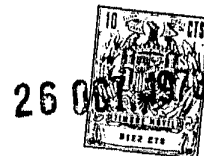


328.023

EX-FR



419986

419986

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

---

---

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,  
sus territorios y plazas de soberanía, a  
favor de:

PIERRE FABRE S.A.

sociedad anónima francesa, domiciliada en  
125, rue de la Faisanderie, 75116 Paris,  
Francia, relativa a:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
AGENTES FILTRANTES PARA FILTROS SOLARES"

=====

Inventores: Henri Cousse, Lucien Dussourd  
d'Hinterland y Jean-Claude Vezin

Prioridad: Solicitud de patente en Francia nº  
72 38183 de fecha 27 octubre 1972.

- 2<sup>o</sup> 419986 26 0



F.C. 30-9-75

Int. Cl.: COFC, B01D

MEMORIA DESCRIPTIVA


La presente invención se refiere a la preparación de filtros solares y de composiciones cosméticas que contienen estos filtros solares. - - - - -

5. Más especialmente, la invención se refiere a la preparación de filtros solares constituidos por compuestos químicos que tienen espectros de absorción para la luz solar particularmente interesantes. - - - - -

10. La acción de la radiación solar sobre la piel depende esencialmente de la energía de las radiaciones que alcanzan la piel. Las radiaciones más energéticas, por tanto las que poseen la longitud de onda más pequeña ( $W = \frac{hc}{\lambda}$ ), provocan eritemas o "insolaciones" mientras que las radiaciones menos energéticas no provocan más que un bronceado de la piel. - - - - -

15. Un filtro solar debe pues absorber al máximo las radiaciones de pequeñas longitudes de ondas (UV) y ser transparente a las radiaciones de longitudes de onda mayores. -

20. Se estima que el espectro de las radiaciones eritematosas se extiende de 2.000 a 3.000 Å, mientras que el de las radiaciones no eritematosas y bronceantes se extiende

419986<sup>26</sup> 

de 3.300 a 3.600 Å. -----

5. El ozono de la atmósfera absorbe en gran parte las radiaciones en el espectro de 2.000 a 2.800 Å, es por lo que se estima que un producto filtrante debe absorber las radiaciones en la gama de 2.800 a 3.200 Å. -----

10. Sin embargo, una parte de los eritemas es imputable a las radiaciones comprendidas en la gama de 2.000 a 2.800 Å, en efecto, estas radiaciones son las más fuertemente energéticas, por tanto las más peligrosas, y no son totalmente absorbidas por el ozono atmosférico. Los compuestos actualmente utilizados como filtros solares no ofrecen prácticamente ninguna protección contra las radiaciones contenidas en esta zona del espectro solar. -----

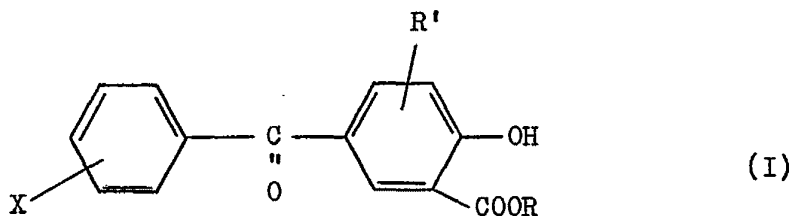
15. Además del inconveniente precedente, los agentes filtrantes actualmente utilizados presentan otras desventajas, en particular, se eliminan a menudo por simple lavado con agua o por sudoración y son muy a menudo inestables a la luz. -----

20. La presente invención propone pues unos filtros solares que comprenden compuestos cuyo espectro de absorción se extiende sin discontinuidad notable de 2.000 a 3.100 Å, que no son hidrosolubles y son estables a la luz. -----

25. Los compuestos utilizables como filtros solares según la presente invención responden a la fórmula (I) siguiente: -----

- 4 419986

26 OCT 1952



fórmula en la cual, - - - - -

X es un radical hidroxilo, alcoilo, alcoxi, N-dialcoilo o un átomo de hidrógeno; - - - - -

R es un radical glicerilo, alcoilo o un átomo de hidrógeno;

5.

y - - - - -

R' es un radical alcoilo o un átomo de hidrógeno. - - - - -

La presencia en posición conjugada de 4 grupos cromóforos (fenilo, carbonilo, fenilo, carboxilo) confiere a esta familia de compuestos un espectro de absorción que les hace particularmente aptos para servir como filtros solares o para entrar en composiciones cosméticas filtrantes. Compuestos próximos, corrientemente utilizados en las composiciones cosméticas filtrantes, son los derivados del ácido cinámico y de la hidroxibenzofenona, pero los compuestos según la invención presentan, con respecto a estos compuestos, un grupo cromóforo suplementario que aumenta su poder de absorción en la zona del espectro ultravioleta comprendida entre 2.000 y 2.800 Å. - - - - -

10.

15.

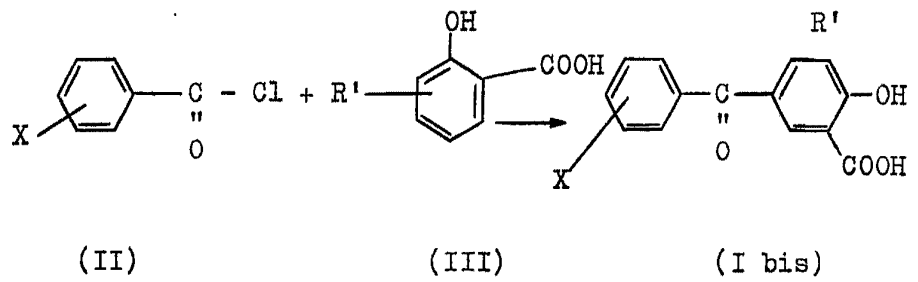
Los compuestos preferidos según la presente invención



ción son: - - - - -

- el ácido benzoil-5 hidroxil-2 benzoico, - - - - -
- el ácido benzoil-5 metil-3 hidroxil-2 benzoico (R' = CH<sub>3</sub>),
- el ácido (metoxi-benzoil)-5 hidroxil-2 benzoico (X = OCH<sub>3</sub>),
- 5. - el ácido (metoxi-benzoil)-5 metil-3 hidroxil-2 benzoico  
(X = OCH<sub>3</sub>, R' = CH<sub>3</sub>), - - - - -
- el ácido (metil-benzoil)-5 hidroxil-2 benzoico (X = CH<sub>3</sub>,  
R' = H), - - - - -
- el ácido benzoil-5 cloro-3 hidroxil-2 benzoico (X = H,  
10. R' = Cl). - - - - -

Los compuestos (I), utilizables según la presente invención, se preparan por la reacción de Friedel-Crafts entre un cloruro de ácido benzoico sustituido o no y un ácido o-fenólico en presencia de un catalizador, preferentemente el cloruro de aluminio anhidro, según la reacción:



reacción en la cual X y R' tienen la significación dada para los compuestos de la fórmula (I). - - - - -

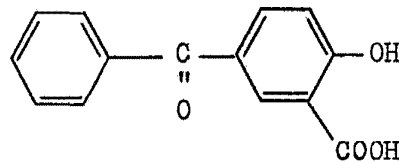
Un procedimiento de preparación de un compuesto



según la invención se describirá a continuación a título de ejemplo pero no limita, evidentemente, en modo alguno la invención. - - - - -

EJEMPLO

5. Preparación del ácido benzoil-5 hidroxí-2 benzoico :



- En un balón de 500 ml se introducen 200 ml de nitrobenzeno y se adiciona bajo agitación 0,25 mol de cloruro de aluminio anhidro finamente molido. Se enfría el conjunto con un baño de hielo, cuando la disolución ha terminado, se introduce 0,2 mol de ácido o-fenólico y, finalmente, con la ayuda de un tubo de bromo, se introduce gota a gota 0,2 mol de cloruro de ácido benzoico. La mezcla se mantiene a 0°C durante 8 horas, después de la reacción se prosigue a temperatura ambiente durante aproximadamente 92 horas, es decir hasta que cesa el desprendimiento de ácido clorhídrico. La mezcla de reacción es entonces vertida en un cristizador que contiene 100 ml de ácido clorhídrico 6 N y 400 g de hielo. El nitrobenzeno es arrastrado con el vapor y del residuo acuoso se recogen de 0,1 a 0,15 mol de cristales del derivado buscado. - - - - -

El producto obtenido puede ser purificado por re-

419986

26 00



cristalización en la mezcla etanol-agua y secado en un dese-  
cador en presencia de anhídrido fosfórico. - - - - -

El ácido obtenido posee las características si-  
guientes: - - - - -

- 5. - fórmula bruta:  $C_{14}H_{10}O_4$ , - - - - -
- peso molecular: 242,2, - - - - -
- punto de fusión:  $214^{\circ}C$ , - - - - -
- caracteres organolépticos: finas agujas blancas inodoras,
- caracteres de solubilidad: insoluble en agua, soluble en
- 10. forma de sal alcalina por adición de bicarbonato de sodio,
- soluble en etanol, en propilenglicol, en DMF, en éter y
- los solventes clorados, - - - - -
- cromatografía sobre placa:
  - . soporte: sílice F 254 Merck,
  - 15. . solvente: ácido acético/dioxano/benzeno 5/25/70,
  - . revelación: lámpara de ultravioleta,
  - . Rf: 0,55. - - - - -

El espectro ultravioleta de la figura 1 anexa muestra que este derivado absorbe en la zona 2.800 a 3.100

20. Å con un máximo en 2.900 Å, pero también en la zona 2.000 a 2.800 Å, lo que le permite filtrar las radiaciones más ener-  
géticas que no hubieran sido interceptadas por el ozono at-  
mosférico. - - - - -

La capa crítica que permite una absorción de 90%

25. es de  $9\mu$  para una concentración de 2% a 2.900 Å. Por el



contrario, la transmisión en la zona 3.300 a 3.700 Å es excelente. - - - - -

5. Este derivado presenta pues propiedades espectrales adecuadas para su utilización como filtro solar en una composición cosmética filtrante, protegiendo contra las radiaciones eritematosas y permitiendo al mismo tiempo el bronceado, debido a la importante "ventana" espectral en la zona de las grandes longitudes de onda llamada "zona de pigmentación". - - - - -

10. Los compuestos preparados según la presente invención pueden ser aplicados solos como filtro solar o incorporados a vehículos clásicos aceptables para formar una composición cosmética filtrante. - - - - -

15. La insolubilidad acuosa es un factor importante puesto que después de aplicación sobre la piel, los compuestos preparados según la presente invención no son eliminados por simple lavado, debido a lo cual no es necesario proceder a una nueva aplicación después de un baño por ejemplo. Por el contrario, estos productos son eliminados por lavado con agua jabonosa. - - - - -

Estos derivados son estables a la luz solar y no son destruídos por largas exposiciones, lo que permite tener una eficacia permanente en el momento de su utilización. - - - - -

419986<sup>86</sup>



Tolerancia in vivo de los compuestos preparados según la invención

La tolerancia de los compuestos siguientes ha sido estudiada sistemáticamente: - - - - -

- 5. - el ácido benzoil-5 hidroxil-2 benzoico, - - - - -
- el ácido benzoil-5 metil-3 hidroxil-2 benzoico ( $R' = CH_3$ ),
- el ácido (metoxi-benzoil)-5 hidroxil-2 benzoico ( $X = OCH_3$ ),
- el ácido (metoxi-benzoil)-5 metil-3 hidroxil-2 benzoico ( $X = OCH_3, R' = CH_3$ ), - - - - -
- 10. - el ácido (metil-benzoil)-5 hidroxil-2 benzoico ( $X = CH_3, R' = H$ ), - - - - -
- el ácido benzoil-5 cloro-3 hidroxil-2 benzoico ( $X = H, R' = Cl$ ). - - - - -

a) Tolerancia cutánea

- 15. La tolerancia ha sido buscada para cada derivado en 5 cobayas albinos adultos. La aplicación de producto no diluido 3 veces por semana durante 2 semanas, sobre el flanco previamente rapado del animal, no provoca ninguna reacción cutánea apreciable. - - - - -

20. b) Tolerancia ocular

La tolerancia ocular ha sido efectuada en conejos albinos y en ratas. Después de instilación en el saco conjuntivo de 2 gotas de solución (concentración que varía de 1 a 5%), se observa el comportamiento del animal durante 3

419986<sup>26</sup> 011 1913



minutos, para todos los compuestos probados; ninguna diferencia ha sido observada con respecto a un lote de animales testigo. - - - - -

c) Tolerancia epicutánea

5. Tests epicutáneos han sido realizados sobre conejos de la raza neozelandesa. Después de haber rapado los flancos del animal, se procede a realizar unos arañazos en el stratum corneum. Los resultados evaluados según la escala de Draize han mostrado que, para la mayor parte de los productos, el índice de irritación es muy pequeño. - - - -

d) Tolerancia intradérmica

15. Los tests intradérmicos han sido efectuados por inyección de 0,1 ml de solución al 1% de producto en aceite de oliva. Las inyecciones han sido repetidas todos los días en los flancos de cobayas previamente rapados. Después de 2 semanas de reposo, una inyección parecida se ha realizado por encima de la zona de la inyección precedente, se compara la altura, el diámetro y el color de las reacciones. Todas las observaciones efectuadas muestran que no hay ni irritación primaria ni sensibilización. - - - - -

20. La perfecta tolerancia de estos derivados permite con toda tranquilidad una utilización frecuente y prolongada. - - - - -

La no agresividad cutánea ha permitido comprobar

419986 26 00



estos productos sobre voluntarios. Los resultados han sido muy alentadores y estos experimentos han permitido objetivar la eficacia de estos derivados en la protección contra las insolaciones. - - - - -

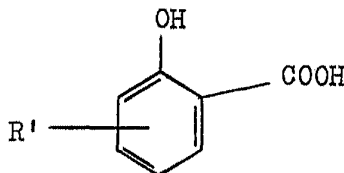
5.

N O T A

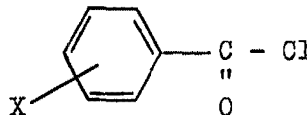
Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

10. 1.- Procedimiento para la preparación de agentes filtrantes para filtros solares, caracterizado porque se trata un compuesto de fórmula I: - - - - -



en la cual R' es un radical alcoilo, un átomo de hidrógeno o de cloro, con un compuesto de fórmula II: - - - - -



en la cual X es un radical hidroxilo, alcoilo, alcoxi, N-dialcoilo o un átomo de hidrógeno, en presencia de un cata

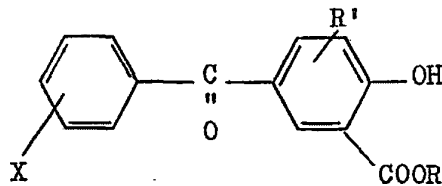
15.1

419986

26



lizador de tipo Friedel y Crafts, y porque se esterifica, si se desea, el compuesto así obtenido con la ayuda de glicerol o de un alcohol alifático para obtener un compuesto de fórmula III: - - - - -



5. en la cual X y R' tiene los significados dados precedentemente y R es un radical glicerilo, alcoilo o un átomo de hidrógeno. - - - - -

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador de tipo Friedel y Crafts utilizado es el cloruro de aluminio. - - - - -

15. 3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el compuesto de fórmula I se elige de entre: el ácido hidroxí-2-benzoico, el ácido metil-3-hidroxí-2-benzoico y el ácido cloro-3-hidroxí-2-benzoico, y el compuesto de fórmula II es el cloruro del ácido benzoico. - - - - -

20. 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el compuesto de fórmula I se elige de entre: el ácido hidroxí-2-benzoico y el ácido metil-3-hidroxí-2-benzoico, y el compuesto de fórmula II es el cloruro del ácido metoxi-benzoico. - - - - -

419986

26



5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se hace reaccionar el ácido hidroxí-2-benzoico con el cloruro del ácido metil-benzoico.

5. 6.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AGENTES FILTRANTES PARA FILTROS SOLARES". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de trece hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras, y de una lámina de dibujos que la ilustra.

MADRID, 26 OCT. 1973

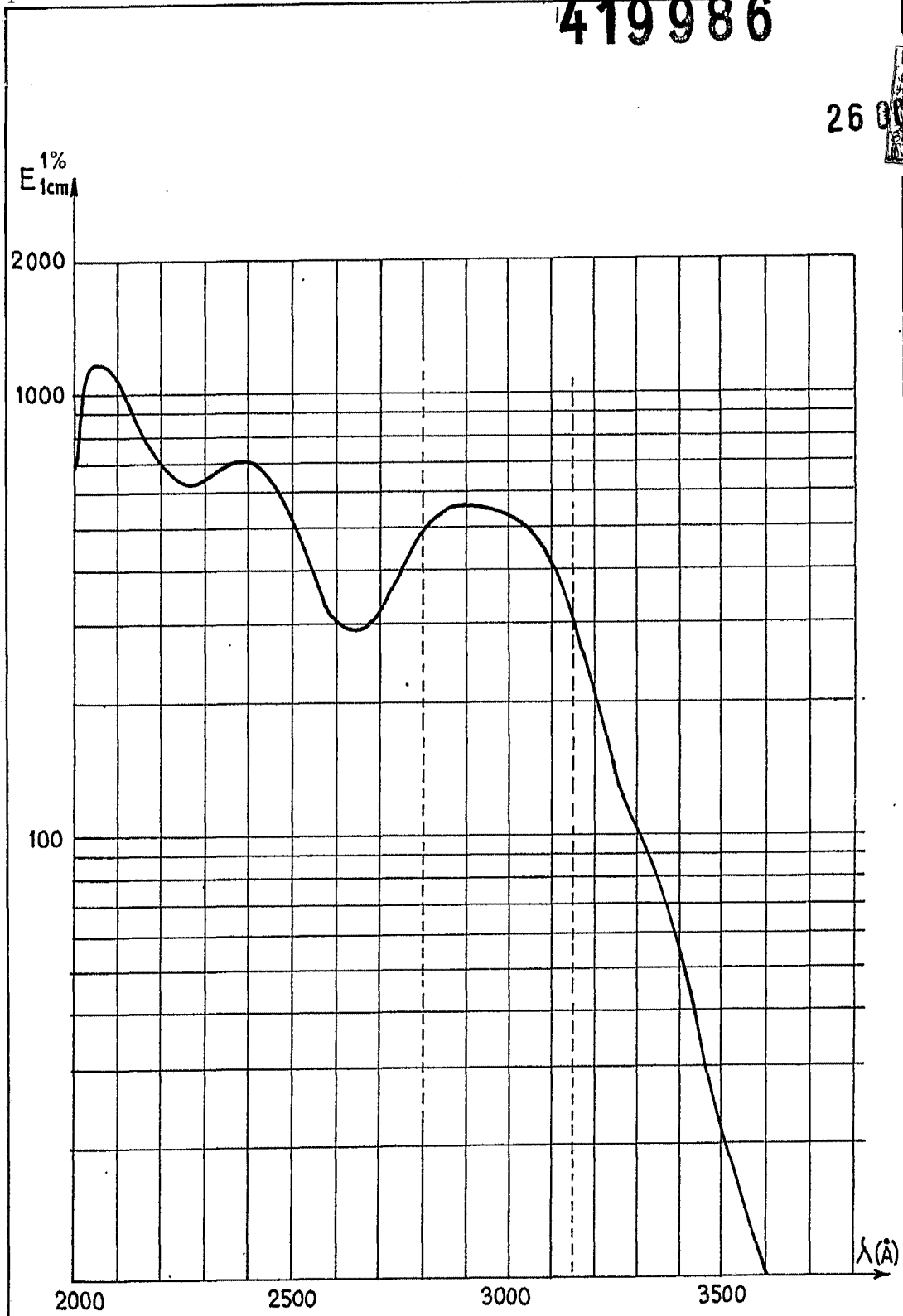
P. A. M. CURELL SUÑOL

Man. Ina.

maf.

419986

26



MADRID, 26 OCT. 1973

P. A. M. CURELL SUÑOL  
*Mari. Suñol*