



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 083**

51 Int. Cl.:

A61K 31/52 (2006.01)	A61K 8/14 (2006.01)
A61K 8/42 (2006.01)	A61K 8/60 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)	A61K 38/58 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)	A61K 36/88 (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01)	A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04818411 .3**

96 Fecha de presentación : **04.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1686951**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.08.2006**

54 Título: **Preparado combinado cosmético o terapéutico.**

30 Prioridad: **11.11.2003 DE 103 52 602**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.06.2011

73 Titular/es:
ROVI COSMETICS INTERNATIONAL GmbH
Breitwiesenstrasse 1
36381 Schluchtern, DE

72 Inventor/es: **Blume, Gabriele y**
Teichmüller, Dirk

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 083 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

Preparado combinado cosmético o terapéutico

5 La presente invención se refiere a un preparado combinado cosmético o terapéutico con un sistema portador a base de lípidos formadores de membrana, caracterizado porque está presente una combinación triple de sustancias activas.

10 Las paredes vasculares del sistema circulatorio sanguíneo están expuestas de manera continua a una carga elevada. En el sistema arterial, la actividad de bombeo del corazón crea altas presiones. En el sistema venoso se llega fácilmente, sobre todo en las extremidades, a una retención de la sangre transportada, ya que el transporte tiene lugar en gran parte contra la fuerza de la gravedad. En el sistema capilar (también conocido como lecho vascular terminal) se opone a la corriente sanguínea una notable resistencia debida al diámetro sumamente pequeño de los capilares. El movimiento de la sangre en el lecho vascular terminal se denomina también microcirculación, donde la velocidad de la corriente sanguínea desciende hasta unos 0,5 mm/segundo.

15 Los vasos sanguíneos constan esencialmente de tres capas. La capa más interna forma un epitelio plano monocapa (endotelio) con membrana basal superpuesta, donde "monocapa" significa que por regla general se trata efectivamente de una sola capa de células. La capa intermedia se compone esencialmente de musculatura lisa y fibras elásticas. Mientras que la musculatura es responsable de la contracción o dilatación de los vasos, las fibras procuran su elasticidad. La capa más externa es asimismo elástica, y se compone esencialmente de tejido conjuntivo. Constituye una característica distintiva entre arterias y venas el que la capa muscular es claramente más gruesa en el caso de las arterias. La capa muscular de las venas es, por tanto, más delgada e incluso en algunas partes puede faltar por completo, y se encuentra sobre todo en las venas mayores.

20 El deterioro de la estabilidad de las paredes vasculares conduce por regla general a una disminución de la impermeabilidad de la pared vascular, lo que puede tener como consecuencia una serie de diversos síntomas. La acumulación difusa, en la mayoría de los casos indolora, de líquido seroso extravasado del sistema vascular a los intersticios tisulares de distintos tejidos se denomina hidropesía tisular o edema. Se origina un edema pobre en albúmina, por ejemplo, por un incremento de la presión hidrostática intravascular o por una disminución de la presión coloidosmótica intravascular. Un edema rico en albúmina es consecuencia del incremento de la permeabilidad de la pared vascular. El incremento de la permeabilidad de la pared vascular va frecuentemente acompañado de dilatación, y se presenta, entre otras situaciones, en el marco de la inflamación. En el caso de una reacción inflamatoria local se produce transudación de plasma y también trans migración de células sanguíneas.

30 Un hematoma o derrame es una acumulación de origen traumático de sangre fuera de los vasos (extravasado sanguíneo). El hematoma se puede formar en el tejido o bien en una cavidad preexistente, donde paulatinamente coagula y es en parte infiltrado por tejido similar al conjuntivo. Se conoce como hematoma de la superficie corporal, con sus típicos cambios de color, al hematoma subcutáneo, un derrame en el tejido bajo la piel. Como consecuencia de la degradación de la hemoglobina se produce el característico cambio de color de las manchas de color rojo azulado iniciales a tumefacciones amarillo-verdosas. Además de los hematomas que se originan por lesión mecánica (sobre todo traumatismo contuso por golpes con objetos duros), también se pueden formar derrames por una sobrecarga del sistema capilar a consecuencia, por ejemplo, del estrés. Se puede formar un hematoma semejante, por ejemplo, en el párpado inferior y conducir a las manchas oscuras denominadas coloquialmente "ojo morado".

40 Para que se formen estas manchas oscuras no es obligado que salga sangre de los vasos. También puede ser causa de tales manchas una hemorragia muy lenta y el empobrecimiento simultáneo del oxígeno en la sangre, acompañado de la coloración oscura característica de la sangre venosa. Sucede algo similar en el caso de las varicosidades de color rojo claro a violeta oscuro, denominadas coloquialmente "arañas vasculares", que se observan frecuentemente, por ejemplo en las piernas.

45 Los síntomas antes descritos se resumen frecuentemente bajo el término "insuficiencia venosa". La insuficiencia venosa va frecuentemente acompañada de dolores, sensación de tensión y de pesadez. También se puede acentuar la hinchazón de las piernas, en especial por las tardes y en días calurosos. A causa de la retención acuosa se llega además a un desabastecimiento de oxígeno al tejido. En lo que sigue se denominará insuficiencia de la pared vascular al complejo de síntomas que, debido a una permeabilidad incrementada de la pared vascular, va acompañado de la formación de hematomas y edemas en el tejido, y comprende por ello tanto el sistema venoso como el arterial.

50 Aunque científicamente aún no ha sido completamente explicado porqué se reblandecen las paredes vasculares, por ejemplo en el párpado inferior, son conocidas del estado de la técnica algunas sustancias activas para el tratamiento profiláctico o terapéutico de síntomas que están originados por trastornos de la estabilidad de la pared vascular. Entre estas sustancias activas se cuentan, entre otras, sustancias naturales de los grupos de los polifenoles (por ejemplo flavonoides) y triterpenos (saponinas). Estas se administran como sustancias puras, mezclas de sustancias o extractos vegetales, en forma de té, comprimidos, cremas o geles.

Entre los flavonoides activos se cuenta la rutina, un compuesto que es conocido a partir del alforfón, entre otras fuentes. Además de la rutina (también denominada rutósido) se emplean también derivados tales como, por ejemplo, la troxerrutina (trihidroxitilrutina), así como otros hidroxiglicósidos obtenidos por síntesis parcial. El flavonoide rutina se encuentra, entre otros lugares, en la hoja del alforfón (*Fagopyrum esculentum*). Otras sustancias activas, que se incluyen en el grupo de los flavonoides, son las mezclas de antocianinas y flavonoides de preparados que contienen extractos definidos de vid roja, y la diosmina, que se obtiene de, entre otros, las cáscaras de frutos cítricos.

Entre las saponinas con acción vasoprotectora se cuentan las ruscogeninas del rusco (*Ruscus aculeatus*) y la mezcla de saponinas escina de la semilla del castaño de Indias (*Aesculum hippocastanum*).

El principio de los preparados conocidos del estado de la técnica para el tratamiento de insuficiencia de la pared vascular consiste sobre todo en incrementar con las sustancias activas antes mencionadas sólo la estabilidad de las paredes vasculares y disminuir así su permeabilidad hacia componentes sólidos y líquidos. Así, el efecto estabilizador de la membrana de los flavonoides del tipo de la rutina se basa presuntamente en la inhibición de la hialuronidasa. El ácido hialurónico es uno de los componentes estabilizadores de membrana de la capa de tejido conjuntivo. La hialuronidasa es una enzima endógena que cataliza la degradación del ácido hialurónico del tejido conjuntivo, y la inhibición de esta enzima conduce a un desplazamiento del equilibrio enzimático, con la consecuencia de que predominan los procesos endógenos que incrementan la estabilidad de la membrana. Las ruscogeninas actúan de manera tónica sobre las venas, mientras que en el caso de las arterias se favorece más bien la dilatación. Además, las ruscogeninas inhiben *in vitro* claramente la enzima elastasa. Se ha responsabilizado a la elastasa de la escisión hidrolítica de la matriz extracelular y de las membranas de las células endoteliales de los vasos. La mezcla de saponinas escina inhibe asimismo la elastasa, y además la colagenasa, que cataliza la degradación de la sustancia básica del tejido conjuntivo, el colágeno. La escina presenta significativos efectos vasoprotectores (reforzamiento de venas débiles) y tónicos venosos (prevención de la permeabilidad vascular). En estudios clínicos con pacientes que sufrían insuficiencia venosa crónica (siglas inglesas CVI) se ha demostrado que la escina mejora la estabilidad de los capilares.

Constituye un problema el que las sustancias activas antes mencionadas sean muy polares en su forma original, y en el caso de las formas de administración mencionadas es dudoso que en todos los casos la sustancia activa llegue realmente al lugar de acción deseado, para desarrollar allí su acción. Otro problema de los preparados actualmente disponibles reside en que el complejo de síntomas de la insuficiencia de la pared vascular, que va acompañado de, entre otros, hematomas o edemas, es tratado por regla general sólo con sustancias activas que tienen propiedades vasoprotectoras o tónicas venosas.

Existe por tanto la necesidad de un preparado cuyos efectos cubran en lo posible todo el complejo de síntomas que acompañan a la insuficiencia de la pared vascular. En tal caso el preparado debe garantizar que las sustancias activas lleguen realmente al lugar de acción deseado, a fin de desarrollar allí su acción.

Esta misión se logra de acuerdo con la presente invención por medio de un preparado combinado cosmético o terapéutico con un sistema portador a base de lípidos formadores de membrana y una combinación triple de sustancias activas, en donde están contenidas las sustancias activas de los grupos de anticoagulantes y sustancias favorecedoras de la microcirculación y vasoprotectores, en donde la al menos una sustancia favorecedora de la microcirculación está seleccionada entre cafeína, naftidrofurilo, pentoxifilina, buflomedilo, sustancias activas de ginkgo y sus mezclas y en donde los vasoprotectores están seleccionados entre escina, rutina, diosmina, ruscogenina y sus mezclas.

Los anticoagulantes son sustancias que inhiben la coagulación sanguínea. El empleo de anticoagulantes resulta ventajoso para, por ejemplo, acelerar la disolución de un coágulo de sangre o de un hematoma. La función de los vasoprotectores es, sobre todo, profiláctica, y produce una estabilización de la pared vascular, lo que trae como consecuencia una mejora de la impermeabilidad de la pared vascular y una disminución de la permeabilidad frente a componentes de la sangre. Las sustancias favorecedoras de la microcirculación estimulan la perfusión sanguínea en la región capilar del denominado lecho vascular terminal. Este favorecimiento de la perfusión sanguínea resulta especialmente ventajoso para procesos que aparecen en la resolución de hematomas y edemas. La combinación mutua de los mencionados grupos de sustancias activas de acuerdo con la presente invención proporciona un gran número de combinaciones ventajosas de sustancias activas para la aplicación cosmética o bien profiláctica o terapéutica en el caso de complejos de síntomas que van acompañados de la formación de edemas o hematomas, tales como por ejemplo la insuficiencia de la pared vascular.

De acuerdo con la presente invención, estas sustancias activas se combinan con un sistema portador a base de lípidos formadores de membrana. Este sistema portador sirve esencialmente como sistema de transporte para las mencionadas combinaciones de sustancias activas. Este sistema de transporte de acuerdo con la invención garantiza que, cuando son aplicadas, las sustancias activas llegan realmente al lugar de acción deseado, a fin de desarrollar allí su acción.

Las combinaciones de sustancias activas de acuerdo con la invención se caracterizan porque están contenidas sustancias activas de los grupos de anticoagulantes (a) y vasoprotectores (b). La combinación de vasoprotectores y anticoagulantes resulta ventajosa porque gracias a los vasoprotectores se incrementa de manera profiláctica y

eventualmente también terapéutica la estabilidad de las paredes vasculares, mientras que los anticoagulantes impiden localmente la formación de hematomas y coágulos sanguíneos y favorecen la resolución de coágulos sanguíneos o hematomas eventualmente ya presentes.

5 Al estar contenidas las sustancias activas de acuerdo con la invención de los grupos de anticoagulantes (a) y sustancias favorecedoras de la microcirculación (c), la acción inhibitoria de la coagulación sanguínea de los anticoagulantes resulta ventajosamente favorecida por la acción favorecedora de la perfusión de las sustancias favorecedoras de la microcirculación.

10 En la presente invención están contenidas sustancias activas de los grupos de vasoprotectores (b) y sustancias favorecedoras de la microcirculación (c). Esta combinación permite incrementar la microcirculación y al mismo tiempo garantizar, gracias a la acción estabilizante de la pared vascular de los vasoprotectores, que el favorecimiento de la perfusión no va acompañado de una transudación incrementada.

15 La presente invención está caracterizada porque las sustancias activas están seleccionadas de los grupos de anticoagulantes (a), vasoprotectores (b) y sustancias favorecedoras de la microcirculación (c). La combinación triple de estas sustancias activas representa una combinación óptima de sustancias activas para el tratamiento cosmético o bien profiláctico o terapéutico de complejos de síntomas que van acompañados de la formación de edemas o hematomas, tales como por ejemplo la insuficiencia de la pared vascular.

20 El sistema portador del preparado combinado es preferiblemente vesicular. Se entienden por un sistema portador vesicular a base de lípidos formadores de membrana, en el sentido de la presente invención, vesículas de membrana de doble capa o bien nanopartículas de una capa. Entre las vesículas de doble capa o incluso de varias capas se cuentan también los denominados liposomas. En éstos, las sustancias activas pueden estar presentes tanto en el espacio interior de la vesícula como también incluidas en o entre las capas. Además, el sistema portador puede funcionar también, en el sentido de la invención, en estado no vesicular, por ejemplo como agregado de varias capas, como sistema portador para las sustancias activas.

25 Los lípidos formadores de membrana del sistema portador del preparado combinado de acuerdo con la invención comprenden preferiblemente los lípidos formadores de membrana de los grupos de los fosfolípidos, ceramidas y diacilglicósidos. Cuando resulte ventajoso, se pueden combinar entre sí lípidos formadores de membrana de distintos grupos, en forma de mezclas.

30 En caso de emplear mezclas de distintas sustancias de los grupos de los lípidos formadores de membrana se prefiere que los lípidos formadores de membrana contengan como mínimo 70% en peso de fosfatidilcolina. Se prefiere especialmente que los lípidos formadores de membrana contengan aproximadamente de 80 a 90% en peso de fosfatidilcolina. La fracción de fosfatidilcolina en los lípidos formadores de membrana influye decisivamente en las propiedades de transporte y la estabilidad del sistema portador. Contenidos de fosfatidilcolina por debajo de aproximadamente 70% en peso proporcionan un sistema portador que, en forma vesicular, presenta una insuficiente estabilidad de la vesícula. Dependiendo de la o las sustancias activas a transportar y dependiendo del lugar de acción requerido en el cual deban ser liberadas las sustancias activas y desarrollar allí su acción, se puede variar la proporción en porcentaje en peso de fosfatidilcolina. Con una proporción de fosfatidilcolina de aproximadamente 80% en peso, el sistema portador penetra en la piel y libera allí, con efecto profundo, sustancias activas tanto hidrófilas como lipófilas. Si se incrementa el contenido de fosfatidilcolina en el sistema portador por encima de 80%, el efecto profundo disminuye paulatinamente. Esto puede ser deseado en el caso en que no se requiera un efecto marcadamente profundo de las sustancias activas, sino que las sustancias activas deban desarrollar su efecto más bien en las capas situadas más arriba.

45 Los anticoagulantes que entran en consideración para el preparado combinado de acuerdo con la invención comprenden heparinas, fucoidanos, hirudinas, cumarinas y sus mezclas. Se distingue entre anticoagulantes directos, que interactúan directamente con factores de coagulación, y anticoagulantes indirectos, que impiden la síntesis de factores de coagulación. Todas estas sustancias evitan la formación de coágulos sanguíneos y facilitan por tanto la perfusión en la región capilar, entre otros lugares. Para la aplicación dérmica se emplean sobre todo las macromoléculas de acción directa tales como heparinas, fucoidanos e hirudinas, así como pentapéptidos de bajo peso molecular preparados por síntesis. Un ejemplo de anticoagulante indirecto es el ácido acetilsalicílico.

50 De acuerdo con la invención, se entienden por heparinas tanto heparinas de alto peso molecular como de bajo peso molecular, y asimismo compuestos con acción similar, que inhiben por ejemplo la antitrombina III o el factor de coagulación sanguínea Xa. Los fucoidanos de acuerdo con la invención comprenden igualmente los fucoidanos de alto peso molecular y de bajo peso molecular. Se entiende por hirudina, de acuerdo con la presente invención, hirudinas procedentes de extractos de sanguijuela, así como los extractos brutos o también purificados de sanguijuelas, hirudinas más pequeñas e hirudinas recombinantes (r-hirudinas) obtenidas por ingeniería genética, así como otras sustancias que bloquean el centro activo de la trombina. La denominación "cumarina" comprende, de acuerdo con la invención, anticoagulantes del tipo de la cumarina, sustancias inhibitorias de la coagulación sanguínea derivada de la cumarina, y otras sustancias cuya acción se basa en la similitud estructural con la vitamina K (inhibición competitiva).

En una forma de realización preferida de la presente invención está contenido fucoidano como anticoagulante. Se prefiere especialmente un contenido de fucoidano en una cantidad de 0,1 a 10% en peso. Por debajo de aproximadamente 0,1% en peso no se observa una eficacia satisfactoria, mientras que por encima de 10% en peso la solubilidad es el factor limitante.

- 5 En otra forma de realización preferida está contenido como anticoagulante fucoidano de bajo peso molecular (LMD). En este caso se prefiere especialmente una cantidad de 0,1 a 10% en peso.

Un preparado combinado de acuerdo con la invención contiene vasoprotectores, que comprenden escina, rutina, diosmina, ruscogenina y sus mezclas. De acuerdo con la presente invención, se entienden por escina las saponinas y mezclas de saponinas del tipo de la escina. Además, el término comprende también extractos secos de semillas de castaño de indias, que hayan sido estandarizados en escina. Se entienden por rutina tanto la rutina misma como también otros rutósidos, oxirrutinas, por ejemplo troxerrutina, y otros hidroxietilrutósidos e hidroxiglicósidos de la rutina obtenidos por síntesis parcial. El nombre de ruscogenina comprende sustancias del grupo de las saponinas de ruscogenina y extractos de rusco estandarizados en ruscogenina. Entran también en consideración como vasoprotectores extractos definidos de vid roja.

- 15 En una forma de realización preferida el preparado combinado de acuerdo con la invención contiene escina como vasoprotector. Se prefiere especialmente un contenido de escina de 0,1 - 7% en peso. En el intervalo inferior a 0,1% en peso no se aprecia un efecto vasoprotector suficiente, y por encima de 7% en peso aparecen problemas de solubilidad.

En el caso de la presente invención las sustancias que favorecen la microcirculación comprenden cafeína, naftidrofurilo, pentoxifilina, buflomedilo y sustancias activas de ginkgo y sus mezclas. A este respecto, por sustancias activas de ginkgo se entienden extractos estandarizados de ginkgo, así como fracciones o sustancias puras favorecedoras de la circulación obtenidas de éstos.

- 20 En una forma de realización preferida del preparado combinado de acuerdo con la invención está contenida cafeína como sustancia favorecedora de la circulación. En este caso es especialmente preferido un contenido de 0,1 a 2% en peso. Por debajo de aproximadamente 0,1% en peso no se manifiesta ningún efecto ventajoso, mientras que por encima de 2% en peso surgen problemas de solubilidad.

Otra forma de realización especialmente preferida del preparado combinado de acuerdo con la invención contiene escina, preferiblemente en una cantidad de 4,0 a 6,0% en peso, de manera especialmente preferible 5,0% en peso, fucoidano de bajo peso molecular, preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 3,0% en peso, de manera especialmente preferible 2,0% en peso, y cafeína, preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 1,5% en peso, de manera especialmente preferible 1,0% en peso. La combinación de estas tres sustancias activas, de en total tres grupos de sustancias activas distintos, proporciona en los contenidos indicados en relación con el sistema portador de acuerdo con la invención un preparado combinado que está optimizado para el uso cosmético o bien profiláctico o terapéutico, en el tratamiento de complejos de síntomas que van acompañados de la formación de edemas o hematomas, tales como, por ejemplo, la insuficiencia de la pared vascular.

Una forma de realización preferida del preparado combinado de acuerdo con la invención está caracterizada porque el sistema portador contiene ácido linoleico en forma estabilizada, preferiblemente en un contenido de 2,5% a 4,5% en peso. A este respecto, por ácido linoleico en forma estabilizada se entiende que el ácido linoleico está estabilizado en el sistema portador como componente del sistema portador. Es decir, está presente aquí ácido linoleico estabilizado ligado en forma del componente de ácido graso ácido linoleico de la membrana lipídica. De este modo se evita que el ácido linoleico sea modificado químicamente por procesos endógenos y pierda así su efecto. El ácido linoleico es uno de los ácidos grasos esenciales, agrupados bajo la denominación de vitamina F. Son éstos, entre otras cosas, componentes de los elementos constitutivos de las membranas de la piel humana, y la aportación de ácido linoleico adicional retarda el proceso de envejecimiento (por ejemplo la formación de arrugas) de la piel humana.

En otra forma de realización preferida, el preparado combinado de acuerdo con la invención contiene además, junto a las sustancias activas mencionadas, al menos un agonista de termorreceptores, que está seleccionado del grupo que comprende capsaicina natural o sintética, preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 1% en peso, de manera especialmente preferible en una cantidad de 0,2 a 0,6% en peso, y ácido nicotínico, amida de ácido nicotínico, ésteres de ácido nicotínico o sus mezclas, preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 5% en peso, de manera especialmente preferible en una cantidad de 0,5 a 3% en peso. La función del agonista de termorreceptores en el preparado combinado consiste en conseguir con su aplicación, por medio de la excitación de los termorreceptores, un efecto favorecedor de la perfusión sanguínea en las zonas del cuerpo tratadas. Además del efecto de uno de los agentes favorecedores de la microcirculación incluidos, con ello se favorece también la perfusión en vasos sanguíneos mayores. Para el empleo de un preparado combinado de acuerdo con la invención en el ojo, se prescinde eventualmente de la adición de un agonista de termorreceptores a causa de la gran sensibilidad del ojo. No obstante, el preparado combinado de acuerdo con la invención con agonistas de termorreceptores es adecuado, por ejemplo, para el tratamiento de insuficiencia vascular en la arteriopatía de los miembros inferiores debida al tabaquismo.

Para conservar el preparado combinado de acuerdo con la invención, una forma de realización adicionalmente preferida de la presente invención contiene 10 - 25% en peso de etanol.

- 5 Para confeccionar un preparado combinado de acuerdo con la invención primeramente se disuelven con agitación en agua, a una temperatura máxima de 40°C, las sustancias hidrosolubles de los grupos antes mencionados de anticoagulantes, vasoprotectores, sustancias favorecedoras de la microcirculación y/o agonistas de termorreceptores en las cantidades correspondientes, hasta lograr una disolución transparente. En otro paso previo se disuelven con agitación en una disolución etanólica de lecitina, a una temperatura máxima de 50°C, las sustancias liposolubles de los grupos antes mencionados de anticoagulantes, vasoprotectores, sustancias favorecedoras de la microcirculación y/o agonistas de termorreceptores en las cantidades correspondientes, hasta lograr una disolución transparente. Las dos disoluciones ya preparadas se combinan lentamente siendo homogenizadas por el uso de un homogenizador Turrax, y a continuación se llevan a un tamaño de diámetro de vesícula de 500 nm como máximo por medio de homogenización a alta presión, extrusión y/u otra disgregación mecánica. Bajo continua homogenización se añade después tampón acuoso de fosfato, y se continúa homogenizando hasta que se obtiene una emulsión homogénea, ligeramente viscosa. En caso necesario, con agentes habituales se ajusta el valor de pH de la emulsión a un pH de aproximadamente 6,5 a 7,5.

- Un preparado combinado de acuerdo con la invención se incorpora preferiblemente en una matriz de soporte cosmética o farmacéutica, de manera especialmente preferible en una concentración de empleo de 1,0 a 5,0% en peso. La matriz de soporte puede consistir en formulaciones en gel, formulaciones en crema (emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite), lociones, aplicaciones para máscaras, etc.

- Un procedimiento para formular un preparado combinado de acuerdo con la presente invención en forma de un gel se describirá de la manera siguiente: con agitación suave se disuelven por completo en agua un espesante, preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 3,0% en peso, y un emulsionante no iónico, preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 15,0% en peso, y en una forma de realización especialmente preferida un co-emulsionante. A esta matriz se incorpora con agitación de manera homogénea, a una temperatura de 30°C como máximo, una de las formas de realización antes descritas del preparado combinado de acuerdo con la invención, preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 5,0% en peso. A continuación se añade un agente conservante, preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 0,5% en peso, y se continúa incorporando con agitación de manera homogénea. El gel muestra una apariencia desde clara hasta turbia. La viscosidad varía dependiendo del tipo y concentración de uso del espesante empleado. En caso necesario, con agentes habituales se ajusta el valor de pH del gel a aproximadamente 5,5 a 6,5.

- Preferiblemente se utilizan lípidos formadores de membrana y una combinación triple de sustancias activas que se han seleccionado de los grupos de (a) anticoagulantes, (b) vasoprotectores y (c) sustancias favorecedoras de la microcirculación, así como, en una forma de realización especialmente preferida, además al menos un agonista de termorreceptores, para preparar un cosmético o medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de hematomas, preferiblemente de hematomas del párpado inferior y/o de venas varicosas.

Otras ventajas, características y posibilidades de aplicación de la presente invención serán aclaradas por medio de los siguientes Ejemplos y la Figura correspondiente.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 40 Se confecciona un preparado combinado de acuerdo con la invención según el procedimiento antes indicado, y comprende los siguientes componentes:

16,0% en peso	etanol, sin desnaturalizar (Bundesmonopolverwaltung für Branntwein, DE)
10,0% en peso	fosfolípidos (lecitina/PL 80)
5,0% en peso	escina (Synopharm GmbH, D-22885 Barsbüttel)
45 2,0% en peso	fucoidano (extracto de algas de elevada pureza, Kraeber GmbH & Co, D-25474 Ellerbek)
1,0% en peso	cafeína
0,5% en peso	dihidrogenofosfato de potasio
hasta 100% en peso	agua

- 50 En primer lugar se disolvieron completamente en agua, a una temperatura de 40°C, fucoidano y cafeína hasta obtener una disolución transparente, ligeramente amarillenta. Simultáneamente se disolvió por completo la escina en una disolución etanólica de lecitina transparente, de color pardo, a una temperatura de 50°C como máximo. El tampón se preparó disolviendo por completo en agua, con agitación, dihidrogenofosfato de potasio. Con disolución

de NaOH se ajustó a 11,0 - 12,0 el valor de pH de esta disolución. Homogenizando y empleando un homogenizador Turrax a 10.000 r.p.m. se añadió después lentamente la disolución etanólica de lecitina y escina sobre la disolución acuosa de fucoidano y cafeína, y a continuación se extrusionó a través de un filtro de policarbonato de 200 nm. Con homogenización continua se añadió acto seguido el tampón de fosfato, y se continuó homogenizando hasta que se obtuvo una emulsión homogénea de color beige, ligeramente viscosa. El pH de la emulsión era 6,7. El tamaño de las vesículas, expresado como diámetro de las esferitas huecas de los liposomas, se estableció en 152 nm por el procedimiento de espectroscopía de correlación de fotones (siglas inglesas PCS) con un instrumento Zetamaster S de la razón social Malvern Instruments, UK. Si no se hubiese alcanzado directamente el valor de pH deseado, con disolución de NaOH se hubiera podido ajustarlo en caso necesario a un valor de pH de 6,5 a 7,5.

10 Ejemplo 2

El preparado combinado de acuerdo con la invención según el Ejemplo 1 se incorporó, a una concentración de uso de 5,0% en peso, en una formulación en gel. Son adecuadas de acuerdo con la invención, por ejemplo, concentraciones de uso de 1,0 a 5,0% en peso. El gel es sólo un ejemplo de una matriz de soporte cosmética o farmacéutica adecuada de acuerdo con la invención.

15 La formulación según el Ejemplo 2 comprende los siguientes componentes:

1,5% en peso	espesante (Acritamer®; razón social R.I.T.A., USA)
4,4% en peso	disolución de NaOH al 10%
5,0% en peso	emulsionante (Ritabate®; razón social R.I.T.A., USA)
5,0% en peso	preparado combinado de acuerdo con la invención según el Ejemplo 1
20 0,2% en peso	agente conservante (Euxyl K400®, razón social Schülke & Mayr, DE)
hasta 100% en peso	agua

En primer lugar se disolvió por completo en agua el espesante, con agitación y a temperatura ambiente, para proporcionar un gel turbio, muy viscoso. A continuación, con disolución de NaOH al 10% se elevó el valor de pH de este gel desde aproximadamente 3,3 hasta 5,8. Se originó así un gel transparente y consistente. Después se incorporaron sucesivamente a la matriz de gel el emulsionante, el preparado combinado de acuerdo con la invención y el agente conservante, a una temperatura máxima de 30°C, y se continuó agitando durante 20 minutos más. El gel obtenido, turbio, ligeramente amarillento, era consistente, y tenía un valor de pH de 5,8. Si no se hubiese alcanzado directamente el valor de pH deseado, mediante la adición de disolución de NaOH se hubiera podido ajustarlo en caso necesario a un valor de pH de 5,6 a 6,0. En la Figura 1 se refleja el resultado del empleo de una fórmula del preparado combinado de acuerdo con la invención según el Ejemplo 2.

La Figura 1 muestra el resultado del empleo de una fórmula del preparado combinado de acuerdo con la invención según el Ejemplo 2.

Se aplicó un preparado combinado confeccionado según el Ejemplo 2 a ocho pacientes con hematomas en el párpado inferior ("ojo morado"), una vez al día en una cantidad de en cada caso 0,1 gramos. La coloración de la parte de la piel tratada se midió antes y durante el tratamiento con un instrumento Chromameter CR-300 (razón social Minolta, Japón). En la Figura 1 está representados los valores promedio de las coloraciones de todos los pacientes frente al tiempo de tratamiento en días. El valor L^* representa en el espacio de color según el sistema de color $L^*a^*b^*$ la coordenada z, y refleja el valor de claridad de la superficie que se está midiendo. Así, al color negro se le asigna un valor L^* de 0 y al color blanco un valor L^* de 100. De la Figura 1 se evidencia el efecto aclarador como consecuencia de la acción positiva del preparado combinado de acuerdo con la invención sobre un hematoma del párpado inferior. A lo largo de un período de tratamiento de 14 días se puede comprobar un aclaramiento considerable del párpado inferior, siendo este aclaramiento más intenso en el transcurso de 8 días desde el comienzo del tratamiento, y avanzando después más despacio.

REIVINDICACIONES

- 1.- Preparado combinado cosmético o terapéutico con un sistema portador a base de lípidos formadores de membrana y sustancias activas, caracterizado porque está presente una combinación triple de sustancias activas, que contiene sustancias activas de los grupos de anticoagulantes y sustancias favorecedoras de la microcirculación y vasoprotectores, en donde la al menos una sustancia favorecedora de la microcirculación está seleccionada entre cafeína, naftidrofurilo, pentoxifilina, buflomedilo, sustancias activas de ginkgo y sus mezclas y el al menos un vasoprotector está seleccionado entre escina, rutina, diosmina, ruscogenina y sus mezclas.
- 2.- Preparado combinado según la reivindicación 1, caracterizado porque el sistema portador es vesicular.
- 3.- Preparado combinado según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque los lípidos formadores de membrana comprenden los grupos de los fosfolípidos, ceramidas y diacilglicósidos y sus mezclas.
- 4.- Preparado combinado según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque los lípidos formadores de membrana contienen como mínimo 70% en peso de fosfatidilcolina, con preferencia aproximadamente 80 - 90% en peso de fosfatidilcolina.
- 5.- Preparado combinado según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los anticoagulantes están seleccionados entre heparinas, fucoidanos, hirudinas, pentapéptidos, derivados de cumarina y sus mezclas.
- 6.- Preparado combinado según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque en calidad de anticoagulante contiene fucoidano, preferiblemente fucoidano de bajo peso molecular, de manera especialmente preferible en una cantidad de 0,1 - 10% en peso.
- 7.- Preparado combinado según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque en calidad de vasoprotector contiene escina, preferiblemente en una cantidad de 0,1 - 7% en peso.
- 8.- Preparado combinado según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque en calidad de sustancia favorecedora de la microcirculación contiene cafeína, preferiblemente en una cantidad de 0,1 - 2% en peso.
- 9.- Preparado combinado según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque contiene escina, preferiblemente en una cantidad de 4,0 a 6,0% en peso, de manera especialmente preferible 5,0% en peso, fucoidano de bajo peso molecular, preferiblemente en una cantidad de 1,0 a 3,0% en peso, de manera especialmente preferible 2,0% en peso, y cafeína, preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 1,5% en peso, de manera especialmente preferible 1,0% en peso.
- 10.- Preparado combinado según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el sistema portador contiene además ácido linoleico en forma estabilizada, preferiblemente en una cantidad de 2,5% - 4,5% en peso.
- 11.- Preparado combinado según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque contiene además al menos un agonista de termorreceptores, que está seleccionado del grupo que comprende capsaicina natural o sintética, preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 1% en peso, de manera especialmente preferible en una cantidad de 0,2 a 0,6% en peso, y ácido nicotínico, amida de ácido nicotínico, ésteres de ácido nicotínico o sus mezclas, preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 5% en peso, de manera especialmente preferible en una cantidad de 0,5 a 3% en peso.
- 12.- Preparado combinado según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque contiene además 10 - 25% en peso de etanol.
- 13.- Uso de lípidos formadores de membrana y sustancias activas para preparar un cosmético o medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de hematomas, preferiblemente de hematomas del párpado inferior, y/o de venas varicosas, caracterizado porque está presente una combinación triple de sustancias activas que contiene sustancias activas de los grupos de anticoagulantes y sustancias favorecedoras de la microcirculación y vasoprotectores, en donde la al menos una sustancia favorecedora de la microcirculación está seleccionada entre cafeína, naftidrofurilo, pentoxifilina, buflomedilo, sustancias activas de ginkgo y sus mezclas y el al menos un vasoprotector está seleccionado entre escina, rutina, diosmina, ruscogenina y sus mezclas.

Figura 1