotriazoliltetrametilbutilfenol/agua/glucósido de decilo/propilenglicol/goma de xantana | 12 |
| Ácido cítrico (monohidratado) | 0,024 |
| Butilenglicol | 1 |
| Clorfenesina | 0,3 |
| o-Cimen-5-ol | 0,1 |
| Agua purificada | c.s.p. 100 |

Producto P2: BARIESUN H/E (Ejemplo IV)

20 **Producto P3:** BARIESUN E/H (Ejemplo V)

Disolvente: isopropanol, metanol

Solución para ensayar: los 3 productos P1, P2 y P3

Conservación: temperatura ambiente

2. Preparación de la plastia

- 5 Conservada a -20 °C, descongelación de 6 discos a 4 °C durante una noche en una cámara húmeda (con PBS estéril).

3. Preparación de los aparatos

Verificación de las conexiones de las tuberías.

Encendido del baño de agua a 32,5 °C.

- 10 Fluido receptor: PBS + 1 % de seroalbúmina

Deposición de una alícuota de 10 ml de fluido receptor en un tubo de vidrio de 15 ml. Conservación del tubo a -20 °C hasta la valoración.

4. Aplicación de los productos

- 15 A continuación de la colocación de la piel sobre las celdas, se dejó estabilizar la piel durante 2 horas, durante las cuales se reemplaza regularmente el fluido receptor.

Deposición del producto sobre la piel: Para tomar muestras y aplicar los productos de la manera más reproducible, se usó una multipipeta Eppendorf (pipeta de desplazamiento positivo de tipo jeringa).

Cantidad depositada: Para cada celda, se depositaron 250 µl de crema, o sea 142 mg/cm².

- 20 El primer día (Manip M1), aplicación del producto P1 sobre 3 celdas de Franz y del producto P2 sobre otras 3. El 2º día (Manip M2), aplicación del producto P3 sobre 3 celdas y las otras 3 celdas no reciben producto.

5. Inicio de la manipulación

Inicio del programa nº 3, al final de la aplicación de los productos. Toma de muestra, en cada tiempo dado y para cada celda de Franz, del líquido receptor en matraces de vidrio de análisis de 2 ml.

Se conservaron los matraces a -20 °C hasta la valoración de los filtros solares.

- 25 **6. Separación previa del resto del producto sobre la piel**

- 30 Después de las 24 horas de exposición, se separó previamente el exceso de producto situado en la superficie de la piel con la ayuda de una espátula, y después se depositó en un matraz de vidrio de 20 ml. Se lava la piel (y la espátula) dos veces con 500 µl de isopropanol, que se vuelven a aspirar a continuación y se depositan en el matraz. Limpieza de la superficie cutánea con una varilla de algodón, colocada a continuación en el matraz. Evaporación del isopropanol contenido en el matraz. Conservación de los matraces a -20 °C hasta la extracción de los filtros solares.

7. Separación previa de la piel y realización de las denudaciones

Esta etapa viene tras la eliminación y aclarado de la superficie de la piel. Se retiran los discos de piel de las celdas de Franz y se separa previamente la zona de aplicación del producto con escalpelo.

- 35 Realización de las denudaciones: Se realizan las denudaciones con la ayuda de las tiras de toma de muestra DIAGNOSKIN®, sobre las que pueden realizarse 3 tomas de muestra. Se realizan 2 series de 3 denudaciones, o sea dos tiras de toma de muestra DIAGNOSKIN®. Se coloca el disco de piel sobre la placa de corcho y se aplica la tira durante 5 segundos. Deposición de cada tira (denudación hacia abajo y a la luz del tubo) en un tubo de 15 ml de vidrio.

- 40 Se realizaron dos denudaciones ficticias sin contacto con la piel. Se conservan los tubos a 4 °C hasta la extracción de los filtros solares.

Deposición del disco de piel después de las denudaciones en un microtubo. Se conservan los tubos a -20 °C hasta la extracción de los filtros.

8. Extracción de los filtros en las diferentes muestras

Extracción de los filtros de la piel

Recogida de los microtubos que contienen la piel (epidermis/dermis). Recorte de la piel con escalpelo en trozos pequeños en placas de Petri. Deposición de los trozos en tubos de vidrio de 15 ml.

Aclaramientos de la placa con 2 x 2 ml de isopropanol (disolvente de extracción) que se vierten a continuación en el tubo.

- 5 Después de sonicación, agitación y prensado, se filtra el isopropanol. En un frasco de vidrio de valoración, se depositan 800 µl procedentes del filtrado de la piel. Se conservan los frascos a -20 °C a la espera de la valoración.

Extracción de los filtros de las denudaciones

- 10 Recogida de los tubos que contienen las denudaciones. Deposición de 5 ml de metanol. Espera de 1 h a temperatura ambiente. Después de sonicación y agitación, se filtra el contenido del tubo (0,45 µm) y se aclara el tubo con 2 x 1 ml de metanol, que se filtran igualmente. Se aclara la jeringa con 2 x 1 ml de metanol, que se recuperan y filtran. Evaporación del metanol y adición de 1 ml de isopropanol. Después de la agitación, deposición del volumen para valorar en frascos de vidrio.

Extracción de filtros en el producto restante sobre la superficie de la piel

- 15 Deposición de 15 ml de isopropanol. Después de sonicación y filtración por papel de filtro, se diluye el filtrado a 1/10 (1 ml de filtrado en 9 ml de isopropanol).

Se conserva 1 ml de esta dilución a 4 °C a la espera de la valoración.

9. Valoraciones

Se realizó la valoración de los filtros solares en las diferentes tomas de muestra siguiendo los protocolos definidos en el estudio preliminar y descritos a continuación.

20 **Materiales y procedimiento**

Materiales

I Aparato de HPLC Varian con detector de UV

I Columna Xterra de longitud 250 mm, diámetro interno 4,6 mm, granulometría 5 µm

Procedimiento

- 25 I Fase móvil:

- metanol que contiene 0,1 % de H₃PO₄: 95 volúmenes
- agua: 5 volúmenes

I Caudal: 1,0 ml/min

I Volumen de inyección 10 µl

- 30 I Detección: a 313 nm

I Tiempo de análisis 35 minutos

| | OCR | BMDBM | OCT |
|------------------------|------------|------------|------------|
| Límite de detección LD | 0,17 µg/ml | 0,16 µg/ml | 0,58 µg/ml |

RESULTADOS

Se valoraron los 3 filtros en los compartimentos siguientes:

- 35 S1 estrato córneo: denudación 1 a 3.

S2 estrato córneo: denudación 4 a 6.

ED resto de estrato córneo, epidermis y dermis.

FR medio receptor en los diferentes tiempos de toma de muestra (0 h, 8 h y 24 h).

R el producto restante sobre la piel después de exposición de 24 horas

Los compartimentos se representan gráficamente en la figura 1.

1. Distribución de los filtros solares en los compartimentos investigados, expresada en % del producto valorado (producto restante + estrato córneo + epidermis + dermis + fluido receptor)

5

Tabla 1: Resultados para OCR

| | Base H/E | | Bariesun H/E | | Bariesun E/H | |
|-------------------|----------|------|--------------|------|--------------|------|
| | Med | De | Med | De | Med | De |
| Denudación 1 a 3 | 0,04 | 0,00 | 0,05 | 0,02 | 0,06 | 0,01 |
| Denudación 4 a 6 | 0,22 | 0,02 | 0,18 | 0,06 | 0,40 | 0,00 |
| Epidermis+dermis | 0,49 | 0,13 | 0,42 | 0,11 | 0,47 | 0,27 |
| Fluido receptor | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Producto restante | 99,3 | 0,4 | 99,3 | 1,3 | 99,1 | 1,5 |

Tabla 2: Resultados para BMDBM

| | Base H/E | | Bariesun H/E | | Bariesun E/H | |
|-------------------|----------|------|--------------|------|--------------|------|
| | Med | De | Med | De | Med | De |
| Denudación 1 a 3 | 0,05 | 0,00 | 0,06 | 0,02 | 0,06 | 0,01 |
| Denudación 4 a 6 | 0,24 | 0,01 | 0,19 | 0,06 | 0,34 | 0,05 |
| Epidermis+dermis | 0,61 | 0,29 | 0,48 | 0,13 | 0,65 | 0,27 |
| Fluido receptor | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Producto restante | 99,1 | 0,6 | 99,3 | 0,9 | 98,9 | 1,6 |

Tabla 3: Resultados para OCT

| | Base H/E | | Bariesun H/E | | Bariesun E/H | |
|-------------------|----------|------|--------------|------|--------------|------|
| | Med | De | Med | De | Med | De |
| Denudación 1 a 3 | 0,04 | 0,01 | 0,05 | 0,02 | 0,05 | 0,00 |
| Denudación 4 a 6 | 0,16 | 0,01 | 0,14 | 0,05 | 0,31 | 0,08 |
| Epidermis+dermis | 0,43 | 0,19 | 0,46 | 0,05 | 0,62 | 0,33 |
| Fluido receptor | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Producto restante | 99,4 | 0,7 | 99,4 | 0,4 | 99,0 | 1,0 |

10

Tabla 4: Reducción de la penetración de los filtros solares en el compartimento de epidermis + dermis para Bariesun H/E con relación a la base H/E (en % con relación a los valores de la base H/E)

| | OCR | BMDBM | OCT |
|-----------------------------|------|-------|-----|
| Reducción de la penetración | 14 % | 21 % | 7 % |

Se comprueba que la formulación de Bariesun H/E según la invención permite una disminución significativa de la penetración de los filtros solares en el compartimento de epidermis + dermis con relación a la base H/E que no contiene complejos poliméricos.

5 2. Distribución de los filtros en los compartimentos investigados, expresada en % del producto que ha penetrado

Tabla 4: Resultados para OCR

| | Base H/E | | Bariesun H/E | | Bariesun E/H | |
|------------------|----------|-------|--------------|-------|--------------|-------|
| | Med | De | Med | De | Med | De |
| Denudación 1 a 3 | 5,91 | 0,50 | 8,34 | 2,65 | 6,69 | 1,41 |
| Denudación 4 a 6 | 28,77 | 2,30 | 27,34 | 8,72 | 43,19 | 0,00 |
| Epidermis+dermis | 65,32 | 17,36 | 64,32 | 17,28 | 50,11 | 29,01 |
| Fluido receptor | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |

Tabla 5: Resultados para BMDBM

| | Base H/E | | Bariesun H/E | | Bariesun E/H | |
|------------------|----------|-------|--------------|-------|--------------|-------|
| | Med | De | Med | De | Med | De |
| Denudación 1 a 3 | 5,07 | 0,37 | 7,71 | 2,35 | 5,84 | 1,24 |
| Denudación 4 a 6 | 27,02 | 1,06 | 26,66 | 8,40 | 32,01 | 4,83 |
| Epidermis+dermis | 67,90 | 31,96 | 65,63 | 17,99 | 62,15 | 25,93 |
| Fluido receptor | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |

10

Tabla 6: Resultados para OCT

| | Base H/E | | Bariesun H/E | | Bariesun E/H | |
|------------------|----------|-------|--------------|------|--------------|-------|
| | Med | De | Med | De | Med | De |
| Denudación 1 a 3 | 6,48 | 0,82 | 7,65 | 2,37 | 5,21 | 0,25 |
| Denudación 4 a 6 | 24,88 | 1,80 | 21,58 | 7,79 | 31,17 | 8,20 |
| Epidermis+dermis | 68,64 | 30,04 | 70,77 | 8,38 | 63,62 | 34,09 |
| Fluido receptor | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |

Los resultados se representan gráficamente en la Figura 2.

15 Se comprueba que, de manera general, la distribución de los filtros solares es mayor en las capas córneas (denudación 1 a 3 y 4 a 6) para las composiciones Bariesun que para la base H/E. Las composiciones según la invención son por tanto favorables al mantenimiento de los filtros en las zonas cutáneas menos susceptibles de reaccionar con compuestos alergizantes.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composiciones fotoprotectoras caracterizadas porque contienen, como agente antisensibilización, un copolímero de vinilpirrolidona/triaconteno o vinilpirrolidona/eicoseno y un copolímero de 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina/metacrilato de alquilo o 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina/cloruro de 2-hidroxi-3-metacrililoiloxipropiltrimetilamonio, en asociación o en mezcla con uno o varios filtros antiUV orgánicos y uno o varios excipientes o vehículos inertes no tóxicos y dermatológicamente aceptables.
2. Composiciones fotoprotectoras según la reivindicación 1, en las que el copolímero de 2-metacrililoiloxietilfosforilcolina/metacrilato de alquilo es el compuesto correspondiente a la denominación INCI policuaturnio 61.
- 10 3. Composiciones fotoprotectoras según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que contienen de 0,1 a 10 % de copolímero de vinilpirrolidona/triaconteno o copolímero de vinilpirrolidona/eicoseno.
4. Composiciones fotoprotectoras según una de las reivindicaciones 1 a 3, en las que la cantidad de copolímero de metacrililoiloxietilfosforilcolina se extiende de 0,005 % a 10 %.
- 15 5. Composiciones fotoprotectoras según una de las reivindicaciones 1 a 4, que contienen además uno o varios polímeros complementarios.
6. Composiciones fotoprotectoras según la reivindicación 5, en las que el o los polímeros complementarios se eligen entre poliperfluorometilisopropiléter, el polímero entrecruzado de ácido adípico/dietilenglicol/glicerina y polisilicona 8.
- 20 7. Composiciones fotoprotectoras según una de las reivindicaciones 1 a 6, que contienen uno o varios filtros antiUV elegidos del grupo formado por:
- ésteres de ácido cinámico;
 - derivados de dibenzoilmetano;
 - derivados de 1,3,5-triazin-2,4,6-triamina;
 - benzoato de dietilaminohidroxibenzoilhexilo;

25 - bisetilhexiloxifenolmetoxifenoltriazina;

 - octocrileno;
 - benzalmalonato de dimeticodietilo;
 - dietilhexilbutamidotriazona;
 - derivados de benzofenona;

30 - derivados de fenilbencimidazol;

 - derivados de ácido p-aminobenzoico;
 - metilénbisbenzotriazoliltetrametilbutilfenol.
8. Composiciones fotoprotectoras según la reivindicación 7 que contienen al menos un filtro antiUV en forma microencapsulada, eligiéndose este filtro antiUV entre butilmetoxidibenzoilmetano y metoxicinamato de etilhexilo.
- 35 9. Composiciones fotoprotectoras según una de las reivindicaciones 1 a 8, en forma de gel, loción, emulsión de aceite en agua o de agua en aceite, dispersión, leche, crema, pomada, espuma, barra (stick), pulverizador, aerosoles o en cualquier otra forma apropiada para aplicación tópica.
10. Composición cosmética según una de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso para proporcionar una protección solar eficaz sin inducir sensibilización cutánea ante filtros antiUV.

40



