

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 757 776**

51 Int. Cl.:

A61K 8/92 (2006.01)
A61K 8/11 (2006.01)
A61Q 17/04 (2006.01)
A61K 8/35 (2006.01)
A61K 8/40 (2006.01)
A61K 8/85 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/84 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.10.2009** **PCT/BR2009/000315**
87 Fecha y número de publicación internacional: **15.04.2010** **WO10040194**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2009** **E 09818696 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019** **EP 2344119**

54 Título: **Sistema de nanopartículas que comprende aceite y filtro de UV**

30 Prioridad:

10.10.2008 BR PI0805854

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.04.2020

73 Titular/es:

BIOLAB SANUS FARMACÉUTICA LTDA (50.0%)
Av. Paulo Ayres, 280 Vila Iasi
06767-220 Taboão da Serra - SP, BR y
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO
SUL - UFRGS (50.0%)

72 Inventor/es:

POHLMANN, ADRIANA RAFFIN;
GUTERRES, SÍLVIA STANISÇUASKI y
JÄGER, ALESSANDRO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 757 776 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema de nanopartículas que comprende aceite y filtro de UV

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención describe nanotecnología de cosméticos, es decir, una composición fotoprotectora que comprende nanopartículas que contienen aceite de buriti y octocrileno y avobenzona como filtros de U.V., y su utilización en métodos de tratamiento para prevenir enfermedades de la piel.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El espectro solar que alcanza la superficie del suelo está formado predominantemente de radiación ultravioleta (100 a 400 nm), visible (400 a 800 nm) e infrarroja (superior a 800 nm). La radiación ultravioleta (UV) es responsable de la activación de las reacciones fotoquímicas. El efecto de la radiación solar en el ser humano depende de las características individuales de la piel expuesta, la intensidad de la radiación y la frecuencia y tiempo de exposición de la piel a la radiación (Flor, J., et al., "Protetores Solares" Quimica Nova, v. 30, 2007).

La banda de la radiación UV puede dividirse en tres partes: UVA (320 a 400nm), UVB (280 a 320nm) y UVC (100 a 280nm) (Flor, J., et al., 2007).

La radiación UVA penetra en la dermis e induce la pigmentación de la piel, estimulando el bronceado al aumentar la síntesis de melanina. Histológicamente, la radiación UVA también puede causar daños en el sistema vascular periférico, inducir cáncer de piel y, de una manera indirecta, promover la formación de radicales libres (Flor, J., et al., 2007). Con el tiempo, provoca alteraciones en el colágeno y las fibras elásticas, conduciendo a envejecimiento prematuro (Ribeiro, R.P., et al., "Avaliação do Fator de Proteção Solar (FPS) in vitro de produtos comerciais e em fase de desenvolvimento" Revista Infarma, v. 16, 2004).

La radiación UVB puede promover las quemaduras solares (eritemas), el bronceado de la piel y el envejecimiento prematuro. La radiación UVB también es responsable de la transformación del ergosterol de la piel en vitamina D. La exposición frecuente e intensa a radiación UVB puede provocar roturas en el ADN y suprimir la respuesta inmunitaria de la piel. De esta manera, más allá de incrementar el riesgo de mutaciones letales, que se manifiestan en forma de cáncer de piel, su actividad reduce la probabilidad de que una célula maligna sea reconocida y destruida por el organismo (Flor, J. et al., 2007).

Los efectos perjudiciales de la radiación UV en el ser humano pueden minimizarse mediante la utilización de filtros de UV, utilizados con frecuencia en composiciones cosméticas y dermatológicas (Flor, et al., 2007). Actualmente se han desarrollado filtros de UV para proporcionar protección en las bandas de UVA y UVB.

Existen dos clases de filtros de UV: orgánicos e inorgánicos, clasificados rutinaria y respectivamente como filtros que absorben la radiación (filtros químicos) y filtros que reflejan la radiación (filtros físicos). Una segunda clasificación, más simple, se basa en filtros orgánicos que presentan compuestos orgánicos, y filtros inorgánicos que presentan óxidos metálicos.

Un estudio realizado por la organización estadounidense EWG (Environmental Working Group) ha demostrado que 84% de las formulaciones protectoras analizadas ofrecían una protección inadecuada frente a la radiación UV. En este sentido y por la necesidad de preparaciones de mayor eficacia, por ejemplo con una mejor eficiencia en la protección y mayor estabilidad química, el sector ha exigido de los grandes fabricantes que perfeccionen nuevos filtros de UV (Flor, J., et al., 2007).

Para servir un filtro de UV al consumidor, resulta necesario que incorpore un segundo ingrediente, por ejemplo un excipiente. Esta asociación de filtro de UV/segundo ingrediente se denomina filtro solar o composición fotoprotectora. Se desean algunas características para que los filtros solares puedan comercializarse. Más allá de la química, la fotoquímica y el carácter térmicamente inerte, los protectores deben mostrar otras características, tales como, por ejemplo, no ser tóxicos, no ser sensibilizadores, irritantes ni mutagénicos, no ser volátiles, poseer características apropiadas de solubilidad, no resultar absorbidas por la piel, no cambiar de color, no teñir la piel ni la ropa, ser incoloras, ser compatibles con el material de formulación y acondicionamiento y ser estables en el producto final (Flor, J., et al., 2007).

La preparación de un filtro solar en general presenta dos componentes básicos: ingredientes activos (filtros orgánicos y/o inorgánicos) e ingredientes inactivos (por ejemplo, excipientes). La mezcla de ingredientes inactivos define el tipo de vehículo. Pueden utilizarse diversos vehículos en la preparación de los filtros solares, desde soluciones simples a estructuras más complejas, tales como emulsiones (Flor, J., et al., 2007).

Se describen diversos métodos en la literatura para la preparación de nanopartículas, las cuales pueden clasificarse como: 1) métodos basados en la polimerización in situ de monómeros dispersados, o 2) métodos basados en la

precipitación de polímeros preformados (Schaffazick, S.R., et al., 2003). Los métodos de precipitación principales son la precipitación salina (Galindo-Rodriguez, S., et al., "Physicochemical parameters associated with nanoparticle formation in the salting-out, emulsification-diffusion, and nanoprecipitation methods" *Pharmaceutical Research*, 21, 1428-1439, 2004), la emulsión-difusión (Leroux, J.C., et al., "New approach will be the preparation of nanoparticles by an emulsification-diffusion method" *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 41, 14-18, 1995) y nanoprecipitación y deposición interfacial de polímero (Fessi, H., et al., "Nanocapsules formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement" *International Journal of Pharmaceutics*, 55, R1-R4, 1989).

Las industrias cosmética y cosmocéutica también han utilizado sustancias procedentes de la flora: fitocosméticos y fitocosmocéuticos. En este sentido, en relación a la biodiversidad, Brasil se basa en importantes ecosistemas, incluyendo la Amazonia, como arsenales de plantas con usos probados o potenciales para la industria cosmética (Marinho, V.M.C., 2004).

Entre dichas plantas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, cedro macho (andiroba o *Carapa guianensis*), burití (*Mauritia flexuosa* y *Mauritia vinifera*), cacao (*Theobroma cacao*), manzanilla (*Matricaria recutita*, *Matricaria chamomilla* y *Matricaria suaveolens*), nuez de Brasil (*Bertholletia excelsa*), cacao blanco (*Theobroma grandiflorum*), guaraná (*Paullinia cupana*), marcela (*Achyrocline satureioides*), maracuyá (*Passiflora edulis*), yerba mate (*Ilex paraguariensis*), cereza de Surinam (*Eugenia uniflora*), palmera muru-muru (*Astrocaryum murumuru*), palmera ungurahua (*Oenocarpus batua*), palmera tucuma (*Astrocaryum tucuma*), cocotero (*Cocos nucifera* L.), cacahuete común (*Arachis hypogaea*), algodón (*Gossypium* L.), sésamo (*Sesamum indicum*) y café (*Coffea arabica*), y otros.

La pulpa del burití (también conocido como murití y los nombres científicos *Mauritia flexuosa* y *Mauritia vinifera*) está constituida básicamente de ácidos grasos, tocoferoles y carotenoides. Tras la extracción de la pulpa, la composición del aceite de burití presenta una buena estabilidad durante periodos de tiempo prolongados (Albuquerque, M.L.S., et al., "Characterization of Buriti (*Mauritia flexuosa* L.) Oil by Absorption and Emission Spectroscopies" *J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 16, No. 6A, 1113-1117, 2005; Pastore Jr., F., et al., "Introdução a Produção de Cosméticos - Uma abordagem teórica e prática com utilização de produtos da flora amazônica" UNB, jan 2005).

La solicitud de patente japonesa nº 2000319120 describe una composición cosmética que contiene uno o más extractos vegetales (entre ellos, el extracto de burití) y muestra propiedades de retención prolongada de la hidratación de la piel, proporcionando prevención o reducción de enfermedades de la piel tales como, por ejemplo, sequedad y grietas.

La solicitud de patente brasileña nº PI 0303404-6 contempla la utilización de aceite de burití en la preparación de formulaciones cosméticas, como potenciador de la protección solar y fuente de emolientes y antioxidantes.

El documento nº WO 93/05753 se refiere a composiciones para el tratamiento cosmético y/o farmacéutico de las capas externas de la piel que contiene nanocápsulas de polímeros no biodegradables que encapsulan una fase aceitosa que presenta por lo menos un aceite y/o un material activo. Los ingredientes activos adecuados pueden ser filtros solares de UVA o UVB, incluyendo avobenzona.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

La presente invención describe una composición fotoprotectora que comprende una nanopartícula que comprende aceite de burití y octocrileno y avobenzona como filtro de UV que se coencapsulan. La nanopartícula es una nanopartícula polimérica, preferentemente una nanocápsula polimérica. Las nanopartículas también pueden contener surfactantes, antioxidantes, vitaminas, conservantes, colorantes, farmacéuticos, compuestos cosméticos activos, estabilizadores de filtros de UV, enzimas y/o mezclas de los mismos.

La composición fotoprotectora incluye la nanopartícula indicada en la presente memoria y además uno o más excipientes fisiológicamente aceptables. La composición fotoprotectora puede comprender además uno o más auxiliares cosméticos, por ejemplo, filtros de UV, fragancias, agentes antibacterianos, repelentes de insectos, vitaminas, antioxidantes, emolientes, tampones, conservantes, colorantes, emulsionantes, agentes espesantes, estabilizadores de filtros de UV y combinaciones de los mismos.

La presente invención describe además procedimientos para la preparación de las nanopartículas indicadas en la presente memoria y la composición fotoprotectora.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: la figura 1 presenta un esquema del método de deposición interferencial, para la obtención de nanocápsulas.

Figura 2A: la figura 2A presenta un análisis gráfico de las curvas relativas a transmisión y 'retrodispersión' de la composición fluida.

Figura 2B: La figura 2B presenta un análisis gráfico de las curvas relativas a transmisión y 'retrodispersión' de una composición fluida comercial, analizada durante 12 horas bajo las mismas condiciones de análisis que la composición fluida de la invención.

Figura 3: la figura 3 presenta los espectros de transmisión tras 21 horas de radiación UVA (90 vatios). Gráfico A - composición de crema SPF 30; gráfico B - Sundown® Kids FPS 30 (Johnson & Johnson).

Figura 4: la figura 4 presenta los espectros de transmisión tras 20 horas de radiación UVA (90 vatios). Gráfico A - composición fluida SPF 45 de la invención; gráfico B - Expertise Kids Loção FPS 40 (L'Oreal).

Figura 5: la figura 5 presenta resultados de comparación por pares de fotoestabilidad de una composición de loción sin las nanocápsulas (loción) y una composición de loción con las nanocápsulas que comprendía filtro y aceite de burití (loción-NC), tras la radiación UVA (90 W).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención describe una composición fotoprotectora que comprende una nanopartícula según la reivindicación 1. La nanopartícula comprende aceite y filtro de UV encapsulados. La nanopartícula es una nanopartícula polimérica, preferentemente una nanocápsula polimérica.

Entre las nanopartículas indicadas en la presente memoria se incluyen nanocápsulas con (i) un tamaño de partícula entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 1000 nm, (ii) un índice de polidispersión entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 0,700, e (iii) un potencial zeta de módulo entre aproximadamente -100 mV y aproximadamente +100 mV, y preferentemente, nanocápsulas con un diámetro medio de aproximadamente 250 nm, una polidispersión inferior a aproximadamente 0,4 y un potencial zeta de aproximadamente -10 mV.

El aceite de las nanopartículas de la invención comprende aceite de burití y puede incluir además aceite mineral, aceite vegetal, aceite sintético o una combinación de los mismos. Entre los ejemplos de aceite mineral se incluyen hidrocarburos alifáticos (saturados o insaturados), aromáticos, cíclicos o acíclicos. Entre los ejemplos de aceite sintético se incluyen triglicéridos de cadena intermedia, triacilglicerol y derivados de los mismos, y ésteres de ácido graso de alcohol de alto peso molecular. Entre los ejemplos de aceite vegetal se incluyen aceites fijos y aceites esenciales, que opcionalmente pueden presentar actividad fotoprotectora y/o potenciar la actividad fotoprotectora.

Preferentemente, el aceite incluido en las nanopartículas puede utilizarse en un intervalo de entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 50% del peso total, y preferentemente se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 3% de la suspensión.

Los filtros de UV incluidos en las nanopartículas pueden ser un filtro orgánico, filtro inorgánico o una combinación de los mismos, que puede utilizarse en un intervalo de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 50% del peso total, y preferentemente presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1,0%. Más preferentemente, puede utilizarse una combinación de filtro inorgánico y filtro orgánico.

El filtro de UV orgánico de las nanopartículas de la invención comprende octocrileno y avobenceno. El filtro de UV orgánico puede incluir además, oxibenzona (benzofenona-3), Tinosorb® S (bemotrizinol), octil-p-metoxicinamato, salicilato de octilo, Eusolex® 6300 (metilbencilidén canfor), Tinosorb® M (bisotrizol), octil triazona, cinoxato, metoxicinamato de octilo, Padimate® O, ácido fenilbencimidazol sulfónico, sulisobenzona, TEA-salicilato, oxibenzona, dioxibenzona, etilhexil metoxicinamato, ácido aminobenzoico, trioleato de digaloilo, metoxicinamato de dietanolamina, etil-4-bis(hidroxipropil)aminobenzoato, 2-etilhexil 2-ciano-3,3-difenilacrilato, homosalato, aminobenzoato de glicerilo, antranilato de metilo, salicilato de etilhexilo, Padimate® A, metoxicinamato de etilhexilo (Uvinul® MC 80) y combinaciones de los mismos.

Entre los ejemplos de filtros de UV inorgánicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, óxido de cinc, dióxido de titanio, dióxido de silicio coloidal y derivados de los mismos. Más preferentemente, puede utilizarse el filtro inorgánico de dióxido de titanio.

Entre los ejemplos de recubrimientos de polímeros se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, polímeros biodegradables y/o biocompatibles naturales o sintéticos, tales como, por ejemplo, poliésteres alifáticos sintéticos, PCL, PLA, PGA, PLGA y dibloques PCL-b-PEG, PLA-PEG, y otros, los derivados acrílicos (poli(metacrilato de alquilo), poli(acrilato de alquilo), poli(ácido metacrílico) y copolímeros de los mismos, poli(acrilamidas y polimetacrilamida, policianoacrilatos de alquilo) o poliuretanos y polisacáridos, tales como, por ejemplo, quitosano y derivados de celulosa, que pueden utilizarse separadamente o en mezclas en el intervalo de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 50% del peso total, preferentemente presentes en aproximadamente 1%.

Entre los ejemplos de polímero sintéticos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, poliestireno, poliésteres, polifosfacenos, polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA), poli(acrilamidas, poli(acrilatos, polivinilpirrolidonas (PVP), polialilaminas y copolímeros de los mismos, polietilenos, poli(acrílicos, polimetacrilatos, polianhídridos, polisiloxanos, polioxitilenos y copolímeros de los mismos, y/o derivados de los mismos y/o copolímeros de los mismos.

Entre los ejemplos de poliésteres alifáticos sintéticos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, poli(ε-caprolactona) (PCL), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), poli(ácido hidroxibutírico) (PHB) y poli(ácido hidroxivalérico) (PHV), poli(cianoacrilatos), poli(malonato de metilideno), y copolímeros de los mismos. Más preferentemente, puede utilizarse poli(ε-caprolactona) (PCL).

Entre los ejemplos de polimetacrilatos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, Eudragit®.

La nanopartícula puede contener surfactantes, antioxidantes, vitaminas, conservantes, colorantes, farmacéuticos, compuestos cosméticos activos, estabilizadores de filtro de UV, enzimas, repelentes, tensores, emolientes y/o mezclas de los mismos, contenidos en el núcleo de la nanopartícula y/o en el recubrimiento de la nanopartícula.

Entre los ejemplos de surfactantes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, etoxilato de aceite de ricino, Pluronic F68® (poloxámero-188), Steareth (Brij®), Tween 20® (polisorbato-20), Tween 40® (polisorbato-40), Tween 60® (polisorbato-60), Tween 80® (polisorbato-80), laurilsulfato sódico, Crillet 1®, Crillet 4 HP®, Crillet 4 NF®, Cremophor RH40® (aceite de ricino PEG-40), Cremophor RH60® (aceite de ricino PEG-60), Cremophor EL® (aceite de ricino PEG-35), Etocas 30® (aceite de ricino PEG-30), Nikkol HCO-60® (aceite de ricino hidrogenado PEG-60), Labrasol®, Acconon MC-8®, Gelucire 50/13®, Gelucire 44/14®, Myrj®, polioxámeros, Epikuron 170®, lecitina, fosfolípidos, Span® (monoestearato de sorbitán), monoestearato de glicerol, Capmul MCM®, Capmul MCM 8®, Capmul MCM 10®, Imwitor 988® (monocaprilato de glicerol), Imwitor 742®, Imwitor 308®, Labrafil® M 1944 CS, Labrafil® M 2125, Capryol PGM® (monocaprilato de propilenglicol), Capryol 90® (Lauroglycol), Captex 200®, etoxilato de ácido graso, Plurol oleique, Crill 1®, Crill 4®, Maisine®, Peceole®, Arlacel P135® (dipolihiidroxiestearato de PEG-30), y mezclas de los mismos.

Los surfactantes pueden encontrarse presentes en un intervalo de aproximadamente 0,0001% a 50% del peso total, por separado o en combinación.

Entre los ejemplos de los farmacéuticos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fármacos antiinflamatorios, antioxidantes, o combinaciones de los mismos, y pueden encontrarse presentes en un intervalo de 0% a aproximadamente 50% del peso total, por separado o en combinación.

Entre los ejemplos de fármacos antiinflamatorios se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, alfa-bisabolol, drielina, sensilina, ácido glicirricínico y limonoide.

Entre los ejemplos de antioxidantes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, vitamina A, vitamina E, vitamina C, té verde, café verde, isoflavona de soja, ficojuvenina, Smart vector UVCE, hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA) y/o combinaciones de los mismos.

Entre los ejemplos de vitaminas se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, vitamina B, C, D, E y K, o combinaciones de las mismas, y pueden encontrarse presentes en el intervalo de 0% a aproximadamente 50% del peso total.

Entre los ejemplos de conservantes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, parabenos, ácido ascórbico, fenoxietanol, imidazolidinil-urea, diazolidinil-urea, ácido sórbico o combinaciones de los mismos, y pueden encontrarse presentes en un intervalo de 0% a aproximadamente 10% del peso total.

Entre los ejemplos de repelentes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, citronela, crisantemo, vitamina B y/o combinaciones de los mismos, y pueden encontrarse presentes en un intervalo de 0% a aproximadamente 50% del peso total.

Entre los ejemplos de tensores se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, péptidos, y pueden encontrarse presentes en un intervalo de 0% a aproximadamente 50% del peso total.

Entre los ejemplos de emolientes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, aloe vera, ácido hialurónico, alantoína y/o combinaciones de los mismos, y pueden encontrarse presentes en un intervalo de 0% a aproximadamente 50% del peso total.

Las nanopartículas de la presente invención pueden prepararse mediante polimerización in situ de monómeros dispersados, mediante emulsión o polimerización interfacial, o mediante precipitación de polímero preformado, con la utilización de solventes, mediante nanoprecipitación, deposición interfacial, emulsión-evaporación o emulsión-difusión.

Entre los ejemplos de solventes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, acetona, etanol, agua, propilenglicol, carbonato de propileno, cloroformo, glicerina, diclorometano, metanol, acetato de etilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, cetonas, alcoholes y derivados halogenados.

La presente invención describe además una composición fotoprotectora que comprende las nanopartículas indicadas

en la presente memoria. La nanopartícula puede ser una nanopartícula polimérica, una nanocápsula o una nanocápsula polimérica. La composición fotoprotectora puede incluir uno o más excipientes fisiológicamente aceptables. Más preferentemente, puede utilizarse la nanocápsula.

- 5 Las composiciones fotoprotectoras pueden encontrarse en una diversidad de formas. Entre ellas se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, cremas, lociones, lociones hidroalcohólicas, gel, aceite, etc.

10 La composición fotoprotectora de la presente invención puede incluir auxiliares cosméticos, por ejemplo, filtros de UV, fragancias, agentes antibacterianos, repelentes de insectos, vitaminas, antioxidantes, emolientes, tampones, conservantes, colorantes, emulsionantes, agentes espesantes, estabilizadores de filtros de UV y combinaciones de los mismos.

La composición fotoprotectora de la presente invención presenta las características/propiedades siguientes:

- 15 – fotoestabilidad incrementada, en comparación con una composición con aceite y filtro de UV encapsulado,
 – inodora o ausencia de olor desagradable, en comparación con una composición con aceite y filtro de UV encapsulado,
 – opcionalmente, incremento del factor de protección solar (SPF, por sus siglas en inglés), en comparación con una composición con aceite y filtro de UV encapsulado,

20 En algunos aspectos, la exposición proporciona la utilización de las nanopartículas indicadas en la presente memoria en la preparación de una composición fotoprotectora.

25 La presente invención describe además un procedimiento para la preparación de la composición fotoprotectora indicada en la presente memoria. Dicho procedimiento incluye obtener nanocápsulas, con un recubrimiento que comprende material polimérico y un núcleo que comprende aceite y filtro de UV, mediante deposición interfacial de polímeros preformados o nanoprecipitación, y opcionalmente mezclar dichas nanopartículas con uno o más auxiliares cosméticamente aceptables y/o excipientes fisiológicamente aceptables.

30 La figura 1 presenta las etapas de principio del método de deposición interfacial de polímero.

En otro aspecto, la exposición proporciona las nanopartículas indicadas en la presente memoria para la utilización en un método de tratamiento o prevención de enfermedades de la piel, que incluye la administración de la composición fotoprotectora indicada en la presente memoria sobre la piel del individuo.

35 La composición preferentemente se administra en el individuo por vía tópica.

Entre los ejemplos de enfermedades que pueden evitarse mediante la invención se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, envejecimiento, arrugas, grietas cutáneas, sequedad, oxidación, quemaduras, eritemas, dermatosis, melasma, manchas en la piel, dermatitis y cáncer.

Se presentan ejemplos y resultados ilustrativos para las nanopartículas y composiciones de la presente invención. Los ejemplos pretenden mostrar e ilustrar la realización práctica de la invención y no pretenden ser limitativos.

45 EJEMPLO 1:

1.1 Composición fotoprotectora para el cuerpo (SPF 30):

Componentes	SPF 30
FASE A	
Acrilatos/polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30	0,05
Triglicéridos de ácido caprílico/cáprico	2,0
Dimeticona	2,0
Alcohol isoestearílico (y) cocoato de butilenglicol (y) etilcelulosa	4,5
Ceteareth-20	1,0
Polihidroxiestearato de PEG-30	4,0
FASE B	
Agua	20,0
FASE C	
Carbonato de dicaprililo	4,0
Avobenzona	3,0
Octocrileno	7,0
Tinosorb® S	3,0
Eusolex® 6300	2,0

Componentes	SPF 30
FASE D	
Ciclopentasiloxano	2,0
Farnesol (y) linalool	0,5
Acetato de tocoferilo	0,5
FASE E	
Agua	33,0
Nanocápsulas	5,0
Goma xantana	0,2
EDTA disodio	0,1
Imidazolidinil urea	0,5
Dióxido de titanio	1,0
Tinosorb® M	2,5

1.2 Composición fotoprotectora para el cuerpo (SPF 45):

Componentes	SPF 45
FASE A	
Acrilatos/polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30	0,05
Triglicéridos de ácido caprílico/cáprico	2,0
Dimeticona	2,0
Alcohol isoestearílico (y) cocoato de butilenglicol (y) etilcelulosa	4,5
Ceteareth-20	1,5
Polihidroxiestearato de PEG-30	5,0
FASE B	
Agua	20,0
FASE C	
Carbonato de dicaprililo	3,0
Avobenzona	3,0
Octocrileno	7,0
Tinosorb S®	5,0
Eusolex 6000	2,0
FASE D	
Ciclopentasiloxano	2,0
Farnesol, linalool	0,5
Acetato de tocoferilo	0,5
FASE E	
Agua	27,5
Nanocápsulas	5,0
EDTA disodio	0,1
Imidazolidinil urea	0,5
Dióxido de titanio	1,0
Tinosorb M	5,0

5 EJEMPLO 2:

La composición particular de la invención tal como se define en los Ejemplos 1.1 y 1.2 se preparó de la manera siguiente:

10 2.1 Preparación de las nanocápsulas:

Las nanocápsulas que comprendía octocrileno, avobenzona y aceite de burití en el núcleo (denominado Nanophoton®) se prepararon mediante deposición interfacial de polímero.

15 La fase acuosa se preparó mediante disolución de 0,076 g de polisorbato-80 (P80) en 53 ml de agua destilada.

La fase orgánica se preparó mediante la adición de 0,076 g de monoestearato de sorbitán, 0,100 g de poli(ε-caprolactona), 0,125 g de octocrileno, 0,025 g de avobenzona y 0,125 g de aceite de butirí en 27 ml de acetona.

20 Tras la disolución de los componentes, se añadió la fase orgánica a la fase acuosa. La mezcla se mantuvo bajo agitación hasta la homogeneización completa y, después, se evaporó la acetona y la fase acuosa, concentrando la suspensión hasta un volumen final de 10 ml, ajustada en un matraz volumétrico.

En la figura 1 se muestra un esquema para la preparación de las nanocápsulas.

2.2 Preparación de la base semisólida:

El procedimiento para la preparación comprendía el calentamiento de la fase A (80-90°C), hasta la fusión de los componentes, y de la fase B (80-90°C). La fase B se añadió a la fase A, bajo agitación. Tras el enfriamiento (50-60°C), la fase AB se añadió a la fase C, con los componentes ya disueltos. Se mezclaron los componentes de la fase D y se añadieron a la fase ABC a temperatura ambiente. Los componentes de la fase E se dispersaron en agua y se añadieron a la fase ABCD, bajo agitación, y se mezclaron hasta la homogeneización completa.

2.3 Caracterización físicoquímica de las nanocápsulas:

El aceite de burití presenta un color rojo-naranja y tras el procedimiento de nanoprecipitación, las nanocápsulas presentan un color amarillento.

Además, tras el procedimiento de nanoprecipitación, el olor desagradable del aceite de burití ya no es perceptible.

2.4 Determinación del tamaño de partícula de las nanocápsulas

Una alícuota de 20 µl de la muestra se diluyó 500 veces en un matraz volumétrico (10 ml) utilizando como solvente agua MilliQ® filtrada con un filtro Millipore® de 0,45 µm. Se transfirieron aproximadamente 2 ml a cubetas de análisis (modelo ZEN0112) para la medición del tamaño de las partículas, utilizando un Zetasizer® nano-ZS modelo ZEN 3600 (Malvern, EE.UU.), con una fuente láser de 532 nm de longitud de onda y un ángulo de medición de 173°.

El tamaño de partícula medio de las nanocápsulas era de 237 ± 7 nm, con una polidispersión de $0,19 \pm 0,02$.

2.5 Determinación del potencial zeta

Una alícuota de 20 µl de la muestra se diluyó 500 veces en un matraz volumétrico (10 ml) utilizando como solvente, solución de NaCl 10 mM en agua MilliQ® filtrada con un filtro Millipore® de 0,45 µm. Se transfirieron aproximadamente 1.5 ml a cubetas de análisis de modelo DTS1060 para la medición del potencial zeta, utilizando un Zetasizer® nano-ZS modelo ZEN 3600 (Malvern, EE.UU.), con una fuente láser de 532 nm de longitud de onda y un ángulo de medición de 173°.

El potencial zeta es una medida frecuentemente utilizada para la caracterización superficial de las nanopartículas y proporciona una buena aproximación del potencial superficial de las partículas. En general, para obtener nanopartículas físicamente estables durante periodos de tiempo prolongados, el potencial zeta debería ser diferente de cero. El potencial de las nanocápsulas era de $-11,5 \pm 1,3$ mV, indicando estabilidad frente a la coalescencia.

2.6 Medición del pH de las nanocápsulas:

Se midió el pH mediante la adición de las nanocápsulas a un recipiente de 15 ml y midiendo el pH con un pHímetro Micronal B-474, previamente calibrado con soluciones tampón Digimed® pH 4,00 y 6,02.

El pH medido de las nanocápsulas era de $6,01 \pm 0,1$. La monitorización del pH de las nanopartículas puede proporcionar información importante, tal como, por ejemplo, indicaciones de la degradación del polímero, relajación de las cadenas poliméricas e ionización de grupos carboxílicos funcionales, en caso de hallarse presentes.

2.7 Medición de la viscosidad y reología:

La evaluación de las propiedades reológicas de las nanocápsulas se llevó a cabo con un viscosímetro Brookfield. El análisis se realizó a $25^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ utilizando un baño con un elemento calefactor y circulación de agua acoplado a un termostato. También se utilizó un adaptador ULA (por sus siglas en inglés, adaptador ultrabajo) y un husillo. Se introdujeron los parámetros para el análisis en el programa Rheocalc V3.1-1. Se utilizó una velocidad inicial de 10 rotaciones por minuto (rpm), con 10 incrementos de 10 rpm, totalizando 20 puntos.

La viscosidad de las nanocápsulas era de 3,2 Cp, a una rotación de 10 rpm. El comportamiento reológico mostrado por las nanocápsulas era un comportamiento newtoniano, es decir, la viscosidad se mantuvo constante con la variación de la velocidad de cizalla.

EJEMPLO 3:

Estudios de fotoestabilidad de las composiciones fotoprotectoras.

3.1 Estudios de fotoestabilidad:

Para los estudios de fotoestabilidad, se introdujo un volumen aproximado de 20 µl de base semisólida en cubetas de

cuarzo, de 10 mm de tipo 101-S (Suprasil). Con ayuda de una cubeta, se extendió una gota de base semisólida de manera que fuese suficientemente transparente (unos cuantos micrómetros), permitiendo mediciones de la transmisión y la absorción. Tras 30 minutos, se realizó una lectura de la transmisión y absorción de UV (290 a 400 nm) en el tiempo inicial ($t=0$), utilizando el espectrofotómetro Varian Cary 50 UV-vis. Tras la lectura inicial, las cubetas se irradiaron con radiación UVA (300 a 400 nm, 90 vatios) y, en periodos predeterminados (de 2 horas), se realizaron las lecturas de transmisión y absorción de 290 a 400 nm (figuras 2A y 2B). Se trataron los espectros de absorción de los tiempos de radiación y se calculó la integral de la superficie de la curva de absorción utilizando el programa Origin® 6.0.

Las composiciones utilizadas para el estudio eran cremas para el cuerpo (SPF 30) y fluidos (SPF 45). Se compararon estas composiciones con las composiciones actuales de la misma línea en el mercado, p.ej., Sundown® Kids FPS (SPF) 30 (Johnson & Johnson) y Expertise® Kids Loção (loción) FPS 40 (L'Oreal).

Los estudios de fotoestabilidad para la composición SPF 30 en comparación con el producto Sundown® Kids FPS 30 (Johnson & Johnson) se muestran en la figura 3. Muestra que los espectros de transmisión presentados por la composición SPF 30 (gráfico A) bloqueaban los rayos UV en el total de la región requerida de los espectros durante 21 horas de exposición a rayos UVA. El análisis demostró una longitud de onda crítica (λ_c) próxima a 380 nm y una relación UVA/UVB de 0,81, valores clasificados como fotoprotección UVA superior.

El producto Sundown® Kids FPS 30 (Johnson & Johnson) (gráfico B), mostraba una baja protección en la región UVA, principalmente UVA 360 a 400nm, y no era fotoestable tras 21 horas de radiación.

Los resultados anteriores muestran el sorprendente e inesperado efecto de la formulación de la presente invención, incluyendo una mejora de la duración de la estabilidad del efecto y su rendimiento en un amplio espectro de radiación.

Los espectros de la composición fluida SPF 45 de la invención y de la composición Expertise® Kids Loção FPS 40 (L'Oreal), conteniendo ambas avobenzona, se muestran en la figura 4. Muestra que los espectros de transmisión de la composición fluida SPF 45 (gráfico A) es fotoestable durante 20 horas de radiación UVA, manteniendo la capacidad de bloquear los rayos UVB y UVA durante el experimento. Los cálculos demuestran una λ_c de 378 nm y una relación UVA/UVB de 0,78, indicando una buena protección frente a UVA. Para la loción Expertise® Kids FPS 40 (L'Oreal) (gráfico B), se observó buena fotoprotección para los espectros totales de UVB y UVA durante las 20 horas de análisis bajo radiación UVA.

EJEMPLO 4:

Para verificar experimentalmente el efeto del encapsulado de aceite y filtro de UV sobre la fotoestabilidad de las composiciones fotoprotectoras de la presente invención, se prepararon las formulaciones siguientes, tal como se indica en los Ejemplos 1 y 2: loción de formulación (incluyendo filtro y aceite de burití, ninguna de ellas encapsulada), formulación de Loción NC (incluyendo filtro Nanophoton® y aceite de burití, coencapsulados).

Los resultados comparativos de fotoestabilidad, tras la radiación UVA (90 W), entre las formulaciones de Loción (filtro y aceite, no nanoencapsulados) y Loción NC (filtro y aceite, co-nanoencapsulados), mostraron un efecto positivo del nanoencapsulado sobre la estabilidad de la formulación respecto a la absorción de UVA (figura 5).

REIVINDICACIONES

1. Composición nanoprotectora que comprende:
5 una nanopartícula que comprende aceite y filtro de UV,
en la que la nanopartícula es una nanopartícula polimérica,
en la que el aceite es aceite de burití,
en la que el filtro UV comprende octocrileno y avobenzona, y además
un excipiente fisiológicamente aceptable o un auxiliar cosmético, o una combinación de los mismos.
10
2. Composición fotoprotectora según la reivindicación 1, en la que la nanopartícula polimérica es una nanocápsula.
3. Composición fotoprotectora según la reivindicación 2, en la que la nanocápsula presenta un tamaño de
15 partícula en el intervalo de 1 nm a 1000 nm.
4. Composición fotoprotectora según la reivindicación 1, en la que la nanopartícula comprende 0,001% a 50%
en peso de aceite de burití.
- 20 5. Composición fotoprotectora según la reivindicación 1, en la que la nanopartícula comprende 0,001% a 50%
en peso de aceite de filtro de UV.
6. Composición fotoprotectora según la reivindicación 2, en la que la nanocápsula presenta un recubrimiento
que comprende un polímero sintético.
25
7. Composición fotoprotectora según la reivindicación 6, en la que el polímero sintético se selecciona del grupo
que consiste en poliestireno, poliéster, polifosfaceno, polietilenglicol (PEG), alcohol polivinílico (PVA),
poliacrilamida, poliacrilato, polivinil pirrolidinona (PVP), polialilamina, polietileno, poliacrílico, polimetacrilato,
polianhídrido, polisiloxano, polioxi-etileno y combinaciones de los mismos.
30
8. Composición fotoprotectora según la reivindicación 7, en la que el poliéster se selecciona del grupo que
consiste en poli(caprolactona) (PCL), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-
co-glicólico) (PLGA), poli(ácido hidroxibutírico) (PHB) y poli(ácido hidroxivalérico) (PHV), poli(cianoacrilatos),
poli(malonato de metilideno), poliésteres (p.ej., poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(ε-caprolactona)) y
combinaciones de los mismos.
35
9. Composición fotoprotectora según la reivindicación 6, en la que la nanocápsula comprende 0,0001% a 50%
en peso de polímero sintético.
- 40 10. Composición fotoprotectora según la reivindicación 1, en la que la nanopartícula polimérica comprende
además surfactante.
11. Composición fotoprotectora según la reivindicación 10, en la que el surfactante se selecciona del grupo que
consiste en etoxilato de aceite de ricino, poloxámero-188 (Pluronic F68®), Steareth (Brij®), polisorbato-20
45 (Tween 20®), polisorbato-40 (Tween 40®), polisorbato-60 (Tween 60®), polisorbato-80 (Tween 80®),
laurilsulfato sódico, PEG-40 aceite de ricino (Cremophor RH40®), PEG-60 aceite de ricino (Cremophor
RH60®), PEG-35 aceite de ricino (Cremophor EL®), PEG-30 aceite de ricino (Etocas 30®), PEG-60 aceite
de ricino hidrogenado (Nikkol HCO 60®), lecitina, fosfolípidos, monoestearato de sorbitán (SPAN®),
monoestearato de glicerol, monocaprilato de glicerilo (IMWITOR 988®), monocaprilato de propilenglicol
50 (Capryol PGM®), lauroglicol (Capryol 90®), etoxilato de ácido graso, Plurol oleique, dipoli-hidroxiestearato
de PEG-30 (Arlacel P135®) y combinaciones de los mismos.
12. Composición fotoprotectora según la reivindicación 10 o 11, en la que la nanopartícula polimérica comprende
0,0001% a 50% en peso de surfactante.
55
13. Procedimiento para la preparación de una naopartícula según la reivindicación 1, comprendiendo el
procedimiento la polimerización in situ de monómeros dispersados o la precipitación de polímeros
preformados con solvente.
- 60 14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el solvente se selecciona del grupo que consiste en
acetona, etanol, agua, propilenglicol, carbonato de propileno, cloroformo, glicerina, diclorometano, metanol,
acetato de etilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, cetonas, alcoholes y derivados
halogenados de los mismos, y combinaciones de los mismos.
- 65 15. Procedimiento según la reivindicación 13, en e lque la precipitación de polímeros preformados con solvente
se lleva a cabo en un volumen que comprende hasta 99% en volumen de solvente.

16. Composición fotoprotectora según la reivindicación 1, en la que el auxiliar cosmético se selecciona del grupo que consiste en filtro de UV, fragancia, agente antibacteriano, repelente de insectos, vitamina, antioxidante, emoliente, tampón, conservante, colorante, emulsionante, agente espesante, estabilizador de filtro de UV y combinaciones de los mismos.
- 5
17. Composición fotoprotectora según la reivindicación 1, en la que el excipiente fisiológicamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en vehículo, solvente, emulsionante, estabilizador, conservante, antioxidante, colorante, saborizante, surfactante, solubilizador, agente de suspensión, agente espesante, diluyente y combinaciones de los mismos.
- 10

Figura 1

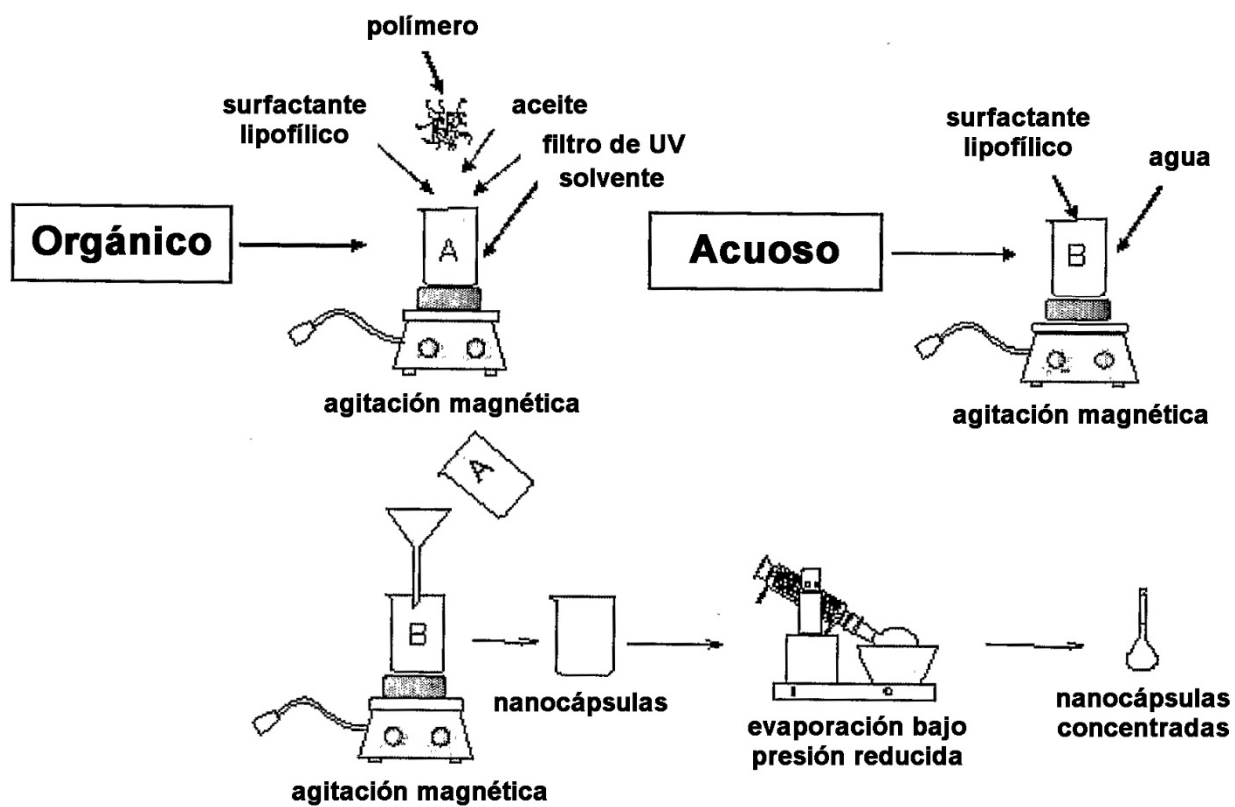


Figura 2A

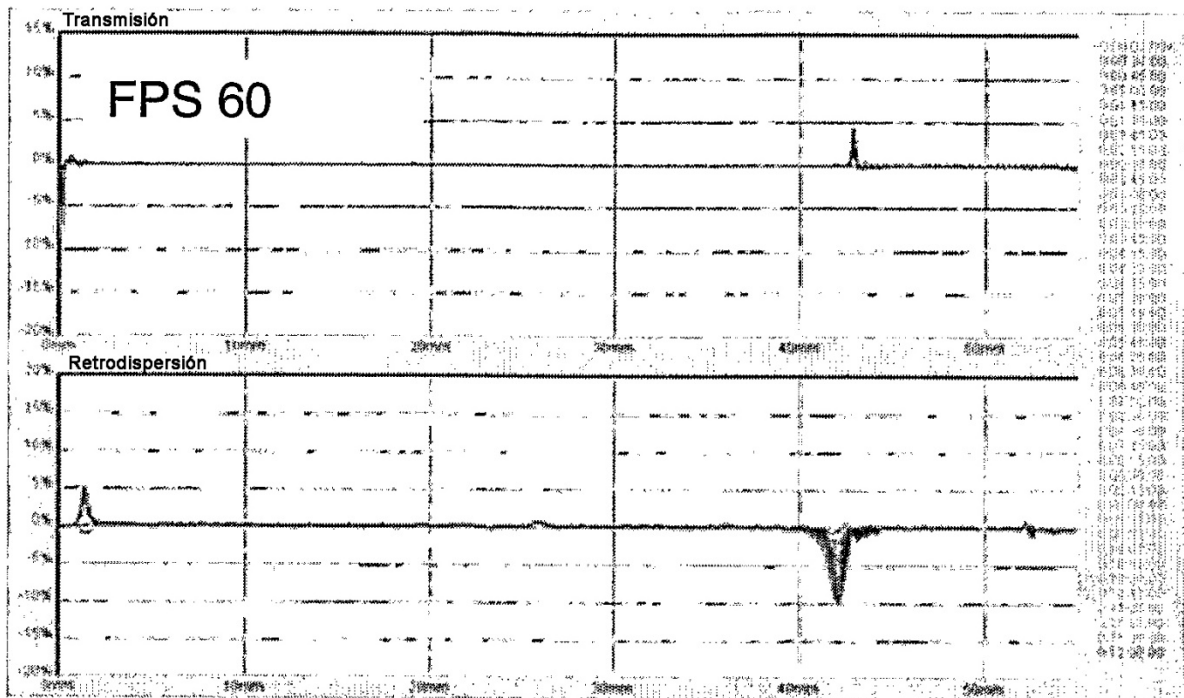


Figura 2B

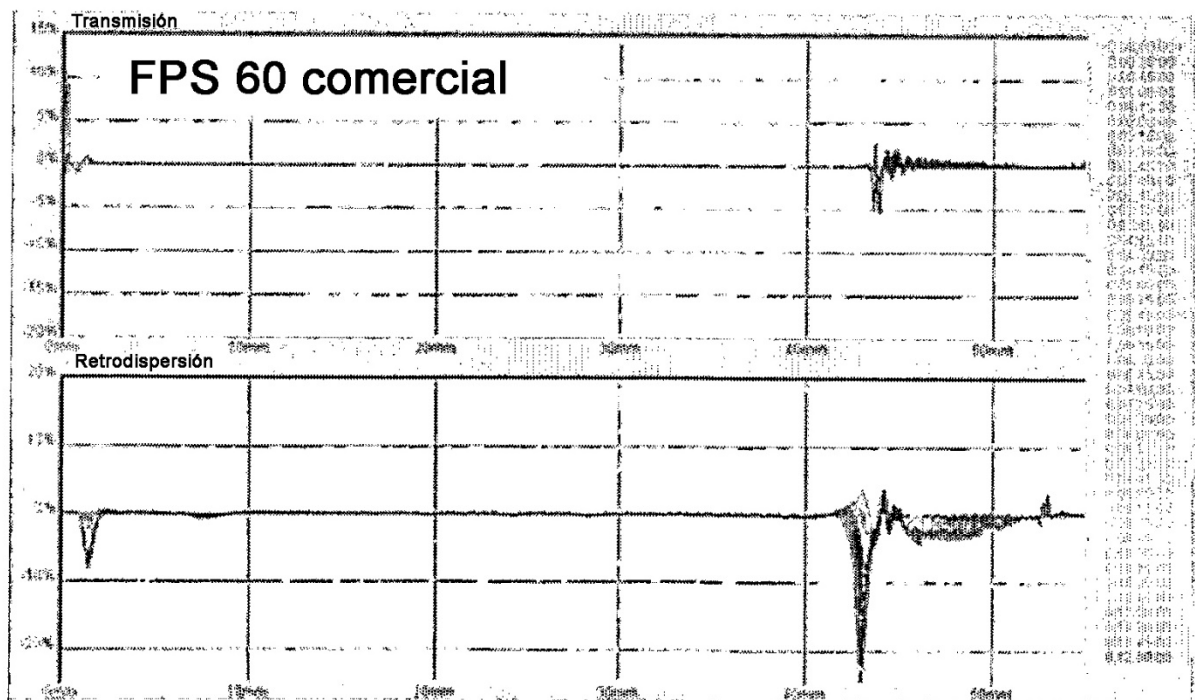


Figura 3

Gráfico A nano

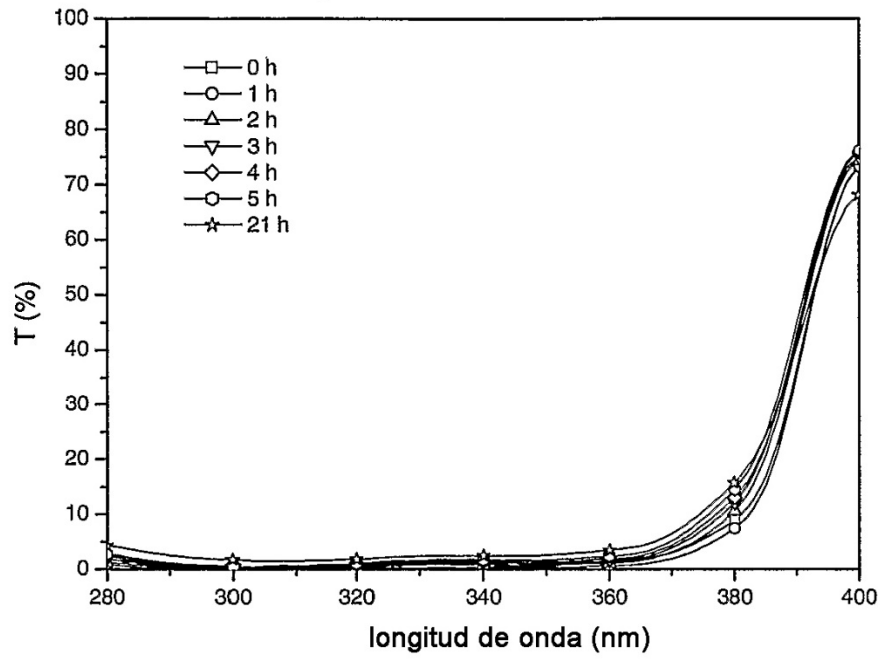


Gráfico B REFERENCIA

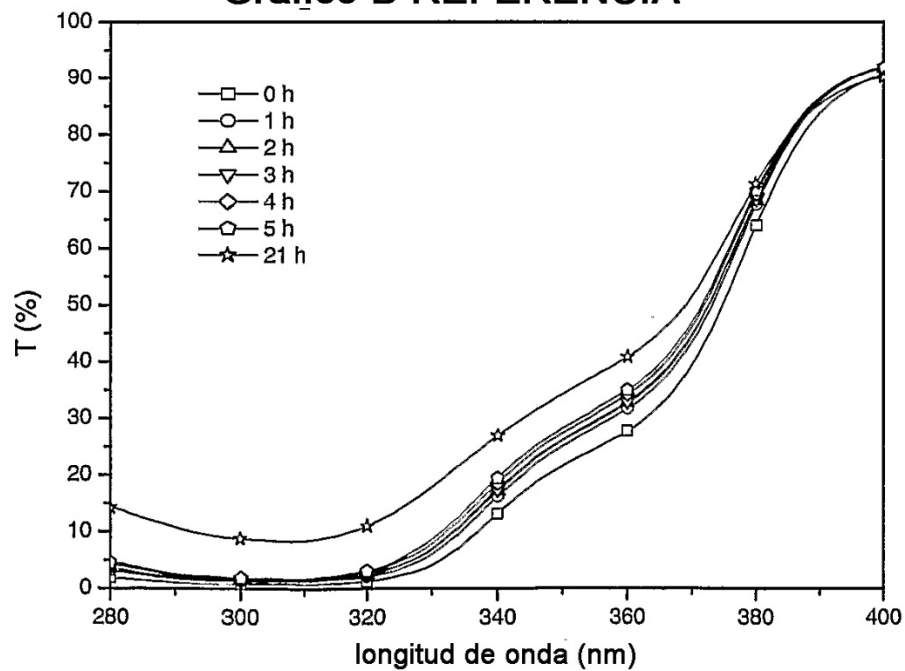


Figura 4

Gráfico A NANO

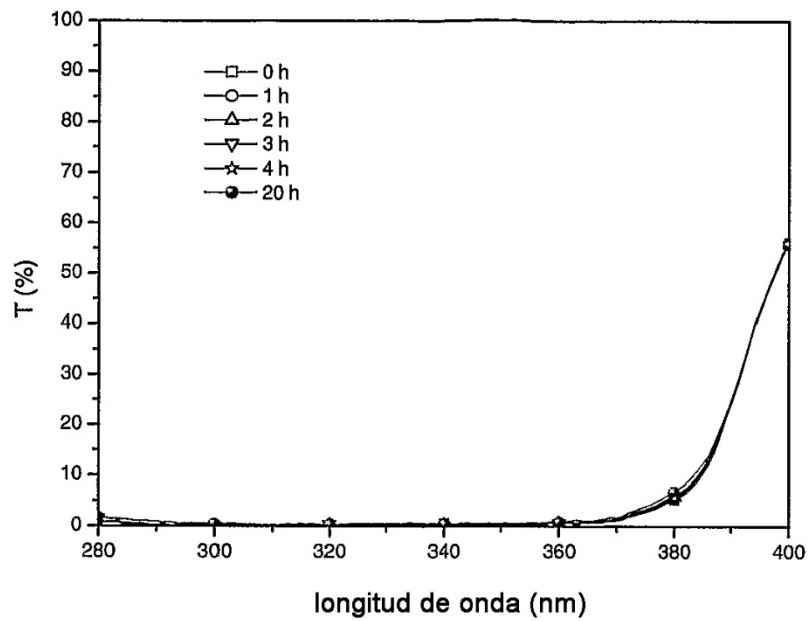


Gráfico B REFERENCIA

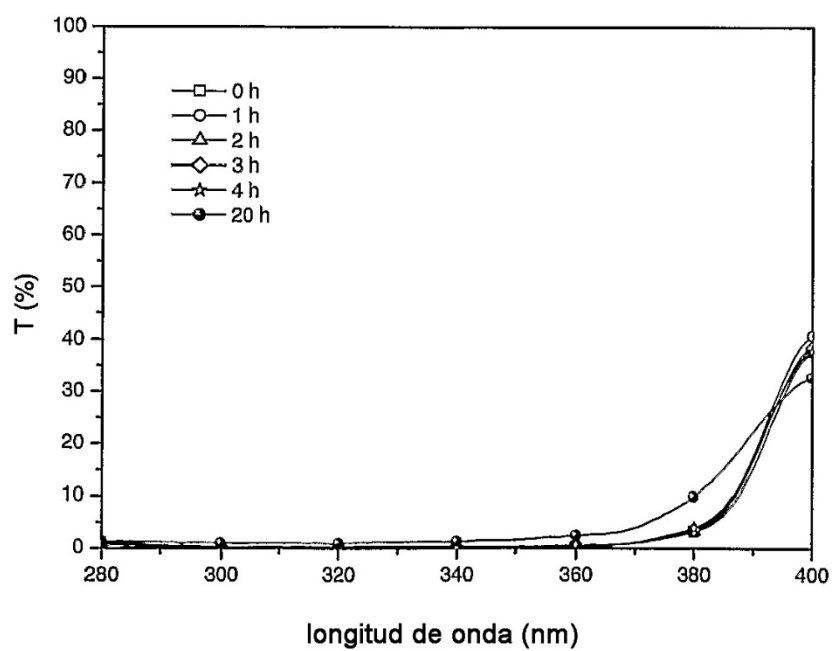


Figura 5

