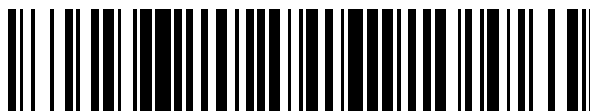


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 158**

51 Int. Cl.:

A61K 8/37 (2006.01)
A61K 8/27 (2006.01)
A61K 8/29 (2006.01)
A61K 8/35 (2006.01)
A61K 8/41 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
A61K 8/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2008** **E 08003247 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017** **EP 2092930**

54 Título: **Preparación fotoprotectora en forma de una emulsión O/W con un factor de fotoprotección ≥ 50**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2017

73 Titular/es:

STADA ARZNEIMITTEL AG (100.0%)
STADASTRASSE 2-18
61118 BAD VILBEL, DE

72 Inventor/es:

HANSEN, PETER, DR.;
HEPPNER, ANDREA;
RILLMANN, THOMAS, DR. y
SCHUMANN, CHRISTOF

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 621 158 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).

DESCRIPCIÓN

Preparación fotoprotectora en forma de una emulsión O/W con un factor de fotoprotección ≥ 50

La invención se refiere a preparaciones fotoprotectoras en forma de una emulsión O/W (aceite en agua, por sus siglas en inglés), que presentan un factor de fotoprotección ≥ 50 y contienen como sustancias filtrantes los filtros de UV pigmentarios dióxido de titanio, óxido de zinc y metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol (denominación INCI: Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol) y un filtro de UV-A adicional, como se definen en la reivindicación 1.

Es conocido desde hace tiempo el efecto perjudicial para la piel de la fracción ultravioleta de la radiación solar. Las lesiones de este tipo pueden consistir en una simple irritación cutánea, por ejemplo una quemadura solar leve, pero también se pueden manifestar en forma de lesiones celulares. Se sabe que principalmente la radiación UV-B (es decir, la radiación con una longitud de onda entre 290 nm y 320 nm) puede producir en la piel daños en el ADN que conducen a mutaciones celulares y, por tanto, a cáncer de piel.

También el envejecimiento prematuro de la piel, la formación de arrugas y la flacidez del tejido conjuntivo cutáneo se aceleran por causa de la radiación UV; es responsable de ello, sobre todo, la radiación UV-A de onda larga (es decir, la radiación con una longitud de onda entre 320 nm y 400 nm). También favorece la inducción de la formación de un eritema o amplifica esta reacción en algunas personas, y puede incluso ser el origen de reacciones tóxicas o alérgicas inducidas por la luz.

Para prevenir tales daños se han desarrollado en los últimos años agentes de protección solar cada vez más eficaces, en los cuales numerosas sustancias de filtro físico y químico deben proteger a la piel frente a la radiación UV-A y la radiación UV-B.

Los filtros fotoprotectores físicos, como por ejemplo los óxidos metálicos, actúan sobre la piel repartidos como pequeños espejos, que reflejan y dispersan la radiación UV.

Mediante los filtros fotoprotectores químicos se transforma en energía calorífica la radiación UV que incide sobre la piel. Los filtros fotoprotectores químicos pueden presentar tanto propiedades lipófilas como propiedades hidrófilas y, en función de esas propiedades, se distingue entre filtros liposolubles e hidrosolubles.

Las preparaciones fotoprotectoras se formulan frecuentemente como emulsiones, lociones o geles.

Era misión de la presente invención proporcionar fotocomposiciones mejoradas en comparación con el estado de la técnica.

En particular, era misión de la presente invención proporcionar composiciones fotoprotectoras que, formuladas como emulsión O/W, presenten un factor de fotoprotección ≥ 50 .

Gracias a extensas investigaciones, el solicitante ha encontrado, de forma inesperada y sorprendente, que una combinación de los filtros de UV pigmentarios dióxido de titanio, óxido de zinc y metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol (2,2'-metilen-bis(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol) permite conseguir composiciones de protección solar que, formuladas como emulsión O/W, presentan una protección anti-UV claramente mejorada, que se sitúa en un factor de fotoprotección ≥ 50 . Ha encontrado además, sorprendentemente, que se pueden conseguir formulaciones estables con estos valores de fotoprotección tan altos en emulsiones O/W, mediante la incorporación de los filtros de UV pigmentarios dióxido de titanio, óxido de zinc y metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol incluso cuando no se incorporan en tales composiciones emulsionantes de PEG.

Es objeto de la presente invención, por una parte, una preparación fotoprotectora que contiene los filtros de UV pigmentarios dióxido de titanio, óxido de zinc y metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol. En una forma de realización preferida, la preparación fotoprotectora según la invención no contiene emulsionantes de PEG.

Más preferiblemente, la preparación fotoprotectora según la invención contiene adicionalmente al menos un filtro de UV-A, preferiblemente dietilamino-hidroxibenzoil-benzoato de hexilo (denominación INCI: Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate, Uvinul A plus de la empresa BASF) y/o butil-metoxidibenzoilmetano (denominación INCI: Butyl methoxydibenzoylmethane, Parsol 1789 de DSM o Neo Heliopan 357 de Symrise). Sorprendentemente, se ha hallado que el uso de los filtros de UV-A butil-metoxidibenzoilmetano y/o dietilamino-hidroxibenzoil-benzoato de hexilo puros conduce a un incremento de la acción protectora anti-UV-B de las presentes preparaciones fotoprotectoras con los filtros de UV pigmentarios. Por tanto, las emulsiones O/W exentas de emulsionantes de PEG preferidas según la invención pueden contener, por una parte, una combinación de los filtros de UV pigmentarios dióxido de titanio, óxido de zinc y metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol con dietilamino-hidroxibenzoil-benzoato de hexilo y, por otra parte, una combinación de los filtros de UV pigmentarios dióxido de titanio, óxido de zinc y metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol con butil-metoxidibenzoilmetano.

En formas de realización más preferidas, las composiciones según la invención contienen, además, otros filtros de

UV-A o de UV-B solubles, en particular metoxicinamato de etilhexilo (denominación INCI: Ethylhexyl methoxycinnamate).

Las emulsiones O/W constituyen una base de formulación habitual para composiciones de protección solar. Se pueden aplicar adecuadamente a la piel y se absorben rápidamente. Es corresponsable de esto el emulsionante. Para preparar emulsiones O/W, en particular con valores elevados de factor de fotoprotección, se emplean frecuentemente en el estado de la técnica emulsionantes de PEG que, sin embargo, pueden causar reacciones cutáneas adversas. Hasta la fecha no había sido posible preparar emulsiones O/W estables con factores de fotoprotección ≥ 50 que no contuviesen emulsionantes de PEG.

El factor de fotoprotección es la medida mediante la cual se valora la eficacia de una formulación fotoprotectora, e indica durante cuánto más tiempo se puede permanecer expuesto al sol, con la formulación fotoprotectora aplicada sobre la piel, respecto a lo que sería posible con el tiempo individual de protección propia en cada caso, hasta que se produce una quemadura solar. Si se determina, antes y después de la aplicación de un preparado fotoprotector, la dosis eritematosa mínima (DEM), es decir, la cantidad de radiación UV-B que induce un eritema apenas perceptible, el factor de fotoprotección (FP) resulta de la fórmula siguiente:

$$FP = (DEM \text{ con agente de protección solar}) / (DEM \text{ sin agente de protección solar})$$

El factor de fotoprotección se determina según el "International Sun Protection Factor Method (2006)".

Los pigmentos de dióxido de titanio (TiO_2) según la invención se utilizan preferiblemente en forma micronizada, preferiblemente con tamaños medios de partícula $< 100 \mu m$, de manera especialmente preferible con tamaños medios de partícula entre 10 nm y 200 nm y de manera especialmente preferible con tamaños medios de partícula entre 10 nm y 100 nm . Resulta aquí especialmente ventajoso que los pigmentos de dióxido de titanio se presenten en forma hidrófoba, es decir, estén conformados superficialmente de manera que repelen el agua. Esto se puede conseguir, por ejemplo, revistiendo las partículas de pigmento con una capa superficial hidrófoba a base de silicona. Tales pigmentos están disponibles comercialmente, por ejemplo de la empresa Tayca con la denominación comercial MT 100 T, MT 100 Z, o de la empresa Degussa con la denominación T 805, así como de la empresa Nordmann, Rassmann con la denominación MT 100 Z.

Los pigmentos de dióxido de titanio según la invención se utilizan preferiblemente en cantidades de 3 a 12% en peso.

Los óxidos de zinc según la invención se utilizan asimismo preferiblemente en forma micronizada, preferiblemente con tamaños medios de partícula $< 100 \mu m$, de manera especialmente preferible con tamaños medios de partícula $< 300 \text{ nm}$, por ejemplo Z-Cote HP1 de BASF o Zinkoxid NDM de Symrise.

Los óxidos de zinc según la invención se utilizan preferiblemente en cantidades de 0,2 a 2% en peso.

Asimismo, el metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol (2,2'-metilen-bis(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol) se utiliza preferiblemente en forma micronizada, de manera especialmente preferible con un tamaño de partícula $< 100 \mu m$, en particular aproximadamente $0,2 \mu m$, y está disponible, por ejemplo, como dispersión al 50% de la empresa Ciba Spezialitätenchemie con la denominación comercial Tinosorb M.

El metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol se utiliza preferiblemente en cantidades de 5 a 8% en peso en las composiciones según la invención.

Preferiblemente, la proporción entre micropigmentos inorgánicos y orgánicos en las composiciones según la invención se sitúa en el intervalo de 0,2 a 5, en particular de 0,5 a 2.

La proporción entre el óxido de zinc pigmentario y el dióxido de titanio pigmentario en las composiciones según la invención se sitúa preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 1, en particular de 0,05 a 0,5.

La cantidad de filtros de UV-A, en particular dietilamino-hidroxibenzoil-benzoato de hexilo y/o butil-metoxidibenzoilmetano, asciende en las preparaciones según la invención preferiblemente a 0,5 a 8% en peso.

Las composiciones fotoprotectoras según la invención puede contener además uno y/o varios filtros de UV orgánicos adicionales, que son filtros UV-A y/o UV-B oleosolubles o hidrosolubles. Como filtros de UV orgánicos adecuados se mencionarán aquí, en particular, los siguientes:

derivados de ácido p-aminobenzoico, por ejemplo ácido 4-aminobenzoico, éster 2-etilhexílico de ácido 4-dimetilaminobenzoico (Eusolex 6007) o 4-aminobenzoato de etilo etoxilado (Uvinul P25),

derivados de ácido salicílico, por ejemplo salicilato de 3,3,5-trimetilciclohexilo (Neo Heliopan HMS), o éster 2-etilhexílico de ácido salicílico (Neo Heliopan OS),

derivados de benzofenona, por ejemplo 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (Neo Heliopan BB), ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenon-5-sulfónico y su sal sódica (Uvinul MS 40),

derivados de ácido sulfónico, por ejemplo ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico y sus sales potásica, sódica y de trietanolamina (Neo Heliopan Hydro) o ácido bencen-1,4-di(3-metiliden-10-canfosulfónico) (Mexoryl SX),

derivados de dibenzoilmetano,

difenilacrilatos, por ejemplo éster 2-etilhexílico de ácido 2-ciano-3,3-difenilacrílico (Neo Heliopan 303),

- 5 derivados de ácido metoxicinámico, por ejemplo éster 2-etilhexílico de ácido 4-metoxicinámico (Neo Heliopan AV) o éster isoamílico de ácido 4-metoxicinámico (Neo Heliopan E 1000),

derivados de alcanfor, por ejemplo metilsulfato de 3-(4'-trimetilamonio)benciliden-bornan-2-ona (Mexoryl SO), 3-(4'-sulfo)benciliden-bornan-2-ona y sus sales (Mexoryl SL) o 3-(4'-metilbenciliden)-DL-alcanfor (Eusolex 6300) o 3-bencilidenalcanfor (Mexoryl SDS20),

- 10 derivados de benzotriazol, por ejemplo 2-(2H-benzotriazol-2-il)-4-metil-6-(2-metil-3-(1,3,3,3-tetrametil-1-(trimetilsililoxi)disiloxanil)propil)fenol (Mexoryl XL),

derivados de bencimidazol, por ejemplo ácido 2,2'-bis(1,4-fenilen)-1H-bencimidazol-4,6-disulfónico, sal monosódica (Neo Heliopan AP),

- 15 derivados de benzoxazol, por ejemplo 2,4-bis[5-(1-dimetilpropil)benzoxazol-2-il-(4-fenil)imino]-6-(2-etilhexil)imino-1,3,5-triazina (Uvasorb K2A),

polímero de N-[2(y 4)-(2-oxoborn-3-ilidenmetil)bencil]acrilamida (Mexoryl SW),

copolímero de 3-(4-(2,2-bis(etoxicarbonilvinil)fenoxi)propenil)metoxisiloxano y dimetilsiloxano (Parsol SLX).

- 20 Si están contenidos, estos filtros de UV orgánicos lo están en cada caso, preferiblemente, en cantidades de 0,1 a 10% en peso, preferiblemente de 0,5 a 8% en peso, en particular de 0,1 a 7% en peso, en las composiciones según la invención.

Preferiblemente, las preparaciones fotoprotectoras según la invención están exentas de filtros de UV del tipo triazina, es decir, de derivados de triazina, por ejemplo 2,4,6-tris[p-(2-etilhexiloxycarbonil)anilino]-1,3,5-triazina (Uvinul T 150), 4,4'-[6-[4-((1,1-dimetiletil)aminocarbonil)fenilamino]-1,3,5-triazin-2,4-diil]diimino]bis(éster 2-etilhexílico de ácido benzoico) (Uvasorb HEB) o 2,4-bis[4-(2-etilhexiloxi)-2-hidroxifenil]-6-(4-metoxifenil)-1,3,5-triazina (Tinosorb S).

- 25 Las emulsiones O/W según la invención comprenden en principio una fase oleosa, agua, eventualmente alcohol y la combinación de sustancias activas según la invención. En este caso, la fase oleosa puede estar formada por grasas, aceites, ceras disueltas u otros ingredientes lipófilos, en particular también filtros de UV solubles en aceite. Como aceites están contenidos ventajosamente aceite de parafina, triglicéridos de cadena media, por ejemplo Myritol 318, octildodecanol, miristato de isopropilo, aceite de jojoba o aceite de coco. La fase acuosa de las emulsiones según la invención está formada habitualmente por agua, eventualmente mezclada con alcohol.

- 30 De manera especialmente preferible, las composiciones según la invención están exentas de sustancias aditivas que potencialmente influyen negativamente en la tolerancia cutánea, en particular no contienen emulsionantes de PEG, sustancias conservantes o sustancias de perfume. Preferiblemente, las preparaciones son resistentes al agua.

- 35 El siguiente ejemplo de realización debe ilustrar la presente invención, sin limitarla. Los ingredientes se designan conforme a la nomenclatura INCI.

Ejemplo 1: Emulsión O/W con un factor de fotoprotección ≥ 50

INCI	g/100 g
Cetyl alcohol	1,00
Cetearyl alcohol	1,00
Ethylhexyl methoxycinnamate	10,00
Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate	7,00
Octyldodecanol	8,00
Decyl glucoside	1,00
Zinc oxide	0,60
Titanium dioxide (and) aluminium hydroxide (and) stearic acid	8,00
Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol	7,50

Xanthan gum	0,30
Acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer	0,50
Disodium EDTA	0,10
Glycerin	5,00
Panthenol	1,00
Alcohol denat.	10,00
Sodium hydroxide	0,05
Aqua	38,95

La emulsión O/W según el ejemplo de realización se prepara como sigue:

5 En una Fase I se combinan Cetyl alcohol, Cetearyl alcohol, Ethylhexyl methoxycinnamate, Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate y Octyldodecanol, se funden a 80°C, con agitación a 25 revoluciones/minuto, y se mantiene la temperatura durante 15 minutos.

Después se añaden óxido de zinc y dióxido de titanio, y se dispersan con agitación.

En un recipiente separado se mezcla una Fase II, compuesta de Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol y Decyl glucoside.

10 En una cuba para fases acuosas se dispone como Fase III agua y se añaden Glycerin, dexpantenol y Disodium EDTA, y se disuelven con agitación a 25 revoluciones por minuto. Se esparce la Xanthan gum y se dispersa. A continuación se homogeneiza durante 10 minutos. Después se esparce el Acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer y se dispersa, y se homogeneiza durante otros 10 minutos.

En un recipiente separado se disuelven como Fase IV agua e hidróxido sódico.

En otro recipiente separado se prepara como Fase V alcohol desnaturalizado.

15 Se añade lentamente, con agitación, la Fase IV a la Fase III en la cuba de proceso, y se agita durante 10 minutos a 30 revoluciones/minuto.

Después se añade lentamente, con agitación, la Fase II a la cuba de proceso, y se homogeneiza durante 3 minutos con una circulación de nivel 2, agitando a 30 revoluciones/minuto.

20 A continuación se aspira lentamente la Fase I, con homogeneización, a la cuba de proceso y se homogeneiza durante otros 10 minutos con nivel de circulación 2, a 30 revoluciones/minuto, mientras se enfría.

Después se aspira lentamente la Fase V, con agitación, a la cuba de proceso, y se homogeneiza durante otros 25 minutos con nivel de circulación 2, a 30 revoluciones/minuto, mientras se enfría.

REIVINDICACIONES

1. Preparación fotoprotectora en forma de una emulsión O/W, caracterizada por que contiene los filtros fotoprotectores pigmentarios dióxido de titanio, óxido de zinc y metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol y presenta un factor de fotoprotección ≥ 50 , estando contenido el dióxido de titanio en cantidades de 3 a 12% en peso, el óxido de zinc en cantidades de 0,2 a 2% en peso y el metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol en cantidades de 5 a 10% en peso y conteniendo la preparación al menos un filtro de UV-A adicional.
2. Preparación fotoprotectora según la reivindicación 1, caracterizada por que está exenta de emulsionantes de PEG.
3. Preparación fotoprotectora según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que el filtro de UV-A es butil-metoxidibenzoilmetano.
4. Preparación fotoprotectora según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que el filtro de UV-A es dietilamino-hidroxibenzoil-benzoato de hexilo.
5. Preparación fotoprotectora según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el filtro de UV-A está contenido en cantidades de 0,5 a 8% en peso.
6. Preparación fotoprotectora según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada por que contiene además al menos un filtro fotoprotector orgánico adicional, preferiblemente metoxicinamato de etilhexilo.
7. Preparación fotoprotectora según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que el dióxido de titanio presenta un tamaño medio de partícula $< 100 \mu\text{m}$, preferiblemente un tamaño de partícula entre 10 nm y 200 nm y de manera especialmente preferible un tamaño de partícula entre 10 nm y 100 nm.
8. Preparación fotoprotectora según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada por que el pigmento de óxido de zinc presenta un tamaño medio de partícula $< 100 \mu\text{m}$, de manera especialmente preferible un tamaño medio de partícula $< 300 \text{ nm}$.
9. Preparación fotoprotectora según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por que el metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol presenta un tamaño medio de partícula $< 100 \mu\text{m}$, en particular 0,2 μm .
10. Preparación fotoprotectora según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por que la proporción de los pigmentos inorgánicos con respecto a los orgánicos se sitúa en el intervalo de 0,2 a 5, de manera especialmente preferible de 0,5 a 2,0.
11. Preparación fotoprotectora según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada por que la proporción de los pigmentos de óxido de zinc con respecto a los pigmentos de dióxido de titanio se sitúa en el intervalo de 0,01 a 1,0, de manera especialmente preferible de 0,05 a 0,5.
12. Preparación fotoprotectora según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada por que el óxido de zinc presenta un tamaño medio de partícula $< 50 \text{ nm}$, el dióxido de titanio presenta un tamaño medio de partícula de 10-15 nm y el metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol presenta un tamaño medio de partícula de 0,2 μm .
13. Preparación fotoprotectora según la reivindicación 12, en donde el óxido de zinc está presente en cantidades de 0,5-0,7% en peso, el dióxido de titanio en cantidades de 7-9% en peso y el metilen-bis-benzotriazolil-tetrametilbutilfenol en cantidades de 6-9% en peso, en particular 7,5% en peso.
14. Preparación fotoprotectora según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada por que está exenta de sustancias conservantes.
15. Preparación fotoprotectora según una de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizada por que está exenta de aceites de perfume.