

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 231**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/86 (2006.01)

A61K 8/06 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 17/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2013 PCT/US2013/047568**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14004474**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2013 E 13735523 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2866783**

54 Título: **Composiciones de protección solar que contienen un polímero absorbente de radiación ultravioleta**

30 Prioridad:

28.06.2012 US 201261665464 P

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

11.04.2018

73 Titular/es:

**JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC.
(100.0%)
199 Grandview Road
Skillman, NJ 08558, US**

72 Inventor/es:

DALY, SUSAN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 663 231 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).

Composiciones de protección solar que contienen un polímero absorbente de radiación ultravioleta**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a composiciones de protección solar tópicamente aceptables que comprenden polímeros absorbentes de UV.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La exposición prolongada a la radiación ultravioleta (UV), como la del sol, puede conducir a la formación de dermatosis y eritemas por luz, así como a aumentar el riesgo de cáncer de piel, tal como melanoma, y acelerar el envejecimiento de la piel, tal como la pérdida de elasticidad de la piel y la formación de arrugas.

15 El documento WO 2011/070050 describe sustancias poliméricas de filtro UV que comprenden un polímero que comprende una cadena principal de poliéter dendrítico hiperramificada unida covalentemente a través de un puente de oxígeno a al menos un cromóforo que absorbe UV.

20 Numerosas composiciones de protección solar están disponibles comercialmente con una capacidad variable para proteger al cuerpo frente a la luz ultravioleta. Sin embargo, todavía existen numerosos retos para proporcionar composiciones de protección solar que proporcionen una fuerte protección contra la radiación UV.

25 El reto de crear filtros solares con diversas propiedades, por ejemplo, suavidad, etc., se amplifica aún más si se imponen restricciones adicionales sobre la composición de protección solar. La presente invención proporciona composiciones de protección solar suaves y estéticas que incluyen un compuesto de protección solar polimérico.

SUMARIO DE LA INVENCION

30 De acuerdo con un aspecto, las composiciones de la presente invención incluyen una fase oleosa discontinua que incluye un agente de protección solar que comprende una composición polimérica que incluye un poliéter lineal absorbente de radiación ultravioleta que comprende un cromóforo de UV unido químicamente. La fase oleosa discontinua se distribuye homogéneamente en una fase acuosa continua. La composición comprende además un componente emulsionante de aceite en agua que comprende un emulsionante aniónico de aceite en agua en una
35 cantidad de aproximadamente 0,5 por ciento a aproximadamente 3 por ciento en peso de dicha composición.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

40 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende normalmente un experto versado en la materia a la que pertenece la invención. Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, todos los grupos de hidrocarburo (por ejemplo, grupos alquilo, alqueno) pueden ser grupos de cadena lineal o ramificada. Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión "peso molecular" se refiere al peso molecular promedio en peso, (M_w).

45 A menos que se defina lo contrario, todas las concentraciones se refieren a concentraciones en peso de la composición. Además, a menos que se defina específicamente lo contrario, el término "esencialmente libre de", con respecto a una clase de ingredientes, se refiere al o los ingredientes particulares que están presentes en una concentración menor que la necesaria para que el ingrediente en particular sea efectivo para proporcionar el
50 beneficio o propiedad para el cual, por lo demás, se usaría, por ejemplo, aproximadamente 1 % o menos o aproximadamente 0,5 % o menos.

Como se usa en el presente documento, "absorbente de UV" se refiere a un material o compuesto, por ejemplo, un agente de protección solar o un resto químico polimérico o no polimérico, que absorbe radiación en alguna parte del
55 espectro ultravioleta (290 nm-400 nm), tal como uno que tiene un coeficiente de extinción de al menos aproximadamente $1000 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, para al menos una longitud de onda dentro del espectro ultravioleta definido anteriormente. Los valores de SPF desvelados y reivindicados en el presente documento se determinan usando el método *in vitro* descrito a continuación en el presente documento.

60 POLIÉTER ABSORBENTE DE UV

Las realizaciones de la invención se refieren a composiciones que incluyen un poliéter absorbente de radiación ultravioleta (es decir, "poliéter absorbente de UV"). Por poliéter absorbente de UV, se entiende un poliéter absorbente radiación en alguna porción del espectro ultravioleta (longitudes de onda entre 290 y 400 nm). El poliéter
65 absorbente de UV tiene un peso molecular promedio en peso (M_w), que puede ser adecuado para reducir o evitar que el cromóforo se absorba a través de la piel. De acuerdo con una realización, un peso molecular adecuado para

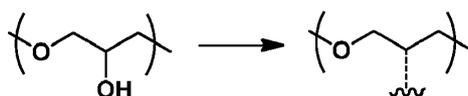
el poliéter absorbente de UV es M_w mayor que 500. En una realización, M_w está en el intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 50.000. En otra realización, el M_w está en el intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 20.000, tal como de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 10.000.

5 En el presente documento se describe una composición que incluye un poliéter absorbente de UV. Como reconocerá un experto en la materia, "poliéter" indica que el polímero absorbente de UV incluye una pluralidad de grupos funcionales de éter unidos covalentemente entre sí. La "cadena principal" del poliéter absorbente de UV se refiere a la secuencia continua más larga de grupos funcionales de éter unidos covalentemente. Otros grupos más pequeños de átomos unidos covalentemente se consideran grupos colgantes que se ramifican desde la cadena principal.

De acuerdo con ciertas realizaciones, el poliéter absorbente de UV incluye unidades de repetición de glicerilo y, en consecuencia, se puede caracterizar como un poliglicerol. Por "unidades de repetición de glicerilo" (también denominadas "unidades remanentes de glicerilo") se entiende unidades de glicerol que excluyen grupos nucleófilos tales como grupos hidroxilo. Las unidades remanentes de glicerilo incluyen grupos funcionales éter, y generalmente pueden representarse como C_3H_5O para restos lineales y dendríticos (Rokicki et al. Green Chemistry., 2005, 7, 52) Las unidades remanentes de glicerilo adecuadas incluyen formas deshidratadas (es decir, una mol de agua eliminado) de las siguientes unidades de glicerilo: unidades de glicerilo lineales-1,4 ($L_{1,4}$); unidades de repetición de glicerilo lineales-1,3 ($L_{1,3}$); unidades dendríticas (D) de glicerilo; unidades terminales-1,2 ($T_{1,2}$) y unidades terminales-1,3 ($T_{1,3}$). Ejemplos de unidades remanentes de glicerilo lineales y unidades terminales se muestran a continuación (a la derecha de las flechas). También se muestra la unidad de glicerilo correspondiente antes de la deshidratación (que se muestra a la izquierda de las flechas, incluye hidroxilos):

unidades de repetición de glicerilo lineales-1,4 ($L_{1,4}$)

25

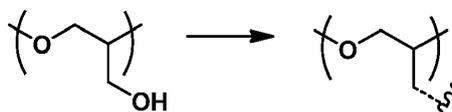


Lineal 1,4

Remanente lineal 1,4

unidades de repetición de glicerilo lineales-1,3 ($L_{1,3}$)

30

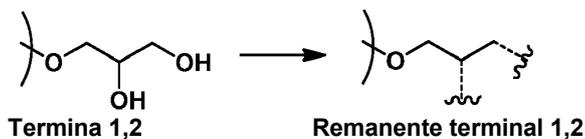


Lineal 1,3

Remanente lineal 1,3

Unidades terminales-1,2 ($T_{1,2}$)

35



Termina 1,2

Remanente terminal 1,2

y unidades terminales-1,3 ($T_{1,3}$)

40

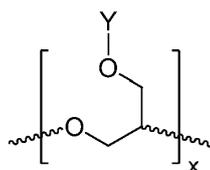


Termina 1,3

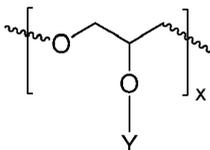
Remanente terminal 1,3

45 La composición incluye un poliéter lineal absorbente de UV que comprende un cromóforo absorbente de radiación ultravioleta unido químicamente ("cromóforo de UV"). Por lineal, se entiende que el poliéter absorbente de UV tiene una cadena principal que no está ramificada.

50 De acuerdo con ciertas realizaciones, el poliéter lineal absorbente de UV incluye una o ambas de las unidades de repetición mostradas en la FÓRMULA IA y en la FÓRMULA IIB, a continuación:



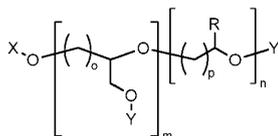
FÓRMULA IA. UNIDAD DE REPETICIÓN DE POLIÉTER ABSORBENTE DE UV



5

FÓRMULA IIB. UNIDAD DE REPETICIÓN DE POLIÉTER LINEAL ABSORBENTE DE UV

10 En las FÓRMULAS IA Y IIB, Y representa un cromóforo de UV, como se describe a continuación. Un ejemplo ilustrativo de un poliéter lineal absorbente de UV que comprende un cromóforo de UV unido químicamente se muestra en la FÓRMULA IIIC.



FÓRMULA IIIC. POLIÉTER LINEAL ABSORBENTE DE UV

15

En la estructura ilustrada en FORMULA IIIC, X es un grupo funcional terminal o parte de la cadena principal del polímero; R es un grupo colgante unido a la cadena principal del polímero, y X es un grupo terminal.

20 X y R pueden ser iguales o diferentes. X y R pueden seleccionarse independientemente de, por ejemplo, hidrógeno, alquilo lineal, cadenas hidrocarbonadas de alquenoilo o alquiniilo, siloxanos lineales y similares. En una realización, el grupo X representa octadecano. Y representa un cromóforo de UV y los grupos representados por Y se describen a continuación. La proporción de las unidades de repetición de éter que llevan el sustituyente Y es un número real expresado por la ecuación 1,

$$\frac{m}{m+n}$$

25

Ecuación 1

30 en la que m y n ambos representan un número real entre 0 y 1, y la suma de n y m es igual a 1. En una realización, el número $m = 1$ y $n = 0$ (el poliéter absorbente de UV es un homopolímero e incluye la unidad de repetición de FORMULA IA). En otra realización, el número $m < 1$ (el polímero es un copolímero) con grupos colgantes R e Y. Para los copolímeros que contienen ambos grupos colgantes R e Y, la distribución de los grupos R e Y colgantes a lo largo de la cadena polimérica puede modificarse para obtener propiedades óptimas del polímero. En una realización, el poliéter absorbente de UV es un copolímero aleatorio, y los grupos R e Y están estadísticamente distribuidos a lo largo de la cadena del polímero. En otra realización, el poliéter absorbente de UV es un copolímero de bloque, que consiste en segmentos alternantes de estructura principal de polímero funcionalizados con una proporción mayor de R o Y. En otra realización, la distribución de los grupos colgantes R e Y a lo largo de la estructura principal del polímero está en algún lugar entre las condiciones límite del bloque y los copolímeros estadísticamente aleatorios. En la FORMULA IIIC, los números enteros o y p representan el número de grupos CH_2 en las unidades de repetición que llevan Y y R.

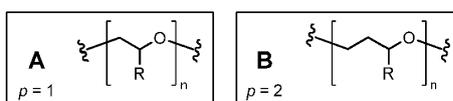
40

La introducción de diversos grupos R colgantes se puede lograr mediante el uso de otros comonómeros durante la reacción de polimerización. El tamaño, la composición química, el porcentaje en peso y la posición en la cadena principal de estos comonómeros se pueden variar para cambiar las propiedades físicas y químicas del poliéter absorbente de UV final. Los ejemplos de comonómeros que pueden incorporarse en el poliéter absorbente de UV incluyen, pero no se limitan a, óxido de etileno, óxido de propileno y éteres de glicidilo tales como n-butilglicidiléter, 2-etilhexilglicidiléter.

45

Está claro para un experto en la materia que los poliéteres del tipo ilustrado en las FÓRMULAS IA, IIB y IIIC se

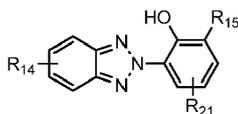
pueden obtener a través de varias rutas sintéticas. Entre estas rutas se encuentra la polimerización con apertura de anillo de monómeros de éter cíclico y comonómeros opcionales. El tamaño del anillo en los monómeros de éter cíclico determina los valores de σ o ρ , y la estructura principal resultante del poliéter absorbente de UV. Para monómeros o comonómeros que son epóxidos (anillos de tres miembros que contienen dos átomos de carbono y un átomo de oxígeno), el valor de σ o ρ en el poliéter absorbente de UV resultante es 1. Una unidad de repetición que resulta del uso de un comonómero epóxido se muestra en la estructura **A** de la FÓRMULA IV. Para (co)monómeros que son oxetanos (anillos de cuatro miembros que contienen tres átomos de carbono y un átomo de oxígeno), el valor de σ o ρ en el poliéter absorbente de UV resultante es 2. Una unidad de repetición que resulta del uso de un comonómero de oxetano se muestra en la estructura **B** de la FÓRMULA IV. La longitud de la cadena de alquilo dentro de cada tipo de monómero se puede seleccionar para modificar las propiedades del poliéter absorbente de UV. En una realización, ambos σ y ρ igual a 1. Un ejemplo de este caso es si las unidades de repetición que llevan Y y R ambas se derivan de monómeros de epóxido ($\sigma = \rho = 1$), o ambos derivados de monómeros de oxetano ($\sigma = \rho = 2$). En otra realización, σ y ρ no son iguales. Un ejemplo de este caso es si las unidades de repetición que llevan el cromóforo de UV Y se basan en un monómero epóxido ($\sigma = 1$), y las unidades de repetición que llevan el grupo R se basan en un monómero de oxetano ($\rho = 2$).



FÓRMULA IV. UNIDADES DE REPETICIÓN OPCIONALES

Los cromóforos de UV adecuados que pueden estar unidos químicamente en poliéteres absorbentes de UV de la presente invención incluyen triazoles absorbentes de UV (un resto que contiene un anillo heterocíclico de cinco miembros con dos átomos de carbono y tres de nitrógeno), tales como benzotriazoles. En otra realización, la estructura representada por Y contiene o tiene una triazina absorbente de UV colgante (un heterociclo de seis miembros que contiene tres átomos de nitrógeno y tres átomos de carbono). Los cromóforos de UV adecuados incluyen aquellos que tienen absorbancia de radiación UVA. Otros cromóforos de UV adecuados son aquellos que tienen absorbancia en la región UVB. En una realización, el cromóforo de UV absorbe tanto en la región UVA como en la UVB. En una realización, cuando el poliéter absorbente de UV se vierte en una película, es posible generar un coeficiente de extinción molar medido para al menos una longitud de onda en este intervalo de longitud de onda de al menos aproximadamente $1000 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, preferentemente al menos aproximadamente $2000 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, más preferentemente al menos aproximadamente $4000 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. En una realización, el coeficiente de extinción molar entre al menos el 40 % de las longitudes de onda en esta parte del espectro es de al menos aproximadamente $1000 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Los ejemplos de cromóforos de UV que son absorbentes de UVA incluyen triazoles, tales como benzotriazoles, tales como hidroxifenil-benzotriazoles; alcanforos, tales como alcanfor de bencilideno y sus derivados (tales como ácido tereftalidilalcanfor sulfónico); dibenzoilmetanos y sus derivados.

En una realización, el cromóforo de UV es un benzotriazol que proporciona tanto fotoestabilidad como una fuerte absorbancia de UVA con una estructura representada en la FÓRMULA V.



FÓRMULA V. CROMÓFORO ABSORBENTE DE UV DE BENZOTRIAZOL.

en la que cada R_{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 - C_{20} , alcoxi, acilo, alquiloxi, alquilamino y halógeno; R_{15} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 - C_{20} , alcoxi, acilo, alquiloxi y alquilamino, R_{21} se selecciona de alquilo C_1 - C_{20} , alcoxi, acilo, alquiloxi y alquilamino. Cualquiera de los grupos R_{15} o R_{21} puede incluir grupos funcionales que permiten la unión a un polímero. Los compuestos que se asemejan a la estructura en la FÓRMULA V se describen en La patente de Estados Unidos n.º 5.869.030, e incluyen, pero no se limitan a los mismos, metilbenzotriazolil-tetrametilbutilfenol (un compuesto vendido con el nombre comercial TINSORB M por BASF Corporation, Wyandotte, Michigan). En una realización, el triazol absorbente de UV deriva de un producto de transesterificación de ácido 3-(3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-5-(terc-butil)-4-hidroxifenil)propanoico con polietilenglicol 300, disponible comercialmente como TINUVIN 213, también disponible de BASF. En otra realización, el triazol absorbente de UV es ácido bencenopropanoico, ésteres de alquilo C_{7-9} lineal y ramificado de 3-(2H-benzotriazol-2-il)-5-(1,1-dimetiletil)-4-hidroxil-, disponibles comercialmente como TINUVIN 99, también disponibles en BASF. En otra realización, el grupo absorbente de UV contiene un resto de triazina. Un ejemplo de triazina es 6-octil-2-(4-(4,6-di([1,1'-bifenil]-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)-3-hidroxifenoxi)propanoato (un compuesto vendido con el nombre comercial TINUVIN 479 por BASF Corporation, Wyandotte, Michigan).

En otra realización, el cromóforo de UV es un resto absorbente de UVB. Por cromóforo absorbente de UVB se

entiende que el cromóforo de UV tiene absorbancia en la porción de UVB (290 a 320 nm) del espectro ultravioleta. En una realización, los criterios para la consideración como un cromóforo absorbente de UVB son similares a los descritos anteriormente para un cromóforo absorbente de UVA, excepto que el intervalo de longitud de onda es de 290 nm a 320 nm. Los ejemplos de cromóforos absorbentes de UVB adecuados incluyen ácido 4-aminobenzoico y ésteres alcano del mismo; ácido antranílico y ésteres alcano del mismo; ácido salicílico y ésteres de alcano del mismo; ésteres alcano de ácido hidroxicinámico del mismo; dihidroxi-, dicarboxi- e hidroxycarboxibenzofenonas y ésteres de alcano o derivados de haluro de ácido de los mismos; dihidroxi-, dicarboxi- e hidroxycarboxilalconas y éster de alcano o derivados de haluro de ácido de los mismos; dihidroxi-, dicarboxi- e hidroxycarboxicumarinas y ésteres de alcano o derivados de haluro de ácido de los mismos; benzalmalonato (malonato de bencilideno); derivados de bencimidazol (tales como ácido fenilbenzilimazolsulfónico, PBSA), derivados de benzoxazol, y otras especies funcionalizadas adecuadamente capaces de copolimerización dentro de la cadena polimérica. En otra realización, el políéter absorbente de UV incluye más de un cromóforo de UV o más de una clase química de cromóforo de UV.

Los políéteres absorbentes de UV útiles en la presente invención se pueden sintetizar mediante, de acuerdo con ciertas realizaciones, la polimerización con apertura de anillo de un monómero de éter cíclico adecuado para formar un políéter, seguido de la unión covalente de cromóforos de UV a grupos funcionales colgantes ("unión pospolimerización"). De acuerdo con ciertas otras realizaciones, los políéteres absorbentes de UV pueden sintetizarse mediante polimerización de un monómero de éter cíclico, en el que el propio monómero incluye un cromóforo de UV unido covalentemente (es decir, "polimerización directa").

Además, como reconocerá un experto en la materia, los políéteres absorbentes de UV que son útiles en las composiciones tópicas de la presente invención se preparan mediante síntesis de polímeros. La síntesis del políéter absorbente de UV generalmente da como resultado un producto de reacción, denominado en lo sucesivo "composición polimérica", que es una mezcla de diversos pesos moleculares de políéteres absorbentes de UV. La composición polimérica puede incluir además (aparte del políéter absorbente UV) una pequeña cantidad de material no polimerizado que puede eliminarse usando técnicas conocidas en la materia. De acuerdo con ciertas realizaciones, el material no polimerizado (por ejemplo, monómeros parcialmente reaccionados o no reaccionados u otros reactivos) puede eliminarse parcial o completamente antes de su inclusión en las composiciones tópicas de la presente invención, usando, por ejemplo, extracción con disolvente o purificación por CO₂.

De acuerdo con ciertas realizaciones, la composición polimérica que se va incorporar en las composiciones tópicas de la presente invención comprende aproximadamente el 50 % o más del políéter lineal absorbente de UV que comprende un cromóforo de UV unido químicamente. De acuerdo con ciertas otras realizaciones, la composición polimérica comprende aproximadamente el 75 % o más del políéter lineal absorbente de UV que comprende un cromóforo de UV unido químicamente. De acuerdo con ciertas otras realizaciones, la composición polimérica comprende aproximadamente 90 % o más del políéter lineal absorbente de UV, tal como aproximadamente 95 % o más. De acuerdo con ciertas otras realizaciones, además del políéter lineal absorbente de UV, la composición polimérica comprende un políéter absorbente de radiación UV ramificado que no está hiperramificado. En otra realización, la composición polimérica está sustancialmente libre de políéteres absorbentes de UV hiperramificados (por ejemplo, incluye menos de aproximadamente 1 % en peso de políéter absorbente de UV hiperramificado, tal como menos de aproximadamente 0,1 % en peso, tal como completamente libre de hiperramificado Políéteres absorbentes de rayos UV).

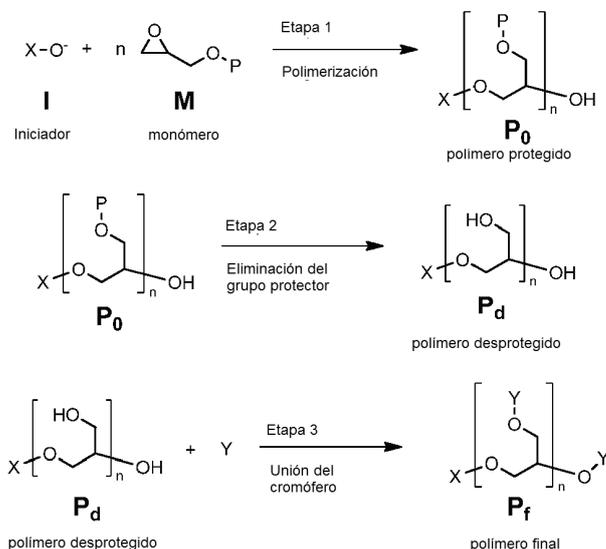
De acuerdo con ciertas realizaciones, la composición polimérica tiene una baja polidispersidad. Por ejemplo, el índice de polidispersidad de la composición polimérica puede ser de aproximadamente 1,5 o menos, tal como aproximadamente 1,2 o menos. El índice de polidispersidad se define como M_w/M_n (es decir, la relación entre el peso molecular promedio en peso, M_w , y el peso molecular promedio en número, M_n) De acuerdo con ciertas otras realizaciones, la composición polimérica incluye el 50 % o más en peso de una molécula de políéter absorbente de UV en particular.

La polidispersidad de la composición polimérica puede mantenerse baja utilizando, por ejemplo, procedimientos sintéticos particulares, tales como la polimerización de apertura de anillo de un monómero de éter cíclico y desprotección (descritos a continuación). Como alternativa, o además, la composición polimérica puede tratarse usando técnicas conocidas en la materia, tales como CO₂ supercrítico para purificar la composición polimérica (por ejemplo, antes o después de la unión del cromóforo de UV).

La síntesis del políéter lineal absorbente de UV mediante la unión posterior a la polimerización del cromóforo de UV puede incluir las etapas de polimerización con apertura de anillo de un monómero de éter cíclico para formar un políéter que tiene grupos protegidos; desproteger el políéter para eliminar al menos algunos de los grupos protegidos; y unir un cromóforo de UV al políéter absorbente de UV desprotegido para formar un políéter absorbente de UV que tiene un cromóforo de UV unido químicamente.

En la FÓRMULA VI se ilustra esquemáticamente un ejemplo de formación de unión de políéter lineal absorbente de UV posterior a la polimerización. Se usa un iniciador I para inducir la polimerización del monómero de éter cíclico M, generando el polímero P₀ en el que los grupos funcionales hidroxil colgantes están protegidos con un grupo protector

(P). Polímero P_0 se somete a condiciones que eliminan el grupo protector P, proporcionando polímero desprotegido P_d . Finalmente, el cromóforo de UV Y se une a los grupos hidroxilo colgantes de polímero P_d , proporcionando el polímero final deseado, P_f .



5

FÓRMULA VI. SÍNTESIS DE CROMÓFORO ABSORBENTE DE UV MEDIANTE FUNCIONALIZACIÓN POSTERIOR A LA POLIMERIZACIÓN

La polimerización con apertura de anillo de éteres cíclicos tales como el monómero M en la FÓRMULA VI se puede lograr usando diversos métodos que incluyen la polimerización de apertura de anillo aniónico y catiónico. En una realización, la polimerización se realiza por polimerización de apertura de anillo aniónico. El monómero M en la FÓRMULA VI es una forma de glicidol en la que el grupo hidroxilo primario se ha enmascarado con el grupo protector P. La polimerización de glicidol no protegido da como resultado la formación de polímeros altamente ramificados (documento US7988953B2, Tokar, R. et. al. *Macromolecules* 1994, 27, 320-322; Sunder, A. et. al. *Macromolecules* 1999: 4240-4246. Rokicki, G. et. al. *Green Chemistry* 2005, 7, 529) Por el contrario, la polimerización aniónica de derivadas de glicidol en el que el grupo hidroxilo primario ha sido protegido puede generar poliéteres lineales, como se ilustra por la estructura P_0 en la FÓRMULA VI (Taton, D. et. al., *Macromolecular Chemistry and Physics* 1994, 195, 139-148; Erberich, M. et. al. *Macromolecules* 2007, 40, 3070-3079; Haouet, A. et. al., *European Polymer Journal* 1983, 19, 1089-1098; Obermeier, B. et. al. *Bioconjugate Chemistry* 2011, 22, 436-444; Lee, B. F. et. al. *Journal of polymer science. Part A, Polymer chemistry* 2011, 49, 4498-4504) El monómero de éter cíclico protegido no está limitado a derivados de epóxido, e incluye éteres cíclicos funcionalizados que contienen de 3 a 6 átomos contiguos; en otra realización, el monómero M es un derivado de oxetano que contiene un grupo hidroxilo primario protegido.

Por protegido, se entiende que un grupo funcional en una molécula multifuncional se ha derivatizado selectivamente con un resto que impide la modificación covalente en ese grupo funcional. Los restos que se usan como grupos protectores típicamente se unen a los grupos funcionales deseados con un rendimiento químico excelente y se pueden eliminar selectivamente según se requiera con un buen rendimiento, revelando el grupo funcional original. Los grupos protectores de hidroxilo incluyen, pero sin limitación, éteres tales como metilo, metoximetilo (MOM), metiltiommetilo (MTM), t-butiltiommetilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), p-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metilo (p-AOM), t-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropirranilo (THP), alilo, 3-bromotetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, 1-metoxiciclohexilo, benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, t-butilo, alilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, ésteres tales como formiato, formiato de benzilo, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato (levulinoilditioacetato), pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato) y carbonatos tales como carbonato de alquilmétilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbonato de alquiletilo, carbonato de alquil 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-(trimetilsililo) (TMSEC), carbonato de 2-(fenilsulfonil)etilo (Psec), carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo (Peoc), carbonato de isobutilo de alquilo. En una realización, el grupo protector es etoxietiléter; en otra realización, el grupo protector es éter de alilo.

45

La eliminación de grupos protectores del poliéter lineal protegido P_0 para generar polímero desprotegido P_a se logra usando métodos complementarios a la elección del grupo protector P; tales métodos son familiares para los expertos en la materia. En una realización, el grupo hidroxilo primario del monómero de éter cíclico está protegido como el 1-etoxietiléter; la escisión de este grupo protector para generar el polímero desprotegido se consigue usando condiciones acuosas ácidas tales como ácido acético acuoso, ácido clorhídrico acuoso o resina de intercambio iónico ácida. En otra realización, el grupo hidroxilo primario del monómero de éter cíclico está protegido como un éter alílico; la escisión de este grupo protector para generar el polímero desprotegido se logra por isomerización del éter alílico en el éter vinílico por tratamiento con alcóxido de potasio seguido de tratamiento con ácido acuoso, isomerización usando catalizadores de metal de transición, seguido de hidrólisis ácida, o eliminación directa usando catalizadores de paladio (0) y un secuestrante nucleófilo.

La polimerización aniónica de apertura de anillo del monómero M ilustrada en la FÓRMULA VI es iniciada por la sal de alcóxido I . Los ejemplos de alcóxidos adecuados para el inicio de la polimerización con apertura de anillo de monómeros de éter cíclico incluyen, pero sin limitación, las sales de potasio de alcoholes hidrocaburos lineales de C_3 a C_{30} , éter metílico de polietilenglicol y polisiloxanos terminados en carbinol. En una realización, el iniciador para la polimerización aniónica con apertura de anillo es la sal de potasio de octadecanol. Otra realización de la presente invención hace uso de un iniciador multifuncional que incluye, pero no se limita a, polioxialquilenos tales como polietilenglicol, polipropilenglicol o poli(tetrametiléter)glicol; poliésteres tales como poli(etilenadipato), poli(etilenosuccinato); copolímeros que tienen funcionalidad tanto de oxialquileno como de éster en la cadena principal, tal como adipato de poli[di(etilenglicol)]; y alcoholes de bajo peso molecular, tales como 1,4-butanodiol, 1,6-hexanodiol o neopentilglicol.

Dependiendo de los grupos funcionales colgantes del poliéter, los cromóforos se pueden unir covalentemente a la cadena principal del polímero usando diversos métodos conocidos por los expertos en la materia. Los siguientes métodos son ilustrativos, y no representan una lista exhaustiva de los posibles medios para unir un cromóforo de UV a la cadena principal del polímero. En el caso de polímeros con grupos hidroxilo libres (representados por estructura P_a en la FÓRMULA VI), un cromóforo de UV que contiene un grupo carboxilato puede unirse covalentemente al polímero usando un número de métodos familiares para los expertos en la materia. Los reactivos de condensación se pueden usar para formar enlaces covalentes entre los cromóforos de UV con ácidos carboxílicos y grupos hidroxilo en polímeros que generan enlaces éster; en una realización, el reactivo de condensación es clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropilo)-*N*'etilcarbodiimida. El ácido carboxílico del cromóforo de UV también puede unirse a grupos hidroxilo en el polímero a través de enlaces éster usando catálisis con metales de transición; en una realización, el catalizador es etilhexanoato de estaño (II). El cromóforo de UV también se puede unir al polímero convirtiendo el ácido carboxílico del cromóforo de UV en el cloruro de ácido correspondiente; el cloruro de ácido reacciona con grupos hidroxilo en el polímero funcional que forma enlaces éster; en una realización, esta conversión en el cloruro de ácido se realiza usando cloruro de tionilo. El ácido carboxílico cromóforo de UV también puede convertirse en el isocianato mediante la reordenación de Curtius de una azida ácida intermedia; el isocianato cromóforo reacciona con grupos hidroxilo en el polímero funcional formando enlaces de uretano. En otra realización, el ácido carboxílico en el cromóforo de UV puede convertirse en un éster y unirse al grupo hidroxilo en la cadena principal mediante transesterificación. Esto se puede lograr mediante la conversión del ácido carboxílico en un éster con un alcohol de bajo punto de ebullición, tal como metanol; la transesterificación se realiza haciendo reaccionar el éster de cromóforo con el polímero que contiene grupos hidroxilo de cadena lateral usando un catalizador ácido, por ejemplo, ácido para-toluenosulfónico.

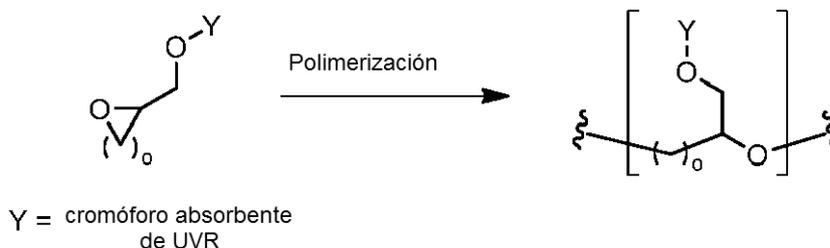
También en el caso de poliésteres con grupos hidroxilo libres, un cromóforo de UV que contiene un grupo hidroxilo puede unirse covalentemente al poliéter usando un número de métodos familiares para los expertos en la materia. En una realización, el grupo hidroxilo en el cromóforo de UV puede activarse para el desplazamiento nucleofílico usando un reactivo tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de *p*-toluenosulfonilo; los grupos hidroxilo en la cadena principal son capaces de desplazar el mesilato o tosilato resultante en condiciones básicas para generar un enlace de éter entre el polímero y el cromóforo de UV. En otra realización, el grupo hidroxilo en el cromóforo de UV puede convertirse en el cloroformiato usando un reactivo tal como fosgeno, difosgeno o trifosgeno; el cloroformiato de cromóforo de UV resultante puede reaccionar con grupos hidroxilo en la cadena principal del polímero para generar un enlace de carbonato entre el polímero y el cromóforo de UV. En el caso de polímeros con grupos hidroxilo libres (representados por estructura P_a en la FÓRMULA VI), un cromóforo de UV que contiene un grupo amina se puede unir covalentemente al polímero usando un número de métodos familiares para los expertos en la materia. En una realización, los grupos hidroxilo en el polímero se pueden convertir en los cloroformiatos correspondientes usando un reactivo, tal como fosgeno, difosgeno y trifosgeno; el cromóforo de UV funcionalizado con amina puede reaccionar luego con los cloroformiatos poliméricos generando un enlace carbamato entre el cromóforo de UV y el poliéter.

En otra realización, algunos de los grupos hidroxilo en la cadena principal de poliéter lineal permanecen después de que se unen los cromóforos de UV con funcionalidad de ácido, cloruro de ácido o isocianato. Estos grupos hidroxilo sin reaccionar se pueden usar para unir otros grupos laterales monofuncionales para mejorar las propiedades físicas y químicas del polímero. Los ejemplos de grupos funcionales reactivos con hidroxilo incluyen, pero sin limitación, cloruros de ácido e isocianatos. Los ejemplos específicos de grupos laterales funcionales hidroxilo reactivos incluyen cloruro de palmitoilo e isocianato de estearilo. Otros ejemplos de grupos que pueden estar colgantes de polímeros

que son sitios para la unión covalente de cromóforos de UV incluyen, pero sin limitación, alquenos, aminas y ácidos carboxílicos conjugados.

5 En otra realización, la cadena principal de poliéter es un poliglicerol con grupos hidroxilo colgantes o grupos hidrófobos, tales como un éster de poliglicerilo, por ejemplo, monoestearato de decaglicerilo vendido con el nombre comercial POLYALDO 10-1-S por Lonza en Allendale, NJ o monoestearato de tetradecaglicerilo vendido bajo el nombre comercial POLYALDO 14-1-S por Lonza en Allendale, NJ. Los grupos hidroxilo colgantes pueden hacerse reaccionar con un cromóforo de UV que contiene un grupo funcional complementario como se ha descrito anteriormente para obtener un poliéter absorbente de UV. En esta realización, la composición polimérica será, por ejemplo, el producto de reacción de un éster de poliglicerol y un cromóforo de UV que tiene un grupo funcional adecuado para la unión covalente a dicho éster de poliglicerol. Los grupos funcionales adecuados en el cromóforo de UV incluyen carboxilatos, isocianatos, entre otros grupos funcionales tratados previamente. La composición polimérica resultante puede incluir un poliéter lineal absorbente de UV que tiene la unidad de repetición mostrada en la FÓRMULA IIB. La composición polimérica resultante puede incluir además algunos componentes no lineales (por ejemplo, componentes cíclicos) también, dependiendo del porcentaje de material lineal presente en el poliglicerol.

Como se ha descrito anteriormente, la síntesis de composiciones poliméricas adecuadas que contienen los poliéteres absorbentes de UV también podría lograrse mediante la polimerización de cromóforos de UV modificados covalentemente con grupos éter cíclicos (polimerización directa). Esto se ilustra en la FÓRMULA VII, en la que Y representa un cromóforo de UV, y o es una característica del tamaño del anillo del monómero de éter cíclico.



FÓRMULA VII. POLIMERIZACIÓN DIRECTA DEL CROMÓFORO DE UV UNIDO COVALENTEMENTE A ÉTER CÍCLICO

25 Las composiciones poliméricas descritas en el presente documento son útiles en aplicaciones en las que se desea la absorción de UV. Por ejemplo, la composición polimérica puede ser útil para combinarse con un vehículo cosméticamente aceptable adecuado para aplicaciones cosméticas o combinar la composición polimérica con otros materiales para reducir la degradación por UV de los materiales (es decir, mezclar en estado fundido el material con la composición polimérica o recubrir el material con la composición polimérica). La incorporación de poliéteres absorbentes de UV en tales composiciones de la presente invención puede proporcionar SPF mejorado (principalmente absorbancia de UVB), PFA potenciada (principalmente absorbancia de UVA) o potenciación de ambos. El vehículo tópico cosméticamente aceptable es adecuado para aplicación tópica en la piel humana y puede incluir, por ejemplo, uno o más vehículos tales como agua, etanol, isopropanol, emolientes, humectantes y/o uno o más tensioactivos/emulsionantes, fragancias, conservantes, polímeros a prueba de agua e ingredientes similares de uso habitual en formulaciones cosméticas. Como tal, la composición polimérica puede formularse usando ingredientes conocidos en la materia en forma de aerosol, loción, gel, barra u otras formas de producto. De forma similar, de acuerdo con ciertas realizaciones, se puede proteger la piel humana de la radiación UV aplicando tópicamente una composición que comprende la composición polimérica que contiene el poliéter absorbente de UV.

40 De acuerdo con ciertas realizaciones, el agente de protección solar presente en las composiciones tópicas de la presente invención puede consistir en, o consiste esencialmente en, el poliéter absorbente UV, tal como se define en el presente documento. De acuerdo con ciertas otras realizaciones, el agente de protección solar puede incluir polímeros absorbentes de UV adicionales, distintos de los poliéteres absorbentes de UV, como se define en el presente documento, y/o partículas dispersoras de luz no absorbentes de UV. Los polímeros absorbentes de UV adicionales son moléculas que pueden representarse que tienen una o más unidades estructurales que se repiten periódicamente, por ejemplo, al menos dos veces, para generar la molécula, y pueden ser poliéteres absorbentes de UV, distintos de los utilizados en las composiciones definidas y reivindicadas en la presente memoria descriptiva. En ciertas realizaciones, las composiciones pueden estar sustancialmente libres de polímeros absorbentes de UV distintos de los poliéteres absorbentes de UV. En aún otras realizaciones, las composiciones pueden estar sustancialmente libres de ambos polímeros absorbentes de UV distintos de los poliéteres absorbentes de UV y los agentes de protección solar absorbentes de UV no poliméricos (descritos a continuación).

Los polímeros absorbentes de UV adicionales pueden tener un peso molecular superior a aproximadamente 1500. Los ejemplos de polímeros absorbentes de UV adicionales adecuados incluyen bencilideno malonato de silicona,

- incluidos los descritos en La patente de Estados Unidos 6.193.959, de Bernasconi et al. Un malonato de bencilideno particularmente adecuado incluye "Parsol SLX", disponible comercialmente de DSM (Royal DSM N.V.) de Heerlen, Países Bajos. Otros polímeros absorbentes de UV adicionales adecuados se desvelan en los documentos US 6.962.692; US 6.899.866; y/o US 6.800.274; incluyendo ácido hexanodioico, polímero con 2,2-dimetil-1,3-propanodiol, 3-[(2-ciano-1-oxo-3,3-difenil-2-propenil)oxi]-2,2-dimetilpropilo, éster de 2-octildodecilo; vendido bajo el nombre comercial "POLYCRYLENE", disponible comercialmente de HallStar Company of Chicago, Illinois. Cuando se utilizan, tales polímeros absorbentes de UV adicionales pueden usarse a concentraciones de aproximadamente 1 % o más, por ejemplo aproximadamente 3 % o más.
- 10 Las partículas dispersoras de luz no absorbentes de los rayos UV no se absorben en el espectro de UV, pero pueden aumentar el SPF al dispersar la radiación de UV incidente. Los ejemplos de partículas dispersoras de luz no absorbentes de UV incluyen partículas sólidas que tienen una dimensión, por ejemplo, un diámetro promedio, de aproximadamente 0,1 micrómetros a aproximadamente 10 micrómetros. En ciertas realizaciones, la partícula dispersora de luz no absorbente de UV es una partícula hueca que comprende, o que consiste esencialmente en, un
- 15 polímero orgánico o un cristal. Los polímeros orgánicos adecuados incluyen polímeros acrílicos, que incluyen copolímeros de acrílico/estireno, tales como los conocidos como SUNSPHERES, que están disponibles comercialmente en Dow Chemical de Midland, Michigan. Los cristales adecuados incluyen cristales de borosilicato tales como los descritos en la solicitud de patente de Estados Unidos publicada. US20050036961A1, titulada, "PROTECTORES SOLARES ULTRAVIOLETA MEJORADOS ESTÉTICAMENTE Y CON SPF QUE COMPRENDEN
- 20 MICROESFERAS DE CRISTAL".

COMPOSICIÓN TÓPICA

- 25 En una realización, se proporciona una composición adecuada para uso tópico/cosmético para su aplicación al cuerpo humano, por ejemplo, superficies queratináceas, tales como la piel, el cabello, los labios o las uñas, y especialmente la piel. La composición incluye la composición polimérica que comprende el uno o más poliéteres lineales absorbentes de UV que comprenden un cromóforo de UV unido químicamente.

- 30 Como se ha tratado anteriormente, la concentración del poliéter absorbente de UV en la composición tópica puede ser suficiente para proporcionar un SPF de aproximadamente 10 o mayor, particularmente en ausencia o ausencia sustancial de los polímeros absorbentes de UV adicionales o agentes de protección solar absorbentes de UV no poliméricos como se describe en el presente documento. Por consiguiente, la concentración del poliéter absorbente de radiación ultravioleta puede variar de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 %, tal como de aproximadamente 7 % a aproximadamente 40 %, tal como de aproximadamente 10 % a aproximadamente 25 % de
- 35 la composición tópica. En ciertas realizaciones, la concentración de poliéter absorbente de UV es aproximadamente 10 % o más, tal como aproximadamente 15 % o más, tal como aproximadamente 25 % o más de la composición. De acuerdo con ciertas realizaciones en las que el agente de protección solar consiste esencialmente en el poliéter absorbente de UV, la concentración del poliéter absorbente de UV puede ser de aproximadamente 15 % o más.

- 40 La concentración de partículas dispersoras de luz no absorbentes de UV, si está presente, puede ser de aproximadamente 1 % o más, tal como de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 %, tal como de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 %. En ciertas realizaciones en las que el agente de protección solar de UV incluye además un agente de protección solar no absorbente de UV en cantidades como se ha tratado anteriormente, las composiciones de la presente invención pueden tener un SPF de aproximadamente 20 o mayor.

- 45 Las composiciones de la presente invención pueden, de acuerdo con ciertas realizaciones, estar sustancialmente libres de agentes de protección solar absorbentes de UV no poliméricos. Por "sustancialmente libre de agentes de protección solar absorbentes de UV no poliméricos", se entiende que, en esta realización, las composiciones no contienen agentes de protección solar absorbentes de UV no poliméricos en una cantidad eficaz para proporcionar a
- 50 las composiciones un SPF mayor que 2 en ausencia del poliéter absorbente de UV, según se determina mediante el método in vitro descrito a continuación en el presente documento. Por ejemplo, las composiciones de la invención contendrán aproximadamente 1 % o menos, o aproximadamente 0,5 % o menos, de tales agentes de protección solar absorbentes de UV no poliméricos. Un ejemplo de agentes de protección solar no poliméricos absorbentes de UV que la composición está sustancialmente libre del mismo típicamente se puede caracterizar como "orgánico" (incluyen predominantemente o solo átomos seleccionados de carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno) y que no
- 55 tienen unidad de repetición definible y que típicamente tienen pesos moleculares que son aproximadamente 600 daltons o menos, tal como aproximadamente 500 daltons o menos, tal como menos de 400 daltons. Los ejemplos de tales compuestos, a veces denominados "absorbentes de UV orgánicos monoméricos" incluyen, pero no se limitan a los mismos: derivados de metoxicinamato, tales como metoxicinamato de octilo y metoxicinamato de isoamilo; derivados de alcanfor, tales como 4-metilbencilidenalcanfor, metosulfato de alcanfor benzalconio y ácido tereftalideno dialcanfor sulfónico; derivados de salicilato, tales como salicilato de octilo, salicilato de trolamina y homosalato; derivados de ácido sulfónico, tales como ácido fenilbencimidazol sulfónico; derivados de benzona tales como dioxibenzona, sulisobenzona y oxibenzona; derivados de ácido benzoico, tales como ácido aminobenzoico y ácido octildimetil para-aminobenzoico; octocrileno y otros β , β -difenilacrilatos; dioctil butamido triazona; octil triazona;
- 60 butil metoxidibenzoil metano; drometrizol trisiloxano; y antranilato de mentilo.
- 65

Otros agentes de protección solar no poliméricos absorbentes de UV de los que la composición puede estar sustancialmente libre pueden incluir partículas que absorben luz ultravioleta, tales como ciertos óxidos inorgánicos, que incluyen dióxido de titanio, óxido de cinc y ciertos otros óxidos de metales de transición. Tales partículas de cribado de radiación ultravioleta son típicamente partículas sólidas que tienen un diámetro de aproximadamente 0,1 micrómetros a aproximadamente 10 micrómetros.

Las composiciones de la presente invención se pueden usar para una variedad de usos cosméticos, especialmente para la protección de la piel contra la radiación UV. Las composiciones, por lo tanto, pueden prepararse en una amplia variedad de formas de administración. Estas formas incluyen, pero no se limitan a, suspensiones, dispersiones, soluciones o revestimientos sobre sustratos solubles en agua o insolubles en agua (por ejemplo, sustratos tales como polvos orgánicos, inorgánicos, fibras o películas). Las formas de producto adecuadas incluyen lociones, cremas, geles, barras, aerosoles, ungüentos, mousses y compactos/polvos. La composición se puede emplear para diversos usos finales, tales como protectores solares de uso recreativo o de uso diario, humectantes, cosméticos/maquillaje, limpiadores/tonificadores, productos antienviejamiento o combinaciones de los mismos. Las composiciones de la presente invención se pueden preparar usando metodología que es bien conocida por un experto en la materia en el campo de la formulación de cosméticos.

Las composiciones de la presente invención incluyen una fase acuosa continua en la que se distribuye homogéneamente una fase oleosa discontinua que incluye el poliéter absorbente de UV. En ciertas realizaciones, el poliéter absorbente de UV se disuelve, en lugar de dispersarse o suspenderse, dentro de la fase oleosa. La fase oleosa puede, a su vez, estabilizarse dentro de la fase acuosa. La fase oleosa puede ser tal que esté presente en gotitas discretas o unidades que tengan un diámetro promedio de aproximadamente una micrómetro a aproximadamente 1000 micrómetros, tal como de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 100 micrómetros.

Las concentraciones relativas de fase acuosa y fase oleosa pueden variarse. En ciertas realizaciones, el porcentaje en peso de fase acuosa es de aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, tal como de aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, tal como de 50 % a aproximadamente 80 %; donde el equilibrio es fase oleosa.

El porcentaje de agua incluido en las composiciones puede variar de aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, tal como de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, tal como de aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, tal como de aproximadamente 51 % a aproximadamente 80 %, tal como de aproximadamente 51 % a aproximadamente 70 %, tal como de aproximadamente 51 % a aproximadamente 60 %.

35 VEHÍCULO TÓPICO

El uno o más polímeros absorbentes de UV en la composición se pueden combinar con un "vehículo tópico cosméticamente aceptable", es decir, un vehículo para uso tópico que es capaz de tener los otros ingredientes dispersos o disueltos en el mismo, y que posee propiedades aceptables que lo seguro para usar tópicamente. Como tal, la composición puede incluir además cualquiera de varios ingredientes funcionales conocidos en el campo de la química cosmética, por ejemplo, emolientes (incluyendo aceites y ceras) así como otros ingredientes comúnmente usados en composiciones para el cuidado personal, tales como humectantes, espesantes, opacificadores, fragancias, tintes, disolventes para el poliéter absorbente los rayos UV, entre otros ingredientes funcionales. Los ejemplos adecuados de disolventes para el poliéter absorbente de UV incluyen el carbonato de dicaprililo disponible como CETIOL CC de Cognis Corporation of Ambler, Pensilvania. Con el fin de proporcionar una estética agradable, en ciertas realizaciones de la invención, la composición está sustancialmente libre de disolventes volátiles y, en particular, C₁-DO₄ alcoholes tales como etanol e isopropanol.

Además, la composición puede estar esencialmente libre de ingredientes que harían que la composición no sea adecuada para uso tópico. Como tal, la composición puede estar esencialmente libre de disolventes tales como disolventes volátiles y, en particular, libre de disolventes orgánicos volátiles tales como cetonas, xileno, tolueno y similares.

55 EMULSIONANTES

Sorprendentemente, los inventores han descubierto que protectores solares leves, protectores frente a los rayos UV, que están sustancialmente exentos de agentes de protección solar absorbentes de UV no poliméricos, pueden prepararse formando una emulsión de aceite en agua (O/W) que comprende una composición polimérica que comprende un UV- poliéter absorbente y emulsionantes particulares en un intervalo de peso particular. Como tales, las composiciones de la presente invención incluyen un componente emulsionante O/W que incluye uno o más emulsionantes O/W. Por "emulsionante O/W" se entiende cualquiera de una variedad de moléculas que son adecuadas para emulsionar gotitas discretas de fase oleosa en una fase acuosa continua. Por "emulsionantes de bajo peso molecular" se entienden emulsionantes que tienen un peso molecular de aproximadamente 2000 daltons o menos, tal como aproximadamente 1000 daltons o menos. El emulsionante O/W puede ser capaz de reducir la tensión superficial del agua desionizada pura a 45 dinas por centímetro cuando se agrega al agua desionizada pura a una concentración de emulsionante O/W de 0.5 % o menos a temperatura ambiente. Los emulsionantes O/W a

veces se caracterizan por tener un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 8 o más, como aproximadamente 10 o más.

El componente emulsionante O/W comprende uno o más emulsionantes aniónicos, de modo que la concentración total de emulsionante aniónico en la composición es aproximadamente 3 % o menos. Ejemplos de clases químicas adecuadas de emulsionantes aniónicos son alquil, aril o alquilaril, o versiones modificadas con acilo de los siguientes restos: sulfatos, éter sulfatos, monogliceril éter sulfatos, sulfonatos, sulfosuccinatos, éter sulfosuccinatos, sulfosuccinamatos, amidosulfosuccinatos, carboxilatos, amidoetercarboxilatos, succinatos, sarcosinatos, aminoácidos, tauratos, sulfoacetatos y fosfatos. Los emulsionantes aniónicos notables son ésteres de fosfato, tales como sales de cetil fosfato, tales como cetil fosfato de potasio. En ciertas realizaciones, la concentración de uno o más emulsionantes aniónicos es de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 3 %, tal como de aproximadamente 0,6 % a aproximadamente 3 %, tal como de aproximadamente 0,6 % a aproximadamente 2,5 % del peso de la composición. De acuerdo con ciertas realizaciones, el componente emulsionante O/W consiste esencialmente en uno o más emulsionantes aniónicos.

De acuerdo con ciertas realizaciones, el componente emulsionante O/W está esencialmente libre de emulsionantes no iónicos que tienen un grupo funcional con alcohol con una longitud de cadena hidrocarbonada de 14-22 átomos de carbono. Las clases químicas de emulsionantes no iónicos que tienen un grupo funcional alcohólico pueden incluir alcoholes grasos, tales como varios saturados o insaturados, lineales o ramificados, C₇-DO₂₂ alcoholes alifáticos sin etoxilar, tales como aquellos que tienen un único grupo -OH. El alcohol graso puede derivarse de aceites y grasas vegetales o animales que tienen al menos una cadena colgante que comprende hidrocarburos. El alcohol graso puede tener de 14 a aproximadamente 22 átomos de carbono, tal como de aproximadamente 16 a aproximadamente 18 átomos de carbono. Los ejemplos de alcoholes grasos no ramificados incluyen alcohol cetílico y alcohol estearílico.

Según ciertas otras realizaciones, el componente emulsionante O/W está esencialmente exento de emulsionantes catiónicos, tales como alquil cuaternarios, bencilo cuaternarios, éster cuaternarios, etoxilados cuaternarios y alquilaminas.

De acuerdo con ciertas realizaciones, además del emulsionante aniónico de aceite en agua discutido anteriormente, el componente emulsionante Ac/A incluye un emulsionante adicional tal como un emulsionante no iónico que carece de grupos funcionales de alcohol, un emulsionante anfótero y/o un emulsionante polimérico. Los ejemplos de clases químicas adecuadas de emulsionante no iónico incluyen etoxilatos de amidas; derivados de polioxietileno de ésteres de polioles; copolímeros de silicona no reticulados tales como copolios de alcoxi o alquil dimeticona, siliconas que tienen restos hidrófilos colgantes tales como siliconas lineales que tienen grupos poliéter colgantes o grupos de poliglicerina; y organopolisiloxanos sólidos elastoméricos reticulados que comprenden al menos un resto hidrófilo.

Los ejemplos de clases químicas adecuadas de emulsionantes anfóteros incluyen alquilbetainas, amidoalquilbetainas, alquilafoacetatos; amidoalquil sultainas; anfofosfatos; imidazolinas fosforiladas; carboxialquil alquil poliaminas; alquilimino-dipropionatos; alquilamphoglicinatos (mono o di); alquilafopropionatos; Ácidos N-alquil β-aminopropiónicos; y alquilpoliamino carboxilatos. Los ejemplos de clases químicas adecuadas de emulsionante polimérico incluyen copolímeros basados en ácido acrilamidoalquil sulfónico tales como Aristoflex® AVC y Aristoflex® HMB de Clariant Corporation; y la aplicación Granthix de Grant Industries, Inc.

45 Polímeros formadores de película

En ciertas realizaciones de la invención, las composiciones de la presente invención incluyen un polímero formador de película. Por "polímero formador de película" se entiende un polímero que cuando se disuelve, emulsiona o dispersa en uno o más diluyentes, permite que se forme una película continua o semicontinua cuando se extiende con un vehículo líquido sobre un cristal liso, y el vehículo líquido se deja evaporar. Como tal, el polímero debería secarse sobre el cristal de una manera en la que el área sobre la que se extiende sea predominantemente continua, en lugar de formar una pluralidad de estructuras discretas tipo isla. En general, las películas formadas aplicando composiciones sobre la piel de acuerdo con las realizaciones de la invención descritas en el presente documento, tienen menos de, en promedio, aproximadamente 100 micrómetros de grosor, tal como menos de aproximadamente 50 micrómetros.

A diferencia de los polímeros absorbentes de UV poliméricos, los polímeros formadores de película generalmente no absorben la radiación ultravioleta y, por lo tanto, no cumplen los requisitos para los polímeros absorbentes de UV. Los polímeros formadores de película pueden ser útiles en las composiciones de la presente invención porque pueden potenciar la protección UV (UV-A, UV-B o ambas) de la composición y/o mejorar la impermeabilidad o resistencia al agua de la composición.

Los polímeros formadores de película adecuados incluyen polímeros naturales tales como polisacáridos o proteínas y polímeros sintéticos tales como poliésteres, poliacrílicos, poliuretanos, polímeros de vinilo, polisulfonatos, poliureas, polioxazolinas y similares. Los ejemplos específicos de polímeros formadores de película incluyen, por ejemplo, copolímero de dímero/dimetilcarbonato de dímero hidrogenado, disponible en Cognis Corporation of

5 Ambler, Pennsylvania como COSMEDIA DC; copolímero de vinilpirrolidona y una α - olefina de cadena larga, tal como las comercializadas por ISP Specialty Chemicals de Wayne, Nueva Jersey como GANEX V220; copolímeros de vinilpirrolidona/tricontanyl disponibles como GANEX WP660 también de ISP; poliésteres dispersables en agua, incluyendo sulfopoliésteres tales como los comercialmente disponibles de Eastman Chemical como EASTMAN AQ 38S. La cantidad de polímero formador de película presente en la composición puede ser de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 %, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3 %, o de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 %.

10 En ciertas realizaciones, la composición incluye un emoliente usado para la prevención o alivio de la sequedad y para la protección de la piel, así como para solubilizar el poliéster absorbente UV. Los emolientes adecuados incluyen aceites minerales, vaselina, aceites vegetales (por ejemplo, triglicéridos tales como triglicéridos caprílicos/cápricos), ceras y otras mezclas de ésteres grasos, que incluyen pero no se limitan a ésteres de glicerol (por ejemplo, palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo) y aceites de silicona como la dimeticona. En ciertas realizaciones, se pueden usar mezclas de triglicéridos (por ejemplo, triclicéridos caprílicos/cápricos) y ésteres de glicoles (por ejemplo, miristato de isopropilo) para solubilizar los poliésteres que absorben UV.

15 En ciertas realizaciones, la composición incluye un pigmento adecuado para proporcionar color u poder de ocultación. El pigmento puede ser uno adecuado para su uso en un producto cosmético de color, que incluye composiciones para la aplicación al cabello, las uñas y/o la piel, especialmente la cara. Las composiciones cosméticas de color incluyen, entre otras, fundaciones, correctores, imprimaciones, colorete, máscara, sombra de ojos, delineador de ojos, barra de labios, esmalte de uñas y cremas hidratantes tintadas.

20 El pigmento adecuado para proporcionar color u poder cubriente puede estar compuesto por óxidos de hierro, que incluyen óxidos de hierro rojo y amarillo, dióxido de titanio, colorantes de ultramar y de hidróxido de cromo o de cromo, y mezclas de los mismos. El pigmento puede ser un pigmento lacustre, por ejemplo, un colorante orgánico como colorantes azoicos, indígoles, trifenilmetano, antraquinona y xantina que se designan como azules D & C y FD & C, marrones, verdes, naranjas, rojos, amarillos, etc., precipitados sobre aglutinantes inertes tales como sales insolubles. Los ejemplos de pigmentos de lago incluyen Red # 6, Red # 7, Yellow # 5 y Blue # 1. El pigmento puede ser un pigmento de interferencia. Ejemplos de pigmentos de interferencia incluyen aquellos que contienen sustratos de mica, sustratos de oxiclورو de bismuto y sustratos de sílice, por ejemplo pigmentos de oxiclورو de mica/bismuto/óxido de hierro disponibles comercialmente como pigmentos CHROMALITE (BASF), dióxido de titanio y/o óxidos de hierro recubiertos de mica. pigmentos de FLAMENCO disponibles (BASF), pigmentos de mica/dióxido de titanio/óxido de hierro que incluyen pigmentos KTZ comercialmente disponibles (productos Kobo), pigmentos de perlas CELLINI (BASF) y pigmentos que contienen borosilicato tales como pigmentos REFLECKS (BASF).

25 Las composiciones de la presente invención pueden comprender además uno o más agentes cosméticamente activos adicionales. Un "agente cosméticamente activo" es un compuesto que tiene un efecto cosmético o terapéutico sobre la piel, por ejemplo, agentes para tratar arrugas, acné o para aclarar la piel. El agente cosméticamente activo típicamente estará presente en la composición de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 20 % en peso de la composición, por ejemplo, aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 % tal como aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso de la composición.

30 En ciertas realizaciones, la composición tiene un pH que es de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 8,0, tal como de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,0.

35 El factor de protección solar (SPF) se puede analizar utilizando el siguiente MÉTODO DE PRUEBA SPF IN-VITRO. Se midió la transmisión de referencia de una placa de PMMA (sustrato) sin aplicación de ningún material de ensayo aplicado a la misma. Las muestras de prueba se prepararon proporcionando una muestra de polímero. Las mezclas también pueden probarse con este método. El (los) polímero (s) puede ser probado (s) sin aditivos adicionales; con un sistema solvente, o como parte de una composición de cuidado personal que puede incluir solvente y/o ingredientes adicionales.

40 Cada muestra se aplica por separado a una placa de PMMA (disponible en Helioscience, Marsella, Francia) con una densidad de aplicación de aproximadamente 32 miligramos por 25 cm.² sustrato, frotando en una capa delgada uniforme con el dedo del operador, y permitiendo que se seque. Las muestras se dejan secar durante 15 minutos antes de medir la absorbancia usando un analizador de transmisión UV Labsphere® UV-1000S calibrado o un analizador de transmisión UV Labsphere® UV-2000S (Labsphere, North Sutton, N.H., EE. UU.). Las medidas de absorbancia se usaron para calcular los índices de SPF y PFA (factor de protección biológica en base a UVA).

45 El SPF y el PFA pueden calcularse usando métodos conocidos en la técnica; ver la ecuación (1) a continuación para el cálculo de SPF:

$$\text{SPF}_{in vitro} = \frac{\int_{\lambda=290nm}^{\lambda=400nm} E(\lambda) * I(\lambda) * d\lambda}{\int_{\lambda=290nm}^{\lambda=400nm} E(\lambda) * I(\lambda) * 10^{-A_0(\lambda)} * d\lambda} \quad (1)$$

dónde:

- 5 E (λ) = Espectro de acción de eritema
 I (λ) = irradiancia espectral recibida de la fuente UV
 A0 (λ) = Absorbancia monocromática media de la capa del producto de prueba antes de la exposición a los rayos UV
 dλ = paso de longitud de onda (1 nm)

10 Las composiciones de la presente invención tienen bajas tendencias a la irritación. La irritación puede medirse utilizando, por ejemplo, la PRUEBA MODIFICADA DE TEP como se establece a continuación. Un valor de la PRUEBA MODIFICADA DE TEP inferior de una composición tiende a indicar menos irritación asociada con él, en comparación con una composición que tiene un valor de la PRUEBA MODIFICADA DE TEP mayor, cuya composición tiende a causar niveles más altos de irritación.

15 Los solicitantes han reconocido que las composiciones de la presente invención tienen valores de la PRUEBA MODIFICADA DE TEP sorprendentemente bajos/menor irritación asociada con los mismos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones tienen un valor de la PRUEBA MODIFICADA DE TEP, según se determina de acuerdo con la PRUEBA MODIFICADA DE TEP como se establece a continuación, de 0,3 o menos, o aproximadamente 0,25 o menos, o aproximadamente 0,20 o menos.

25 Las composiciones de la presente invención se pueden preparar usando metodología de mezcla y mezcla que es bien conocida por un experto en la materia. En una realización de la invención, un método para preparar una composición de la presente invención incluye preparar una fase oleosa mezclando al menos el poliéter absorbente de UV con ingredientes opcionales solubles en aceite o miscibles con aceite; y preparar una fase acuosa, mezclando agua e ingredientes opcionales solubles en agua o miscibles con agua. La fase oleosa y la fase acuosa se pueden mezclar luego de una manera suficiente para dispersar homogéneamente la fase oleosa en la fase acuosa de modo que la fase acuosa sea continua y la fase oleosa discontinua.

30 Las composiciones de la presente invención se pueden usar administrando tópicamente a un mamífero, por ejemplo, mediante la colocación directa, el frotado o la extensión de la composición sobre la piel o el cabello de un humano.

35 La siguiente PRUEBA MODIFICADA DE TEP se usa en los métodos instantáneos y en los siguientes Ejemplos. En particular, como se ha descrito anteriormente, la PRUEBA MODIFICADA DE TEP se usa para determinar cuándo una composición tiene irritación reducida de acuerdo con la presente invención.

PRUEBA MODIFICADA DE TEP:

40 La PRUEBA MODIFICADA DE TEP está diseñada para evaluar la capacidad de un material de prueba para romper la barrera de permeabilidad formada por una monocapa confluyente de células de riñón canino Madin-Darby (MDCK). Las células MDCK cultivadas hasta la confluencia con filtros porosos se usan para evaluar la permeabilidad trans-epitelial, según lo determinado por la fuga de colorante de fluoresceína a través de la monocapa. La barrera de permeabilidad MDCK es un modelo para las capas más externas del epitelio corneal y, por lo tanto, se puede considerar que este sistema refleja los cambios tempranos en el desarrollo de la irritación ocular. *en vivo*.

50 El siguiente equipo es adecuado para la prueba TEP MODIFICADA: sistema de manejo de líquidos Packard Multiprobe 104; Lavadora BioTek, número de modelo ELx405; y el lector de microplacas BioTek Powerwave XS con un filtro de 490nm. El laboratorio desechable incluye: Corning Support Transwell Placa de cultivo celular de 24 pocillos con membrana microporosa, Cat. No. 29445-100 o 29444-580, MFG. No. 3397; Placa de cultivo tisular de 24 pocillos Corning Receiver, Cat. No. 29444-100, MFG. No. 3527; puntas desechables de 200 µl Cat. No. 82003-196; Eppendorf 5mL combitips plus Cat No. 21516-152; Cloruro de Sodio 0.9 % (p/v) Acuoso Cat. No. RC72105; y tubos de centrifuga de polipropileno estériles de 15 ml. Los reactivos suministrados por Life Technologies incluyen: solución salina equilibrada de Hank (10x) sin Phenol Red Cat. N° 14065056 y Solución de Bicarbonato de Sodio, 7,5 % de Cat N° 25080094, Medio Esencial Mínimo (MEM) (1x), Cat. N° 11095072, Suero Bovino Fetal, HI Cat No. 10082147, Antimicótico Antimicótico 100x Cat No. 15240096, L- Glutamina 200mM (100x) Cat. No. 25030081, Fluoresceína Sódica, Sigma Cat. No. F-6377 es proporcionado por Sigma/Aldrich.

60 Una línea celular, ATCC CCL 34 MDCK (NBL-2) (Riñón: Canis familiaris), se mantiene de acuerdo con las recomendaciones de ATCC (Manassas, Virginia). Los cultivos celulares se recolectan mediante tripsinización y se siembran en placas Support Transwell24 que contienen MEM completo, 48 horas antes de la prueba a una

- concentración de 5×10^5 células por mL. Los reactivos se preparan: (1) tampón 1X HBSS combinando 200 ml de solución salina equilibrada de Hank (HBSS) (10x) sin rojo fenol con 9,3 ml de bicarbonato sódico y aumentando el volumen a 2000 ml con agua destilada. El pH debe estar en el intervalo de 6.8-7.2 y la solución debe calentarse a 37°C; (2) una solución madre de 200 μ g/ml de fluoresceína de sodio en tampón HBSS; (3) El Medio esencial mínimo completo (MEM) se prepara combinando 100 ml de suero bovino fetal, 10 ml de antibiótico antimicótico 100x y 10 ml de L-glutamina 200 mM (100x) hasta 1000 ml de MEM (1x).
- La permeabilidad de la membrana se confirma mediante la inclusión de un control sin células que se ejecuta con cada día de prueba. Las composiciones de prueba de protección solar se evalúan con toda su potencia.
- Los insertos se lavan para eliminar el medio celular. Una placa de cultivo celular de 24 pocillos, Corning Cat No.29445-100, que contiene una monocapa confluyente de células MDCK se retira de la incubadora. Cada placa de cultivo celular de 24 pocillos incluye un inserto que contiene un pocillo interior con una superficie de crecimiento de células de membrana microporosa suspendido en un pocillo inferior. El inserto que contiene los cultivos celulares se lava 5 veces (Lavador BioTek) con HBSS caliente para eliminar el medio de cultivo y el suero. La porción inferior de la placa de cultivo celular de 24 pocillos se lava con HBSS tibio 3X y en el último lavado se dispensa 1 ml de HBSS en cada pocillo del fondo.
- Se usan cuatro pocillos en la placa de 24 pocillos por composición de prueba de protección solar, de modo que se puede usar una única placa de 24 pocillos para analizar hasta 6 composiciones de prueba de protección solar. Las composiciones de prueba de protección solar se añaden directamente al inserto, Neat (100 %), 200 μ l por inserción. La placa de cultivo celular de 24 pocillos se devuelve luego a la incubadora durante un período de incubación de 1 hora.
- Una vez completada la primera etapa de incubación, la placa de cultivo celular de 24 pocillos se retira de la incubadora y se lava manualmente para eliminar la composición de ensayo. Aproximadamente 200 μ l de HBSS se agrega a cada pozo interno y se deja en remojo durante aproximadamente 1 minuto. La composición de prueba y HBSS luego se decantan de los pocillos individuales. Cualquier muestra residual se elimina inundando delicadamente los insertos con HBSS y decantando. Cuando el inserto esté libre de la composición de prueba residual, se debe realizar un lavado 10X (Lavadora Bio Tek) con HBSS tibio. Los pocillos del fondo se lavan con HBSS 3X caliente y en el último lavado se dispensa 1 ml de HBSS (tampón receptor) en cada pocillo del fondo.
- El inserto se coloca de nuevo en la placa inferior que contiene 1 ml de HBSS (tampón receptor), se agrega fluoresceína sódica a cada pocillo interno, 200 μ l por pocillo, y la placa se devuelve a la incubadora durante un período de 45 minutos.
- Después de la incubación de 45 minutos, la primera placa que contiene fluoresceína sódica se retira de la incubadora, se retira la inserción superior y la cantidad de colorante que se ha filtrado en el tampón receptor en la cavidad inferior se determina mediante el lector de microplacas Powerwave XS. La fluorescencia se lee espectrofotométricamente a 490 nm. Los datos son impresos y grabados.
- El inserto se coloca luego en una placa inferior vacía, temporal, de 24 pocillos en la Lavadora Bio Tek para un lavado 10X HBSS. Se tiene cuidado para asegurar que la fluoresceína de sodio se haya eliminado por lavado y que no haya fluoresceína residual en los pocillos superior (interno) o inferior.
- El inserto lavado se coloca en una placa de cultivo de células fresca de 24 pocillos, Corning Cat No. 29445-100. Tanto los pocillos internos del inserto como la placa inferior reciben un medio esencial mínimo completo (MEM), Life Technologies, Cat. No. 11095072. Aproximadamente 1 ml de MEM completo se agrega a los pocillos inferiores y se agregan 200 μ l a los pocillos internos. La placa de cultivo celular de 24 pocillos se incuba a continuación durante 3 horas.
- Después de 3 horas de incubación, la placa de cultivo celular de 24 pocillos se retira de la incubadora. El inserto que contiene los cultivos celulares se lava 5 veces (Lavador BioTek) con HBSS caliente para eliminar el medio de cultivo y el suero. La placa inferior se lava con HBSS tibio 3X y en el último lavado se dispensa 1 ml de HBSS en cada pocillo inferior (tampón receptor).
- Se agrega fluoresceína sódica a cada pocillo de inserción interna, 200 μ l por pocillo, y la placa se vuelve a ensamblar y se devuelve a la incubadora durante un período de 45 minutos.
- Después de la incubación de 45 minutos, la placa que contiene fluoresceína sódica se retira de la incubadora, la inserción se retira y se descarta, y la cantidad de colorante que se ha filtrado en la parte inferior del pozo se determina mediante el lector de microplacas Powerwave XS. La fluorescencia se lee espectrofotométricamente a 490 nm. Los datos se imprimen y se graban.
- El valor de medición espectrofotométrica (fuga de fluoresceína) para cada una de las cuatro repeticiones de una composición de prueba de protección solar dada se usa para calcular un valor medio de fuga de fluoresceína para la

composición de prueba de protección solar. El valor medio de fuga de fluoresceína de los cuatro pocillos "sin control celular" también se calcula. La puntuación modificada de TEP se calcula dividiendo el valor medio de fuga de fluoresceína de la composición de prueba de protección solar por la del control sin célula.

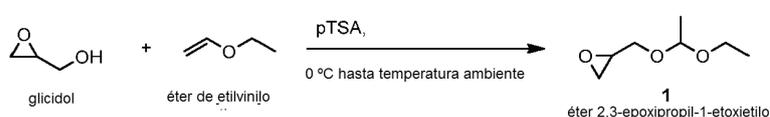
- 5 Los detalles adicionales de la prueba TEP se describen en la siguiente publicación: Tchao, R. (1988) Permeabilidad trans-epitelial de la fluoresceína in vitro como un ensayo para determinar los irritantes del ojo. Métodos alternativos en toxicología 6, progreso en toxicología in vitro (editor A.M. Goldberg), 271.

10 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de los principios y la práctica de esta invención, aunque no se limitan a los mismos. Numerosas realizaciones adicionales dentro del alcance y el espíritu de la invención serán evidentes para los expertos en la materia una vez que tengan el beneficio de esta divulgación.

EJEMPLOS

- 15 EJEMPLOS 1-12: SÍNTESIS Y PRUEBAS DE SPF DE COMPOSICIONES DE POLÍMEROS QUE COMPRENDEN POLIÉTERES ABSORBIBLES CON UV

Ejemplo 1. Síntesis de una forma protegida de glicidol.



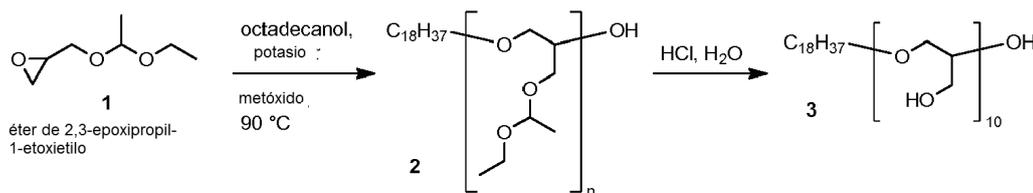
20

FÓRMULA VIII. SÍNTESIS DE MONÓMERO DE EPÓXIDO PROTEGIDO

La síntesis del monómero epóxido protegido 1 se realizó como se ilustra en la FÓRMULA VIII usando una variación de un procedimiento descrito en la literatura (Fitton, A. et. al.. Síntesis 1987, 1987, 1140-1142) Se añadieron glicidol (53 ml, 0,80 moles) y etil vinil éter (230 ml, 2,40 moles, destilados inmediatamente antes de la reacción) a un matraz de fondo redondo de 500 ml y 2 bocas que contenía una barra de agitación magnética. El matraz se equipó con un adaptador de tabique y termómetro; se insertó un termómetro en el adaptador y se colocó de manera tal que la bombilla se sumergió en el líquido. El matraz se sumergió en un baño de salmuera/hielo; la mezcla se agitó magnéticamente. Cuando la temperatura interna era de 0 °C, hidrato de ácido p-toluenosulfónico (pTSA · H₂O, 1,43 g, 7,5 mmol) en pequeñas porciones mientras se agitaba vigorosamente. Al agregar cada porción de pTSA, la temperatura de la solución aumentó bruscamente; la velocidad de adición fue lo suficientemente lenta como para evitar que la temperatura de la solución aumentara por encima de 20 °C. La porción final de pTSA se añadió ~ 5 horas después de la adición de la porción inicial, y no produjo exotermia; la cromatografía en capa fina de la mezcla de reacción no reveló glicidol residual después de la adición final de pTSA. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación; NaHCO₃ acuoso saturado (230 ml) se vertió en el embudo lentamente. La mezcla se agitó, las capas se dejaron separar, y la capa orgánica se eliminó, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró a través de papel. La solución se concentró por evaporación rotatoria, luego se destiló al vacío (destilación a 60 °C a 8 torr) proporcionando monómero de epóxido protegido. 1 (79.38 g) como un aceite transparente. El análisis de RMN se realizó en un espectrómetro Varian Unity Inova 400 MHz (¹H) espectrómetro a 30 °C; los desplazamientos químicos se informan en partes por millón (ppm) en la escala δ, y se mencionaron como picos de disolvente protonado residual o tetrametilsilano. Los espectros obtenidos en DMSO-d₆ están en referencia a (CHre₂)(CD₃)₂SO en δ_H 2.50. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,76 (quin, J= 5,2 Hz, 1 H), 3,81 (dd, J= 11,5, 3,3 Hz, 1 H), 3,60 - 3,74 (m, 3 H), 3,38 - 3,60 (m, 4 H), 3,10 - 3,20 (m, 2 H), 2,81 (ddd, J= 5,1, 4,0, 1,3 Hz, 2 H), 2,63 (ddd, J= 14,6, 5,1, 2,7 Hz, 2 H), 1,33 (dd, J= 6,2, 5,4 Hz, 6 H), 1,21 (td, J= 7,1, 1,3 Hz, 6 H).

45

Ejemplo 2A. Síntesis de políglicerol lineal



50

FÓRMULA IX. SÍNTESIS DE POLÍMERO DE POLIÉTER LINEAL

Polimerización del monómero epóxido protegido 1 se logró como se ilustra en la FÓRMULA IX. Se añadió 1-octadecanol (27,76 g, 102,6 mmol) a un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 250 ml secado al horno que contenía una barra de agitación magnética. El matraz se equipó con un adaptador de entrada de nitrógeno y un tabique de caucho. Se añadió metóxido de potasio (25 % en peso en metanol (MeOH), 6,06 ml, 20,52 mmol) al

matraz mediante una jeringa a través del septo. El matraz de fondo redondo se sumergió en un baño de aceite que había sido precalentado a 90 °C. El septo se perforó con una aguja de calibre 18, y el material en el matraz se agitó bajo una corriente constante de gas nitrógeno durante 1 hora, tiempo durante el cual el alcohol se derritió, y el metanol se evaporó del matraz. El septo se reemplazó por un embudo de adición equalizador de presión que contenía monómero **1** (151 g, 1,04 moles). El embudo estaba sellado con un tabique de goma. El monómero **1** se añadió gota a gota a la mezcla agitada; la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 15 horas. En refrigeración, esto proporcionó poliéter crudo **2** como un aceite marrón claro, ligeramente viscoso que se usó en reacciones posteriores sin más purificación. RMN ¹H(400 MHz, CHLOROFORM-*re*) δ ppm 4.48 - 4.80 (m, 10 H), 3.25 - 3.97 (m, 70 H), 1.41 - 1.64 (m, 2 H), 1.23 - 1.40 (m, 60 H), 1.09 - 1.23 (m, 30 H), 0,88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H).

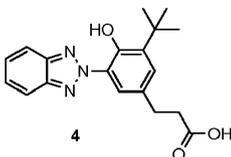
La cromatografía de permeación en gel para la determinación del peso molecular se realizó a 35°C en un Módulo de Separaciones Waters Alliance 2695 (Waters, Milford, MA) a una velocidad de flujo de 0,5 ml/min de THF (estabilizado con 0,025 % de BHT). El 2695 estaba equipado con dos columnas GPC en serie (Waters Corp HR 0.5 y HR3) con dimensiones de 7.8 × 300 mm con un tamaño de partícula de 5µm) y un detector de índice de refracción Waters modelo 410. Los pesos moleculares de las muestras se determinaron por comparación con patrones de poliestireno. Los estándares se prepararon pesando 1-2 mg de cada polímero de poliestireno (PS) en un vial de 2 ml con disolvente de THF (2 patrones por vial); las muestras se filtraron (0,22 µm) antes del análisis. Los estándares de poliestireno abarcaron un intervalo entre 70,000 a 600 Daltons, y fueron fabricados por tres proveedores (Polymer Standards Service-USA, Phenomenex y Shodex). La curva de calibración resultante proporcionó una *r*² = 0.9999. Las muestras experimentales se disolvieron en THF a una concentración de 3 - 5 mg/ml y se filtraron (0,22 µm) antes del análisis. Análisis de GPC (THF) para polímero **2**: *M*_w 1724.

Poliéter crudo **2** se transfirió con tetrahidrofurano (THF, ~ 500 ml) a un matraz de fondo redondo de 1 l que contenía una barra de agitación magnética. Se añadió HCl acuoso concentrado (37 %, 20 ml) a la mezcla de reacción agitada mediante una pipeta de cristal. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se concentró por evaporación rotativa hasta un aceite que se diluyó con metanol a ~ 500 ml. NaHCO sólido₃ se añadió en porciones a la solución vigorosamente agitada, causando burbujeo significativo. Cuando se agrega el NaHCO₃ no produjo más burbujas (NaHCO total)₃ se añadieron 107 g) la mezcla se filtró a través de papel para eliminar NaHCO sólido₃. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria proporcionando poliglicerol lineal **3** como una espuma de color tostado RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,43 (br s, 11 H), 3,20 - 3,70 (m, 52 H), 1,38 - 1,55 (m, 2 H), 1,23 (s, 30 H), 0,85 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

Ejemplo 2B. Síntesis de poliglicerol lineal.

Se transfirió un lote diferente de polímero crudo protegido **2** (260 g) y metanol (grado ACS, 1,25 l) a un matraz de fondo redondo de 2 litros y 2 cuellos. Seco, H⁺ forma resina ácida de intercambio iónico en (Dowex DR-2030 de Aldrich, 446483; 100.3 g) se añadió al matraz. El cuello central del matraz estaba equipado con un adaptador para agitación mecánica y una paleta; el cuello lateral del matraz estaba equipado con un adaptador de destilación refrigerado por agua. El matraz de reacción se sumergió en un baño de aceite. Con agitación mecánica vigorosa, la mezcla de reacción se calentó a ebullición (temperatura del baño de aceite de 85 °C). El metanol (y el metil éter resultante de la eliminación de los grupos protectores) se destilaron del matraz. Después de recoger 750 ml de metanol, se añadió una porción adicional de metanol (750 ml) a la mezcla de reacción. Se dejaron destilar otros 750 ml de metanol del matraz. Se añadió carbón decolorante a la mezcla de reacción caliente. La mezcla se agitó brevemente y luego se filtró a través de papel. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria. El disolvente residual se eliminó a vacío proporcionando el poliglicerol lineal final como una espuma amarillenta (107 g).

Ejemplo 3A. Síntesis de cromóforo de carboxilato de benzotriazol.



FÓRMULA X. CARBOXILATO DE BENZOTRIAZOL

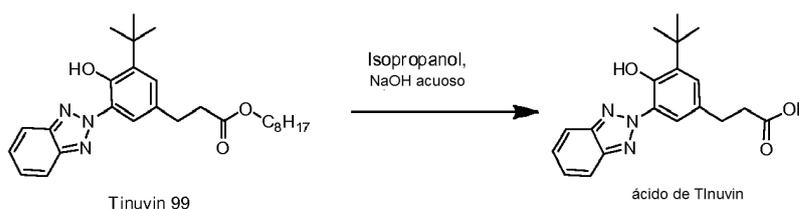
El éster de polietilenglicol de 3- [3-(2H-1,2,3-benzotriazol-2-yl) -5-*tert*-butil-4-hidroxifenil] propanoato (un cromóforo vendido con el nombre comercial TINUVIN 213 por BASF Corporation, Wyandotte, Michigan) (81.0 g) se añadió a un matraz de fondo redondo de 2 l que contenía una barra de agitación magnética. Se añadió EtOH (600 ml) al matraz mediante un embudo, y la mezcla se agitó hasta que fue homogénea. Se disolvió hidróxido sodico (NaOH, 30,8 g) en H₂O (400 ml); la solución básica se transfirió a un embudo de adición encima del matraz de 2 l. La solución de NaOH se añadió lentamente a la mezcla agitada; la solución turbia de color ámbar claro se volvió inmediatamente clara y de color naranja oscuro. Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró por evaporación rotatoria para eliminar la mayor parte del EtOH. El aceite naranja resultante se diluyó a 1400 ml con H₂O. La mezcla se agitó mecánicamente y se acidificó a ~ pH 1 mediante

la adición de 1 M ac. HCl (~ 700 ml). El precipitado blanco resultante se filtró y prensó para eliminar el agua, luego se recristalizó en EtOH. La primera cosecha de cristales eran agujas largas, finas e incoloras. El sobrenadante se eliminó y se concentró por evaporación rotatoria; una segunda cosecha de material se aisló como un sólido amorfo blanco. Los dos cultivos se combinaron y se secaron en un horno de vacío durante la noche proporcionando un cromóforo de UV que tenía un grupo carboxilato, específicamente carboxilato de benzotriazol. **4**, 3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-5-(terc-butil)-4-hidroxifenil) propanoico (37,2 g) como un sólido blanco; la estructura se ilustra en la FÓRMULA X. RMN ¹H(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,25 (br s, 1 H), 8,00 - 8,20 (m, 2 H), 7,95 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,50 - 7,67 (m, 2 H), 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,45 (s, 9 H).

5

10

Ejemplo 3B. Síntesis cromóforo de carboxilato de benzotriazol.

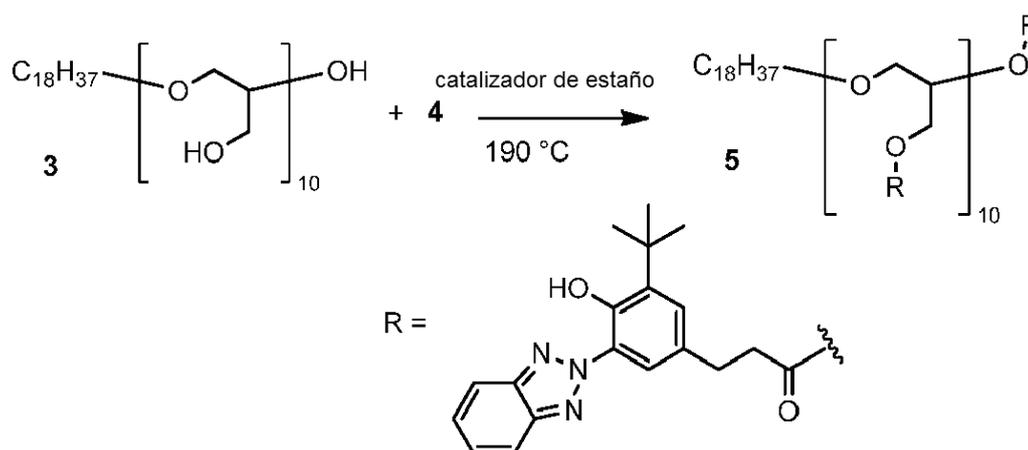


- 15 Ácido benzenopropanoico, 3-(2H-benzotriazol-2-il)-5-(1, 1-dimetiletil)-4-hidroxi, C7-9 ramificado y ésteres alquílicos lineales, disponible comercialmente como TINUVIN 99 de BASF (120 g, 265,7 mmol) a un matraz de fondo redondo de 3 l de un solo cuello que contiene una barra de agitación magnética. Se añadió isopropanol (900 ml, grado ACS) al matraz, y la mezcla resultante se agitó hasta la disolución completa. Se disolvió hidróxido sódico (36 g, 900 mmol) en 600 ml de agua destilada, y la solución se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla opaca resultante, que en 40 minutos se convirtió en una solución naranja clara, se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y luego se añadió lentamente a una mezcla vigorosamente agitada de isopropanol (1800 ml, calidad ACS) y HCl 1N (1200 ml). enfriado a 10-15 °C. El sólido blanco precipitado se filtró, se lavó con 1,2 l de mezcla 1: 1 de isopropanol-HCl 1 N, se suspendió en 2 l de HCl 0,25 N, se agitó durante 1 hora, se filtró y se secó a 90°C en un horno de vacío durante la noche. El cromóforo de UV resultante que tiene un grupo carboxilato, específicamente un carboxilato de benzotriazol **4** (37.2 g) se obtuvo como un sólido amarillo pálido, 85 g, 94,5 %.

20

25

Ejemplo 4. Esterificación de la cadena principal de poliéter con carboxilato de benzotriazol.



30

FÓRMULA XI. ESTERIFICACIÓN DE POLIGLICEROL CON CARBOXILATO DE BENZOTRIAZOL

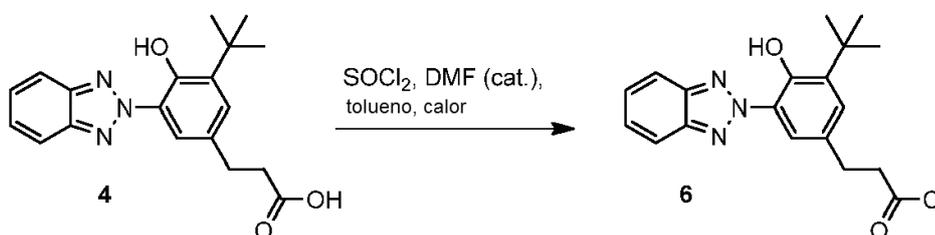
La FÓRMULA XI ilustra la esterificación de poliglicerol **3** con carboxilato de benzotriazol **4** usando estaño catalítico. Poliglicerol lineal **3** del Ejemplo 2A (5,52 g, 60,1 hidroximiliequivalentes) se disolvió en metanol y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 500 ml. El metanol se eliminó usando evaporación giratoria; carboxilato de benzotriazol **4** (20.38 g, 60,1 mmol) y una barra de agitación magnética se añadieron al matraz. El matraz se equipó con un adaptador de entrada de nitrógeno y un adaptador de destilación a vacío con 100 ml de matraz receptor. El matraz se colocó al vacío (<1 Torr) durante 1 hora, luego se rellenó con gas nitrógeno. El adaptador de entrada se retiró del matraz de 500 ml; se añadió hexanoato de etilo de estaño (II) (49 µl, 0,15 mmol) al matraz mediante una jeringa bajo una corriente de nitrógeno. El aparato se volvió a ensamblar y se sumergió en un baño de aceite precalentado a 200 °C. Cuando la mayor parte del sólido se había derretido, el baño de aceite se enfrió a 190 °C. La

35

40

reacción se agitó bajo un flujo de nitrógeno durante 16 horas. Mientras se mantenía la temperatura y la agitación, el matraz de reacción se colocó a vacío (<1 Torr) durante 24 horas adicionales. El aparato se rellenó luego con nitrógeno y se enfrió a temperatura ambiente. El material se secó por congelación y se pulverizó usando un mortero. El polvo se disolvió en una cantidad mínima de THF. Se añadieron metanol (900 ml) y una barra de agitación magnética a un matraz Erlenmeyer; el matraz se sumergió en un baño de hielo. La solución de THF se añadió al metanol con agitación vigorosa; el precipitado resultante se aisló mediante filtración al vacío. El disolvente residual se eliminó a vacío durante la noche, proporcionando el políglicerol lineal **5** (18.7 g) como un sólido blanquecino. RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,71 (br s, 9 H), 8,03 (br s, 9 H), 7,80 (br s, 18 H), 7,28 - 7,48 (m, 18 H), 7,12 (br s, 9 H), 5,19 (br s, 1 H), 3,98 - 4,46 (m br, 20 H), 3,21 - 3,61 (m br, 32 H), 2,91 (br s, 18 H), 2,67 (br, s, 18 H), 1,38 - 1,51 (m, 85 H), 1,13 - 1,35 (m, 28 H), 0,87 (t, *J* = 6,6 Hz, 3 H), GPC (THF): *M_w* 3299; *M_n* 2913.

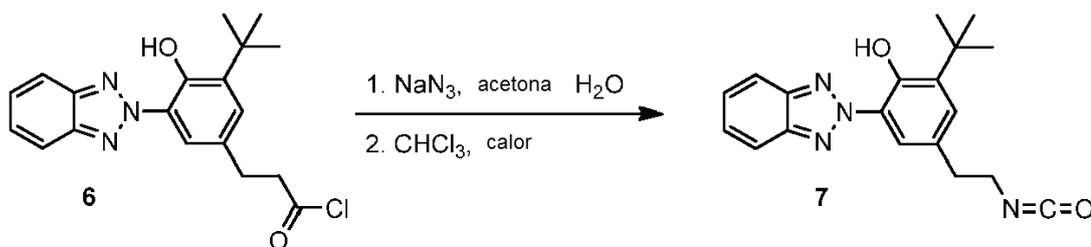
Ejemplo 5. Conversión de carboxilato de benzotriazol en cloruro de ácido (cloruro de 3-(3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-5-(*terc*-butil)-4-hidroxifenil)propanoilo).



FÓRMULA XII. CONVERSIÓN DE CARBOXILATO DE BENCOTRIAZOL EN CLORURO DE ÁCIDO DE BENCOTRIAZOL

La conversión del ácido benzotriazol carboxílico **4** al cloruro de ácido de benzotriazol correspondiente **6** se ilustra en la FÓRMULA XII. Carboxilato de benzotriazol **4** (50 Se agregaron 147 mmol, sintetizados como se describe en el Ejemplo 3, a un matraz de 3 bocas de 1000 ml que contenía una barra de agitación magnética; el matraz estaba equipado con un condensador de reflujo, entrada de nitrógeno y tabique de caucho. Se transfirió tolueno anhidro (~500 ml) al matraz mediante una jeringa; luego se añadió dimetilformamida (2,7 ml) al matraz mediante una jeringa. El matraz se sumergió en un baño de aceite ajustado a 80 °C; la suspensión se agitó; los sólidos comenzaron a dispersarse, dando finalmente una solución clara. Después de aproximadamente 4 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró por evaporación rotatoria. El aceite resultante se trituró con hexanos, proporcionando un sólido beige. La suspensión de material se recristalizó añadiendo hexanos adicionales y calentándose a reflujo, filtrando a través de papel, y enfriando lentamente a temperatura ambiente con agitación. Los cristales beige resultantes se filtraron y secaron a vacío a 50 °C. El filtrado se concentró, y la recristalización se realizó una segunda vez proporcionando una segunda cosecha de cristales; la masa de los cultivos combinados de cloruro de ácido de benzotriazol **6** fue 44.7 gramos. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,88 (s, 1 H), 8,16 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,91 - 7,98 (m, 2 H), 7,47 - 7,54 (m, 2 H), 7,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 3,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 3,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 2 H), 1,50 - 1,53 (s, 9 H).

Ejemplo 6. Conversión de cloruro de ácido de benzotriazol a isocianato (2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il) -6-(*terc*-butil) -4-(2-isocianatoetil) fenol)

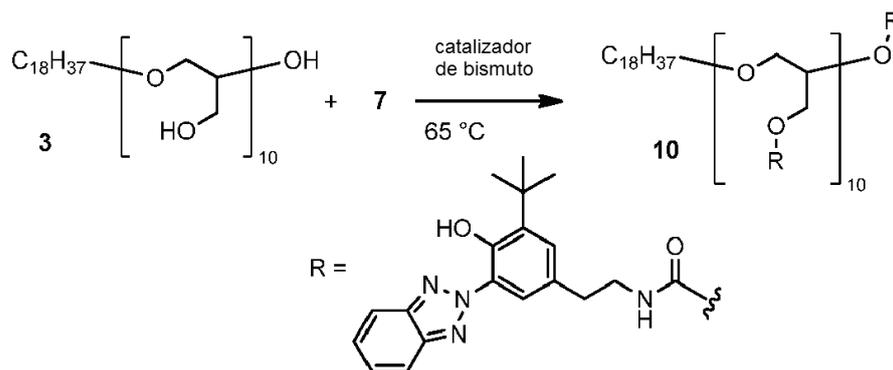


FÓRMULA XIII. CONVERSIÓN DE CLORURO ÁCIDO EN ISOCIANATO

La síntesis de un isocianato de benzotriazol **7** adecuado para el acoplamiento a grupos funcionales colgantes se ilustra en la FÓRMULA XIII. Azida sódica (NaN₃, 2.5 g, 38 mmol: ¡PRECAUCIÓN! Yaya₃ es un veneno violento) se

transfirió cuidadosamente a un matraz de fondo redondo de 500 ml de cuello único que contiene una barra de agitación magnética. Se añadió agua desionizada (20 ml) al matraz; el NaN₃ disuelto con mezcla proporcionando una solución clara. El matraz se sumergió en un baño de hielo. Cloruro de ácido **6** (7.0 g 20 mmol) y acetona anhidra (45 ml) se transfirieron a un embudo de adición equalizador de presión en una presión positiva N₂ caja de guantes de atmósfera. El cloruro de ácido se disolvió en la acetona con un suave remolino, proporcionando una solución amarilla transparente. El embudo de adición contiene cloruro de ácido de benzotriazol **6** se ajustó en el matraz que contiene la solución acuosa de NaN₃; la parte superior del embudo de adición se equipó con una N₂ adaptador conectado a un colector de gas de vacío. La solución de cloruro de ácido de benzotriazol **6** fue agregado gota a gota al NaN₃ solución. Después de la adición de varias gotas, comenzó a aparecer un precipitado blanco, suspendido en la solución acuosa. Adición de cloruro de ácido de benzotriazol **6** se completó en 30 minutos; la mezcla se continuó durante 20 minutos en el baño de hielo. Se añadió agua (30 ml) a la suspensión blanca resultante; los sólidos se recogieron por filtración a través de un embudo de cristal sinterizado al vacío. El sólido blanco se transfirió a un embudo de decantación seguido de CHCl₃ (185 ml). El matraz se agitó y las capas se dejaron separar. La fase orgánica inferior se eliminó de la pequeña capa acuosa y se secó sobre Na₂SO₄. La solución se filtró; el filtrado se colocó en un matraz de fondo redondo de 500 ml de cuello único que contenía una barra de agitación magnética; el matraz se equipó con un condensador de reflujo con adaptador de entrada de nitrógeno y se sumergió en un baño de aceite. La solución se calentó lentamente a reflujo durante 30 minutos. La temperatura final del baño de aceite fue de 65 °C. Como la temperatura del baño de aceite superó los 55 °C, el burbujeo era aparente en la solución. La reacción se dejó a reflujo durante un total de 90 minutos. CHCl₃ luego se eliminó por evaporación rotatoria; el aceite resultante cristalizó durante la noche en reposo proporcionando el isocianato de benzotriazol **7** (5,8 g) como un sólido ligeramente gris, RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ 11,91 (s, 1 H), 8,18 (d, J= 1,9 Hz, 1 H), 7,92 - 7,98 (m, 2 H), 7,47 - 7,53 (m, 2 H), 7,23 (d, J= 2,1 Hz, 1 H), 3,59 (t, J= 6,9 Hz, 2 H), 2,96 (t, J= 6,9 Hz, 2 H), 1,52 (s, 9 H).

Ejemplo 7. Acoplamiento de isocianato a poliglicerol.

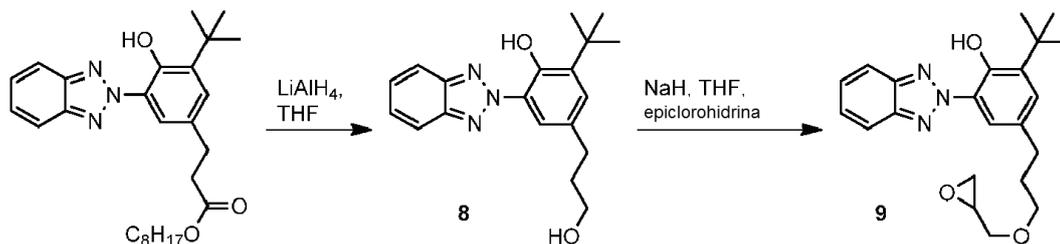


FÓRMULA XIV. REACCIÓN DE POLIGLICERON CON ISOCIANATO

La reacción de poliglicerol lineal **3** con benzotriazol isocianato **7** se ilustra en la FÓRMULA XIV.

Una solución de poliglicerol **3** en metanol se concentró por evaporación rotatoria; el disolvente residual se eliminó en un horno de vacío durante la noche a 75 °C. Se añadió el polímero (2,22 g, 24,1 hidroximiliequivalentes) a un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 100 ml que contenía una barra de agitación magnética. Se añadieron isocianato **7** (7,65 g, 22,7 mmol), catalizador de bismuto (25 mg, un complejo de carboxilato de bismuto vendido con el nombre comercial BICAT 8210 de Shepherd Chemical, Norwood, OH) y THF (17,4 ml, secados sobre tamices moleculares de 3 angstrom) al matraz. El matraz se colocó en un baño de aceite calentado a 65°C y se equipó con una entrada de gas. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. FTIR se utilizó para confirmar la desaparición del pico de isocianato fuerte a 2250 cm⁻¹. La mezcla de reacción se vertió en 160 ml de metanol, dando como resultado un precipitado de color canela. El metanol se separó por decantación y el producto se lavó en el matraz con metanol (2 x 75 ml). El disolvente residual se eliminó en un horno de vacío durante la noche a 60 °C; el material se molió hasta obtener un polvo fino.

Ejemplo 8. Síntesis de un cromóforo de epóxido para el método de polimerización directa.



FÓRMULA XV. SÍNTESIS DE MONÓMERO DE CROMÓFORO DE EPÓXIDO

5 La síntesis de un monómero epóxido **9** que lleva un cromóforo de benzotriazol se ilustra en la FÓRMULA XV. Una
 solución de hidruro de litio y aluminio (LAH) en THF (a 1 M, 250 ml) se transfirió mediante cánula en atmósfera de
 nitrógeno a un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 500 ml secado al horno que contenía una barra de agitación
 magnética y se ajustaba con un tabique de goma y embudo de adición equalizador de presión. El matraz de reacción
 se sumergió en un baño de hielo; la agitación se inició. Ácido bencenopropanoico, 3-(2H-benzotriazol-2-il) -5-(1,1-
 10 dimetiletil)-4-hidroxi, éster de alquilo C7-C9 lineal y ramificado que contiene 5 % en peso de acetato de 1-metoxi-2-
 propilo (50,06 g, un producto absorbente de UV de benzotriazol vendido con el nombre comercial TINUVIN 99-2 por
 BASF Corporation, Wyandotte, Michigan) se transfirió al embudo de adición y se disolvió en THF anhidro (30 ml). La
 solución de THF que contiene el benzotriazol se añadió gota a gota a la solución que contiene LAH; esto dio como
 resultado un burbujeo lento. Después de que se completó la adición, se canuló una porción adicional de solución de
 15 LAH (100 ml) en el matraz de reacción. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación. Después
 de 2 horas, la mezcla de reacción se vertió en un matraz Erlenmeyer de 1 litro que se sumergió en un baño de hielo.
 La solución se agitó mecánicamente mientras se agregaba agua (~ 60 ml) lentamente para extinguir cualquier LAH
 residual (EXTREMA PRECAUCIÓN: el enfriamiento de LAH con agua es exotérmico y libera grandes cantidades de
 H altamente inflamable₂ gas). Cuando el LAH se inactivó (sin gas adicional liberado con agua adicional), la
 20 suspensión gris se diluyó a 1 l con HCl acuoso 1M. Esta solución se transfirió a un embudo de separación de 2 l y se
 extrajo con acetato de etilo (1 x 400 ml, luego 2 x 50 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con
 salmuera (1 x 400 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, luego filtrado a través del papel. El disolvente se eliminó primero
 por evaporación rotatoria y luego en un horno de vacío durante la noche proporcionando alcohol benzotriazol **8**
 (42.16 g) como un sólido beige con un fuerte olor desagradable. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,75 (s, 1 H),
 8,15 (d, J= 2,1 Hz, 1 H), 7,88 - 7,99 (m, 2 H), 7,43 - 7,52 (m, 2 H), 7,22 (d, J= 2,1 Hz, 1 H), 3,75 (m, 2 H), 3,62 (br s,
 25 1 H), 2,77 (t, J= 7,7 Hz, 2 H), 1,91 - 2,06 (m, 2 H), 1,52 (s, 9 H).

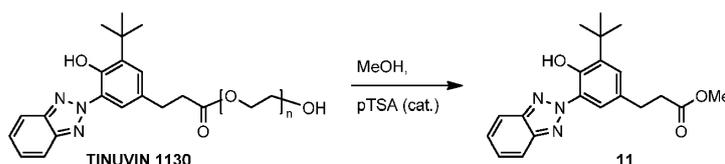
Se añadió hidruro sódico (6,0 g, 250 mmol) a un matraz de fondo redondo de 3 bocas secado en horno que contenía
 una barra de agitación magnética. El matraz se equipó con un embudo de adición equalizador de presión, adaptador
 30 de entrada de nitrógeno y tabique de caucho. Se añadió THF anhidro (300 ml) al matraz mediante una cánula en
 atmósfera de nitrógeno; el matraz se sumergió luego en un baño de hielo y comenzó la agitación. Alcohol
 benzotriazol **8** (20.0 g, 61,5 mmol) y una pequeña barra de agitación magnética se añadieron al embudo de adición;
 El THF se canuló en el embudo de adición, y la barra de agitación se agitó para promover la disolución del alcohol
 en el THF. El volumen final de la solución de alcohol/THF fue de 65 ml. Esta solución se añadió gota a gota a la
 35 suspensión de hidruro de sodio agitada fría. La mezcla de reacción fría se agitó durante 1 hora, luego se añadió
 epiclorohidrina (20 ml, 256 mmol) mediante una jeringa a través del tabique. El embudo de adición se intercambió
 con un condensador de reflujo con entrada de nitrógeno, y el matraz de fondo redondo se sumergió en un baño de
 aceite a 70 °C. La mezcla se agitó durante 19 horas, luego la mezcla se transfirió a un embudo de decantación con
 HCl acuoso 1 M (750 ml) y acetato de etilo (500 ml). Después de agitar, la capa acuosa se descartó. La capa
 40 orgánica se lavó con agua (2 x 250 ml) y salmuera (1 x 250 ml) y luego se secó sobre Na₂SO₄. La solución se
 concentró por evaporación rotatoria. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice
 (hexanos/acetato de etilo 6: 1). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron
 por evaporación rotatoria; el disolvente residual se eliminó a vacío durante la noche proporcionando el monómero de
 epóxido **9** teniendo un cromóforo de benzotriazol (7,35 g) como un sólido de color beige. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)
 45 δ ppm 11,77 (s, 1 H), 8,14 (d, J= 1,9 Hz, 1 H), 7,85 - 8,00 (m, 2 H), 7,41 - 7,53 (m, 2 H), 7,21 (d, J= 1,9 Hz, 1 H), 3,74
 (dd, J= 11,5, 3,1 Hz, 1 H), 3,57 (ddt, J= 19,8, 9,3, 6,4 Hz, 2 H), 3,43 (dd, J= 11,5, 5,8 Hz, 1 H), 3,19 (ddt, J= 5,8, 4,0,
 2,9 Hz, 1 H), 2,82 (br, T, J= 4,7 Hz, 1 H), 2,76 (br, t, J= 7,7 Hz, 2 H), 2,64 (dd, J= 5,1, 2,6 Hz, 1 H), 1,93 - 2,04 (m, 2
 H), 1,52 (s, 9 H).

50 Ejemplo 9. Esterificación de poliglicerol alternativo con ácido benzotriazol.

Un poliglicerol parcialmente esterificado con ácido esteárico (2,5 g, 19,8 hidroxi miliequivalentes, monoestearato de
 tetradecaglicerilo vendido con el nombre comercial POLYALDO 14-1-S por Lonza, Allendale, NJ) y carboxilato de
 benzotriazol **4** (8,8 g, 23,8 mmol) se transfirieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml y 2 bocas que contenía
 55 una barra de agitación magnética. El matraz se equipó con un adaptador de entrada de nitrógeno y un adaptador de

destilación con un matraz receptor de 100 ml. El aparato se colocó bajo vacío durante una hora, luego se rellenó con nitrógeno. El cabezal de destilación se retiró y se añadió hexanoato de etilo de estaño (II) (50 μ l) al matraz de reacción mediante una jeringa bajo flujo de nitrógeno. El aparato se volvió a ensamblar, luego se purgó al vacío y se rellenó con nitrógeno 3 veces. El matraz de reacción se sumergió en un baño de aceite que se calentó a 180 °C con flujo constante de nitrógeno en el matraz de 2 bocas a través del adaptador de destilación y del adaptador de vacío a la atmósfera de la sala. La reacción se agitó durante tres horas y luego se enfrió a temperatura ambiente bajo flujo de nitrógeno, proporcionando el producto, un políglicerol absorbente de UV, como un sólido amarillo. RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,81 (br s, 2 H), 8,15 (brs, 2 H), 7,75 - 8,02 (br s, 4 H), 7,34 - 7,58 (br s, 4 H), 7,21 (br s, 2 H), 4,93 - 5,32 (br, 1 H), 3,17 - 4,50 (br. m, 38 H), 2,86 - 3,11 (br. m, 4 H), 2,54 - 2,84 (br. m, 4 H), 2,31 (br s, 2 H), 1,61 (br s, 2 H), 1,50 (br s, 18 H), 1,26 (br s, 28 H), 0,89 (t, J = 6.3 Hz, 3 H). GPC (THF): M_w 1700; M_n 950.

Ejemplo 10. Síntesis de éster metílico del ácido de benzotriazol.



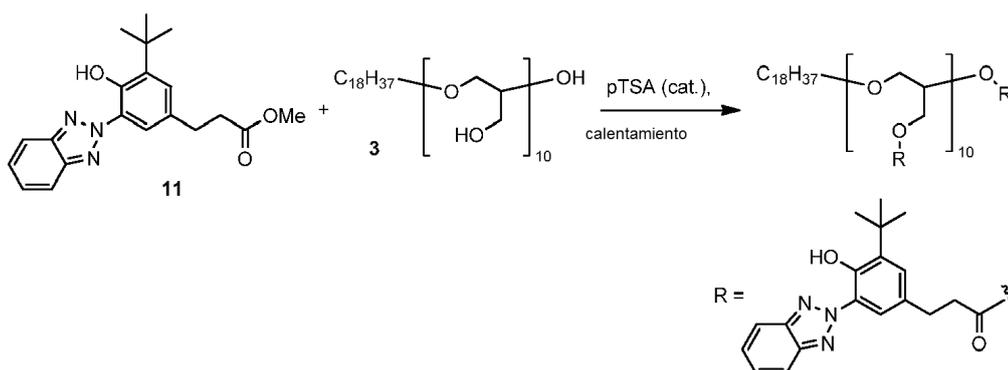
15

FÓRMULA XVI. SÍNTESIS DE ÉSTER METÍLICO 11

La síntesis de éster metílico de benzotriazol **11** destinado a la transesterificación con un polímero con grupos funcionales hidroxilo se ilustra en la FÓRMULA XVI. Beta- [3-(2-H-benzotriazole-2-yl) -4-hidroxi-5-*tert*-butilfenil] - propiónico-poli (etilenglicol) 300-éster (50,1 g; un producto absorbente de UV vendido con el nombre comercial TINUVIN 1130 por BASF Corporation, Wyandotte, Michigan) se añadió a un matraz de fondo redondo de 1 litro de 2 bocas que contiene una barra de agitación magnética. Se añadió metanol (500 ml) al matraz. El matraz se sumergió en un baño de aceite; la solución se agitó. p-TSA \cdot H₂O (0,63 g) se añadió a la solución. El matraz de 2 bocas se equipó con un condensador de reflujo y un septo de goma; la mezcla de reacción agitada se llevó a reflujo calentando el baño de aceite; el reflujo se mantuvo durante 17 horas. El matraz se retiró entonces del baño de aceite y se dejó enfriar a temperatura ambiente, después de lo cual el producto precipitó como un sólido blanco. El precipitado se aisló por filtración al vacío, y luego se recrystalizó en metanol; los sólidos se aislaron por filtración al vacío y se secaron a vacío a 80 °C, proporcionando el éster metílico de benzotriazol **11** (18,27 g) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,81 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,90 - 7,98 (m, 2 H), 7,45 - 7,53 (m, 2 H), 7,22 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,01 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,71 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 1,51 (s, 9 H).

30

Ejemplo 11. Transesterificación de éster metílico de benzotriazol con polímero de políglicerol.



35

FÓRMULA XVII. TRANSESTERIFICACIÓN DE CON POLÍGLICEROL

La transesterificación del éster metílico de benzotriazol **11** con políglicerol **3** se ilustra en la FÓRMULA XVII. Una solución de políglicerol **3** la solución en MeOH se concentró por evaporación rotatoria; el disolvente residual se eliminó durante la noche a vacío a 75 °C. Políglicerol **3** (1,36 g, 14,9 miliequivalentes de hidroxilo) a un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 100 ml que contiene una barra de agitación magnética. Éster metílico de benzotriazol **11** (4,24 g, 12 mmol) y pTSA H₂O (7,1 mg) se añadió al matraz. El matraz se equipó con un adaptador de entrada de nitrógeno y un adaptador de destilación con un matraz receptor de 100 ml. El matraz de reacción se sumergió en un baño de aceite, y el baño de aceite se calentó a 175 °C. En 20 minutos, todos los reactivos se habían derretido. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo una corriente de nitrógeno durante la noche. A la mañana siguiente,

40

el matraz se colocó al vacío; cromóforo de UV residual sublimado y recogido en el adaptador de destilación. El calentamiento al vacío se continuó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente; el producto de poliglicerol absorbente de UV se obtuvo como un sólido vítreo amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.71 (br s, 8 H), 8.05 (sa s, 8 H), 7.81 (sa s, 16 H), 7.36 (s br., 16 H), 7.14 (br s., 8 H), 5.06 - 5.32 (br s, 1 H), 3.86 - 4.57 (m, 16 H), 3.15 - 3.82 (m, 30 H), 2.92 (br s, 16 H), 2.68 (br s, 16 H), 1.45 (br s, 76 H), 1.24 (br s, 28 H), 0.88 (t, J= 6.6 Hz, 3 H).

Puede verse a partir de los Ejemplos 1-11 que la caracterización analítica de los poliéteres absorbentes de UV resultantes era consistente con las estructuras esperadas. El análisis por HPLC de los polímeros descritos en los ejemplos proporcionó evidencia de que los métodos de polimerización descritos dieron como resultado bajas concentraciones de monómero absorbente de UV residual.

Ejemplo 12. Resumen de resultados de SPF

Las mediciones del factor de protección solar (SPF) para los polímeros absorbentes de UV se realizaron utilizando los siguientes *in vitro* método de prueba de protección solar. Las muestras de polímero se midieron en viales de cristal de 8 ml. Mixto C₁₂ a C₁₅ se añadieron benzoatos de alquilo (un disolvente de aceite cosmético vendido con el nombre comercial FINSOLV TN por Innospec, Newark, NJ) al vial para conseguir la solución de polímero en porcentaje de peso deseado. Se añadió una barra de agitación magnética al vial, que luego se selló con un tapón de rosca revestido de teflón. La solución de polímero/aceite se agitó en un bloque de reacción de aluminio a 100 °C hasta que fue homogénea. Una vez enfriado, se aplicaron 32 mg de solución de polímero a una placa de poli (metacrilato de metilo) (PMMA) (un sustrato de prueba vendido con el nombre comercial HELIOPATE HD6 por Helioscience, Marsella, Francia). La solución se extendió uniformemente sobre la placa usando un dedo usando una cama de látex hasta que el peso de la muestra en la placa disminuyó a 26 mg. La transmisión de referencia se midió usando una placa HD6 tal como se recibió del fabricante. La absorbancia se midió usando un analizador de transmisión UV Labsphere UV-1000S calibrado (Labsphere, North Sutton, N.H., EE. UU.). Las medidas de absorbancia se usaron para calcular los índices de SPF. El SPF se calculó usando métodos conocidos en la técnica. La ecuación 1 describe la ecuación utilizada para el cálculo de SPF.

$$SPF_{in\ vitro} = \left[\int E(\lambda) I(\lambda) d\lambda \right] / \left[\int E(\lambda) I(\lambda) 10^{-A_0(\lambda)} (d\lambda) \right] \quad (1)$$

en la que:

- E (λ) = Espectro de acción de eritema
- I (λ) = irradiancia espectral recibida de la fuente UV
- UN₀(λ) = absorbancia monocromática media de la capa del producto de prueba antes de la exposición a los rayos UV
- dλ = paso de longitud de onda (1 nm)

y las integraciones se realizan cada una en el intervalo de longitud de onda de 290 nm a 400 nm.

Resultados de las pruebas in vitro de SPF de los polímeros se informan en los Ejemplos 4, 7 y 9 como [% en peso en FINSOLV TN, valor de SPF medio] y también se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1.

Polímero del ejemplo #	Concentraciones de polímero (% en peso)	SPF	STDEV
7	40	25	
4	40	32	11
9	40	31	8

Se puede ver que las composiciones poliméricas descritas eran solubles en aceites usados habitualmente en aplicaciones cosméticas tópicas. Además, se demostró que las soluciones de polímeros en estos aceites mostraron valores de SPF adecuados usando métodos de prueba de SPF in vitro.

EJEMPLOS DE COMPOSICIÓN

El siguiente ejemplo ilustra la baja irritación de ciertas composiciones de la presente invención. Las composiciones de la invención (E1-E3) incluyen una composición polimérica que comprende un poliéter lineal absorbente de la radiación ultravioleta que comprende un cromóforo de UV unido químicamente. La composición polimérica se hizo consistente con el método descrito en el Ejemplo 3B y el Ejemplo 4. Las composiciones de la invención (E1-E3) se prepararon como se muestra en la Tabla 2 y se describe a continuación.

Tabla 2

	C1	C2	E1	E2	E3	C3
Agua	54.9	56.9	58.9	60.3	57.9	60.3
Amigel	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
phenonip XB	1	1	1	1	1	1
Pemulen TR-2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Poliéter absorbente los rayos UV	15	15	15	15	15	15
Cetiol CC	22,5	22,5	22,5	22,5	22,5	22,5
Amphisol K	6	4	2	0,6	3	
Emulsiphos *						0,6

AMIGEL es goma de esclerocio, disponible en Alban Muller International de Hialeah, Florida. PHENONIP XB es fenoxietanol (y) metilparaben (y) etilparaben (y) propilparaben, disponible en Clariant of Muttenz, Suiza. PEMULEN TR-2 es Acrylates/C₁₀₋₃₀Alkyl Acrylate Crosspolymer, disponible en Noveon/Lubrizol de Wickliffe, Ohio. CETIOL CC es Dicaprylyl Carbonate, disponible de Cognis, ahora BASF de Ludwigshafen, Alemania. AMPHISOL K es un cetil fosfato de potasio (100 % aniónico), disponible en DSM de Heerlen, Holanda. EMULSIPHOS es cetilfosfato de potasio (* 60 % aniónico activo) y glicéridos de palma hidrogenados (40 %) disponibles en Symrise of Teterboro, Nueva Jersey.

Los Ejemplos de la invención E1-E3 y los Ejemplos Comparativos C1-C3 se realizaron mediante el siguiente proceso. Se preparó una fase acuosa añadiendo agua a un recipiente principal y calentando a 80 °C con mezcla. Se añadieron AMIGEL, PEMULEN TR2 y PHENONIP XB y se mezclaron hasta que se disolvieron. Se preparó una fase oleosa cargando un recipiente con CETIOL CC y mezclando. A 60 °C, se añadió poliéter absorbente de UV. Se añadió AMPHISOL K o EMULSIPHOS, y la mezcla se calentó a aproximadamente 80°C bajo mezcla. La fase de agua calentada se añadió a la fase oleosa con cizallamiento moderado. La mezcla moderada se continuó durante el enfriamiento. Con el fin de proporcionar homogeneidad, los ejemplos E1-E3 y el ejemplo comparativo C3 se homogeneizaron usando un homogeneizador Silverson L4RT (Silverson Machines, East Longmeadow, Massachusetts).

Los valores de la PRUEBA MODIFICADA DE TEP de los Ejemplos de la invención E1-E3 y del Ejemplo comparativo C1-C3 se determinaron usando el TEP MODIFICADO como se ha descrito anteriormente y los resultados notificados en la Tabla 3.

Tabla 3

EJEMPLO	VALOR TEP MODIFICADO
E1	0,095
E2	0,19
E3	0,16
C1	0,51
C2	0,37
C3	0,42

Los resultados de la PRUEBA MODIFICADA DE TEP indican que los ejemplos de la invención tienen valores de la PRUEBA MODIFICADA DE TEP muy bajos, lo que es indicativo de una irritación sorprendentemente baja. Por el contrario, las composiciones comparativas C1 y C3, que contienen más de aproximadamente 3 % de emulsionante aniónico, o menos de aproximadamente 0,5 % de emulsionante aniónico tienen valores de la PRUEBA MODIFICADA DE TEP mucho mayores.

Reivindicaciones

1. Una composición, que comprende:

- 5 una fase de agua continua,
una fase oleosa discontinua distribuida homogéneamente en dicha fase acuosa, comprendiendo dicha fase oleosa un agente de protección solar que comprende una composición polimérica, comprendiendo dicha composición polimérica un poliéter lineal absorbente de radiación ultravioleta que comprende un cromóforo de UV unido químicamente; y
10 un componente emulsionante de aceite en agua que comprende un emulsionante aniónico de aceite en agua en una cantidad de 0,5 por ciento a 3 por ciento en peso de dicha composición.

2. La composición de la reivindicación 1 que comprende:

- 15 (a) 5 % a 50 % en peso de dicho poliéter lineal absorbente de radiación ultravioleta;
(b) 7 % a 40 % en peso de dicho poliéter lineal absorbente de radiación ultravioleta; o
(c) 10 % a 25 % de dicho poliéter lineal absorbente de radiación ultravioleta.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha composición polimérica consiste esencialmente en dicho poliéter lineal absorbente de radiación ultravioleta.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha composición contiene 1 % o menos de un agente de filtro solar absorbente de UV no polimérico.

5. La composición de la reivindicación 4, en la que dicha composición contiene 1 % o menos de un agente de protección solar polimérico distinto de dicho poliéter lineal absorbente de radiación ultravioleta.

6. La composición de la reivindicación 1 que comprende:

- 30 (a) 0,6 % a 3,0 % en peso de dicho emulsionante aniónico de aceite en agua; o
(b) 0,6 % a 2,5 % en peso de dicho emulsionante aniónico de aceite en agua.

7. La composición de la reivindicación 5, en la que dicho componente emulsionante de aceite en agua aniónico comprende cetil fosfato de potasio.

8. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho emulsionante aniónico de aceite en agua:

- 40 (a) se selecciona del grupo que consiste en versiones modificadas con alquilo, arilo o alquilarilo, o acilo de sulfatos, éter sulfatos, monogliceril éter sulfatos, sulfonatos, sulfosuccinatos, éter sulfosuccinatos, sulfosuccinatos, amidosulfosuccinatos, carboxilatos, amidoetercarboxilatos, succinatos, sarcosinatos, aminoácidos, tauratos, sulfoacetatos y fosfatos; o
(b) comprende un éster de fosfato.

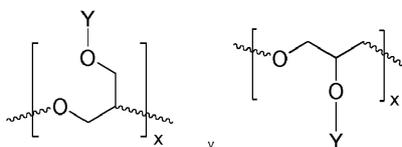
9. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho componente emulsionante de aceite en agua:

- 45 (a) contiene emulsionantes no iónicos que tienen un grupo funcional con alcohol en una concentración de 1 % o menos;
(b) contiene emulsionantes catiónicos en una concentración de 1 % o menos; o
(c) consiste esencialmente en dicho emulsionante aniónico.

10. La composición de la reivindicación 1 que tiene un SPF de 20 o mayor.

11. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho poliéter absorbente radiación ultravioleta lineal comprende:

55 (a) una unidad de repetición seleccionada del grupo que consiste en

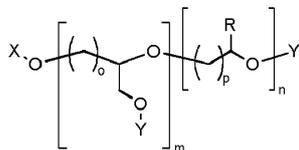


60 en la que Y se dice cromóforo de UV unido químicamente; o

(b) una cadena principal que tiene unidades de repetición de glicerilo.

12. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho poliéter lineal absorbente de radiación ultravioleta se caracteriza por tener la estructura:

5



en la que R es un grupo pendiente, Y representa dicho cromóforo de UV unido químicamente, X es un grupo terminal, y m y n son números reales entre 0 y 1.

10

13. La composición de la reivindicación 12, en donde m es 1 y n es 0.

14. La composición de la reivindicación 13, en la que X y R se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cadenas de hidrocarburo lineales de alquilo, alqueno o alquilo, y siloxanos lineales.

15

15. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho cromóforo de UV se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) triazoles, alcanforos, dibenzoilmetanos, ácido 4-aminobenzoico y ésteres alcano de los mismos, ácido antranílico y ésteres alcano de los mismos, ácido salicílico y ésteres alcano de los mismos, ácido hidroxicinámico y ésteres alcano de los mismos, dihidroxi-, dicarboxilo- e hidroxicarboxibenzenofenonas y éster alcano o derivados de haluro de ácido de los mismos, dihidroxi-, dicarboxy- e hidroxicarboxilalcanos y ésteres de alcano o derivados de haluro de ácido de los mismos, dihidroxi-, dicarboxy- e hidroxicarboxicumarinas y ésteres de alcano o sus derivados de haluro de ácido, benzalmalonato, derivados de bencimidazol, derivados de benzoxazol, 3-(3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-5-(terc-butil)-4-hidroxifenil), 6-octil-2-(4-(4,6)-di([1,1'-bifenil]-4-il)-1,3,5-triazin-2-il)-3-hidroxifenoxi) propanoato y 2,2',2''-(((1,3,5-triazin-2,4,6-triil) tris (3-hidroxibencen-4,1-diil))tris(oxi))tripropanoato de trioctilo, o
- (b) un benzotriazol y una triazina.

20

25

16. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho poliéter línea absorbente de radiación ultravioleta:

30

- (a) tiene un peso molecular promedio en peso en el intervalo de 1000 a 20,000; o
- (b) está presente en una cantidad efectiva para proporcionar dicha composición con un SPF de 10 o mayor.

17. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha composición polimérica:

35

- (a) tiene un índice de polidispersidad de 1.5 o menos;
- (b) comprende 50 % o más de dicho poliéter lineal absorbente de radiación ultravioleta; o
- (c) comprende 95 % o más de dicho poliéter lineal absorbente de radiación ultravioleta.

40

18. La composición de la reivindicación 1 que tiene un valor de TEP modificado, según se determina de acuerdo con el método descrito en la descripción, de 0,3 o menos.

45

50

55

60