

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 442**

51 Int. Cl.:

A61K 8/25 (2006.01)
A61K 8/26 (2006.01)
A61K 8/29 (2006.01)
A61K 8/35 (2006.01)
A61K 8/55 (2006.01)
A61Q 19/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2011 PCT/EP2011/000965**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2011 WO11116868**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2011 E 11708708 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2552385**

54 Título: **Formulaciones que comprenden dihidroxiacetona**

30 Prioridad:

26.03.2010 EP 10003250

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2017

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (50.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE y
SACHTLEBEN CHEMIE GMBH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BECK, JOERN;
GRAF, RUEDIGER;
PFLUECKER, FRANK;
JOHN, STEPHAN y
HIRTHE, BERND**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 644 442 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

Formulaciones que comprenden dihidroxiacetona

5 La invención se relaciona con un proceso para la elaboración de formulaciones especiales que comprenden dihidroxiacetona junto con por lo menos un óxido metálico y/o hidróxido metálico, caracterizadas porque en ellas se observa una degradación marcadamente reducida de la dihidroxiacetona durante el almacenamiento.

10 La dihidroxiacetona (DHA) se ha utilizado desde hace varios años como agente de autobronceado en la industria cosmética. En los últimos años también ha habido una tendencia creciente hacia la combinación de los productos para autobronceado con filtros UV, por ejemplo para el cuidado diario. Sin embargo, en el pasado esto fue solamente posible en forma limitada, debido a que la DHA en combinación con filtros UV inorgánicos convencionales, en particular el TiO₂, muestra una gran degradación durante el almacenamiento.

El objeto de la invención es proveer un método para la estabilización de la dihidroxiacetona en formulaciones, cuando las mismas contienen por lo menos un óxido y/o hidróxido metálico, además de la dihidroxiacetona.

Hasta ahora se ha asumido que los centros activos para la interacción con la DHA se basan en un óxido metálico o hidróxido metálico inorgánico y que solo se pueden pasivar mediante una configuración superficial adecuada.

15 En WO 92/17159 A2 se describe el uso de fosfatos de alquilo para la estabilización de la dihidroxiacetona junto con un copolímero en emulsiones de aceite en agua. Sin embargo no se describe ningún ejemplo de una formulación que también contenga, además de la dihidroxiacetona, un óxido metálico o un hidróxido metálico.

En EP 576188 A1 se describe una preparación que contiene Pecosil PS-100.

20 De manera sorprendente se ha hallado que, mediante la mezcla de un compuesto de fósforo orgánico y por lo menos un óxido y/o hidróxido metálico en una formulación que contiene dihidroxiacetona, se puede aumentar la estabilidad de la dihidroxiacetona en la formulación cosmética. La mezcla del compuesto de fósforo orgánico sin embargo no se puede efectuar en forma arbitraria, sino que se lleva a cabo de acuerdo a los métodos de acuerdo a la invención, como se describe más adelante.

25 Se considera una ventaja cuando la mezcla del compuesto de fósforo orgánico se incorpora en una fase oleosa de una preparación, que la fase oleosa además contenga el óxido metálico y/o hidróxido metálico y que la preparación también contenga por lo menos una fase acuosa, la cual incluye a la dihidroxiacetona. Mediante la producción de la preparación, la fase acuosa está libre de compuestos de fósforo orgánico, los cuales se usan para la estabilización. No se puede descartar que durante el almacenamiento se acumule una parte del compuesto de fósforo orgánico en la interfase y/o se disuelva una parte en la fase acuosa. Sin embargo se ha hallado que no se observa ninguna estabilización cuando, en la producción de la preparación, se agrega el compuesto de fósforo orgánico a la fase acuosa de la preparación, la cual contiene DHA, y el óxido metálico y/o hidróxido metálico se halla en la fase oleosa de la preparación.

Se prefiere en forma particular una preparación con estas características en la forma de un gel o una emulsión de aceite en agua.

35 Además se ha hallado que la mezcla del compuesto de fósforo orgánico en la fase acuosa de una preparación es ventajosa, cuando la fase acuosa también contiene, además del

compuesto de fósforo orgánico, la dihidroxiacetona y el óxido metálico y/o hidróxido metálico.

40 Los ejemplos de dichas preparaciones son los hidrogeles, los cuales no contienen una fase oleosa. Los ejemplos de dichas preparaciones también son los geles, los cuales contienen una pequeña proporción de fase oleosa, por ejemplo geles que tienen una proporción en peso de entre 0,1 y 5 por ciento en peso de fracción oleosa en base al contenido total del gel. Los ejemplos de dichas preparaciones también son las emulsiones, cuya fase acuosa contiene los componentes compuesto de fósforo orgánico, dihidroxiacetona y óxido metálico/hidróxido metálico. Las preparaciones preferidas de esta categoría son los geles o los hidrogeles. Las preparaciones particularmente preferidas que contienen por lo menos una fase acuosa que contiene dihidroxiacetona, un óxido metálico y/o hidróxido metálico y por lo menos un compuesto de fósforo orgánico y ninguna fase oleosa, son los hidrogeles.

45 Si se incorpora el compuesto de fósforo orgánico de acuerdo a la invención en dichas preparaciones, como se describieron anteriormente, este compuesto de fósforo orgánico reduce la degradación de la dihidroxiacetona

durante el almacenamiento de la preparación en comparación con las formulaciones que contienen los mismos constituyentes de preparación sin el compuesto de fósforo orgánico.

5 Cuanto más alta es la proporción del compuesto de fósforo orgánico en las formulaciones que se describieron, menos DHA se degrada durante el almacenamiento. El límite superior de la proporción de compuesto de fósforo orgánico preferiblemente se determina por el hecho de que la formulación, a partir de una cierta proporción de compuesto de fósforo orgánico se vuelve inestable a causa del compuesto de fósforo orgánico mismo, o sea que la preparación por ejemplo se hace no homogénea, o por ejemplo se depositan la fase acuosa u oleosa.

10 En una forma de realización preferida, la proporción del compuesto de fósforo orgánico en porcentaje en peso está en el rango entre 0,15 por ciento en peso y 1,5 por ciento en peso en base a la formulación total. Toda la información sobre la proporción del por lo menos un compuesto de fósforo orgánico por lo tanto se asocia a la condición de que la preparación permanezca estable en presencia de esta cantidad de compuesto de fósforo orgánico.

15 Debido a que el compuesto de fósforo orgánico se usa para la estabilización de la dihidroxiacetona en presencia de óxido metálico y/o hidróxido metálico en la preparación, es ventajoso relacionar la proporción del compuesto de fósforo orgánico agregado a la proporción del total del óxido metálico y/o hidróxido metálico. El contenido total de óxidos metálicos o hidróxidos metálicos adicionales agregados depende siempre de las partículas totales.

20 Por lo tanto en una forma de realización preferida la proporción del compuesto de fósforo orgánico en porcentaje en peso en base a la proporción de óxidos metálicos y/o hidróxidos metálicos en la preparación está en el rango entre 3 por ciento en peso y 30 por ciento en peso, preferiblemente entre 6 por ciento en peso y 23 por ciento en peso, en forma particularmente preferida entre 6 por ciento en peso y 13 por ciento en peso.

La proporción de dihidroxiacetona está entre 1 y 12 por ciento en peso, en base a la formulación total, preferiblemente entre 1 y 5 por ciento en peso.

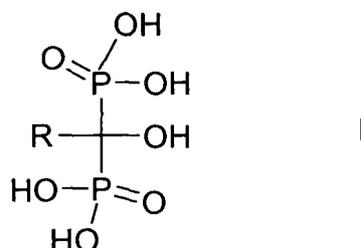
25 La proporción de óxido metálico y/o hidróxido metálico está entre 0.5 y 25 por ciento en peso, en base a la formulación total, preferiblemente entre 1 y 10 por ciento en peso, en forma particularmente preferida entre 1 y 5 por ciento en peso.

Para los propósitos de la presente invención, además del término preparación se usan como sinónimos los términos medio o formulación.

Todos los compuestos o componentes que se usan en las formulaciones son conocidos y están comercialmente disponibles, o bien se pueden sintetizar mediante procesos conocidos.

30 El compuesto de fósforo orgánico se selecciona preferiblemente a partir del grupo de los ácidos hidroxialquildifosfónicos o sales de los mismos, los ácidos alquifosfónicos, los cuales pueden estar sustituidos con por lo menos un grupo COOH o sales de los mismos, los ácidos aminoalquilenfosfónicos o sales de los mismos o los ésteres de ácido fosfórico orgánico o sales de los mismos.

35 Los ácidos hidroxialquildifosfónicos son por ejemplo compuestos de Fórmula I, en donde R designa a un grupo alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 20 átomos de carbono.



El grupo C₁-C₂₀-alquilo es por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, sec-butilo o ter-butilo, o también pentilo, 1, 2 o 3-metilbutilo, 1,1, 1,2 o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo o eicosilo.

40 Los compuestos de Fórmula I preferidos son el ácido 1-hidroxietan-1,1-difosfónico o el ácido 1-hidroxidodecan-1,1-difosfónico. El ácido 1-hidroxietan-1,1-difosfónico está comercialmente disponible bajo el nombre Cublen® K

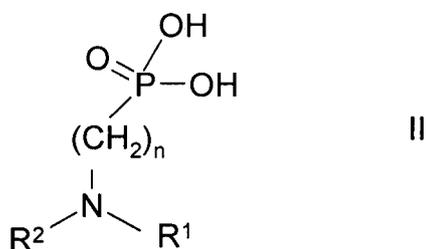
60 de la compañía Zschimmer & Schwarz. El ácido 1-hidroxidodecan-1,1-difosfónico está contenido por ejemplo en el producto comercial Tensan AO de la compañía Polygon Chemie (ca. 75%).

5 Las sales preferidas de los ácidos hidroxialquildifosfónicos, también llamadas hidroxialquildifosfonatos, son las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de los compuestos de Fórmula I, como se describieron anteriormente, en particular las sales de sodio o potasio.

10 Los ácidos alquifosfónicos, los cuales pueden estar sustituidos con por lo menos un grupo COOH, son por ejemplo los ácidos alquifosfónicos con un grupo alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 20 átomos de carbono, los cuales opcionalmente pueden estar sustituidos con por lo menos un grupo COOH. Los ácidos alquifosfónicos preferidos son por ejemplo el ácido laurilfosfónico u octilfosfónico, los son ofrecidos comercialmente por la compañía Rhodia. Un ácido alquifosfónico preferido con por lo menos un grupo COOH es por ejemplo el ácido 2-fosfonobutan-1,2,4-tricarboxílico, el cual está disponible de la compañía Zschimmer & Schwarz bajo el nombre comercial Cublen® P 50.

Las sales preferidas de los ácidos alquifosfónicos, como se describieron anteriormente, son las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, en especial las sales de sodio o potasio.

15 Los ácidos aminoalquilenfosfónicos son por ejemplo los compuestos de Fórmula II,



en donde n designa a 1, 2, 3 o 4, preferiblemente a 1 o 2, y

20 R¹ y R² designan cada uno en forma independiente a -(CH₂)_{n1}-P(O)(OH)₂ o -(CH₂)_{n1}-N{[(CH₂)_{n2}-P(O)(OH)₂][(CH₂)_{n3}-P(O)(OH)₂]}, en donde n₁, n₂ o n₃ son cada uno en forma independiente 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1 o 2.

Los compuestos preferidos de Fórmula II son el ácido aminotrimetilenfosfónico, el ácido dietilentriaminpenta(metilenfosfónico) o el ácido etilendiamintetra(metilenfosfónico).

El ácido aminotrimetilenfosfónico está comercialmente disponible por ejemplo bajo el nombre comercial Cublen® AP 5.

25 Las sales preferidas de los ácidos aminoalquilenfosfónicos son las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de los compuestos de Fórmula II, como se describieron anteriormente, en particular las sales de sodio o potasio.

30 Los ésteres de ácido fosfórico orgánico son por ejemplo los fosfatos de alquilo con un grupo alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 20 átomos de carbono, los fosfatos de dialquilo con grupos alquilos lineales o ramificados con entre 1 y 20 átomos de carbono, los cuales se seleccionan en forma independiente entre sí, los fosfatos de trialquilo con grupos alquilos lineales o ramificados con entre 1 y 20 átomos de carbono, los cuales se seleccionan en forma independiente entre sí, las sales de fosfato de monoalquilo o fosfato de dialquilo o mezclas de los anteriormente mencionados ésteres de ácido fosfórico, oxiésteres de ácido fosfórico, ésteres mixtos de ácido fosfórico o nucleótidos. También se pueden usar mezclas de fosfatos de monoalquilo y fosfatos de dialquilo.

35 Los fosfatos de monoalquilo son por ejemplo los fosfatos de monometilo, fosfatos de monoetilo, fosfatos de monoocetilo, fosfatos de monocetilo, fosfatos de monoestearilo o fosfatos de monododecilo. El fosfato de monododecilo está por ejemplo comercialmente disponible bajo el nombre Hostaphat® CC100 de la compañía Clariant o Amphisol® A de la compañía DSM. Una mezcla de fosfato de mono y diestearilo está comercialmente disponible bajo el nombre Hostaphat® CS120.

40 Los grupos alquilo de los fosfato de di o trialquilo pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente son iguales. Los ésteres de di o trialquilo seleccionados son por ejemplo el fosfato de dimetilo, fosfato de trimetilo, fosfato de

dietilo, fosfato de trietilo, fosfato de dioctilo, fosfato de trioctilo, fosfato de dicetilo, fosfato de diestearilo o fosfato de didodecilo.

5 Las sales preferidas de fosfato de monoalquilo o fosfato de dialquilo son las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, en particular las sales de sodio o potasio. El fosfato de cetil potasio se ofrece por ejemplo bajo el nombre comercial Amphisol® K de la compañía DSM.

Los oxiésteres de ácido fosfórico son por ejemplo el fosfato de ascorbilo o el alquil tetraglicol éter fosfato.

Un éster mixto de ácido fosfórico es por ejemplo el fosfato de (3-aminopropil)-tocotocoferilo.

Los nucleótidos que se pueden usar de acuerdo a la invención son por ejemplo el adenosin-5-monofosfato (AMP), el adenosin-3,5-ciclofosfato (c-AMP), el adenosin-5-difosfato (ADP) o el adenosintrifosfato (ATP).

10 Con preferencia se usan el fosfato de monoalquilo o las sales de los mismos, como se describió previamente. El uso de los fosfatos de monocetilo es en particular preferido.

15 El óxido y/o hidróxido metálico se selecciona a partir del grupo de los óxidos o hidróxidos de silicio, titanio, cinc, aluminio, cerio, hierro, itrio o zirconio o mezclas de los mismos, los cuales pueden estar recubiertos con óxidos o hidróxidos metálicos, los ácidos orgánicos que se seleccionan del grupo de ácido esteárico, ácido láurico, ácido caproico o ácido palmítico, polioles, polímeros o compuestos organosiliconados, o pueden contener un recubrimiento que contiene manganeso.

20 Preferiblemente, el óxido y/o hidróxido metálico se selecciona a partir de dióxido de titanio o hidróxido de titanio o mezclas de los mismos, los cuales pueden estar recubiertos con óxidos o hidróxidos metálicos de silicio, zirconio, manganeso y/o aluminio, con ácido esteárico, ácido láurico, ácido caproico o ácido palmítico, con glicerol, sorbitol, propilenglicol, pentandiol, hexandiol, etilhexil-glicerol, pentaeritritol, dipentaeritritol o trimetilolpropano o con octiltrimetilsilano, meticona, dimeticona (= trietoxicaprilsilano), trimetoxicaprilsilano, copolímero de dimeticona/meticona, difenil capril meticona, polimetil-metacrilato dimeticona, simeticona, polivinilpirrolidona o polietileno.

25 En forma particularmente preferida el óxido y/o hidróxido metálico se selecciona a partir de dióxido de titanio o hidróxido de titanio o mezclas de los mismos, los cuales se recubren con óxidos o hidróxidos metálicos de silicio y manganeso, preferiblemente con óxidos o hidróxidos metálicos de silicio, y los cuales tienen opcionalmente un recubrimiento adicional, como por ejemplo un recubrimiento con un ácido orgánico, que se selecciona del grupo de ácido esteárico, ácido láurico, ácido caproico o ácido palmítico, polioles o compuestos organosiliconados. Los polioles son por ejemplo compuestos glicerol, sorbitol, propilenglicol, pentandiol, hexandiol, etilhexil-glicerol, pentaeritritol, dipentaeritritol o trimetilolpropano. Un compuesto organosiliconado es por ejemplo el octiltrimetilsilano, la meticona, la dimeticona (= trietoxicaprilsilano), el trimetoxicaprilsilano, el copolímero de dimeticona/meticona, la difenil capril meticona, la polimetil-metacrilato dimeticona o la simeticona.

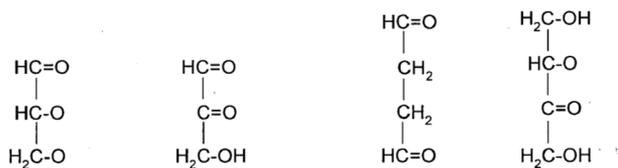
35 El efecto de la estabilización de la DHA de acuerdo a la invención se puede reducir en presencia de dióxido de titanio o hidróxido de titanio, o mezclas de los mismos, que simplemente tienen un recubrimiento de óxidos o hidróxidos metálicos de aluminio o cuando se usa óxido/hidróxido de aluminio para el óxido/hidróxido metálico dependiendo de la elección del compuesto de fósforo orgánico. Si se usan dichos óxidos metálicos o hidróxidos metálicos, es aconsejable aplicar por lo menos un recubrimiento sobre este óxido de aluminio y/o hidróxido de aluminio, por ejemplo un recubrimiento con un ácido orgánico, que se selecciona del grupo de ácido esteárico, ácido láurico, ácido caproico o ácido palmítico, polioles, polímeros o compuestos organosiliconados. Es recomendable el uso de fosfatos de monocetilo.

40 Los polímeros adecuados son por ejemplo la polivinilpirrolidona (PVP) o el polietileno (PE).

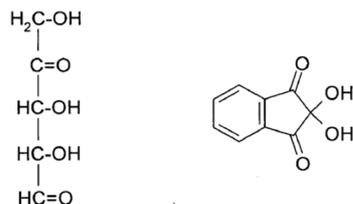
45 Las preparaciones que se pueden obtener de acuerdo a la invención son preferiblemente preparaciones para aplicación tópica, por ejemplo formulaciones cosméticas o dermatológicas, en forma particularmente preferida formulaciones cosméticas. Dependiendo del perfil de propiedades deseado, opcionalmente se incluyen otros ingredientes adecuados. Una aplicación tópica significa que la preparación se aplica en forma externa y local, o sea que la preparación debe ser adecuada para, por ejemplo, poder ser aplicada a la piel. Las preparaciones preferidas son las formulaciones cosméticas.

50 En una forma de realización adicional de la presente invención la preparación que se puede obtener de acuerdo a la invención puede contener, además de la dihidroxiacetona, por lo menos un agente de autobronceado adicional. El término agente de autobronceado se usa como sinónimo del término sustancia de autobronceado.

Como agentes de autobronceado ventajosos, entre otros pueden usarse los siguientes:



Gliceraldehído Hidroximetilglioxal γ -dialdehído Eritrulosa



6-Aldo-D-fructosa Ninhidrina

También debe mencionarse la 5-hidroxi-1,4-naftoquinona (Juglona), que se extrae de las cáscaras de nueces frescas y la 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (Lawsona) que se halla en las hojas de la henna.

- 5 Las preparaciones que se pueden obtener de acuerdo a la invención que contienen dihidroxiacetona, tienden a formar falsos desagradables cuando se aplican a la piel, los cuales están causados presumiblemente por productos de degradación de la dihidroxiacetona misma o bien por productos de reacciones secundarias, y que en parte son considerados indeseables por los usuarios. Se ha demostrado que estos defectos se pueden evitar mediante el uso de atrapadores de formaldehído y/o flavonoides. Incluso cuando se usan en combinación con otros agentes de autobronceado, como se describieron anteriormente, la aparición de estos defectos no se puede descartar totalmente. Por lo tanto la preparación de acuerdo a la invención preferiblemente también puede contener atrapadores de formaldehído y opcionalmente flavonoides para mejorar la fragancia.

- 15 Preferiblemente, los atrapadores de formaldehído se seleccionan del grupo de los bisulfitos de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos o de amonio. Se prefiere en forma particular una preparación que contiene una combinación de DHA Plus, una mezcla de DHA, bisulfito de sodio y estearato de magnesio.

El DHA Plus es un producto mixto que contiene bisulfito de sodio, o sea $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, o INCI: bisulfito de sodio para el enmascaramiento, la eliminación o la neutralización del formaldehído. El agregado de bisulfito de sodio en las formulaciones finales conduce a una reducción significativa o una eliminación de los olores no deseables. El DHA Plus es comercializado por la compañía Merck, Darmstadt.

- 20 El flavonoide opcionalmente presente en la preparación que se puede obtener de acuerdo a la invención funciona también como un estabilizante del agente de autobronceado o las sustancias de autobronceado y/o reduce, evita o mejora los defectos dependientes del almacenamiento, los que también pueden surgir por causa de los aditivos o auxiliares contenidos.

- 25 Preferiblemente, se usa un flavonoide en el cual uno o más grupos hidroxilos fenólicos están bloqueados por eterificación o esterificación. Por ejemplo, se han demostrado como flavonoides particularmente adecuados a los flavonoides sustituidos con hidroxietilo, preferiblemente la troxerutina, la troxequercetina, la troxeisoquercetina o la troxeluteolina, y los sulfatos de flavonoides o los fosfatos de flavonoides, preferiblemente los sulfatos de rutina. En forma particularmente preferida, los flavonoides son sulfato de rutina y troxerutina. En forma particularmente más preferida se usa troxerutina.

- 30 Los flavonoides preferidos tienen un cuerpo a base de flavona de carga no positiva. Se cree que con estos flavonoides se pueden complejar iones metálicos como por ejemplo $\text{Fe}^{2+}/\text{Cu}^{2+}$ y con esto se previenen o se evitan los procesos de autooxidación de fragancias o compuestos, cuya degradación conduce a olores no deseables.

- 35 Se prefiere en forma particular una preparación, como se describió anteriormente, que contiene DHA Rapid y/o bisulfito de sodio. El DHA Rapid es un producto mixto de la compañía Merck, Darmstadt, que contiene dihidroxiacetona y troxerutina.

Las premezclas y preparaciones correspondientes que contienen atrapadores de formaldehído y opcionalmente flavonoides para mejorar los olores de la piel se describen en la Solicitud de Patente alemana con la referencia de solicitud DE 10 2007 013 368.7.

5 Además, en las formulaciones que se pueden obtener de acuerdo a la invención se pueden usar las siguientes sustancias solas o en combinación con DHA para la intensificación del bronceado:

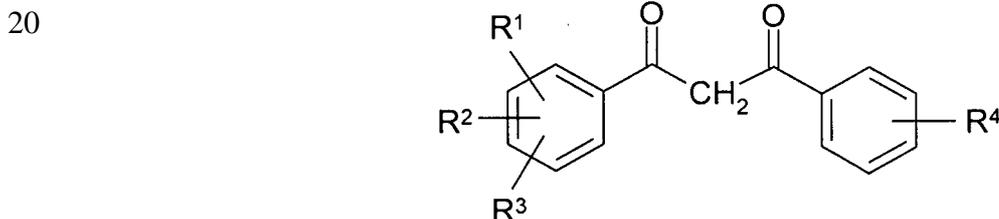
- Vegetan Premium (INCI Dihydroxyacetone / Melanin) de Soliance,
- MelanoBronze (INCI: Vitex agnus castus extract (and) acetyl tyrosine (and) glycerin (and) alcohol (and) water (aqua)) Mibelle AG Biochemistry.

- Instabronze® (INCI Dihydroxyacetone (DHA), N-acétyl tyrosine), Alban-Müller,

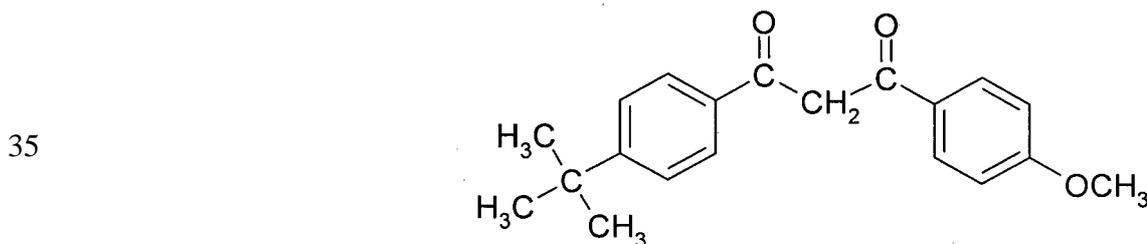
10 - Sustancias que promueven la penetración como por ejemplo liposomas vacíos, propilenglicol, isohexadecano (Arlamol HD; Croda), dimetilisorbida (Arlasolve DMI; CRODA), copolímero de trimetilpentanodiol/ácido adípico/ácido isononanoico (descripción de INCI) o (Lexorez TC-8, Inolex).

15 Las preparaciones preferidas contienen por lo menos un filtro UV orgánico, en particular un derivado de dibenzoilmetano. Los derivados de dibenzoilmetano que se usan en el marco de la presente invención son productos bien conocidos, los que se describen en particular en las publicaciones mencionadas anteriormente FR-A-2 326 405, FR-A-2 440 933 y EP-A-0 114 607.

Los derivados de dibenzoilmetano en particular se pueden seleccionar de los derivados de dibenzoilmetano con la siguiente Fórmula:



25 en donde R¹, R², R³ y R⁴, los cuales pueden ser idénticos o diferentes entre sí, designan a hidrógeno, un grupo C₁₋₈-alquilo lineal o ramificado o un grupo C₁₋₈-alcoxilo lineal o ramificado. Por supuesto, es posible usar un derivado de dibenzoilmetano o varios derivados de dibenzoilmetano. Se puede mencionar en particular, a título enunciativo no taxativo, a los siguientes derivados de dibenzoilmetano: 2-metildibenzoilmetano, 4-metildibenzoilmetano, 4-isopropildibenzoilmetano, 4-ter-butildibenzoilmetano, 2,4-dimetildibenzoilmetano, 2,5-dimetildibenzoilmetano, 4,4'-diisopropildibenzoilmetano, 4,4'-metoxi-ter-butildibenzoilmetano, 2-metil-5-isopropil-4'-metoxidibenzoilmetano, 2-metil-5-ter-butil-4'-metoxidi-benzoilmetano, 2,4-dimetil-4'-metoxidibenzoilmetano y 2,6-dimetil-4-ter-butil-4'-metoxidibenzoilmetano. De los derivados de dibenzoilmetano anteriormente mencionados se prefiere en particular al 4,4'-metoxi-ter-butildibenzoilmetano y en particular preferiblemente al que se comercializa bajo la marca comercial Eusolex® 9020 de la compañía Merck, el 4,4'-metoxi-ter-butildibenzoilmetano, en donde estos filtros corresponden a la siguiente fórmula estructural:



Otro derivado de dibenzoilmetano preferido es el 4-isopropildibenzoilmetano.

Otras preparaciones preferidas con filtros UV orgánicos alternativos contienen por lo menos una bezofenona o

derivado de benzofenona, en particular tal como la 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (por ejemplo Eusolex® 4360) o el ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico y sus sales de sodio (por ejemplo Uvinul® MS-40).

5 El o los derivados de dibenzoilmetano, o el o los derivados de benzofenona, pueden estar presentes en las formulaciones que se pueden obtener de acuerdo a la invención en cantidades que en general están en el rango entre 0,1 % en peso y 10 % en peso (por ciento en peso) y preferiblemente en cantidades en el rango entre 0,3 % en peso y 5 % en peso, en donde estas cantidades se basan en el peso total de la preparación.

10 Las preparaciones que se pueden obtener de acuerdo a la invención pueden contener por supuesto una o más pantallas solares hidrofílicas o lipofílicas adicionales, que funcionan en el rango UV-A y/o rango UV-B y/o en la región (de absorción) IR y/o VIS. Estos filtros adicionales se pueden seleccionar, en particular, a partir de derivados de ácido cinámico, derivados de ácido salicílico, derivados de alcanfor, derivados de triazina, derivados de β,β -difenilacrilato, derivados de ácido p-aminobenzoico, así como también los filtros poliméricos y los filtros de silicona que se describen en la Solicitud WO-93/04665. Otros ejemplos de filtros orgánicos se pueden encontrar en la Solicitud de Patente EP-A 0 487 404. De aquí en adelante, los filtros UV mencionados se denominan en general según la nomenclatura de INCI.

15 Aquí se pueden mencionar en particular:

- ácido para-aminobenzoico y sus derivados: PABA, etil PABA, etil dihidroxipropil PABA, etilhexil dimetil PABA, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Escalol 507" de la compañía ISP, gliceril PABA, PEG-25 PABA, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Uvinul P25" de la compañía BASF.

20 Salicilato: homosalato, comercializado bajo el nombre "Eusolex HMS" de la compañía Merck; salicilato de etilhexilo, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Neo Heliopan OS" de la compañía Haarmann and Reimer, dipropilenglicol salicilato, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Dipsal" de la compañía Scher, TEA salicilato, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Neo Heliopan TS" de la compañía Haarmann and Reimer.

25 Derivado de β,β -difenilacrilato: octocrileno, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Eusolex OCR" de la compañía Merck, "Uvinul N539" de la compañía BASF, etocrileno, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Uvinul N35" de la compañía BASF.

30 Derivado de benzofenona: benzofenona-1, por ejemplo comercializada bajo el nombre "Uvinul 400"; benzofenona-2, por ejemplo comercializada bajo el nombre "Uvinul D50"; benzofenona-3 u oxibenzona, por ejemplo comercializada bajo el nombre "Uvinul M40"; benzofenona-4, por ejemplo comercializada bajo el nombre "Uvinul MS40"; benzofenona-9, por ejemplo comercializada bajo el nombre "Uvinul DS-49" de la compañía BASF, benzofenona-5, benzofenona-6, por ejemplo comercializada bajo el nombre "Helisorb 11" de la compañía Norquay, benzofenona-8, por ejemplo comercializada bajo el nombre "Spectra-Sorb UV-24" de la compañía American Cyanamid, benzofenona-12 n-hexil 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil) benzoato.

35 Derivado de bencilidencamfor: 3-bencilideno alcanfor, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Mexoril SD" de la compañía Chimex, 4-metilbencilideno alcanfor, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Eusolex 6300" de la compañía Merck, ácido bencilideno alcanfor sulfónico, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Mexoril SL" de la compañía Chimex, alcanfor benzalconio metosulfato, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Mexoril SO" de la compañía Chimex, ácido tereftalilidenedicancforsulfónico, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Mexoril SX" de la compañía Chimex, poliacrilamidometilbencilideno alcanfor comercializado bajo el nombre "Mexoril SW" de la compañía Chimex.

40 Derivados de fenilbencimidazol: ácido fenilbencimidazolsulfónico, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Eusolex 232" de la compañía Merck, fenil dibencimidazol tetrasulfonato de disodio, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Neo Heliopan AP" de la compañía Haarmann and Reimer.

45 Derivado de fenilbenzotriazol: drometrisol trisiloxano, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Silatrisol" de la compañía Rhodia Chimie, metilenobis(benzotriazolil)tetrametilbutilfenol en forma sólida, por ejemplo comercializado bajo el nombre "MIXXIM BB/100" de la compañía Fairmount Chemical, o en forma de dispersión acuosa micronizada, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Tinosorb M" de la compañía Ciba Specialty Chemicals.

50 Derivado de triazina: etilhexiltriazona, por ejemplo comercializada bajo el nombre "Uvinul T150" de la compañía BASF, dietilhexilbutamidotriazona, por ejemplo comercializada bajo el nombre "Uvasorb HEB" de la compañía Sigma 3V, 2,4,6-tris(diiso-butil-4'-aminobenzalmalonato)-s-triazina.

Derivado de antranilina: antranilato de mentilo, por ejemplo comercializado bajo el nombre "Neo Heliopan MA" de la compañía Haarmann and Reimer.

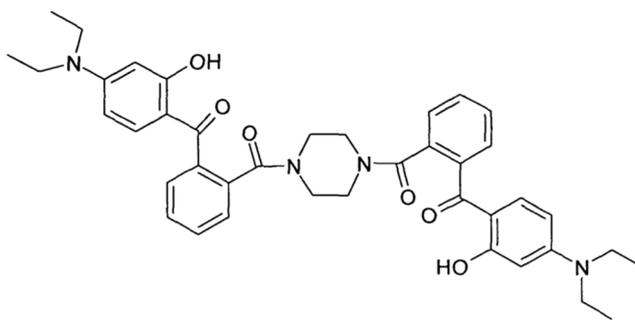
Derivado de imidazol: etilhexildimetoxibencilidendioxoimidazolina propionato.

5 Derivado de benzalmalonato: poliorganosiloxano que contiene grupos funcionales de benzalmalonato, como por ejemplo la poli-silicona-15, por ejemplo comercializada bajo el nombre "Parsol SLX" de la compañía Hoffmann LaRoche.

Derivado de 4,4-diarilbutadieno: 1,1-dicarboxi(2,2'-dimetilpropil)-4,4-difenilbutadieno.

10 Derivado de benzoxazol: 2,4-bis[5-(1-dimetilpropil)benzoxazol-2-il(4-fenil)-imino]-6-(2-etilhexil)imino-1,3,5-triazina, por ejemplo comercializada bajo el nombre Uvasorb K2A de la compañía Sigma 3V y mezclas que contienen la misma.

Derivados de piperazina como, por ejemplo, el compuesto



Los compuestos enumerados en la lista se dan solo como ejemplos. Naturalmente pueden también usarse otros filtros UV.

15 Las sustancias orgánicas protectoras adecuadas para usar contra la luz UV preferiblemente se seleccionan a partir de la siguiente lista: salicilato de etilhexilo, octocrileno, butilmetoxidibenzoilmetano, ácido fenilbencimidazolsulfónico, benzofenona-3, benzofenona-4, benzofenona-5, n-hexil-2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)benzoato, 4-metilbencilideno alcanfor, ácido tereftalilidenodicanforsulfónico, fenildibencimidazoltetrasulfonato de disodio, metileno-bis(benzotriazolil)tetrametilbutilfenol, etilhexil triazona, dietilhexil butamido triazona, drometrizol trisiloxana, polisilicona-15, 1,1-dicarboxi(2,2'-dimetilpropil)-4,4-difenilbutadieno, 2,4-bis[5-(1-dimetilpropil)benzoxazol-2-il(4-fenil) imino]-6-(2-etilhexil)imino-1,3,5-triazina y mezclas de los mismos.

20 Estos filtros UV orgánicos en general se incorporan en la formulación en una cantidad entre 0,01 por ciento en peso y 20 por ciento en peso, preferiblemente entre 1 % en peso y 10 % en peso.

25 Los filtros UV orgánicos en general se incorporan en las formulaciones en una cantidad entre 0,01 por ciento en peso y 20 por ciento en peso, preferiblemente entre 0,5 % en peso y 20 % en peso.

Todos los filtros UV anteriormente mencionados se pueden usar en forma encapsulada. Ventajosamente las cápsulas son tan pequeñas que las mismas no se pueden observar a ojo desnudo.

30 Las cápsulas adecuadas pueden comprender paredes de polímeros inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo en US 6,242,099 B1 se describe la preparación de cápsulas adecuadas con paredes de quitina, derivados de quitina o poliaminas polihidroxiladas. Las cápsulas particularmente preferidas tienen paredes que se pueden obtener mediante un proceso de SolGel, como se describe en las Solicitudes WO 00/09652, WO 00/72806 y WO 00/71084. Nuevamente aquí se da preferencia a las cápsulas cuyas paredes son de gel de sílice (sílice; óxido-hidróxido de silicio indefinido). La preparación de las correspondientes cápsulas, por ejemplo, es conocida para las personas con experiencia en el arte.

35 Las cápsulas de las formulaciones que se pueden obtener de acuerdo a la invención preferiblemente están presentes en cantidades que aseguran que los filtros UV encapsulados están presentes en la preparación en las cantidades mencionadas.

Más aún, las formulaciones que se pueden obtener de acuerdo a la invención también pueden contener tinturas y pigmentos de color. Las tinturas y los pigmentos de color se pueden seleccionar de la correspondiente lista positiva de las reglas cosméticas o de la lista EG de colorantes cosméticos. En la mayoría de los casos los mismos son idénticos a los colorantes aprobados para usar en alimentos. Los pigmentos de color ventajosos son, por ejemplo, el dióxido de titanio, la mica,

el óxido de hierro (por ejemplo Fe_2O_3 , Fe_3O_4 , $\text{FeO}(\text{OH})$) y/o el óxido de cinc. Las tinturas ventajosas son, por ejemplo, carmín, azul Berlín, verde de óxido de cromo, azul ultramarino y/o violeta de manganeso. Es particularmente ventajoso seleccionar las tinturas y/o los pigmentos de color a partir de la siguiente lista. Los números de índice de color (CIN) se toman a partir de Rowe Color Index, 3ra edición, Society of Dyers and Colourists, Bradford, Inglaterra, 1971.

Además, también puede ser ventajoso seleccionar como tinturas a una o más sustancias del siguiente grupo:

2,4-dihidroxi-azobenzol, 1-(2'-cloro-4'-nitro-1'-fenilazo)-2-hidroxi-naftalina, rojo de cerio, ácido 2-(4-sulfo-1-naftilazo)-1-naftol-4-sulfónico, sal de calcio de ácido 2-hidroxil-1,2'-azonaftalin-1'-sulfónico, sales de calcio y bario de ácido 1-(2-sulfo-4-metil-1-fenilazo)-2-naftilcarboxílico, sal de calcio de ácido 1-(2-sulfo-1-naftilazo)-2-hidroxi-naftalin-3-carboxílico, sal de aluminio de ácido 1-(4-sulfo-1-fenilazo)-2-naftol-6-sulfónico, sal de aluminio de ácido 1-(4-sulfo-1-naftilazo)-2-naftol-3,6-disulfónico, ácido 1-(4-sulfo-1-naftilazo)-2-naftol-6,8-disulfónico, sal de aluminio de ácido 4-(4-sulfo-1-fenilazo)-2-(4-sulfofenil)-5-hidroxipirazolon-3-carboxílico, sales de aluminio y zirconio de 4,5-dibromofluoresceína, sales de aluminio y zirconio de 2,4,5,7-tetrabromofluoresceína, 3',4',5',6'-tetracloro-2,4,5,7-tetrabromofluoresceína y su sal de aluminio, sal de aluminio de 2,4,5,7-tetraiodofluoresceína, sal de aluminio de ácido quinoftalon-disulfónico, sal de aluminio de ácido indigo-disulfónico, rojo y negro de óxido de hierro (CIN: 77 491 (rojo) y 77 499 (negro)), óxido de hierro hidratado (CIN: 77492), difosfato de manganeso y amonio y dióxido de titanio.

Más aún, son ventajosos los colorantes naturales solubles en aceite, como por ejemplo el extracto de pprika, β -Caroteno o Coccoidea.

Además, se da preferencia a las formulaciones con un contenido de pigmentos nacarados o pigmentos de interferencia, en particular pigmentos cuya compatibilidad con la dihidroxiacetona ya se ha demostrado. En particular se prefieren los pigmentos nacarados o pigmentos de interferencia que se basan en un sustrato con forma de plaqueta y recubiertos con dióxido de titanio y/o óxido de hierro (Fe_2O_3) y opcionalmente con una capa final de SiO_2 .

Son pigmentos particularmente preferidos, por ejemplo, aquellos pigmentos de la compana Merck comercializados bajo el nombre Timiron®, Colorona®, Dichrona® o Sirona®.

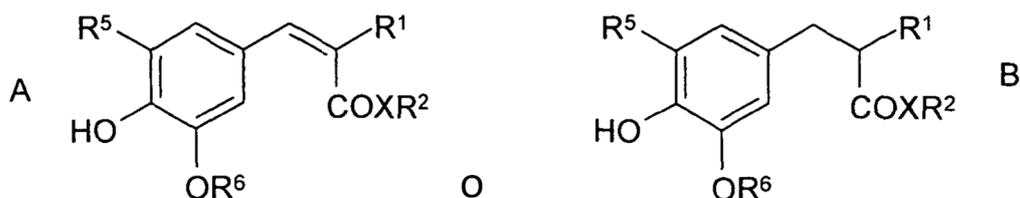
La cantidad total de las tinturas y pigmentos de color se selecciona ventajosamente del rango entre por ejemplo 0,1 % en peso y 30 % en peso, preferiblemente entre 0,5 % en peso y 15 % en peso, en particular entre 1,0 % en peso y 10 % en peso, en cada caso en base al peso total de las preparaciones.

El efecto protector contra el estrés oxidativo o contra la acción de los radicales se puede mejorar adicionalmente si las formulaciones contienen uno o más antioxidantes.

Existen muchas sustancias conocidas y probadas en la literatura que se pueden usar como antioxidantes, por ejemplo los aminoácidos (por ejemplo glicina, histidina, tirosina, triptófano) y sus derivados, el imidazol, (por ejemplo ácido urocánico) y sus derivados, los péptidos como la D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y sus derivados (por ejemplo anserina), carotenoides, el caroteno (por ejemplo α -caroteno, β -caroteno, licopeno) y sus derivados, el ácido clorogénico y sus derivados, el ácido lipoico y sus derivados (por ejemplo ácido dihidrolipoico), la aurotioglucosa, el propiltiouracilo y otros tioles (por ejemplo tioredoxina, glutatión, cisteína, cistina, cistamina y sus ésteres de glicosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo y laurilo, palmitoilo, oleilo, γ -linoleilo, colesterilo y glicerilo) así como también sus sales, el dilauriltiodipropionato, el diesteariltiodipropionato, el ácido tiodipropinico y sus derivados (ster, éter, péptido, lípido, nucleótido, nucleósido y sus sales) así como también los compuestos de sulfoximina (por ejemplo butioninsulfoximina, homocisteinsulfoximina, butioninsulfona, penta, hexa, heptationinsulfoximina) en dosis tolerables muy bajas (por ejemplo entre pmol y mmol/kg), además los quelatos (metálicos), (por ejemplo ácidos grasos α -hidroxilados, ácido palmítico, ácido ftico, lactoferrina), α -hidroxilcidos (por ejemplo ácido cítrico, ácido láctico, ácido mlico), el ácido hmico, el ácido galénico, el extracto de bilis, la bilirrubina, la biliverdina, el EDTA, el EGTA y sus derivados, el etilendiaminotetrametilfosfonato pentasódico (INCI: Pentasodium ethylenediamine tetramethylene phosphonate), los ácidos grasos insaturados y sus derivados, la vitamina C y derivados (por ejemplo palmitato de ascorbilo, ascorbilfosfato de magnesio, ascorbilacetato), el tocoferol y derivados (por ejemplo vitamina-E-acetato), la vitamina A y derivados (por ejemplo

5 vitamina-A-palmitato) así como también el benzoato de coniferilo de resina benzoica, el ácido rutínico y sus derivados, la α -glicosilrutina, el ácido ferúlico, el furfuralidenglucitol, la carnosina, el butilhidroxitoluol, el butilhidroxianisol, el ácido norhidroguaiarético, la trihidroxibutirolfenona, la quercitina, el ácido úrico y sus derivados, la manosa y sus derivados, el cinc y sus derivados (por ejemplo ZnO, ZnSO₄), el selenio y sus derivados (por ejemplo selenometionina), el estilbena y sus derivados (por ejemplo óxido de estilbena, óxido trans-estilbénico).

Los antioxidantes adecuados también son aquellos compuestos con las Fórmulas A o B



10 en donde

R¹ se puede seleccionar a partir del grupo de -C(O)CH₃, -CO₂R³, -C(O)NH₂ y -C(O)N(R⁴)₂, XO o NH,

R² designa a alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 30 átomos de carbono,

R³ alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 20 átomos de carbono,

R⁴ cada uno independiente entre sí H o alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 8 átomos de carbono,

15 R⁵ H o alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 8 átomos de carbono o alcoxilo lineal o ramificado con entre 1 y 8 átomos de carbono y R⁶ alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 8 átomos de carbono, preferiblemente derivados del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencilideno)-malónico y/o del ácido 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencil)-malónico, en especial preferiblemente 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencilideno)-malonato de bis-(2-etilhexilo) (por ejemplo Oxydex[®] ST Liquid) y/o 2-(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencil)-malonato de bis-(2-etilhexilo) (por ejemplo RonaCare[®] AP). Los compuestos anteriormente mencionados de Fórmula A o B también son fotoestabilizadores ventajosos para filtros UV orgánicos, y también otros compuestos fotosensibles, como por ejemplo perfumes o tinturas.

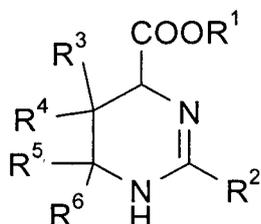
25 Las mezclas de antioxidantes también son adecuadas para usar en las formulaciones cosméticas de acuerdo a la invención. Las mezclas conocidas y comercialmente disponibles son por ejemplo las mezclas que contienen como ingredientes activos a lecitina, L-(+)-ascorbilpalmitato y ácido cítrico (por ejemplo Oxydex[®] AP), tocoferoles naturales, palmitato de L-(+)-ascorbilo, ácido L-(+)-ascórbico y ácido cítrico (por ejemplo Oxydex[®] K LIQUID), extracto de tocoferol de fuentes naturales, palmitato de L-(+)-ascorbilo, ácido L-(+)-ascórbico y ácido cítrico (por ejemplo Oxydex[®] L LIQUID), DL- α -tocoferol, palmitato de L-(+)-ascorbilo, ácido cítrico y lecitina (por ejemplo Oxydex[®] LM) o butilhidroxitoluol (BHT), palmitato de L-(+)-ascorbilo y ácido cítrico (por ejemplo Oxydex[®] 2004).

30 Las preparaciones que se pueden obtener de acuerdo a la invención pueden contener vitaminas como ingredientes adicionales. Se da preferencia a las formulaciones cosméticas de acuerdo a la invención que contienen vitaminas y derivados de vitamina que se seleccionan de vitamina A, vitamina-A-propionato, vitamina-A-palmitato, vitamina-A-acetato, retinol, vitamina B, cloruro de tiamina (vitamina B₁), riboflavina (vitamina B₂), nicotinamida, vitamina C (ácido ascórbico), vitamina D, ergocalciferol (vitamina D₂), vitamina E, DL- α -tocoferol, tocoferol-E-acetato, tocoferol hidrogensuccinato, vitamina K₁, esculina (ingrediente activo de vitamina P), tiamina (vitamina B₁), ácido nicotínico (niacina), piridoxina, piridoxal, piridoxamina, (vitamina B₆), ácido pantoténico, biotina, ácido fólico y cobalamina (vitamina B₁₂), en particular preferiblemente vitamina-A-palmitato, vitamina C, DL- α -tocoferol, tocoferol-E-acetato, ácido nicotínico, ácido pantoténico y biotina.

Las preparaciones que se pueden obtener de acuerdo a la invención además pueden contener otros ingredientes activos para la protección o para el cuidado de la piel. En principio estos pueden ser todos compuestos conocidos para las personas con experiencia en el arte.

Las sustancias activas particularmente preferidas son el ácido pirimidincarboxílico y/o la ariloxima.

5 Preferiblemente se usa un ácido pirimidincarboxílico de acuerdo a la Fórmula II siguiente,



II

10 en donde R¹ es un radical H o C1-8-alquilo, R² un radical H o C1-4-alquilo y R³, R⁴, R⁵ así como también R⁶ son cada uno en forma independiente un radical del grupo de H, OH, NH₂ y C1-4-alquilo. Se da preferencia a los ácidos pirimidincarboxílicos en donde R² es un grupo metilo o etilo y R¹ o R⁵ y R⁶ son H. En particular se prefieren los ácidos pirimidincarboxílicos ectoína (ácido (S)-1,4,5,6-tetrahidro-2-metil-4-pirimidin-carboxílico) e hidroxiectoína (ácido (S,S)-1,4,5,6-tetrahidro-5-hidroxi-2-metil-4-pirimidin-carboxílico). Las preparaciones de dichos ácidos pirimidincarboxílicos preferiblemente contienen cantidades de hasta 15 % en peso.

Entre las ariloximas se usa preferiblemente la 2-hidroxi-5-metillaurofenonoxima, también denominada como HMLO, LPO o F5. Su aptitud para usarse en productos cosméticos se conoce por ejemplo a partir de la Publicación de Patente alemana DE-A-41 16 123. Por consiguiente las formulaciones que contienen 2-hidroxi-5-metillaurofenonoxima son adecuadas para el tratamiento de enfermedades de la piel que se asocian con inflamación. Se sabe que dichas preparaciones se pueden usar por ejemplo para la terapia de psoriasis, diferentes formas de eczema, dermatitis irritativa y toxica, dermatitis por UV así como también otros trastornos alérgicos y/o inflamatorios de la piel y de apéndices de piel. Las preparaciones de acuerdo a la invención que contienen ariloxima, preferiblemente 2-hidroxi-5-metillaurofenonoxima, muestran propiedades antiinflamatorias sorprendentes. Las preparaciones preferiblemente contienen entre 0,01 % en peso y 10 % en peso de ariloxima, en donde se prefieren en forma particular las formulaciones que contienen entre 0,05 % en peso y 5 % en peso de ariloxima.

Todos los compuestos o componentes descritos en la presente documentación que se pueden usar en las preparaciones, son conocidos o bien están comercialmente disponibles o se pueden sintetizar mediante procesos conocidos.

30 Las preparaciones que se pueden obtener de acuerdo a la invención con las características descritas anteriormente pueden estar presentes en particular en la forma de cremas, leches, geles o geles en crema y opcionalmente se pueden formular como aerosoles y pueden estar en la forma de espumas o atomizados.

Un objeto de la invención es el proceso para la elaboración de una preparación en la forma de una emulsión de aceite en agua, caracterizada porque se agrega el compuesto de fósforo orgánico y luego el óxido metálico y/o hidróxido metálico en la fase oleosa de la preparación, y en donde la por lo menos una fase acuosa que contiene dihidroxiacetona se agrega a un máximo de 40°C y se homogeniza, en donde el compuesto de fósforo orgánico y el óxido metálico y/o hidróxido metálico se seleccionan de acuerdo a la reivindicación 1.

Un objeto adicional de la invención es un proceso para la elaboración de una preparación en la forma de un hidrogel de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizado porque inicialmente se introduce una solución acuosa que contiene el por lo menos un compuesto de fósforo orgánico y el óxido metálico y/o hidróxido metálico y se agrega una mezcla de un agente formador de gel y dihidroxiacetona en agua, y se homogeniza.

Las preparaciones cosméticas que se pueden producir de acuerdo a la invención se pueden usar como una formulación para la protección de la epidermis o el cabello humano contra la radiación UV, para el cuidado de la piel, como protector solar, como agente de autobronceado o como producto para maquillaje.

45 Ha de notarse que en las formulaciones para protección solar que comprenden un vehículo de tipo emulsión de aceite en agua, la fase acuosa en general representa entre 50 % en peso y 95 % en peso y preferiblemente entre 70 % en peso y 90 % en peso, en base a la formulación total, la fase oleosa representa entre 5 % en peso y 50

% en peso y preferiblemente entre 10 % en peso y 30 % en peso, en base a la formulación total, y el o los (co)emulsionantes representan entre 0,5 % en peso y 20 % en peso y preferiblemente entre 2 % en peso y 10 % en peso, en base a la formulación total.

A la preparación se puede agregar cualquier excipiente, auxiliar y opcionalmente otras sustancias activas.

- 5 Los auxiliares preferidos derivan del grupo de los conservantes, antioxidantes, estabilizantes, solubilizantes, vitaminas, colorantes, mejoradores del olor.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener excipientes convencionales, como por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de estos materiales.

- 10 Las emulsiones pueden incluir vehículos convencionales como solventes, solubilizantes y emulsionantes, por ejemplo agua, etanol, isopropanol, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilglicol, aceites, en particular aceite de algodón, aceite de maní, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicéridos, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitanos o mezclas de estos materiales contienen.

- 15 Las emulsiones que se pueden obtener de acuerdo a la invención son ventajosas y contienen por ejemplo las grasas, aceites, ceras y otras sustancias lipídicas mencionadas anteriormente, así como también agua y un emulsionante, tal como se usa en forma convencional para una preparación de este tipo.

La fase lipídica ventajosamente se puede seleccionar a partir del siguiente grupo de sustancias:

- aceites minerales, grasas minerales
- 20 - aceites, como triglicéridos de ácido cáprico o caprílico, otros aceites naturales como por ejemplo aceite de ricino;
- grasas, ceras y otras sustancias lipídicas naturales y sintéticas, preferiblemente ésteres de ácidos grasos con alcoholes con bajo número de átomos de carbonos, como por ejemplo con isopropanol, propilenglicol o glicerol, o ésteres de alcoholes grasos con ácidos alcanóicos con bajo número de átomos de carbonos, o con ácidos grasos;
- 25 - aceites de silicona tales como dimetilpolisiloxano, dietilpolisiloxano, difenilpolisiloxano así como también formas mixtas de los mismos.

- 30 La fase oleosa de las emulsiones, los oleogeles, las hidrodispersiones o las lipodispersiones para los propósitos de la presente invención ventajosamente se seleccionan a partir del grupo de los ésteres de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena entre 3 y 30 átomos de carbono, y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena entre 3 y 30 átomos de carbono, a partir del grupo de los ésteres de ácido carbónico aromático y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena entre 3 y 30 átomos de carbono. Dichos aceites esterificados se pueden seleccionar entonces ventajosamente a partir del
- 35 grupo del miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, oleato de isopropilo, estearato de n-butilo, laurato de n-hexilo, oleato de n-decilo, estearato de isooctilo, estearato de isononilo, isononanoato de isononilo, palmitato de 2-etilhexilo, laurato de 2-etilhexilo, estearato de 2-hexaldecilo, palmitato de 2-octildodecilo, oleato de oleilo, erucato de oleilo, oleato de erucilo, erucato de erucilo así como también mezclas sintéticas, semisintéticas y naturales de dichos ésteres, por ejemplo aceite de jojoba.

- 40 Más aún, la fase oleosa ventajosamente se puede seleccionar a partir del grupo de hidrocarburos ramificados y no ramificados y ceras, aceites de silicona, dialquiléteres, del grupo de los alcoholes saturados o insaturados, ramificados o no ramificados, así como también triglicéridos de ácidos grasos, en particular ésteres de triacilglicerol de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados con una longitud de cadena entre 8 y 24, en particular entre 12 y 18 átomos de carbono. Los triglicéridos de ácidos grasos
- 45 se puede seleccionar ventajosamente por ejemplo a partir del grupo de los aceites sintéticos, semisintéticos y naturales, por ejemplo aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de maní, aceite de colza, aceite de almendras, aceite de palma, aceite de coco, aceite de corazón de palma y otros similares.

También se puede usar ventajosamente cualquier mezcla de dichos componentes oleosos o ceras para los propósitos de la presente invención. Opcionalmente también se pueden usar en forma ventajosa ceras, por

ejemplo palmitato de cetilo como único componente lipídico de la fase oleosa.

Ventajosamente la fase oleosa se selecciona a partir del grupo del isoestearato de 2-etilhexilo, octildodecanol, isononanoato de isotridecilo, isoeicosano, 2-etilhexilcocoato, benzoato de C₁₂₋₁₅-alquilo, triglicérido de ácido capril-caproico, dicapriléter.

- 5 Son particularmente ventajosos las mezclas de benzoato de C₁₂₋₁₅-alquilo e isoestearato de 2-etilhexilo, mezclas de benzoato de C₁₂₋₁₅-alquilo e isononanoato de isotridecilo así como también mezclas de benzoato de C₁₂₋₁₅-alquilo, isoestearato de 2-etilhexilo e isononanoato de isotridecilo.

De los hidrocarburos, para los propósitos de la presente invención se utilizan ventajosamente el aceite de parafina, el escualano y el escualeno.

- 10 Ventajosamente la fase oleosa también puede comprender un contenido adicional de aceites de silicona cíclicos o lineales o consistir completamente en dichos aceites, a pesar de que es preferible usar, además del aceite de silicona o los aceites de silicona, un contenido adicional de otros componentes de la fase oleosa.

- 15 Como aceite de silicona ventajosamente se usa la ciclometicona (octametilciclotetrasiloxano). Sin embargo para los propósitos de la presente invención ventajosamente se pueden usar otros aceites de silicona, por ejemplo el hexametilciclotrisiloxano, el polidimetilsiloxano, el poli(metilfenilsiloxano).

También son particularmente ventajosas las mezclas de ciclometicona e isononanoato de isotridecilo, y de ciclometicona e isoestearato de 2-etilhexilo.

- 20 La fase acuosa de las formulaciones que se pueden obtener de acuerdo a la invención contiene opcionalmente, en forma ventajosa, alcoholes, dioles o polioles con bajo número de átomos de carbono, así como también sus éteres, preferiblemente etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerol, etilenglicol, etilenglicolmonoetiléter o etilenglicolmonobutiléter, propilenglicolmonometiléter, propilenglicolmonoetiléter o propilenglicolmonobutiléter, dietilenglicolmonometiléter o dietilenglicolmonoetiléter y productos análogos, también alcoholes con bajo número de átomos de carbono, por ejemplo etanol, isopropanol, 1,2-propandiol, glicerol así como también en particular uno o más agentes espesantes que ventajosamente se pueden seleccionar a partir del grupo de dióxido de silicio, silicato de aluminio, polisacáridos o sus derivados, por ejemplo ácidos hialurónico, goma xantano, hidroxipropilmetilcelulosa, en forma particularmente ventajosa a partir del grupo de poliacrilato, preferiblemente un poliacrilato seleccionado a partir del grupo de los denominados Carbopoles, por ejemplo el Carbopole de tipo 980, 981, 1382, 2984, 5984, en forma individual o en combinación.

En particular se usan mezclas de los solventes anteriormente mencionados.

- 30 En una forma de realización preferida las formulaciones que se pueden obtener de acuerdo a la invención contienen tensioactivos hidrofílicos.

Los tensioactivos hidrofílicos se seleccionan preferiblemente a partir del grupo de los alquilglucósidos, los acillactilatos, la betaína así como también el cocoanfoacetato.

- 35 Las preparaciones que se pueden obtener de acuerdo a la invención se caracterizan ventajosamente porque el tensioactivo hidrofílico o los tensioactivos hidrofílicos están presentes en concentraciones entre 0,01 y 20 % en peso, preferiblemente entre 0,05 y 10 % en peso, en forma particularmente preferida entre 0,1 y 5 % en peso, en cada caso en base al peso total de la preparación.

- 40 Como emulsionantes se pueden usar por ejemplo los emulsionantes de aceite en agua conocidos. Es ventajoso usar otros coemulsionantes convencionales en las emulsiones de aceite en agua preferidas de acuerdo a la invención.

Se ha demostrado que el producto comercial Ceralution C de la compañía Sasol es un emulsionante particularmente preferido de acuerdo a la invención para las emulsiones de aceite en agua.

- 45 Como coemulsionantes ventajosos de acuerdo a la invención se seleccionan por ejemplo los emulsionantes de aceite en agua, en particular a partir del grupo de las sustancias con valores de HLB entre 11 y 16, en forma particularmente más ventajosa con valores de HLB entre 14,5 y 15,5, siempre y cuando los emulsionantes de aceite en agua comprendan radicales R y R' saturados. Si los emulsionantes de aceite en agua comprenden radicales R y/o R' insaturados, o si hay presentes derivados de isoalquilo, entonces el valor de HLB preferido de

dichos emulsionantes también puede ser menor o superior.

Se considera una ventaja seleccionar el etoxilato de alcohol graso a partir del grupo de alcohol estearílico, alcohol cetílico y alcohol cetilestearílico (cetearilalcohol) etoxilados. Particularmente preferidos son: polietilenglicol(13)-estearil éter (Steareth-13), polietilenglicol(14)-estearil éter (Steareth-14), polietilenglicol(15)-estearil éter (Steareth-15), polietilenglicol(16)-estearil éter (Steareth-16), polietilenglicol(17)-estearil éter (Steareth-17), polietilenglicol(18)-estearil éter (Steareth-18), polietilenglicol(19)-estearil éter (Steareth-19), polietilenglicol(20)-estearil éter (Steareth-20), polietilenglicol(12)-isoestearil éter (Isosteareth-12), polietilenglicol(13)-isoestearil éter (Isosteareth-13), poli-etilenglicol(14)-isoestearil éter (Isosteareth-14), polietilenglicol(15)-isoestearil éter (Isosteareth-15), polietilenglicol(16)-isoestearil éter (Isosteareth-16), polietilenglicol(17)-isoestearil éter (Isosteareth-17), polietilenglicol(18)-isoestearil éter (Isosteareth-18), polietilenglicol(19)-isoestearil éter (Isosteareth-19), polietilenglicol(20)-isoestearil éter (Isosteareth-20), polietilenglicol(13)-cetil éter (Ceteth-13), polietilenglicol(14)-cetil éter (Ceteth-14), polietilenglicol(15)-cetil éter (Ceteth-15), polietilenglicol(16)-cetil éter (Ceteth-16), polietilenglicol(17)-cetil éter (Ceteth-17), polietilenglicol(18)-cetil éter (Ceteth-18), polietilenglicol(19)-cetil éter (Ceteth-19), polietilenglicol(20)-cetil éter (Ceteth-20), polietilenglicol(13)-isocetil éter (Isoceteth-13), polietilenglicol(14)-isocetil éter (Isoceteth-14), polietilenglicol(15)-isocetil éter (Isoceteth-15), polietilenglicol(16)-isocetil éter (Isoceteth-16), polietilenglicol(17)-isocetil éter (Isoceteth-17), polietilenglicol(18)-isocetil éter (Isoceteth-18), polietilenglicol(19)-isocetil éter (Isoceteth-19), polietilenglicol(20)-isocetil éter (Isoceteth-20), polietilenglicol(12)-oleil éter (Oleth-12), polietilenglicol(13)-oleil éter (Oleth-13), polietilenglicol(14)-oleil éter (Oleth-14), polietilenglicol(15)-oleil éter (Oleth-15), polietilenglicol(12)-lauril éter (Laureth-12), polietilenglicol(13)-isolauril éter (Isolaureth-13), polietilenglicol(14)-cetilestearil éter (Cetareth-14), polietilenglicol(15)-cetilestearil éter (Cetareth-15), polietilenglicol(16)-cetilestearil éter (Cetareth-16), polietilenglicol(17)-cetilestearil éter (Cetareth-17), polietilenglicol(18)-cetilestearil éter (Cetareth-18), polietilenglicol(19)-cetilestearil éter (Cetareth-19), polietilenglicol(20)-cetilestearil éter (Cetareth-20).

También es ventajoso seleccionar los etoxilatos de ácido graso a partir del siguiente grupo:

polietilenglicol(20)-estearato, polietilenglicol(21)-estearato,
 polietilenglicol(22)-estearato, polietilenglicol(23)-estearato,
 polietilenglicol(24)-estearato, polietilenglicol(25)-estearato,
 polietilenglicol(12)-isoestearato, polietilenglicol(13)-isoestearato,
 polietilenglicol(14)-isoestearato, polietilenglicol(15)-isoestearato,
 polietilenglicol(16)-isoestearato, polietilenglicol(17)-isoestearato,
 polietilenglicol(18)-isoestearato, polietilenglicol(19)-isoestearato,
 polietilenglicol(20)-isoestearato, polietilenglicol(21)-isoestearato,
 polietilenglicol(22)-isoestearato, polietilenglicol(23)-isoestearato,
 polietilenglicol(24)-isoestearato, polietilenglicol(25)-isoestearato,
 polietilenglicol(12)-oleato, polietilenglicol(13)-oleato,
 polietilenglicol(14)-oleato, polietilenglicol(15)-oleato,
 polietilenglicol(16)-oleato, polietilenglicol(17)-oleato,
 polietilenglicol(18)-oleato, polietilenglicol(19)-oleato,
 polietilenglicol(20)-oleato.

Como alquil éter carboxilato etoxilado o su sal ventajosamente se puede usar el laureth-11-carboxilato sódico. Como alquil éter sulfato ventajosamente se puede usar el laureth-1-4-sulfato de sodio. Como derivado de colesterol etoxilado ventajosamente se puede usar el polietilenglicol(30)colesteril éter. También se ha probado que es útil el polietilenglicol(25)soja esteroil. Como triglicéridos etoxilados ventajosamente se pueden usar el

polietilenglicol(60) glicéridos de onagra común (Evening Primrose del inglés = Nachtkerze del alemán).

- 5 También es ventajoso seleccionar los polietilenglicol glicéridos a partir del grupo de polietilenglicol(20)laurato de glicerilo, polietilenglicol(21)laurato de glicerilo, polietilenglicol(22)laurato de glicerilo, polietilenglicol(23)laurato de glicerilo, polietilenglicol(6)caprato/caprilato de glicerilo, polietilenglicol-(20)oleato de glicerilo, polietilenglicol(20)isoestearato de glicerilo, polietilenglicol(18)oleato/cocoato de glicerilo.

También son útiles los ésteres de sorbitán que se seleccionan a partir del grupo de polietilenglicol(20)monolaurato de sorbitán, polietilenglicol(20)monoestearato de sorbitán, polietilenglicol(20)monoisoestearato de sorbitán, polietilenglicol(20)monopalmitato de sorbitán, polietilenglicol(20) monooleato de sorbitán.

- 10 Las preparaciones como se describieron anteriormente pueden contener o incluir, consistir esencialmente o consistir en los componentes/ingredientes esenciales u opcionales anteriormente mencionados.

A continuación se explicará la invención en forma más detallada en referencia a los ejemplos.

EJEMPLOS

- 15 Estudios experimentales sobre la degradación de la DHA y/o la decoloración de las formulaciones que contienen DHA y óxido metálico y/o hidróxido metálico, como se indica en las tablas:

Ejemplo 1A): En los experimentos se utilizó la formulación de prueba de aceite en agua que se describe a continuación:

| Nombre comercial | INCI | % |
|------------------------|--|-----------------|
| A | | |
| TiO₂ | | 5,00 |
| Tego Care 150 | GLYCERYL STEARATE, STEARETH-25, CETETH-20; STEARYL ALCOHOL | 8,00 |
| Lanette O | CETEARYL ALCOHOL | 1,50 |
| Tegosoft líquido | CETEARYL ETHYLHEXANOATE | 5,00 |
| Miglyol 812N | CAPRYC/CAPRYLIC TRIGLYCERIDE | 5,00 |
| Abil-Wax 2434 | STEAROXY DIMETHICONE | 1,00 |
| DC 200 (100cs) | DIMETHICONE | 0,50 |
| PropilparabenO | PROPYLPARABEN | 0,05 |
| Fosfato de monocetilo | Cetyl Phosphate | 0,15 bis 1,5 |
| B | | |
| 1,2-Propandiol | PROPYLEN GLYCOL | 3,00 |
| Metilparabeno | METHYL PARABEN | 0,15 |

| Nombre comercial | INCI | % |
|------------------|-------------------------|-------------|
| Agua | AQUA | Hasta 100 |
| C | | |
| DHA | DIHYDROXYACETONE | 5,00 |
| Agua | AQUA | 10,00 |
| | | 100,00 |

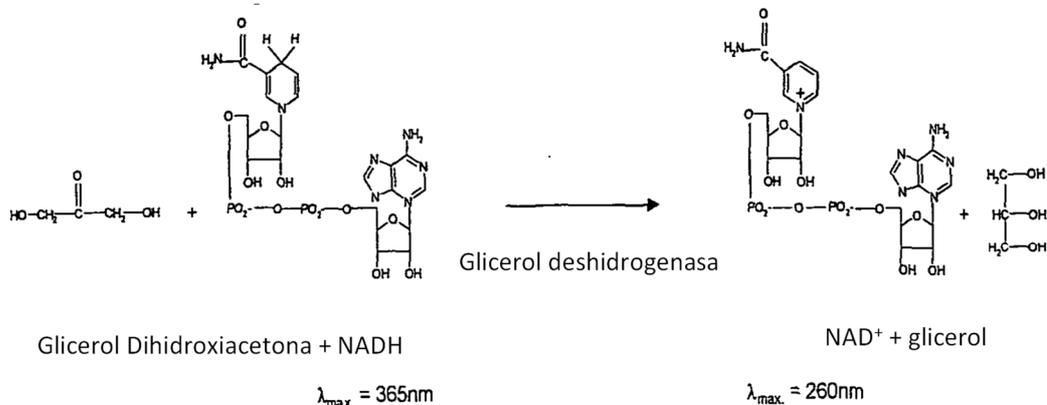
Preparación:

- 5 Calentar por separado la **fase A** sin TiO₂ y la fase **B** a 80°C. Agregar TiO₂ bajo agitación en la **fase A**. Agitar suavemente la **fase B** en la **fase A**. Homogeneizar (1 minuto con ESGE Zauberstab Stufe II). Enfriar con agitación y agregar la **fase C** a 40°C.

Para la prueba de almacenamiento, la formulación de prueba antes mencionada se ensaya con 5 por ciento en peso de DHA junto con diferentes grados de dióxido de titanio. En caso de que una prueba de almacenamiento se refiera a la formulación de prueba que contiene 2 por ciento en peso DHA, esto será indicado apropiadamente.

La degradación de la DHA en las formulaciones de prueba investigadas es como sigue:

- 10 La DHA se analiza mediante un método de determinación enzimático y el mismo se basa en la siguiente reacción:



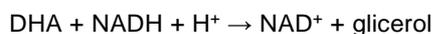
NADH: nicotinamida-adenina dinucleótido reducido

Reactivos:

- 15 Dihidroxiacetona (Merck), glicilglicina (Merck), (NH₄)₂ SO₄ (Merck), sacarosa (Merck), NADH-Na₂ (Merck), fosfato ácido de disodio dihidratado (Merck), fosfato diácido de sodio dihidratado (Merck), cloruro de cinc (Merck), glicerol deshidrogenasa (Unitika Enzyms LTD).

Ensayo de DHA:

La determinación de la concentración de DHA en una formulación en base al ensayo enzimático de DHA, como se describe más adelante, se basa en la siguiente reacción de la dihidroxiacetona:



- 20 La NADH muestra un coeficiente de absorción a 365 nm. La enzima glicerol deshidrogenasa cataliza la reacción

anterior de la dihidroxiacetona con el NADH. Cuanto mayor es la DHA presente, menor es la cantidad de NADH que reacciona en la reacción y menor es la absorción del NADH a 365 nm.

5 A. **Solución amortiguadora de prueba:** se disuelven 1,06 g de glicilglicina, 0,42 g de $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$ y 10,0 g de sacarosa en agua desmineralizada y se ajusta el pH con solución de NaOH (10%) a 9,0, y se lleva la muestra a un volumen de 100 ml.

B. **Solución de NADH - Na_2 :** se disuelven 0.060 g de NADH- Na_2 en 10.0 ml de agua desmineralizada.

C. **Solución amortiguadora para la solución de glicerol deshidrogenasa:**

a. 4.43 g de fosfato ácido de disodio,

b. 3.90 g de fosfato diácido de sodio -dihidratado,

10 c. 100.0 g de sacarosa

d. 0.003 g de cloruro de cinc.

Todas las sustancias anteriormente mencionadas se disuelven en 800 ml de agua desmineralizada y se ajusta el pH de la solución con ácido clorhídrico o hidróxido de sodio 1 N a un valor de pH de 7,0. Luego se lleva el volumen de la muestra a 100 ml con agua desmineralizada.

15 D. Solución de **glicerol deshidrogenasa:** 10 mg de glicerol deshidrogenasa en 1 ml de solución amortiguadora para glicerol deshidrogenasa (Solución C).

20 E. **Estándares de DHA:** se disuelven 0.200 g de DHA (Merck, No de Catálogo 1.10150) en 100 ml de agua desmineralizada. Esta solución se diluye en una proporción 1:10. Los estándares se hacen por duplicado, cada uno independiente del otro. La variación de ambos estándares a partir del contenido teórico de DHA debe ser de 100% +/- 5%.

Preparación de las muestras:

25 Se pesan entre 0.5 g y 1.0 g de la emulsión de prueba en un matraz calibrado de 100 ml. Se introducen 60 ml de agua desmineralizada caliente (70°C) y se agita, en donde la temperatura permanece constante a 60°C durante 15 minutos. Cuando la solución se enfría, se completa la misma hasta la marca de calibración. Las soluciones resultantes se filtran a través de un filtro de membrana hasta obtener una solución transparente. A partir de esta solución, se usa un volumen de 0.1 ml para la determinación de la DHA.

Condiciones de medida:

Espectrofotómetro UV-Vis Cary 300 (Varian) (longitud de onda = 365 nm, d = 1 cm). Como referencia se utiliza agua desmineralizada.

30 Pipeteo:

| | Solución blanco | Solución para muestra/ estándar |
|-----------------------------------|-----------------|------------------------------------|
| Solución amortiguadora de muestra | 1.00 ml | 1.00 ml |
| NADH- Na_2 | 0.10 ml | 0.10 ml |
| Agua desmineralizada | 2.00 ml | 1.90 ml |
| Muestra o estándar | ----- | 0.10 ml |

La absorción de estas soluciones es E1 (medida 5 minutos después de mezclar)

Las soluciones se mezclan y se miden como se describió previamente antes del agregado de la enzima. Para cada muestra, la extinción antes del agregado de la enzima es E1.

El agregado subsiguiente de la solución de glicerol deshidrogenasa es de 0.01 ml en cada caso.

- 5 La absorción de estas soluciones es E2 (medida 15 minutos después del agregado de la solución de enzima).

$$\Delta E = E1 - E2$$

V = volumen total: 3.11 ml

v = volumen de muestra: 0.1 ml

$\epsilon = \epsilon (\text{NADH Na}_2) = 3.42 \text{ l} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$

- 10 MW = masa molar (DHA): 90.08 g / mol

EW = concentración de solución de muestra (g/L)

Contenido de DHA [% en peso en formulación de prueba] =

$$\frac{\Delta E \cdot V \cdot MW \cdot 100}{\epsilon \cdot d \cdot v \cdot 1000 \cdot EW} \text{ (g/L)}$$

Utilizando el método enzimático antes descrito, se determina la degradación en las formulaciones de prueba como se indica en los siguientes ejemplos: la abreviatura RT designa al término temperatura ambiente.

- 15 Resultados:

Tabla 1: El contenido de DHA es siempre de 5 por ciento en peso. La siguiente tabla muestra la disminución del contenido de DHA después del almacenamiento en la oscuridad a temperatura ambiente en gramos:

| Filtro tipo inorgánico/DHA | contenido de filtro UV inorgánico | contenido de fosfato de cetilo | disminución del contenido de DHA después de ca. 1 mes | disminución del contenido de DHA después de 2 meses | disminución del contenido de DHA después de 3 meses |
|---|-----------------------------------|--------------------------------|---|---|---|
| DHA (pura) | 0g | 0% | 0,0g | 0,2g | 0,1g |
| DHA (pura), (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | 5g | 0% | 1,1g | 1,7g | 1,8g |
| DHA (pura), (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | 5g | 0,3% | 0,2g | 0,7g | 0,5g |
| DHA (pura) (TiO ₂ 87%, Al ₂ O ₃ 3%, trietoxicaprililsilano 9%) | 5g | 0% | 0,7g | 1,5g | 1,8g |
| Filtro tipo | contenido de filtro UV | contenido de | disminución del contenido de | disminución del contenido de | disminución del contenido de |

| inorgánico/DHA | inorgánico | fosfato de cetilo | DHA después de ca. 1 mes | DHA después de 2 meses | DHA después de 3 meses |
|--|------------|-------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| DHA (pura) (TiO ₂ 87%, Al ₂ O ₃ 3%, trietoxicapriliilsilano 9%) | 5g | 0,3% | 0,3g | 0,6g | 1,1g |

Tabla 2: El contenido de DHA es siempre de 5 por ciento en peso. La siguiente Tabla muestra la disminución del contenido de DHA después del almacenamiento en la oscuridad a 40°C en gramos:

| filtro de tipo inorgánico/DHA | contenido filtro UV inorgánico | contenido de fosfato de cetilo | disminución del contenido de DHA después de ca. 1 mes | disminución del contenido de DHA después de 2 meses | disminución del contenido de DHA después de 3 meses |
|--|--------------------------------|--------------------------------|---|---|---|
| DHA (pura) | 0g | 0% | 0,1g | 0,9g | 0,9g |
| DHA (pura), (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | 5g | 0% | 3,9g | 4,4g | 4,4g |
| DHA (pura), (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | 5g | 0,3% | 1,4g | 1,2g | 2,0g |
| DHA (pura) (TiO ₂ 87%, Al ₂ O ₃ 3%, trietoxicapriliilsilano 9%) | 5g | 0% | 3,6g | 4,7g | 4,8g |
| DHA (pura) (TiO ₂ 87%, Al ₂ O ₃ 3%, trietoxicapriliilsilano 9%) | 5g | 0,3% | 2,6g | 4,2g | 4,3g |

- 5 La presencia de fosfato de cetilo en la formulación resulta en una marcada disminución del contenido de DHA en la formulación en comparación con la formulación sin fosfato de cetilo y el filtro UV inorgánico mostrado.

Ejemplo 1B: Se determinó la influencia del contenido de fosfato de cetilo en la formulación de prueba del ejemplo 1A.

- 10 La Tabla 3 resume los resultados como sigue. La disminución del contenido de DHA después del almacenamiento en la oscuridad a temperatura ambiente se muestra en gramos:

| filtro de tipo inorgánico/DHA | contenido de filtro UV inorgánico | contenido de fosfato de cetilo | disminución del contenido de DHA después de 3 meses |
|--|--|---------------------------------------|--|
| DHA (pura) | 0g | 0% | 0,1g |
| DHA (pura), (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | 5g | 0% | 2,1g |
| DHA (pura), (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | 5g | 0,15% | 1,2g |
| DHA (pura), (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | 5g | 0,3% | 0,8g |
| DHA (pura), (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | 5g | 0,75% | 0,5g |
| DHA (pura), (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | 5g | 1,5% | 0,3g |

La Tabla 4 resume los resultados como sigue. La disminución del contenido de DHA durante el almacenamiento en la oscuridad a 40°C se muestra en gramos:

| filtro de tipo inorgánico/DHA | contenido de filtro UV inorgánico | contenido de fosfato de cetilo | disminución del contenido de DHA después de 3 meses |
|--|--|---------------------------------------|--|
| DHA (pura) | 0g | 0% | 0,9g |
| DHA (pura), (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | 5g | 0% | 4,1g |
| DHA (pura), (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | 5g | 0,15% | 3,4g |
| DHA (pura), (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | 5g | 0,3% | 1,8g |
| DHA (pura), (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | 5g | 0,75% | no estable |
| DHA (pura), (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | 5g | 1,5% | no estable |

Ejemplo 2: en las pruebas se usó la formulación de prueba en hidrogel que se describe a continuación. La formulación de prueba se estableció en una escala de 200g:

| Nombre comercial | | 0-1-00 | 0-1-01 | 0-1-03 | 0-1-04 |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | Peso | Peso | Peso | Peso |
| A | | g | g | g | g |
| Placebo sin TiO ₂ | | 0,00 | | | |
| TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20% | 2,00 | | 4,00 | | 4,00 |
| | | | | | |
| Fosfato de cetilo | 0,12 | | | 0,24 | 0,24 |
| Agua desmineralizada | 11,98 | 32,20 | 28,20 | 31,96 | 27,96 |
| B | | | | | |
| Dihidroxiacetona | 2,00 | 4,00 | 4,00 | 4,00 | 4,00 |
| Disulfito de sodio | 0,20 | 0,40 | 0,40 | 0,40 | 0,40 |
| Transcutol CG | 1,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 2,00 |
| B | | | | | |
| 1,2-Propandiol | 2,00 | 4,00 | 4,00 | 4,00 | 4,00 |
| Karion F líquido | 2,00 | 4,00 | 4,00 | 4,00 | 4,00 |
| Metil-4-hidroxibenzoato | 0,20 | 0,40 | 0,40 | 0,40 | 0,40 |
| Agua desmineralizada | 15,00 | 30,00 | 30,00 | 30,00 | 30,00 |
| C | | | | | |
| Natrosol 250 HHR | 1,50 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 3,00 |
| Agua | 60,00 | 120,00 | 120,00 | 120,00 | 120,00 |
| | 100,00 | 200,00 | 200,00 | 200,00 | 200,00 |

Preparación:

5 Preparación en lote maestro:

Para la **fase C**, el Natrosol se agrega lentamente sobre agua agitada en forma vigorosa en vórtex. El agregado se debe hacer en forma lenta y uniforme de manera que las partículas se puedan dispersar en el agua sin la formación de grumos, pero no tan lentamente como para que la solución no se vuelva espesa antes de agregar la totalidad del mismo.

10 Para la **fase B**, se disuelve la dihidroxiacetona en agua y el resto de los materiales se agrega bajo agitación. Esta solución se introduce en la **fase C** (400 rpm).

La **fase A** se introduce en cada caso en un vaso de precipitados de 400 ml y se agregan 167,8 g de las **fases B y C mezcladas**. Esta mezcla se homogeniza durante 1 min con un ESGE Zauberstab Stufe II.

La formulación de prueba contiene siempre **2 por ciento en peso de DHA** y 2 por ciento en peso de óxido metálico y/o hidróxido metálico.

5 La determinación de la DHA se hace de acuerdo al método del ejemplo 1A.

Resultados:

La Tabla 5 resume los resultados como sigue. Se muestra la disminución del contenido de DHA después del almacenamiento en la oscuridad a temperatura ambiente (en gramos):

| filtro de tipo inorgánico/DHA | contenido de filtro UV inorgánico | contenido Fosfato de cetilo | disminución del contenido de DHA después de 1 semana. | disminución del contenido de DHA después de 1 mes |
|--|-----------------------------------|-----------------------------|---|---|
| DHA (pura) | 0% | 0% | 0,1g | 0,1g |
| DHA (pura), (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | 2q | 0% | 1,3g | 1,6g |
| DHA (pura), (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | 2g | 0,12% | 0,7g | 1,3g |

10 Se halló que la formulación de prueba no es estable durante el almacenamiento a 40°C, cuando hay presente dióxido de titanio (TiO₂ 80%, SiO₂ 20%).

Ejemplo 3:

15 En los experimentos del Ejemplo 3 se prepararon las formulaciones de acuerdo al Ejemplo 1A, en donde el compuesto de fósforo orgánico se varió como se indica más adelante. La formulación de prueba se preparó en una escala de 50 g. Los resultados se resumen en la Tabla 6. Se muestra la disminución del contenido de DHA durante el almacenamiento en la oscuridad a 40°C después de 14 días.

Tabla 6:

| Tipo de compuesto de fósforo | contenido (TiO ₂ 80%, SiO ₂ 20%) | contenido de compuesto de fósforo | disminución del contenido de DHA en % en base al contenido residual de DHA en Placebo |
|------------------------------|--|-----------------------------------|---|
| Sin compuesto de fósforo | 2,5g | | 15% |

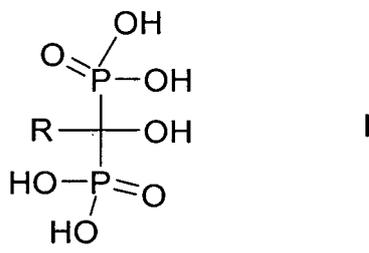
| Tipo de compuesto de fósforo | contenido (TiO₂ 80%, SiO₂ 20%) | contenido de compuesto de fósforo | disminución del contenido de DHA en % en base al contenido residual de DHA en Placebo |
|--|---|--|--|
| Fosfato de cetilo | 2,5g | 0,38g | 0% |
| Fosfato de monoestearilo/fosfato de diestearilo | 2,5g | 0,38g | 0% |
| Fosfato de monoestearilo/fosfato de diestearilo | 2,5g | 0,75g | 2% |

El almacenamiento de la formulación de prueba con fosfato de cetilo durante 3 meses a 40°C mostró una disminución del contenido de DHA de 22% en base al contenido residual de DHA en el Placebo.

- 5 El término Placebo designa a una formulación que contiene todos los mismos constituyentes que la formulación de prueba (incluyendo la DHA) excepto el óxido metálico y/o hidróxido metálico y el compuesto de fósforo orgánico. También se observa una degradación de la DHA en la formulación Placebo después del almacenamiento durante 3 meses a 40°C en la oscuridad. Este contenido de DHA se usa como nivel basal para los cálculos.

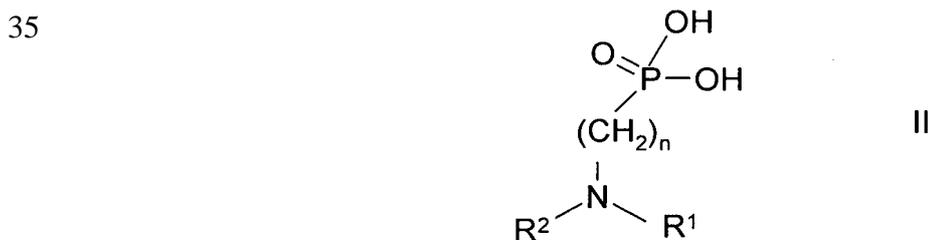
REIVINDICACIONES

1. Proceso para la elaboración de una preparación en la forma de una emulsión de aceite en agua, **caracterizado porque** la fase oleosa de la preparación se mezcla con por lo menos un compuesto de fósforo orgánico y subsiguientemente un óxido metálico y/o hidróxido metálico, y se agrega la por lo menos una **fase** acuosa que contiene dihidroxiacetona a un máximo de 40°C y se homogeniza, en donde el óxido y/o hidróxido metálico se selecciona a partir del grupo de los óxidos o hidróxidos de silicio, titanio, cinc, aluminio, cerio, hierro, itrio o zirconio o mezclas de los mismos, los cuales pueden estar recubiertos con óxidos o hidróxidos metálicos, ácidos orgánicos que se seleccionan del grupo de ácido esteárico, ácido láurico, ácido caproico o ácido palmítico, polioles, polímeros o compuestos organosiliconados o pueden contener un recubrimiento que contiene manganeso, y en donde el por lo menos un compuesto de fósforo orgánico se selecciona a partir del grupo de los ácidos hidroxialquildifosfónicos, los ácidos alquildifosfónicos, los cuales pueden estar sustituidos por al menos un grupo COOH, los ácidos aminoalquilenfosfónicos o los ésteres orgánicos de ácido fosfórico o sales de los mismos.
2. Proceso para la elaboración de una preparación en la forma de un hidrogel, **caracterizado porque** a una solución acuosa que contiene por lo menos un compuesto de fósforo orgánico y un óxido metálico y/o hidróxido metálico, se agrega una mezcla de un agente formador de gel y dihidroxiacetona en agua y se homogeniza, en donde el óxido y/o hidróxido metálico se selecciona a partir del grupo de los óxidos o hidróxidos de silicio, titanio, cinc, aluminio, cerio, hierro, itrio o zirconio o mezclas de los mismos, los cuales pueden estar recubiertos con óxidos o hidróxidos metálicos, ácidos orgánicos, que se seleccionan del grupo de ácido esteárico, ácido láurico, ácido caproico o ácido palmítico, polioles, polímeros o compuestos organosiliconados o pueden contener un recubrimiento que contiene manganeso, y en donde el por lo menos un compuesto de fósforo orgánico se selecciona a partir del grupo de los ácidos hidroxialquildifosfónicos, los ácidos alquildifosfónicos, los cuales pueden estar sustituidos con al menos un grupo COOH, los ácidos aminoalquilenfosfónicos o ésteres orgánicos de ácido fosfórico o sales de los mismos.
3. Proceso de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** el por lo menos un compuesto de fósforo se selecciona a partir de los ácidos hidroxialquildifosfónicos de Fórmula I



en donde R representa un grupo alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 20 átomos de carbono o sales del mismo o,

- porque** el por lo menos un compuesto de fósforo se selecciona a partir de los ácidos alquildifosfónicos que contienen un grupo alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 20 átomos de carbono, los cuales opcionalmente pueden estar sustituidos con por lo menos un grupo COOH o sales de los mismos o, **porque** el por lo menos un compuesto de fósforo se selecciona a partir de los ácidos aminoalquilenfosfónicos de Fórmula II,



en donde n representa a 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 1 o 2, y

- R¹ y R² representan cada uno en forma independiente a-(CH₂)_n-P(O)(OH)₂ o -(CH₂)_n-N{[(CH₂)_n]-

$P(O)(OH)_2[(CH_2)_{n3}-P(O)(OH)_2]$, en donde $n1$, $n2$ o $n3$ son cada uno en forma independiente 1, 2, 3 o 4, o sales de los mismos.

- 5 4. Proceso de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** el por lo menos un compuesto de fósforo se selecciona de fosfatos de monoalquilo con un grupo alquilo lineal o ramificado con entre 1 y 20 átomos de carbono, fosfatos de dialquilo con grupos alquilos lineales o ramificados con entre 1 y 20 átomos de carbono, en donde los grupos alquilo se seleccionan cada uno en forma independiente, fosfatos de trialquilo con grupos alquilos lineales o ramificados con entre 1 y 20 átomos de carbono, en donde los grupos alquilo se seleccionan cada uno en forma independiente, sales de fosfato de monoalquilo o fosfato de dialquilo o mezclas de estos fosfatos, oxiésteres de ácido fosfórico, (3-aminopropil)-tocotocoferil-fosfato o nucleótidos.
- 10 5. Proceso de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el óxido y/o hidróxido metálico se selecciona a partir de dióxido de titanio o hidróxido de titanio o mezclas de los mismos, los que pueden estar recubiertos con óxidos o hidróxidos metálicos de silicio, zirconio, manganeso y/o aluminio, con ácido esteárico, ácido láurico, ácido caproico o ácido palmítico, con glicerol, sorbitol, propilenglicol, pentandiol, hexandiol, etilhexil-glicerol, pentaeritritol, dipentaeritritol o trimetilolpropano o con octiltrimetilsilano, meticona, dimeticona (= trietoxicaprilsilano), trimetoxicaprilsilano, copolímero de dimeticona/meticona, difenil capril meticona, polimetil- metacrilato dimeticona, simeticona, polivinilpirrolidona o polietileno.
- 15 6. Proceso de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la proporción del por lo menos un compuesto de fósforo orgánico en porcentaje en peso está en el rango entre 3 por ciento en peso y 25 por ciento en peso, en base a la proporción de óxido metálico o hidróxido metálico en la preparación.
- 20 7. Proceso de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la proporción de dihidroxiacetona está en el rango entre 1 por ciento en peso y 12 por ciento en peso, en base a la preparación.
8. Proceso de acuerdo a una o más de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** la proporción del por lo menos un óxido metálico y/o hidróxido metálico está en el rango entre 0,5 por ciento en peso y 25 por ciento en peso, en base a la preparación.