



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 595**

51 Int. Cl.:

A61K 8/06 (2006.01)

A61K 8/26 (2006.01)

A61K 8/41 (2006.01)

A61K 8/44 (2006.01)

A61K 8/63 (2006.01)

A61K 8/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07832970 .3**

96 Fecha de presentación : **28.11.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2088986**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54

Título: **Preparación externa para la piel en forma de emulsión de agua en aceite que comprende ceramida.**

30

Prioridad: **14.12.2006 JP 2006-337003**
14.12.2006 JP 2006-337020
14.12.2006 JP 2006-337022
14.12.2006 JP 2006-337027

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.09.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.09.2011

73

Titular/es: **POLA CHEMICAL INDUSTRIES Inc.**
6-48, Yayoi-cho
Suruga-ku, Shizuoka-shi, Shizuoka 422-8009, JP

72

Inventor/es: **Akatsuka, Hidetaka;**
Seino, Ayako;
Seto, Tadahito y
Suzuki, Masashi

74

Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 364 595 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

Preparación externa para la piel en forma de emulsión de agua en aceite que comprende ceramida

5 **Ámbito Técnico**

[0001] La presente invención se refiere a las preparaciones externas para la piel, y más específicamente, a las preparaciones externas para la piel en forma de emulsión de agua en aceite.

10 **Antecedentes de la Técnica**

[0002] A fecha de hoy, uno de los principales problemas en el ámbito dermatológico es el de un incremento exponencial de la dermatitis atópica. Las causas de la dermatitis atópica no han sido aclaradas en detalle, pero se considera que la dermatitis atópica es ocasionada por una pluralidad de factores tales como la reacción hipersensible de la piel a las de un amplio espectro de sustancias químicas. Por consiguiente, se requiere un cuidado de la piel para impedir la introducción de sustancias químicas en un cuerpo viviente. Sin embargo, un componente contenido en una preparación externa para la piel destinada a ser administrada para el cuidado de la piel puede darle un estímulo a la piel. A fin de impedir el estímulo, se considera eficaz acrecentar la función de barrera en la parte inferior de la capa córnea aportando una ceramida o una sustancia similar a una zona cercana a la dermis a través de la capa córnea (Documentos de Patente 1 y 2). Sin embargo, las ceramidas tienen baja solubilidad para el agua y baja solubilidad para el aceite y presentan muchas dificultades en la producción de formulaciones. En consecuencia, ha sido desarrollada (Documento de Patente 3) una tecnología para promover la solubilidad para una base de formulación usando una pseudoceramida (un derivado de ceramida). Sin embargo, aunque le sea administrada a la piel una preparación externa para la piel producida mediante tal tecnología, es muy difícil aportar una ceramida a una zona cercana a la dermis.

[0003] Como medios para aportar una ceramida a través de la capa córnea, han sido desarrollados unos medios para formar una microesfera de una membrana bicapa lipídica junto con un fosfolípido o una sustancia similar (Documento de Patente 4). La tecnología facilita el aporte de una ceramida a través de la capa córnea, pero incluso aplicando la tecnología es difícil aportar suficientemente una ceramida a través de la capa córnea, y no se logró que fuesen suficientemente ejercidos los efectos de las ceramidas en una preparación externa para la piel.

[0004] Por otro lado, se usan para la estabilización de una emulsión de agua en aceite minerales de arcilla modificados orgánicamente tales como bentonita modificada orgánicamente y hectorita modificada con cloruro de dimetildiestearilamonio (Documentos de Patente 5 y 6). Sin embargo, es absolutamente desconocida una preparación externa para la piel que comprenda un mineral de arcilla modificado orgánicamente junto con una ceramida.

[0005] Al mismo tiempo es conocida una preparación externa para la piel en forma de una emulsión de agua en aceite que comprende un diéster de un aminoácido ácido N-acilado (véanse los Documentos de Patente 7, 8 y 9). Sin embargo, es absolutamente desconocida una preparación externa para la piel en forma de una emulsión de agua en aceite que comprenda un diéster de un aminoácido ácido N-acilado junto con una ceramida.

[0006] Los fitosteroles son lípidos que están contenidos en un cuerpo vegetal y tienen un esqueleto de esterol, y los ejemplos representativos de los mismos incluyen a los miembros del grupo que consta de estigmasterol, sitosterol y campesterol. Se sabe de tales componentes que tienen un efecto de sincronizar los ciclos metabólicos de las células epidérmicas en la piel y una capacidad de acrecentar la resistencia de un septum que tenga una estructura de membrana bicapa en un liposoma o cosa similar (Documentos de Patente 10 y 11). Sin embargo, es absolutamente desconocida una preparación externa para la piel en forma de una emulsión de agua en aceite que comprenda un fitosterol junto con una ceramida.

[0007] Al mismo tiempo, generalmente se usan para una preparación externa para la piel tal como un cosmético siliconas reticuladas, y es conocido un uso en combinación de una silicona reticulada y una ceramida (véase por ejemplo el Documento de Patente 12). Sin embargo, es absolutamente desconocida una preparación externa para la piel en forma de una emulsión de agua en aceite que comprenda un mineral de arcilla modificado orgánicamente y una silicona reticulada.

[0008]

[Documento de Patente 1] WO 99/45900
 [Documento de Patente 2] WO 02/006225
 [Documento de Patente 3] JP 2002-332208 A
 [Documento de Patente 4] JP 2005-522463 A
 [Documento de Patente 5] JP 11-246354 A
 [Documento de Patente 6] WO 2003/041664 A
 [Documento de Patente 7] JP 5-279238 A
 [Documento de Patente 8] JP 11-76799 A

[Documento de Patente 9] JP 8-20529 A
 [Documento de Patente 10] JP 2004-230173 A
 [Documento de Patente 11] JP 8-40823 A
 [Documento de Patente 12] JP 2001-151628 A

5

Exposición de la Invención

10 **[0009]** Un objeto de la presente invención es el de aportar una tecnología para aportar una ceramida a través de la capa córnea para ejercer suficientemente los efectos de la ceramida. Específicamente, un objeto de la presente invención es el de aportar una preparación externa para la piel que comprenda una ceramida y posibilite un suficiente aporte de una ceramida de la preparación externa para la piel a través de la capa córnea a una zona cercana a la dermis cuando la preparación externa para la piel es aplicada a la superficie de la piel.

15 **[0010]** Los inventores de la presente invención han hecho extensivos estudios para alcanzar los objetos anteriormente mencionados. Como resultado de ello, han descubierto que una preparación externa para la piel en forma de una emulsión de agua en aceite que comprende una ceramida, un mineral de arcilla modificado orgánicamente, un diéster de ácido N-acilglutámico y un fitosterol puede ejercer suficientemente los efectos de la ceramida, y así llevaron a cabo la presente invención.

20 **[0011]** Es decir que la presente invención es como se indica a continuación:

[0012]

- 25 (1) una preparación externa para la piel en forma de una emulsión de agua en aceite que comprende una ceramida, un mineral de arcilla modificado orgánicamente, un diéster de ácido N-acilglutámico y un fitosterol;
 (2) la preparación externa para la piel según el punto (1), que comprende además una dimeticona reticulada;
 (3) la preparación externa para la piel según el punto (1) o (2), en donde la ceramida está comprendida en forma de un liposoma o un niosoma;
 (4) la preparación externa para la piel según cualquiera de los puntos (1) a (3), en donde el mineral de arcilla modificado orgánicamente es hectorita modificada con una sal de amonio cuaternario;
 30 (5) la preparación externa para la piel según cualquiera de los puntos (1) a (4), en donde el diéster de ácido N-acilglutámico es N-lauroilglutamato de di(fitosterilo/octildodecilo);
 (6) la preparación externa para la piel según cualquiera de los puntos (1) a (5), en donde la preparación externa para la piel es un cosmético para proteger la piel de la irritación química externa; y
 35 (7) la preparación externa para la piel según cualquiera de los puntos (1) a (5), en donde la preparación externa para la piel es para mejorar o prevenir la dermatitis atópica.

El Mejor Modo de Realizar la Invención

40 **[0013]** Una preparación externa para la piel según la presente invención comprende una ceramida, un mineral de arcilla modificado orgánicamente, un diéster de ácido N-acilglutámico y un fitosterol como componentes esenciales.

(1) Ceramida

45 **[0014]** Una preparación externa para la piel según la presente invención comprende una ceramida como componente esencial. En general se conocen siete tipos de ceramidas, que son las ceramidas tipos 1-7, y pueden usarse todas las ceramidas. De esos, las ceramidas de los tipos 2 y 3 son más preferibles, y la ceramida del tipo 2 es particularmente preferible, y es especialmente preferible la N-estearoil-dihidroxi-esfingosina. Están disponibles y pueden adquirirse y usarse productos comercializados de las ceramidas. Los ejemplos preferibles de los productos incluyen a los llamados "Ceramide I" (fabricado por la Cosmo Pharm) que contiene N-(27-octadecanoiloxi-heptacosanoil)-fitoesfingosina (tipo 1) en calidad de un componente, "Ceramide TIC-001" (fabricado por la Takasago International Corporation) que contiene N-estearoil-dihidroxi-esfingosina (tipo 2) en calidad de un componente, "Ceramide III" (fabricado por la Cosmo Pharm) que contiene N-estearoil-fitoesfingosina (tipo 3) en calidad de un componente, "Ceramide IIIA" (fabricado por la Cosmo Pharm) que contiene N-linoleoil-fitoesfingosina (tipo 3) en calidad de un componente, "Ceramide IIIB" (fabricado por la Cosmo Pharm) que contiene N-oleoil-fitoesfingosina (tipo 3) en calidad de un componente, y "Ceramide VI" (fabricado por la Cosmo Pharm) que contiene N-2-hidroxiestearoil-fitoesfingosina (tipo 6) en calidad de un componente.

60 **[0015]** Esas ceramidas pueden estar contenidas en solitario o bien en combinación de dos o más. El contenido de ceramida en una preparación externa para la piel según la presente invención es preferiblemente de un 0,02 a un 5% másico, y más preferiblemente de un 0,01 a un 2% másico. Una ceramida tiene un efecto de reforzar una unión entre células de capa córnea para mejorar la función de barrera de la piel.

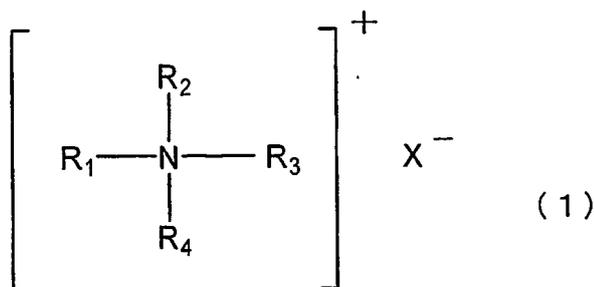
(2) Mineral de arcilla modificado orgánicamente

65 **[0016]** Una preparación externa para la piel según la presente invención comprende un mineral de arcilla modificado orgánicamente en calidad de un componente esencial. En el sentido en el que se la utiliza en la presente, la

expresión “modificado orgánicamente” se refiere a permitirle a un compuesto orgánico que se una fuertemente o flojamente a una parte de un mineral de arcilla por medio de un enlace covalente o de un enlace iónico para impartirle al mineral de arcilla una parte de las propiedades o todas las propiedades del compuesto orgánico. Entre los ejemplos de un método para modificar orgánicamente un mineral de arcilla se incluyen los siguientes: un método que comprende los pasos de preparar una sal de amonio cuaternario de un compuesto orgánico y un mineral de arcilla y dejar que el compuesto orgánico se una a una mitad aniónica del mineral de arcilla; y un método que comprende los pasos de preparar un ácido carboxílico de un compuesto orgánico y un mineral de arcilla y dejar que el compuesto orgánico se una a una mitad catiónica del mineral de arcilla, y de esos es particularmente preferible el método que comprende los pasos de preparar una sal de amonio cuaternario y un mineral de arcilla y dejar que el compuesto orgánico se una a una mitad aniónica del mineral de arcilla.

[0017] No hay en particular limitación alguna con respecto a la sal de amonio cuaternario a usar para modificar orgánicamente un mineral de arcilla, pero los ejemplos de la misma incluyen a un compuesto al que se denomina “cuaternio”. El cuaternio es una sal de amonio cuaternario de bajo peso molecular. En la presente invención es preferible usar un compuesto registrado en la Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos (INCI) o un compuesto contenido en una preparación externa convencional para la piel en calidad de un cuaternio. De entre esos cuaternios se usa preferiblemente una sal de amonio cuaternario representada por la siguiente fórmula química (1), y los ejemplos particularmente preferibles de la misma incluyen a los miembros del grupo que consta de cloruro de esteariltrimetilamonio, cloruro de dimetildiestearilamonio y cloruro de bencildimetilestearilamonio. En particular es preferible un mineral de arcilla modificado orgánicamente con cloruro de esteariltrimetilamonio, cloruro de dimetildiestearilamonio, etc., porque puede formar una emulsión de agua en aceite estable.

[0018]



[0019] En la fórmula química (1), R₁ representa a un grupo alquilo que tiene de 10 a 22 átomos de carbono, R₂ representa a un grupo alquilo que tiene de 10 a 20 átomos de carbono, a un grupo metilo o a un grupo bencilo, R₃ y R₄ representan a grupos metilo, y X representa a un átomo de halógeno.

[0020] Por otro lado, no hay en particular limitación alguna con respecto al mineral de arcilla a modificar orgánicamente con una sal de amonio cuaternario (mineral de arcilla no modificado), siempre que sea un mineral de arcilla de los usados para una preparación convencional externa para la piel. Los ejemplos del mineral de arcilla que se usa para una preparación convencional externa para la piel incluyen a los siguientes: esmectita, incluyendo a los miembros del grupo que consta de hectorita, bentonita y montmorillonita; caolinita; illita; mineral de arcilla marina (arcilla marina); mineral de arcilla rosa del desierto; y pascalita. De esos son preferibles la hectorita, la bentonita, la montmorillonita y la caolinita debido a su excelente capacidad para estabilizar una emulsión de agua en aceite.

[0021] Como método para producir un mineral de arcilla modificado orgánicamente, se describirá como una realización un método para modificar un mineral de arcilla con una sal de amonio cuaternario. Se dispersa en un medio disperso un mineral de arcilla no modificado. El medio disperso es preferiblemente un solvente basado en agua, y puede ser agua. Adicionalmente se añade una sal de amonio cuaternario al medio disperso que contiene al mineral de arcilla no modificado, y a continuación se efectúa mezcla a fondo. La sal de amonio cuaternario puede ser añadida tras haber sido disuelta en agua. La cantidad de sal de amonio cuaternario es preferiblemente de un 0,1 a un 20% másico, y más preferiblemente de un 0,5 a un 15% másico de la cantidad de mineral de arcilla no modificado dispersado. Una preparación externa para la piel que tenga una composición de este tipo puede proporcionarle una excelente sensación a la piel. Tras agitación, los dispersoides son retirados por filtración, efectuándose a continuación deshidratación y secado, para con ello producir un mineral de arcilla modificado orgánicamente a usar en la presente invención. Como alternativa, el mineral de arcilla modificado orgánicamente a usar en la presente invención puede ser obtenido llevando a cabo concentración en vacío para eliminar el medio disperso sin retirar los dispersoides por filtración, efectuando a continuación un secado. El mineral de arcilla modificado orgánicamente resultante es pulverizado para darle el tamaño deseado. El diámetro de partícula es preferiblemente de 1 a 1.000 µm.

[0022] El mineral de arcilla modificado orgánicamente a usar en la presente invención puede ser preparado como se ha descrito anteriormente, o bien puede ser un producto de los que están a la venta en el mercado. Algunos de los minerales de arcilla modificados orgánicamente que están a la venta en el mercado son usados para una

preparación externa para la piel tal como un cosmético. Los ejemplos preferibles de los minerales de arcilla modificados orgánicamente que están a la venta en el mercado incluyen a los miembros del grupo que consta de la hectorita modificada con dimetildiestearilamonio que es vendida por Elementis con el nombre de "Bentone 38V" y la hectorita modificada con bencildimetilestearilamonio que es vendida por Elementis con el nombre de "Bentone 27".

[0023] El contenido de mineral de arcilla modificado orgánicamente en la preparación externa para la piel según la presente invención es preferiblemente de un 0,5 a un 10% másico, y más preferiblemente, de un 1 a un 5% másico. Al mismo tiempo, el contenido de mineral de arcilla modificado orgánicamente es preferiblemente de 0,01 a 100 veces en masa, y más preferiblemente de 0,05 a 50 veces en masa el de ceramida.

El mineral de arcilla modificado orgánicamente actúa formando una emulsión de agua en aceite que tiene una fase interna alta.

(3) Diéster de ácido glutámico N-acilado

[0024] Una preparación externa para la piel según la presente invención comprende un diéster de ácido glutámico N-acilado en calidad de un componente esencial. El número de átomos de carbono del grupo acilo en el diéster de ácido glutámico N-acilado es preferiblemente de 10 a 30, y más preferiblemente, de 12 a 18. Además, el grupo acilo puede ser un grupo saturado o insaturado. Son por ejemplo preferibles un grupo 2-etilhexanoilo, un grupo lauroilo, un grupo miristoilo, un grupo palmitoilo, un grupo estearoilo, un grupo behenoilo, un grupo oleoilo, un grupo isoestearoilo y un grupo linoleoilo. De éstos, es particularmente preferible el grupo lauroilo.

[0025] Además, el diéster de ácido glutámico N-acilado es preferiblemente un éster dialquílico de ácido glutámico N-acilado. El número de átomos de carbono de cada grupo alquilo que forma el éster dialquílico es preferiblemente de 1 a 30, y más preferiblemente, de 12 a 18. Los grupos alquilo en una molécula de diéster pueden ser iguales o distintos. El grupo alquilo puede formar una estructura ramificada, lineal o anular. Son por ejemplo preferibles un grupo octilo, un grupo laurilo, un grupo cetilo, un grupo estearilo, un grupo isoestearilo, un grupo behenilo, un grupo octildodecilo, grupos fitosterilo tales como un grupo campesterilo y un grupo sitosterilo, y un grupo colesterilo.

[0026] Una preparación externa para la piel según la presente invención puede comprender una clase o bien en combinación dos o más clases de diésteres de ácido glutámico N-acilado. Son por ejemplo preferibles los miembros del grupo que consta de N-lauroil-L-glutamato de di(colesterilo/behenilo/octildodecilo), N-lauroil-L-glutamato de di(colesterilo/octildodecilo), N-lauroil-L-glutamato de di(fitosterilo/behenilo/octildodecilo) y N-lauroil-L-glutamato de di(fitosterilo/octildodecilo). Es particularmente preferible el N-lauroil-L-glutamato de di(colesterilo/octildodecilo).

[0027] Puede producirse un diéster de ácido glutámico N-acilado condensando ácido glutámico y un cloruro de acilo en presencia de un alcalino para producir ácido N-acilglutámico y llevando a cabo condensación por deshidratación entre el ácido N-acilglutámico y un alcohol que corresponda a un grupo que forme un éster junto con ácido N-acilglutámico en presencia de una base o de un ácido y, de ser necesario, en presencia de un solvente. Un diéster de ácido glutámico N-acilado puede ser sintetizado como se ha descrito anteriormente y puede estar disponible comercialmente en forma de un material cosmético, y puede adquirirse y usarse tal producto disponible comercialmente. Los ejemplos de un producto disponible comercialmente y particularmente preferible incluyen a los productos llamados "Eldew PS-203" (N-lauroil-L-glutamato de di(fitosterilo/octildodecilo)), "Eldew CL-301" (N-lauroilglutamato de di(colesterilo/behenilo/octildodecilo)), "Eldew C1-202" (N-lauroilglutamato de di(colesterilo/octildodecilo)) y "Eldew PS-304" (N-lauroilglutamato de di(fitosterilo/behenilo/octildodecilo)), que son vendidos por la Ajinomoto Co., Inc., y de los mismos es particularmente preferible el producto llamado "Eldew PS-203".

[0028] El contenido de diéster de ácido glutámico N-acilado en una preparación externa para la piel según la presente invención es preferiblemente de un 0,005 a un 10% másico, y más preferiblemente, de un 0,01 a un 5% másico. Al mismo tiempo, el contenido de diéster de ácido glutámico N-acilado es preferiblemente de 0,01 a 100 veces en masa, y preferiblemente de 0,1 a 70 veces en masa el de ceramida. El diéster de ácido glutámico N-acilado ejerce el efecto de mejorar significativamente el aporte de una ceramida comprendida en la preparación externa para la piel a una zona cercana a la dermis.

(4) Fitosterol

[0029] Una preparación externa para la piel según la presente invención comprende un fitosterol en calidad de un componente esencial. El fitosterol es un compuesto que tiene un esqueleto de esterol y se saca de una planta, y los ejemplos del mismo incluyen a los miembros del grupo que consta de β -sitosterol, estigmasterol y campesterol. Puede obtenerse una mezcla de esos compuestos mediante extracción y purificación a partir de una planta. Están disponibles productos comercializados de una mezcla de este tipo, y pueden adquirirse y usarse los productos. Los ejemplos preferibles de los productos incluyen al producto llamado "Phytosterol S" (una mezcla de β -sitosterol, estigmasterol y campesterol), que es vendido por la Tama Biochemical Co., Ltd.

[0030] Esos componentes pueden estar comprendidos en solitario o bien en forma de una combinación de dos o más. Al mismo tiempo, se usan preferiblemente en combinación β -sitosterol, estigmasterol y campesterol. El contenido de fitosterol en la preparación externa para la piel según la presente invención es preferiblemente de un

0,01 a un 1% másico, y más preferiblemente, de un 0,05 a un 0,2% másico. Al mismo tiempo, el contenido de fitosterol en una preparación externa para la piel según la presente invención es preferiblemente de 0,5 a 5 veces en masa, y más preferiblemente de 1 a 2 veces en masa el de ceramida. Un componente de este tipo actúa estabilizando una ceramida en una preparación externa para la piel según la presente invención.

5 (5) Dimeticona reticulada

10 [0031] Una preparación externa para la piel según la presente invención preferiblemente comprende además una dimeticona reticulada en calidad de un componente esencial. La dimeticona reticulada tiene una estructura reticulada sobre cadenas de polimerización de dimetilpolisiloxano que están intermolecularmente unidas a otras cadenas de polimerización. Una dimeticona reticulada puede ser producida mezclando metiltrialcoxisilano en dimetilalcoxisilano en la producción de dimetilpolisiloxano.

15 [0032] Están disponibles productos comercializados de la dimeticona reticulada, y pueden adquirirse y usarse los productos. Los ejemplos de tales productos incluyen al producto llamado "Silicone KSG-16", que es fabricado por la Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. (una solución de ciclometicona que contiene un 25% de dimeticona reticulada), y puede adquirirse y usarse tal producto.

20 [0033] El contenido de dimeticona reticulada en una preparación externa para la piel según la presente invención es preferiblemente de un 0,1 a un 10% másico, y más preferiblemente, de un 0,5 a un 5% másico. Al mismo tiempo, el contenido de dimeticona reticulada es preferiblemente de 0,01 a 50 veces en masa, y más preferiblemente de 0,1 a 30 veces en masa el de ceramida.

La dimeticona reticulada ejerce el efecto de mejorar la estabilidad en almacenamiento de una preparación externa para la piel.

25 (6) La preparación externa para la piel según la presente invención

30 [0034] Una preparación externa para la piel según la presente invención puede comprender una ceramida en una forma generalmente conocida, y preferiblemente en forma de un liposoma o un niosoma, y con particular preferencia en forma de un liposoma.

35 [0035] Tanto el liposoma como el niosoma son microesferas que tienen una estructura hueca y un septum con una estructura de membrana bicapa lipídica. El vocablo "liposoma" hace referencia a una microesfera que comprende a un fosfolípido en calidad de un componente de la membrana bicapa lipídica, y el vocablo "niosoma" hace referencia a una microesfera que no comprende fosfolípido como componente de la membrana bicapa lipídica.

40 [0036] Una ceramida comprendida en una preparación externa para la piel en la forma que se ha descrito anteriormente puede ser fácilmente aportada a través de la capa córnea al ser la preparación externa para la piel aplicada a la superficie de la piel. No hay limitación particular alguna con respecto al fosfolípido comprendido en un liposoma, siempre que el mismo pueda ser usado en preparaciones convencionales externas para la piel, y los ejemplos preferibles del mismo incluyen a los miembros del grupo que consta de lecitina, ácido fosfatídico, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilserina y fosfatidilglicerol, que son originarios de una yema de huevo o una semilla de soja, y lisoformas, productos hidrogenados e hidróxidos de los mismos.

45 El contenido de fosfolípido en un liposoma es preferiblemente de 0,5 a 10 veces en masa, y más preferiblemente de 1 a 3 veces en masa el de ceramida. Al mismo tiempo, el contenido de fosfolípido es preferiblemente de un 0,01 a un 5% másico, y más preferiblemente, de un 0,1 a un 2% másico en una preparación externa para la piel.

50 [0037] Por añadidura, un liposoma preferiblemente contiene un poliol en calidad de un componente. Los ejemplos del poliol incluyen a los miembros del grupo que consta de 1,3-butanodiol y glicerina.

55 [0038] Además, el contenido de poliol en el liposoma es preferiblemente de 0,05 a 70 veces en masa, y más preferiblemente, de 0,1 a 50 veces en masa el de ceramida. Al mismo tiempo, el contenido de poliol comprendido en calidad de un componente del liposoma es preferiblemente de un 0,5 a un 10% másico, y más preferiblemente, de un 1 a un 5% másico de la cantidad de preparación externa para la piel.

60 [0039] Además, un liposoma preferiblemente comprende un esteroles distinto de los fitosteroles anteriormente mencionados en calidad de un componente. Por ejemplo, un liposoma preferiblemente comprende colesterol o una sustancia similar, y el contenido es de 0,5 a 5 veces en masa, y más preferiblemente, de 1 a 2 veces en masa el de ceramida.

[0040] Pueden producirse un liposoma y un niosoma fundiendo los componentes anteriormente mencionados, decantando la masa fundida a un soporte acuoso con agitación para así preparar un liposoma crudo o un niosoma crudo, y granulando el producto usando una extrusora, un microfluidizador, etc.

[0041] Un liposoma o un niosoma puede ser dispersado en la fase oleosa exterior o en la fase acuosa interior de una preparación externa para la piel según la presente invención, y con particular preferencia es dispersado en la fase acuosa interior.

5 **[0042]** Una preparación externa para la piel según la presente invención comprende un mineral de arcilla modificado orgánicamente en la fase oleosa exterior en la forma de una emulsión de agua en aceite.

[0043] Una preparación externa para la piel según la presente invención puede comprender un diéster de ácido glutámico N-acilado en la fase oleosa exterior en la forma de una emulsión de agua en aceite.

10 Además, en el caso en el que una preparación externa para la piel según la presente invención comprende la ceramida en forma de un liposoma o un niosoma, el diéster de ácido glutámico N-acilado puede estar comprendido en la membrana del liposoma o del niosoma, o bien en la fase oleosa exterior en la forma de una emulsión de agua en aceite, o bien en ambos sitios, estando el diéster de ácido glutámico N-acilado preferiblemente comprendido tanto en la membrana de un liposoma o de un niosoma como en la fase oleosa exterior en la forma de una emulsión de agua en aceite.

[0044] Una preparación externa para la piel según la presente invención puede comprender un fitosterol en la fase oleosa exterior en la forma de una emulsión de agua en aceite.

20 Además, en el caso en el que una preparación externa para la piel según la presente invención comprende la ceramida en forma de un liposoma o de un niosoma, un fitosterol está preferiblemente comprendido en la membrana de un liposoma o de un niosoma.

[0045] En una preparación externa para la piel según la presente invención está comprendida una dimeticona reticulada en la fase oleosa exterior en la forma de una emulsión de agua en aceite.

25 **[0046]** Una preparación externa para la piel según la presente invención puede comprender una ceramida en la fase acuosa interior en la forma de una emulsión de agua en aceite con un alto nivel de estabilidad. Al ser una preparación externa para la piel según la presente invención aplicada a la superficie de la piel, se forma una película de aceite sobre la superficie de la piel, y la propiedad de bloqueo de la película de aceite contribuye al aporte de una ceramida a través de la capa córnea.

[0047] No hay limitación particular alguna en cuanto a la forma de una preparación externa para la piel según la presente invención siempre que la preparación pueda ser administrada externamente a la piel, y los ejemplos preferibles de la misma incluyen a los miembros del grupo que consta de cosméticos, entre los que se incluyen cuasi-drogas, drogas externas para la piel y artículos externos para la piel. De esas formas, son particularmente preferibles los cosméticos o las drogas externas para la piel. Al mismo tiempo, una preparación externa para la piel según la presente invención es particularmente preferible para proteger a la piel contra la irritación química externa y mejorar o prevenir la dermatitis atópica. En el sentido en el que se le utiliza en la presente, el vocablo "prevenir" hace referencia tanto a la evitación de la aparición de síntomas como a la evitación del empeoramiento de los síntomas.

40 **[0048]** Aparte de los componentes anteriormente mencionados, una preparación externa para la piel según la presente invención puede comprender un componente arbitrario de los que se usan en general en las preparaciones externas para la piel. Los ejemplos de los componentes arbitrarios incluyen a los miembros del grupo que consta de aceites o ceras tales como aceite de nuez de macadamia, aceite de aguacate, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de semilla de colza, aceite de sésamo, aceite de ricino, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de jojoba, aceite de coco, aceite de palma, lanolina líquida, aceite de coco hidrogenado, aceite hidrogenado, cera del árbol de la cera, aceite de ricino hidrogenado, cera de abeja, cera de candelilla, cera de carnauba, cera de ibota, lanolina, lanolina reducida, lanolina dura, cera de jojoba, dimeticona y dimetilpolisiloxano modificado con polioxietileno; hidrocarburos tales como una parafina líquida, escualano, pristano, ozoquerita, parafina, ceresina, vaselina y cera microcristalina; ácidos grasos superiores tales como ácido oleico, ácido isoesteárico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico y ácido undecilénico; alcoholes superiores tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol isoestearílico, alcohol behenílico, octildodecanol, alcohol miristílico y alcohol cetosteárico; aceites de éster sintético tales como isooctanoato de cetilo, isooctanoato de triglicérido, miristato de isopropilo, isoestearato de hexildecilo, adipato de diisopropilo, sebacato de di-2-etilhexilo, lactato de cetilo, malato de diisoestearilo, di-2-etilhexanoato de etilenglicol, dicaprato de neopentilglicol, di-2-heptilundecanoato de glicerilo, tri-2-etilhexanoato de glicerilo, tri-2-etilhexanoato de trimetilolpropano, triisoestearato de trimetilolpropano y tetra-2-etilhexanoato de pentanoeritritol; aceite de silicona incluyendo a polisiloxanos en cadena tales como dimetilpolisiloxano, metilfenilpolisiloxano y difenilpolisiloxano; polisiloxanos cíclicos tales como octametilciclotetrasiloxano, decametilciclopentasiloxano y dodecametilciclohexanosiloxano; y siloxanos modificados tales como polisiloxano amino-modificado, polisiloxano modificado con poliéter, polisiloxano alquil-modificado y polisiloxano modificado con flúor; agentes superficiales aniónicos tales como jabones de ácidos grasos (incluyendo al laureato sódico y al palmitato sódico), laurilsulfato potásico y alquilsulfato de trietanolamina; agentes superficiales catiónicos tales como estearilcloruro de trimetilamonio, cloruro de benzalconio y óxido de laurilamina; agentes superficiales anfóteros tales como agentes superficiales anfóteros basados en imidazolina (incluyendo la sal 2-cocoil-2-hidróxido de imidazoilo-1-carboxietiloxi-2-sódica), agentes superficiales basados en betaína (incluyendo a los miembros del grupo que consta de alquilbetaína, amidobetaína y sulfobetaína) y acilmetiltaurina;

[0052]

Tabla 1

Componente (A)	% másico
"Ceramide-TIC"	0,5
Phytosterol (Phytosterol S Tama Biochemical Co., Ltd.; una mezcla de β -sitosterol, estigmasterol y campesterol)	0,5
Lecitina hidrogenada	1
Aceite de nuez de macadamia	1
"Eldew PS-203" (Ajinomoto Co., Inc.; N-lauroilglutamato de di(octildodecilo/fitosterilo)	4
1,3-Butanodiol	10
Glicerina (B)	10
Agua	73
(Subtotal) (C)	100
Escualano	2
Isooctanoato de triglicérido	1
Éster de ácido graso de sucrosa	0,2
"Eldew PS-203"	4
Dimeticona	27
"Silicone KSG-16" (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; una solución de ciclometicona que contiene un 25% de dimeticona reticulada)	7
Dimetilpolisiloxano modificado con polioxietileno	4
"Bentone 38V"	2,5
Glicerina	17
1,3-Butanodiol (D)	8
"Líquido dispersado en liposomas ((A) + (B))"	20
Agua	7,3
Total	100

<Ejemplo de Ensayo 1>

- 5 [0053] Para las cremas 1 y 2 y los Ejemplos Comparativos 1 a 4, se pusieron a prueba los efectos de mejoramiento de la función de barrera de la piel en la facies medialis brachii. Se prepararon siete sitios en la facies medialis brachii (de 2 cm x 4 cm), a la que se le había quitado el pelo tres veces usando una cinta adhesiva. Luego se aplicaron a un sitio 40 mg de crema 1 y se limpió el sitio con un algodón impregnado con etanol cada 30 minutos; se aplicaron a un sitio 40 mg de crema 2 y se limpió el sitio con un algodón impregnado con etanol cada 30 minutos; se aplicaron a un sitio 40 mg del Ejemplo Comparativo 1 y se limpió el sitio con un algodón impregnado con etanol cada 30 minutos; se aplicaron a un sitio 40 mg del Ejemplo Comparativo 2 y se limpió el sitio con un algodón impregnado con etanol cada 30 minutos; se aplicaron a un sitio 40 mg del Ejemplo Comparativo 3 y se limpió el sitio con un algodón impregnado con etanol cada 30 minutos; se aplicaron a un sitio 40 mg del Ejemplo Comparativo 4 y se limpió el sitio con un algodón impregnado con etanol cada 30 minutos; y el otro sitio se dejó en reposo por espacio de 30 minutos sin tratamientos y fue limpiado con algodón impregnado con etanol cada 30 minutos. Diez minutos después de la limpieza, se determinó la pérdida de agua transepidérmica (TEWL) usando un Tewameter (fabricado por la Integral Corporation). Los resultados están indicados en la Tabla 2. Se comprobó que las cremas 1 y 2 aportaban una ceramida a una zona cercana a la dermis, no pudiendo dicha ceramida ser eliminada con un etanol, lo cual redundaba en un mejoramiento de los efectos de mejoramiento de la función de barrera de la piel.

[0054]

Tabla 2

Muestra	TEWL
Crema 1	18,7
Crema 2	17,8
Ejemplo Comparativo 1	25,6
Ejemplo Comparativo 2	23,1
Ejemplo Comparativo 3	25,4
Ejemplo Comparativo 4	24,4
Control	27,3

<Ejemplo de Ensayo 2>

- 25 [0055] A continuación fue sometida a ensayo la estabilidad en almacenamiento para las cremas 1 y 2. Esas cremas fueron producidas y se dejaron en reposo a 5°C, 20°C y 40°C, y después de un día y de un mes se observaron los estados de separación. Los criterios de evaluación son los siguientes.
AA: Sin variación con respecto al estado de inmediatamente después de la producción
A: Sin separación, pero con una ligera reducción de la viscosidad

B: Separación parcial y reducción de la viscosidad

5 **[0056]** Los resultados están indicados en la Tabla 3. La crema 1 no experimentó separación incluso durante el almacenamiento a baja temperatura y a alta temperatura, y se comprobó que tenía una extremadamente excelente estabilidad en almacenamiento bajo condiciones severas en comparación con la crema 2. Por consiguiente, se comprobó que una dimeticona reticulada contribuye al mejoramiento de la estabilidad en almacenamiento de una preparación externa para la piel.

[0057]

Tabla 3

		Crema 1	Crema 2
después de un día	5°C	AA	AA
	20°C	AA	AA
	40°C	AA	AA
después de un mes	5°C	AA	A
	20°C	AA	AA
	40°C	AA	B

10

[Ejemplo 2]

15 **[0058]** Fue llevado a cabo el mismo ensayo como en el Ejemplo de Ensayo 1 para cremas que fueron producidas usando distintas clases de ceramidas en crema 1 (cremas 3 a 5). Se indican en la Tabla 5 los resultados de evaluación obtenidos por el procedimiento del Ejemplo de Ensayo 1. Los resultados revelaron que los efectos de aportar una ceramida habían mejorado en los casos de todas las clases de ceramidas.

[0059]

Tabla 4

Componente (A)	% másico
Ceramida descrita en la Tabla 4	0,5
Phytosterol (Phytosterol S Tama Biochemical Co., Ltd.; una mezcla de β -sitosterol, estigmasterol y campesterol)	0,5
Lecitina hidrogenada	1
Aceite de nuez de macadamia	1
"Eldew PS-203" (Ajinomoto Co., Inc.; N-lauroilglutamato de di(octildodecilo/fitosterilo)	4
1,3-Butanodiol	10
Glicerina (B)	10
Agua	73
(Subtotal) (C)	100
Escualano	2
Isooctanoato de triglicérido	1
Éster de ácido graso de sucrosa	0,2
"Eldew PS-203"	4
Dimeticona	27
"Silicone KSG-16" (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; una solución de ciclometicona que contiene un 25% de dimeticona reticulada)	7
Dimetilpolisiloxano modificado con polioxietileno	4
"Bentone 38V"	2,5
Glicerina	17
1,3-Butanodiol (D)	8
"Líquido dispersado en liposomas ((A) + (B))"	20
Agua	7,3
Total	100

20

[0060]

Tabla 5

Muestra	Ceramida	TEWL
Crema 3	[Ceramida I]	19,2
Crema 4	[Ceramida III]	19,7
Crema 5	[Ceramida IIIA]	21,1
Control		28,7

[Ejemplo 3]

25 **[0061]** Se llevó a cabo el mismo ensayo como en el Ejemplo de Ensayo 1 para cremas en las que se usaban distintas clases de fosfolípidos en crema 1 (cremas 6 a 8). Están indicados en la Tabla 7 los resultados de

evaluación obtenidos por el procedimiento del Ejemplo de Ensayo 1. Los resultados revelaron que los efectos de aportar una ceramida habían mejorado en los casos de todas las clases de los fosfolípidos.

[0062]

Tabla 6

Componente (A)	% másico
"Ceramide-TIC"	0,5
Phytosterol (Phytosterol S Tama Biochemical Co., Ltd.; una mezcla de β -sitosterol, estigmasterol y campesterol)	0,5
Fosfolípido descrito en la Tabla 6	1
Aceite de nuez de macadamia	1
"Eldew PS-203" (Ajinomoto Co., Inc.; N-lauroilglutamato de di(octildodecilo/fitosterilo)	4
1,3-Butanodiol	10
Glicerina (B)	10
Agua	73
(Subtotal) (C)	100
Escualano	2
Isooctanoato de triglicérido	1
Éster de ácido graso de sucrosa	0,2
"Eldew PS-203"	4
Dimeticona	27
"Silicone KSG-16" (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; una solución de ciclometicona que contiene un 25% de dimeticona reticulada)	7
Dimetilpolisiloxano modificado con polioxietileno	4
"Bentone 38V"	2,5
Glicerina	17
1,3-Butanodiol (D)	8
"Líquido dispersado en liposomas ((A) + (B))"	20
Agua	7,3
Total	100

5

[0063]

Tabla 7

Muestra	Fosfolípido	TEWL
Crema 6	Lecitina de soja	18,8
Crema 7	Lecitina de yema de huevo	19,1
Crema 8	Lecitina hidroxilada	17,8
Control		25,9

[Ejemplo 4]

- 10 **[0064]** Fue llevado a cabo un ensayo con una forma posológica que comprende una ceramida en forma de emulsión normal en lugar de la forma posológica de crema 1 que comprende una ceramida en forma de liposoma. En primer lugar fueron calentados hasta 70°C los componentes (A) y (B), y el componente (B) fue añadido al componente (A) con agitación para producir una emulsión cruda. La emulsión cruda fue luego tratada usando un homomezclador, efectuándose a continuación granulación, para con ello producir una emulsión de aceite en agua. La emulsión fue
- 15 añadida a un componente (C) calentado hasta 80°C, y la mezcla fue gradualmente añadida a un componente (D), que se había convertido en un gel, con agitación para emulsionar la mezcla, efectuándose a continuación enfriamiento con agitación, para con ello producir crema 9 en forma de una emulsión de agua en aceite (que tenía gúticulas de una emulsión de aceite en agua en la fase oleosa exterior). El control es el mismo como el del Ejemplo
- 20 1. En la evaluación por el procedimiento del Ejemplo de Ensayo 1, el valor de TEWL del control era de 26,9, mientras que el valor de la crema 9 era de 19,8, lo cual es un buen resultado similar al de la crema 1. Se comprobó entonces que una ceramida está más preferiblemente comprendida en forma de un liposoma.

[0065]

Tabla 8

Componente (A)	% másico
"Ceramide-TIC"	0,5
Phytosterol (Phytosterol S Tama Biochemical Co., Ltd.; una mezcla de β -sitosterol, estigmasterol y campesterol)	0,5
Lecitina hidrogenada	1
Aceite de nuez de macadamia	1
Alcohol behenílico	0,5
"Eldew PS-203" (Ajinomoto Co., Inc.; N-lauroilglutamato de di(octildodecilo/fitosterilo)	4
1,3-Butanodiol	10
Glicerina (B)	10
Agua	72,5
(Subtotal) (C)	100
Escualano	2
Isooctanoato de triglicérido	1
Éster de ácido graso de sucrosa	0,2
"Eldew PS-203"	4
Dimeticona	27
"Silicone KSG-16" (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.; una solución de ciclometicona que contiene un 25% de dimeticona reticulada)	7
Dimetilpolisiloxano modificado con polioxietileno	4
"Bentone 38V"	2,5
Glicerina	17
1,3-Butanodiol (D)	8
"Solución de emulsión" ((A) + (B))"	20
Agua	7,3
Total	100

Aplicabilidad Industrial

5 **[0066]** La presente invención puede aplicarse a una preparación externa para la piel tal como un cosmético

REIVINDICACIONES

- 5 1. Preparación externa para la piel que está en forma de una emulsión de agua en aceite y comprende una ceramida, un mineral de arcilla modificado orgánicamente, un diéster de ácido N-acilglutámico y un fitosterol.
2. Preparación externa para la piel según la reivindicación 1, que comprende además una dimeticona reticulada.
- 10 3. Preparación externa para la piel según la reivindicación 1 o 2, en donde la ceramida está comprendida en forma de un liposoma o un niosoma.
4. Preparación externa para la piel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el mineral de arcilla modificado orgánicamente es hectorita modificada con una sal de amonio cuaternario.
- 15 5. Preparación externa para la piel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el diéster de ácido N-acilglutámico es N-lauroilglutamato de di(fitosterilo/octildodecilo).
- 20 6. Uso no terapéutico de una composición en forma de una emulsión de agua en aceite que comprende una ceramida, un mineral de arcilla modificado orgánicamente, un diéster de ácido N-acilglutámico y un fitosterol para proteger a la piel de la irritación química externa.
7. Composición en forma de emulsión de agua en aceite que comprende una ceramida, un mineral de arcilla modificado orgánicamente, un diéster de ácido N-acilglutámico y un fitosterol para mejorar o prevenir la dermatitis atópica.
- 25 8. Preparación externa para la piel según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde el liposoma o niosoma está dispersado en la fase acuosa interior.
9. Preparación externa para la piel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el mineral de arcilla modificado orgánicamente está contenido en la fase oleosa exterior.
- 30 10. Preparación externa para la piel según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el diéster de ácido N-acilglutámico está contenido en la fase oleosa exterior.