

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 928**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/352** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06706520 .1**  
96 Fecha de presentación: **31.01.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1904053**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2008**

54 Título: **NANOPARTÍCULAS DE ISOFLAVONAS Y SU UTILIZACIÓN.**

30 Prioridad:  
**29.06.2005 EP 05014096**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.12.2011**

73 Titular/es:  
**DSM IP ASSETS B.V.  
HET OVERLOON 1  
6411 TE HEERLEN, NL**

72 Inventor/es:  
**VOLLHARDT, Juergen, H.;  
MAILLAN, Philippe, Emmanuel;  
BEUMER, Raphael;  
CHEN, Chyi-Cheng;  
GUTZWILLER, Heinz y  
ZEDI, Ernst**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

**ES 2 369 928 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).

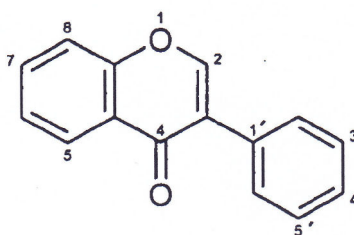
**DESCRIPCION**

Nanopartículas de isoflavonas y su utilización

5 La presente invención se refiere a composiciones de nanopartículas de isoflavonas, que comprenden una isoflavona en forma de nanopartículas y un soporte. Las composiciones de nanopartículas de isoflavonas son particularmente útiles para la preparación de composiciones cosméticas, composiciones farmacéuticas, artículos alimenticios, aditivos alimenticios, piensos animales y aditivos para piensos animales. En las composiciones que comprenden las composiciones de nanopartículas de isoflavonas, la recristalización de la isoflavona en partículas más grandes está retardada. La isoflavona es de preferencia la genisteína.

Las isoflavonas son un grupo de colorantes vegetales que pertenecen a los flavonoides y se derivan de las isoflavonas. Las siguientes isoflavonas son particularmente importantes:

15

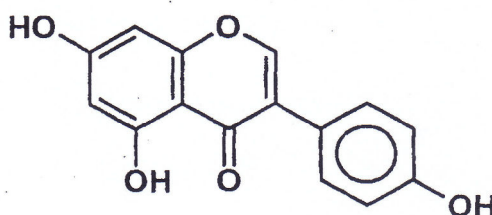


		5	7	3'	4'
1	Isoflavona	H	H	H	H
2	Daidzeina	H	OH	H	OH
3	Genisteina	OH	OH	H	OH
4	Prunetina	OH	OCH <sub>3</sub>	H	OH
5	Biochanina A	OH	OH	H	OCH <sub>3</sub>
6	Orobol	OH	OH	OH	OH
7	Santal	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	OH
8	Pratenseína	OH	OH	OH	OCH <sub>3</sub>

20 Una de las isoflavonas más importantes es la genisteína.

La genisteína es un ingrediente activo muy conocido farmacéutica y cosméticamente, el cual tiene una actividad antibacteriana. La genisteína es un antagonista de la calmodulina y es de particular importancia la actividad inhibitoria enzimática de la genisteína, por ejemplo, frente a las tirosina quinasa, las dopa-carboxilasas, etc.. La genisteína puede también emplearse en insecticidas. El nombre químico de la genisteína es la 4',5,7-trihidroxiisoflavona, y el compuesto puede obtenerse por purificación a partir de productos naturales, como por ejemplo los productos de soja (por ejemplo, Biochem. Biophys. Res. Commun. 179: 661-667, 1991), pero puede también sintetizarse químicamente por métodos ya conocidos en la técnica. La genisteína está comercialmente disponible a partir de muchos suministradores y en una alta pureza. La estructura química de la genisteína es como sigue:

30



Un número significativo de publicaciones se refiere a la genisteína y al empleo de la misma, y entre las mismas pueden por ejemplo citarse las patentes US-A 5. 824. 702, WO 03/068218 ó US-A 5. 948. 814, para mencionar solamente tres de las más recientes entre las numerosas patentes y solicitudes de patentes en este campo.

5 La genisteína se obtienen normalmente en forma de un polvo cristalino, por ejemplo de acuerdo con un procedimiento descrito en la patente WO 2004/009576. Dicha forma en polvo tiene muy poca fluidez. La pobre fluidez del polvo hace que el polvo cristalino sea difícil de emplear para obtener comprimidos y otras formas de aplicación que requieren que el polvo sea de una fluidez libre. El mismo problema ocurre cuando se trata de preparar formulaciones con otras isoflavonas.

10 Además, es difícil incorporar las isoflavonas, en particular la genisteína, por ejemplo en suplementos alimenticios en una concentración razonablemente alta y en una forma que proporcione una alta biodisponibilidad de la isoflavona (o genisteína).

15 Estos problemas están particularmente descritos en la patente WO 99/38509, la cual sugiere la solución de estos problemas copulando por ejemplo la genisteína con un soporte anfifílico para formar una micela que tiene un diámetro medio inferior a aproximadamente 100 nm.. Los soportes anfifílicos descritos en este documento son esencialmente glicéridos de ácido graso siliconizados con polietileno, como por ejemplo los obtenidos a partir de varios aceites vegetales total o parcialmente hidrogenados.

20 Sin embargo estas micelas son difíciles de obtener y su campo de aplicación es más bien limitado y solamente se describen suplementos alimenticios en la patente WO 99/38509.

25 Con respecto a las formas de aplicación tópicas, a pesar de los numerosos documentos que describen la genisteína y sus aplicaciones, las composiciones tópicas actualmente en el mercado con genisteína o bien contienen solamente muy bajas concentraciones de genisteína como por ejemplo un 0,01 % en peso o menos, o contienen un solubilizante o disolvente para la genisteína, como por ejemplo el etanol. La presencia de disolventes orgánicos como por ejemplo el etanol en composiciones tópicas debería evitarse, sin embargo, dado que algunos disolventes orgánicos como por ejemplo el etanol pueden causar irritaciones de la piel.

30 Si se prepara una composición tópica, la cual se basa únicamente sobre el agua como disolvente y contiene altas concentraciones de genisteína adquirible comercialmente, como por ejemplo más de un 0,1 % en peso, en particular más de un 0,2% en peso ó un 0,5% en peso o más, de genisteína, como por ejemplo, una composición tópica, durante el almacenamiento adquiere un tacto arenoso. Aplicando dicha composición tópica arenosa sobre la piel, puede causar irritaciones y la aceptación del consumo es baja, en particular, si la composición es una composición cosmética. Además, juntamente con el hecho de adquirir una textura arenosa, la actividad de la genisteína en la formulación tópica acuosa puede disminuir durante el almacenamiento.

40 Las nanosuspensiones de compuestos activos farmacéuticos insolubles en agua y los métodos de preparación de dichas nanosuspensiones son ya conocidas en la técnica, y están descritas por ejemplo en las patentes US-A 5. 858. 410 y US-A 5. 145. 684. Estos documentos describen muchos posibles ingredientes activos que pueden ser proporcionados en forma de nanosuspensiones, pero no dicen nada sobre la genisteína. Ambos documentos se refieren principalmente a un método para aumentar la biodisponibilidad de un fármaco, y no se refieren a composiciones tópicas ni a los problemas que tienen lugar en las composiciones tópicas.

45 La patente FR 2 817 478 - A1, describe suspensiones acuosas de nanoesferas de compuestos activos lipofílicos, que pueden ser isoflavonas como por ejemplo la daidceína y la genisteína para aplicaciones cosméticas. Las nanoesferas de las mismas no comprenden ningún material de soporte.

50 La patente US 2004/170. 655 A1 describe composiciones cosméticas y dermatológicas que comprenden una isoflavona como por ejemplo la daidceína y la genisteína pero ningún material de soporte.

La patente 2005/044225 A describe la producción de partículas libres de disolvente, que son adecuadas para la obtención de compuestos orgánicos.

55 Además, existen varios artículos revisados sobre nanopartículas de fármacos o partículas de fármacos del tamaño de micras, por ejemplo "Advanced Drug Delivery Reviews ("Revisones avanzadas de la obtención de fármacos"), 47 (2001) 3-19". Este documento describe que obteniendo un fármaco en forma de nanopartículas podría aumentarse la solubilidad de saturación y la velocidad de disolución del fármaco. El documento se refiere principalmente a la biodisponibilidad de fármacos insolubles en agua que se destinan a la administración oral o parenteral. Las formulaciones tópicas y los problemas que podrían tener lugar en formulaciones tópicas no se describen. La genisteína no se describe.

65 Otro artículo revisado, el "Pharmaceutical Development and Technology ("Desarrollo y tecnología farmacéuticos"), volumen 9, número 1, páginas 91-13, 2004", compara los diferentes procedimientos para la obtención de partículas de fármacos de un tamaño de micras, y sus ventajas y desventajas. De acuerdo con el documento, la obtención de pequeñas partículas secas es todavía un desafío, y se describen algunos problemas que tienen lugar, en particular

si las partículas pequeñas están preparadas mediante trituración de partículas secas más grandes, y no por asociación del fármaco molecular dispersado. A la vez que el documento menciona generalmente que los fármacos micronizados puede emplearse para composiciones intravenosas, tópicas, orales u oftálmicas, el principal foco de atención está en la administración pulmonar por vía seca, y el perfeccionamiento de la biodisponibilidad de los fármacos pobremente solubles en agua. Aparte de la información general anterior, las composiciones tópicas no se mencionan y la genisteína tampoco se menciona.

Considerando la amplia aplicación de las isoflavonas y en particular de la genisteína en composiciones tópicas y orales, en composiciones sólidas y líquidas, en la industria farmacéutica, cosmética y alimenticia, existe una necesidad de proporcionar isoflavonas, y en particular genisteína en una forma que pueda ser fácilmente manejable y formulada en toda clase de aplicaciones, no solamente a una alta concentración en las composiciones orales sino también en las composiciones tópicas.

En consecuencia, es un objeto de la presente invención el proporcionar isoflavonas y en particular genisteína en una forma que satisfaga las necesidades anteriores.

En particular, las isoflavonas, como por ejemplo la genisteína, debe proporcionarse en una forma que haga posible preparar composiciones acuosas tópicas, en particular composiciones cosméticas acuosas tópicas, que estén de preferencia libres de etanol y de preferencia también libres de otros disolventes orgánicos, que contengan la isoflavona (en particular la genisteína) en una alta concentración mayor de un 0,01% en peso, pero de preferencia incluso en concentraciones mucho más altas como por ejemplo un 0,3% en peso o más. Las composiciones deberían ser estables durante el almacenamiento durante por lo menos tres meses, de preferencia durante por lo menos seis meses, con mayor preferencia durante por lo menos un año, y no desarrollar una textura arenosa durante este tiempo.

Las isoflavonas como por ejemplo la genisteína debe proporcionarse en una forma que sea particularmente adecuada para la alimentación y para aditivos alimenticios o bebidas o alimentos saludables como por ejemplo el tofu, el yogur, el jugo de naranja, etc. a los que debe proporcionarse una alta biodisponibilidad, miscibilidad, contenido uniforme, estabilidad física, etc.

La presente invención está basada en el descubrimiento inesperado de que las composiciones de isoflavonas, en particular de genisteína, en donde la isoflavona no está en forma de micelas, son estables, si la isoflavona, juntamente con un soporte y opcionalmente con agua, se microniza mediante ciertos procesos para obtener una composición de nanopartículas en la cual las partículas tienen un tamaño medio de partícula de  $D[4,3]$  de  $3 \mu\text{m}$  ó menos. Estas composiciones reciben en la presente el nombre de composiciones de isoflavona o genisteína en nanopartículas.

Así, la presente invención proporciona composiciones de isoflavonas en nanopartículas y los procedimientos adecuados para la producción de las composiciones de isoflavonas en nanopartículas, como se define mediante las reivindicaciones.

Las composiciones de isoflavona en nanopartículas contienen las nanopartículas de isoflavonas y un soporte, normalmente el agua, e inmediatamente después de su preparación es posible sin embargo, eliminar el agua. De preferencia, las composiciones consisten esencialmente en:

(i) isoflavonas en nanopartículas y un soporte, o

(ii) isoflavonas en nanopartículas y agua y un soporte.

"Consisten esencialmente" significa que no más del 10%, de preferencia no más del 5%, con mayor preferencia no más del 2%, de otros componentes distintos de los componentes especificados, están presentes en las composiciones.

Las isoflavonas no están en forma de micelas, como se describe en la patente WO 99/38509, y dichas micelas no están obtenidas por los procedimientos de la presente invención, y el soporte empleado de acuerdo con la invención, es de preferencia no un soporte anfífilo del tipo descrito en la patente WO 99/38509, por ejemplo un glicérido de ácido graso polietilenglicolizado saturado o monoinsaturado.

Inesperadamente se ha descubierto que, las composiciones de nanopartículas de una isoflavona y un soporte y opcionalmente agua, de acuerdo con la invención, pueden incorporarse en las composiciones tópicas acuosas como por ejemplo las composiciones cosméticas en altas concentraciones de 0,3% en peso o más, y estas composiciones tópicas no desarrollan una textura arenosa durante el almacenamiento. La actividad de la isoflavona en estas composiciones tópicas no disminuye ni siquiera durante el almacenamiento.

Las composiciones de isoflavonas en nanopartículas se preparan de preferencia mediante un procedimiento de homogeneización a alta presión, en donde una mezcla de una isoflavona, que de preferencia es cristalina, el

soporte, y opcionalmente el agua, son sometidos a un homogeneizador a alta presión. Particularmente preferido es además un procedimiento en el cual una mezcla de una isoflavona, la cual es de preferencia cristalina, un soporte, y opcionalmente agua, son sometidos a un molino de bolas agitado. Opcionalmente la suspensión resultante se somete a un proceso de secado.

5 Las composiciones de nanopartículas de genisteína, un soporte seleccionado entre hidratos de carbono, proteínas, y mezclas de los mismos, y opcionalmente agua, las cuales están proporcionadas por la presente invención, no han sido nunca descritos en la técnica anterior. Con el fin de evitar la confusión de estas composiciones con las composiciones farmacéuticas, las composiciones cosméticas, las composiciones alimenticias, y otras  
10 composiciones, las cuales están también comprendidas por la presente invención, las composiciones de nanopartículas de isoflavonas, un soporte, y opcionalmente agua, definidas más arriba, reciben el nombre de composiciones de isoflavonas (o genisteína) en nanopartículas.

15 La presente invención proporciona también composiciones cosméticas, composiciones farmacéuticas, productos alimenticios, bebidas, piensos animales, aditivos alimenticios, insecticidas y otras composiciones conocidas principalmente como composiciones que contienen isoflavonas. Ejemplos de productos alimenticios son el tofu, el yogur, el jugo de naranja, etc.. Están incluidas no solamente las composiciones tópicas sino también las composiciones orales o parenterales que contienen las composiciones de isoflavonas en nanopartículas de la invención. Son preferidas las composiciones farmacéuticas y las composiciones cosméticas, en particular las  
20 composiciones tópicas acuosas, las cuales están de preferencia exentas de etanol, y contienen las composiciones de isoflavonas en nanopartículas.

La invención proporciona además procedimientos para la producción de composiciones de isoflavonas en nanopartículas como se ha definido más arriba. En un procedimiento preferido, una mezcla de isoflavona, la cual es  
25 de preferencia cristalina, el soporte, y opcionalmente agua, se someten a un homogeneizador de alta presión y opcionalmente, la suspensión resultante se somete a un proceso de secado. En un procedimiento todavía más preferido, la isoflavona, el soporte, y opcionalmente, el agua, se pasan por un molino de bolas agitado, y la suspensión resultante se somete opcionalmente a un proceso de secado.

30 La invención se describirá además para la genisteína la cual es la isoflavona más preferida de la presente invención. Sin embargo, la descripción adicional es también válida para las otras isoflavonas cubiertas por la presente invención. Es posible por supuesto el empleo de una mezcla con más de una isoflavona, por ejemplo de genisteína con una o más isoflavonas. El término "isoflavona" se emplea en la presente abarcando todas estas posibilidades.

35 Las composiciones de genisteína en nanopartículas de la presente invención, o producidas mediante los procedimientos de la presente invención, contienen genisteína y un soporte. El soporte no se limita específicamente y se añade generalmente para facilitar la formación de un polvo secado por pulverización que puede ser manejado con más facilidad. Sin el soporte, el polvo secado por pulverización sería muy fino, dando por resultado un bajo  
40 rendimiento y una alta formación de polvareda. En una versión preferida, el soporte ejerce también la función de un estabilizador para minimizar la floculación de las nanopartículas en las suspensiones acuosas, en particular, si el estabilizador es por ejemplo almidón modificado, derivados de la celulosa, goma de acacia, y proteína de leche. Generalmente, el soporte se selecciona entre uno o más hidratos de carbono, una o más proteínas o una mezcla de hidratos de carbono y proteínas. Los hidratos de carbono preferidos son el almidón modificado, el sorbitol, la maltosa, la maltodextrina, la goma de acacia, la pectina, el alginato, la goma guar, el xantano, los derivados de la  
45 celulosa como por ejemplo la carboximetilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los mismos. Los más preferidos son el almidón modificado y las mezclas que contienen almidón modificado, y el almidón modificado es de preferencia un almidón que está modificado hidrofóticamente de forma que puede actuar como un surfactante. Un ejemplo de este tipo de almidón modificado hidrofóticamente es el octenil succinato de almidón sódico, el cual puede adquirirse por ejemplo bajo la denominación de "Capsul" de la firma National Starch and Co., Nueva Jersey,  
50 USA.

Si el soporte comprende una proteína, la proteína se selecciona de preferencia entre la gelatina, la proteína de leche, la proteína de soja, y mezclas de las mismas. Además, pueden emplearse las mezclas de uno o más hidratos de carbono como se ha definido más arriba con una o más proteínas como se ha definido más arriba, si es  
55 apropiado.

Los soportes preferidos que están contenidos en las composiciones de genisteína en nanopartículas de la presente invención, son soportes que tienen también la capacidad de estabilizar una suspensión acuosa de la genisteína. Dichos soportes contiene generalmente una parte hidrofóbica y una parte hidrofílica como por ejemplo el almidón hidrofóticamente modificado, los derivados de la celulosa como por ejemplo la hidroxipropilmetilcelulosa, la, goma de acacia y las proteínas de la leche. Estos soportes/estabilizadores son componentes preferidos de las  
60 composiciones de genisteína en nanopartículas de la presente invención.

Sin embargo, debe comprenderse que no es esencial para la invención que el soporte tenga también una función estabilizadora sobre las suspensiones de la genisteína. Las composiciones de genisteína en nanopartículas de la invención se emplean de preferencia en composiciones tópicas, farmacéuticas o cosméticas que podrían ya  
65

contener estabilizadores en suspensión (o el proceso de formulación sólo es adecuado para suspender las nanopartículas de genisteína), y por lo tanto, la presencia de un estabilizador de la suspensión en las composiciones de genisteína en nanopartículas de la invención, no es absolutamente necesario. Sin embargo, si las composiciones de genisteína en nanopartículas de la invención ya contienen un soporte que tiene también una actividad estabilizadora de la suspensión, podría ser posible reducir la cantidad del estabilizador de la suspensión en la composición tópica cosmética o farmacéutica que se prepara con las composiciones de genisteína en nanopartículas de la invención. Las composiciones de genisteína en nanopartículas de la invención se preparan habitualmente como suspensiones acuosas que contienen genisteína, un soporte y agua. En una versión preferida, las suspensiones acuosas se someten a continuación a un método adecuado de secado como por ejemplo un secado por pulverización o un secado por congelación, para eliminar la mayor parte o toda el agua y obtener un producto granulado o pulverulento. De acuerdo con la presente invención ambas composiciones son preferidas, las suspensiones acuosas que contienen genisteína, agua y un soporte y las composiciones secas que contiene la genisteína y un soporte. De esta manera, en una versión preferida, las composiciones de la invención consisten en genisteína, un soporte y opcionalmente, agua. Debe comprenderse que el término soporte como se emplea en la presente, incluye una mezcla de varios soportes diferentes como se ha definido más arriba.

Si las composiciones de genisteína en nanopartículas de la presente invención son composiciones en polvo, o composiciones granuladas, comprenden de preferencia por lo menos un 1% en peso de genisteína, de preferencia un 20% en peso ó más, con mayor preferencia un 50% en peso ó más de genisteína, siendo preferido un 90% en peso de genisteína ó más. El resto de las composiciones de genisteína en nanopartículas lo constituye el soporte y, en función del proceso de secado, el agua residual que no se ha eliminado de la composición de genisteína en nanopartículas. En resumen, la composición de genisteína en nanopartículas contiene de preferencia un 99% en peso o menos de soporte y, si es el caso, agua residual, y de preferencia, un 80% en peso o menos, con más preferencia un 50% o menos de soporte, y, si es el caso, agua residual, y un 10% en peso o menos de soporte y, si es el caso, se prefiere también, agua residual. De preferencia, las composiciones de genisteína en nanopartículas de la presente invención contienen por lo menos un 1% en peso de soporte y, si es el caso, agua residual, de preferencia las composiciones de genisteína en nanopartículas de la presente invención contienen un 5% en peso o más de soporte y, si es el caso, agua residual. Las composiciones preferidas granuladas o en polvo de genisteína en nanopartículas contiene genisteína en una cantidad del 1 al 99% en peso, del 30 al 95% en peso, del 30 al 95% en peso, del 50 al 95% en peso, del 70 al 95% en peso, del 70 al 90% en peso, del 90 al 99% en peso, del 90 al 95% del peso, siendo el resto, el soporte y, si es el caso, agua residual. Las composiciones de genisteína en nanopartículas en forma de polvo, pueden prepararse a partir de las suspensiones acuosas descritas más adelante mediante un proceso de secado por pulverización convencional, o un procedimiento de secado por congelación.

Si la composición de genisteína en nanopartículas de la presente invención está en forma de una suspensión acuosa que contiene genisteína, un soporte, y agua, la cantidad de agua no está particularmente limitada, pero generalmente estas composiciones acuosas contendrán un 0,5 % ó más, de preferencia un 3% ó más, de preferencia un 5% ó más de genisteína y un soporte, con mayor preferencia un 10% ó más, con más preferencia un 20% ó más, un 30% ó más ó un 40% ó más, ó un 50% ó más de genisteína y soporte, siendo el resto agua, en donde las cantidades relativas de genisteína y soporte son como se ha definido más arriba. La cantidad mínima de agua que está presente en las suspensiones acuosas es la cantidad necesaria para formar una suspensión. Las suspensiones acuosas de la invención puede obtenerse directamente del proceso de producción y en este caso la cantidad de partículas sólidas en la suspensión y de esta manera la cantidad de agua en la suspensión depende también del equipo que se emplea para preparar la suspensión. Si debe proporcionarse un alto contenido en sólidos, es posible eliminar el agua de la suspensión acuosa si es necesario, por ejemplo mediante evaporación, de preferencia a una temperatura constante. Se prefieren las suspensiones acuosas que están obtenidas directamente mediante homogeneización a alta presión o mediante molienda en molinos de bolas agitado (molienda en húmedo) de la genisteína y el soporte, y dicha suspensiones contienen habitualmente un 40% ó más de agua. Las suspensiones acuosas que contienen un 50% ó más de agua siendo el resto, genisteína y un soporte en cantidades relativas como se ha definido más arriba, son también preferidas.

Las composiciones preferidas son también composiciones que contienen genisteína en una cantidad en el margen de un 10 a un 50% en peso y un soporte en una cantidad de un ratio entre la genisteína y soporte en el margen de 10:1 a 1:10, de preferencia 10:1 a 1:1 ó 1:1 a 1:5 como por ejemplo aproximadamente 1:2, siendo agua el resto de la composición, como por ejemplo composiciones que contienen un 25% de genisteína, un 5% de soporte y 70% de agua. Son también preferidas las composiciones que contienen de un 10 a un 30% de genisteína (de preferencia de un 15 a un 25% de genisteína, particularmente aproximadamente un 20% de genisteína), de un 15 a un 40% de soporte (de preferencia de un 20 a un 30% de soporte, en particular aproximadamente, un 25% de soporte), siendo el resto, agua.

Una característica importante de las composiciones de genisteína en nanopartículas de la invención, es el tamaño de la partícula de genisteína, la cual es de unos 3  $\mu\text{m}$  ó menos, de preferencia 1  $\mu\text{m}$  ó menos, como por ejemplo, aproximadamente unos 0,5  $\mu\text{m}$ . Los márgenes preferidos del tamaño de partícula de la genisteína en las composiciones de genisteína en nanopartículas de la invención, son, de 0,05 a 3  $\mu\text{m}$ , con más preferencia de 0,05 a 1  $\mu\text{m}$ , todavía con más preferencia, de 0,05 a 0,5  $\mu\text{m}$ . Además, se prefiere un tamaño de partícula de 0,3 a 1,0  $\mu\text{m}$ .

Son también preferidos los márgenes citados más arriba, con 0,1 en lugar de 0,05 como límite inferior para el tamaño medio de partícula. Todos los tamaños de partículas anteriores son tamaños medios de partículas  $D[4,3]$ , es decir diámetros medios de volumen, o diámetros medios de De Brouckere. De preferencia el tamaño de partícula de las partículas de genisteína de acuerdo con  $D[3,2]$  están dentro de los márgenes de 0,05 a 0,5, de preferencia de 0,1 a 0,2, en donde  $D[3,2]$  es el diámetro medio de la superficie o el diámetro medio de Sauter. Todas las mediciones del tamaño de partícula con referencia a la presente especificación están hechas mediante una técnica de difracción con láser empleando un "Mastersizer 2000" de la firma Malvern Instruments Ltd, Reino Unido, y más información sobre los tamaños de partícula anteriores  $D[4,3]$  y  $D[3,2]$  puede encontrarse por ejemplo en "Basic principles of particle size analysis" ("Principios básicos del análisis del tamaño de partículas"), Dr. Alan Rawle, Malvern Instruments Limited, Engima Business Park, Grovewood Road, Malvern, Worcestershire, WR14 1XZ, Reino Unido y el "Manual of Malvern particle size analyzer" ("Manual del analizador Malvern del tamaño de partículas"). Los solicitantes no desean estar unidos a ninguna teoría, y no se conoce si las partículas de la composición de genisteína en nanopartículas que contiene el soporte de la presente invención contienen una mezcla de genisteína y soporte, lo cual significaría que la genisteína y el soporte están presentes en la misma partícula, o bien si las partículas de genisteína y las partículas de soporte están independientemente presentes en las composiciones de genisteína en nanopartículas. Es también posible que la composición de genisteína en nanopartículas contenga partículas que consisten solamente en genisteína, partículas que comprenden tanto la genisteína como el soporte y partículas que contienen solamente el soporte. Todas estas posibilidades están incluidas en la presente invención, y si las composiciones de genisteína en nanopartículas de la presente invención comprenden partículas que contienen tanto genisteína como soporte, el tamaño de partículas anterior se refiere a la partícula que comprende tanto la genisteína como el soporte.

Si no se menciona otra cosa, en esta solicitud, partes y porcentajes están expresados en peso y se basan sobre el peso de la composición.

Las composiciones de genisteína en nanopartículas de la invención, pueden emplearse para todos los fines para los cuales la genisteína se ha empleado en la técnica anterior, pero en particular, las composiciones de genisteína en nanopartículas de la presente invención son para el empleo en composiciones farmacéuticas, en composiciones cosméticas, en productos alimenticios, en piensos o en aditivos alimenticios siendo los aditivos alimenticios y las composiciones cosméticas los más preferidos.

Las composiciones de la invención que contienen las composiciones de genisteína en nanopartículas de la invención en su sentido más amplio, se refieren a "composiciones generales" en lo que sigue.

De preferencia las composiciones generales de la presente invención son composiciones tópicas, como por ejemplo emulsiones líquidas o sólidas aceite-en-agua, emulsiones agua-en-aceite, emulsiones múltiples, microemulsiones, emulsiones PET, emulsiones difíciles, hidrogeles, geles alcohólicos, lipogeles, soluciones de una o múltiples fases, espumas, ungüentos, emplastos, suspensiones, polvos, cremas, limpiadores, jabones y otras composiciones habituales, que pueden aplicarse también mediante lápices, como máscaras o como sprays.

Las composiciones generales de la invención pueden contener también los coadyuvantes cosméticos habituales y aditivos, tales como por ejemplo conservantes/antioxidantes, sustancias grasas/aceites, agua, disolventes orgánicos, siliconas, espesantes, suavizantes, emulsionantes, filtros solares, agentes antiespumantes cosméticamente activos, humectantes, perfumes, surfactantes, cargas, agentes secuestrantes, polímeros aniónicos, catiónicos, no iónicos o anfóteros o mezclas de los mismos, propelentes, agentes acidificantes o basificantes, tintes, colorantes, pigmentos o nanopigmentos, por ejemplo los que son adecuados para proporcionar un efecto fotoprotector por bloqueo físico de la radiación ultravioleta o cualesquiera otros ingredientes habitualmente formulados en los cosméticos.

La composición general de la presente invención puede también contener uno o más ingredientes activos adicionales farmacéuticamente o cosméticamente activos, en particular el bisabolol, alquildioles como por ejemplo el 1,2-pentanodiol, hexanodiol ó 1,2-octanodiol, vitaminas, pantenol, fitol, filantriol, ceramidas y pseudoceramidas, aminoácidos y péptidos bioactivos, hidrolizados de proteína, ácidos AHA, ácidos grasos poliinsaturados, extractos vegetales, ADN ó ARN y sus productos de fragmentación o hidratos de carbono.

Adicionalmente, la composición general de la presente invención puede contener filtros UV-A y UV-B o agentes de protección de amplio espectro, es decir sustancias que tienen un máximo de absorción entre aproximadamente 290 y 340 nm, entre los cuales son preferidos para combinar con los compuestos de la presente invención los siguientes compuestos orgánicos e inorgánicos:

Acrilatos como por ejemplo el 2-ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilhexilo (octocrileno, PARSOL® 340), 2-ciano-3,3-difenil acrilato de etilo, y similares;

Derivados del alcanfor como por ejemplo el 4-metil benciliden alcanfor (PARSOL® 5000), 3-benciliden alcanfor, metosulfato alcanfor benzalconio, poliacrilaminometilbenciliden alcanfor, sulfo benciliden alcanfor, sulfometilbenciliden alcanfor, ácido tereftalideneden dialcanfor sulfónico, y similares;

Derivados de cinamato como por ejemplo el metoxicinamato de octilo (PARSOL® MCX), metoxicinamato de etoxietilo, metoxicinamato de dietanolamina (PARSOL® Hydro), metoxicinamato de isoamilo y similares, así como también derivados del ácido cinámico unidos a siloxanos;

5 Derivados del ácido p-aminobenzoico, como por ejemplo el ácido p-aminobenzoico, el p- dimetilaminobenzoato de 2-etilhexilo, el p-aminobenzoato de etilo N-oxipropileno, el p-aminobenzoato de glicerilo;

10 Benzofenonas, como por ejemplo, la benzofenona-3, la benzofenona-4, 2,2', 4,4'-tetrahidroxi-benzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, y similares;

Esteres del ácido benzalmalónico como por ejemplo el 4-metoxibenzalmalonato de di-(2-etilhexilo);

15 Esteres del ácido 2-(4-etoxi-anilino)metileno)propanodioico, como por ejemplo, el éster dietílico del ácido 2-(4-etoxi-anilino)metileno)propanodioico, como se describe en la publicación de la patente europea EP 0895 776;

Compuestos de organosiloxano conteniendo grupos benzmalonato, como se describe en las publicaciones de patente europea EP 0358584 B1, EP 0538431 B1 y EP 0709080 A1, en particular el Parsol SLX ;

20 Drometrizol trisiloxano (Mexoryl XL);

25 Pigmentos, como por ejemplo, el TiO<sub>2</sub> microparticulado, y similares. El término "microparticulado" se refiere a un tamaño de partícula de aproximadamente 5 nm hasta aproximadamente 200 nm, en particular de aproximadamente 15 nm hasta aproximadamente 100 nm. Las partículas de TiO<sub>2</sub> pueden estar también revestidas de óxidos metálicos como por ejemplo óxidos de aluminio u óxidos de zirconio o mediante revestimientos orgánicos como por ejemplo, polioles, meticona, estearato de aluminio, alquil silano. Dichos revestimientos son ya bien conocidos en la técnica.

30 Derivados del imidazol como por ejemplo el ácido 2-fenil benzimidazol sulfónico y sus sales (PARSOL® HS). Las sales del ácido 2-fenil benzimidazol sulfónico son por ejemplo sales alcalinas como por ejemplo las sales de sodio o potasio, sales de amonio, sales de morfolinilo, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, como por ejemplo las sales de monoetanolamina, las sales de dietanolamina y similares.

35 Derivados de salicilato como por ejemplo el salicilato de isopropilbencilo, el salicilato de bencilo, el salicilato de butilo, el salicilato de octilo (NEO HELIOPAN OS), el salicilato de isoctilo o el salicilato de homomentilo (homosalato, HELIOPAN) y similares.

Derivados de la triazina como por ejemplo la octil triazona (UVINUL T-150), la dioctil butamido triazona (UVASORB HEB), la bis etoxifenol metoxifenil triazona (Tinosorb S) y similares.

40 Ejemplos de agentes de amplio espectro o agentes de protección UV A, es decir sustancias que tienen el máximo de absorción entre aproximadamente 320 y 400 nm, los cuales se prefieren para la combinación con los compuestos de la presente invención son los siguientes compuestos orgánicos e inorgánicos:

45 - Derivados del dibenzoilmetano como por ejemplo el 4-terc.butil-4'-metoxidibenzoil-metano (PARSOL® 1789), dimetoxidibenzoilmetano, isopropildibenzoilmetano y similares;

Derivados del benzotriazol, como por ejemplo el 2,2'-metileno-bis-(6-(2H-benzotriazol-2-il)-4- (1, 1, 3, 3-tetrametilbutil)- fenol (TINOSORB M) y similares;

50 - Acidos fenileno-1,4-bis-benzimidazol sulfónicos o sus sales como por ejemplo el ácido 2,2-(1,4-fenileno) bis-(1H-benzimidazol-4,6-disulfónico) (Neoheliopan AP);

Hidroxibenzofenonas aminosustituidas como por ejemplo el éster hexílico del ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzoil)-benzoico, como se describe en la publicación de la patente europea EP 1046391;

55 Como derivados del dibenzoilmetano que tienen una limitada fotoestabilidad, puede ser deseable fotoestabilizar estos agentes de protección de UV-A. Así, el término "agente convencional de protección de UV-A" se refiere también a los derivados del dibenzoilmetano, como por ejemplo el PARSOL® 1789, estabilizado mediante por ejemplo:

60 - Derivados del 3,3-difenilacrilato, como se describe en las publicaciones de la patente europea EP-A 0 514 491 y EP-A 0 780 119;

65 - Derivados del bencilideno alcanfor como se describe en la patente US nº 5. 605. 680;



- Organosiloxanos conteniendo grupos benzmalonato como se describe en las publicaciones de las patentes europeas EP-A 0358584, EP-A 0538431 y EP-A 0709080, en particular el Parsol SLX.

Una buena visión general de los filtros de UV-A y UV-B que pueden añadirse a las composiciones de la presente invención puede encontrarse también en la patente DE-A 103 27 432. Todos los compuestos-filtro UV descritos en este documento son también útiles como componentes para las composiciones de la presente invención y se incluyen a la presente como referencia.

Las composiciones en general de la presente invención contienen de preferencia uno o más antioxidantes/conservantes. En base a la invención, pueden ser empleados todos los antioxidantes conocidos habitualmente formulados en los cosméticos. Especialmente preferidos son los antioxidantes escogidos entre el grupo formado por los aminoácidos (por ejemplo, la glicina, la histidina, la tirosina, el triptófano) y sus derivados, imidazol (por ejemplo el ácido urocánico) y sus derivados, péptidos como por ejemplo la D,L-carnosina, la D-carnosina, la L-carnosina y derivados (por ejemplo la anserina), carotenoides, carotenos (por ejemplo el  $\alpha$ -caroteno, el  $\beta$ -caroteno, el licopeno) y sus derivados, el ácido clorogénico y sus derivados, el ácido lipoico y sus derivados (por ejemplo el ácido dihidrolipoico), la aurotioglucosa, el propil tiouracilo y otros tioles (por ejemplo la tíoredoxina, el glutation, la cisteína, la cistina, la cistamina y sus ésteres de glicosilo, N-acetilo, metilo, etilo, propilo, amilo, butilo, laurilo, palmitoilo; oleilo,  $\gamma$ -linoleilo, colesterilo y glicerilo) y las sales de los mismos, el tiodipropionato de dilaurilo, el tiodipropionato de diestearilo, el ácido tiodipropiónico y sus derivados (el éster, el éter, los péptidos, los lípidos, los nucleótidos, los nucleósidos y las sales) así como también los compuestos de sulfoximina (como por ejemplo la butioninsulfoximina, la homocisteinsulfoximina, la butioninsulfona, la penta-, hexa-, heptationinsulfoximina) compatibles en dosis muy bajas (por ejemplo, de pmoles a  $\mu$ moles/kilo), adicionalmente, quelantes de metales (como por ejemplo los  $\alpha$ -hidroxiácidos grasos, ácido palmítico, ácido fitínico, la lactoferrina), los  $\beta$ -hidroxiácidos (como por ejemplo el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido málico) el ácido húmico, el ácido gálico, extractos gálicos, la bilirrubina, la biliverdina, EDTA, EGTA y sus derivados, ácidos grasos insaturados y sus derivados, (como por ejemplo el ácido  $\gamma$ -linoleico, el ácido linólico, el ácido oleico), el ácido fólico y sus derivados, la ubiquinona y el ubiquinol y sus derivados, la vitamina C y sus derivados (como por ejemplo el palmitato de ascorbilo, y el tetra-isopalmitato de ascorbilo, el ascorbilfosfato de Mg, el ascorbilfosfato de Na, el ascorbilacetato), el tocoferol y sus derivados (como por ejemplo el acetato de vitamina E), mezclas de vitamina E. nativa, vitamina A y sus derivados (palmitato y acetato de vitamina A), así como también el benzoato de coniferilo, el ácido rutínico y derivados, la  $\alpha$ -glicosilrutina, el ácido ferulico, el furfuralidenglucitol, la carnosina, el butilhidroxitolueno, el butilhidroxianisol, la trihidroxibutirofenona, la urea y sus derivados, la manosa y sus derivados, el zinc y sus derivados (por ejemplo el ZnO, el ZnSO<sub>4</sub>), el selenio y sus derivados (por ejemplo la seleniometonina), los estilbenos y sus derivados (como por ejemplo el óxido de estilbeno, el trans-óxido de estilbeno) y sus derivados adecuados (sales, ésteres, éteres, azúcares, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos) de los llamados ingredientes activos. Pueden estar presentes uno o más conservantes/antioxidantes en una cantidad aproximadamente del 0,01% en peso hasta aproximadamente el 10% en peso del peso total de la composición de la presente invención. De preferencia, están presentes uno o más conservantes/antioxidantes en una cantidad aproximadamente del 0,1% en peso hasta aproximadamente el 1% en peso.

Típicamente, las formulaciones tópicas contienen también ingredientes tensioactivos como emulsionantes, solubilizantes, y similares. Un emulsionante permite combinar homogéneamente dos o más componentes no miscibles. Además el emulsionante actúa para estabilizar la composición. Los emulsionantes que pueden ser empleados en la presente invención con el fin de formar emulsiones/microemulsiones O/W, W/O, O/W/O ó W/O/W, incluyen el oleato de sorbitano, el sesquioleato de sorbitano, el isoestearato de sorbitano, el trioleato de sorbitano, el diisoestearato de poliglicerilo-3, los ésteres de poliglicerina del ácido oleico/isoesteárico, el hexarricinolato de poliglicerilo-6, el oleato de poliglicerilo-4, el oleato de poliglicerilo-4/cocoato de PEG-8 propilenglicol, la oleamida de DEA, el miristato de TEA, el estearato de TEA, el estearato de magnesio, el estearato de sodio, el laurato de potasio, el ricinoleato de potasio, el cocoato de sodio, el talowato de sodio, el castorato de potasio, el oleato de sodio, y mezclas de los mismos. Otros emulsionantes adecuados son los ésteres de fosfato y las sales de los mismos como por ejemplo el cetilfosfato (Amphisol®A), el cetilfosfato de dietanolamina (Amphisol®), el cetilfosfato de potasio (Amphisol®K), el oleato fosfato de sodio y glicerilo, el fosfato de glicéridos vegetales hidrogenados y mezclas de los mismos. Además, pueden emplearse como emulsionantes uno o más polímeros sintéticos. Por ejemplo el copolímero de PVP eicoseno, el polímero cruzado de acrilatos/alquilacrilato de 10 a 30 átomos de carbono, el copolímero de acrilatos/metacrilato de estearth-20, el copolímero de PEG-22/dodecil glicol, el copolímero PEG-45/dodecil glicol, y mezclas de los mismos. Los emulsionantes preferidos son el fosfato de cetilo (Amphisol® A), el cetilfosfato de dietanolamina (Amphisol®), el cetilfosfato de potasio (Amphisol® K), el copolímero de PVP eicoseno, el polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo de 10 a 30 átomos de carbono, el isoestearato de PEG-20 sorbitano, el isoestearato de sorbitano, y mezclas de los mismos. Están presentes uno o más emulsionantes en una cantidad total aproximadamente de 0,01% en peso hasta aproximadamente el 20% en peso del peso total de la composición de la presente invención. De preferencia, se emplea desde el 0,1% en peso hasta aproximadamente el 10% en peso de emulsionantes.

La fase lípida de las composiciones tópicas puede escogerse ventajosamente entre:

- aceites minerales y ceras minerales;

- aceites como por ejemplo triglicéridos del ácido caprílico o del ácido caprílico, de preferencia aceite de ricino;

5 - aceites o ceras y otros aceites naturales o sintéticos, en una versión preferida, ésteres de ácidos grasos con alcoholes como por ejemplo el isopropanol, el propilenglicol, la glicerina, o ésteres de alcoholes grasos con ácidos carboxílicos o ácidos grasos;

- alquilbenzoatos; y/o

10 - aceites de silicona como por ejemplo el dimetilpolisiloxano, el dietilpolisiloxano, el difenilpolisiloxano, las ciclometiconas, y mezclas de los mismos.

15 Substancias grasas ejemplares que pueden incorporarse a la fase grasa de la emulsión, microemulsión, oleo gel, hidrodispersión o lipodispersión de la presente invención, se escogen ventajosamente entre los ésteres alquílicos de ácidos carboxílicos saturados y/o sin saturar, lineales o ramificados, con 3 a 30 átomos de carbono y alcoholes saturados y/o sin saturar, lineales y/o ramificados con 3 a 30 átomos de carbono así como también ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos y de alcoholes saturados y/o sin saturar, lineales o ramificados de 3 a 30 átomos de carbono. Dichos ésteres pueden ventajosamente ser seleccionados entre el palmitato de octilo, el cocoato de octilo, 20 el estearato de isooctilo, el miristato de octil dodecilo, el nonanoato de isocetearilo, el miristato de isopropilo, el palmitato de isopropilo, el estearato de isopropilo, el oleato de isopropilo, el estearato de n-butilo, el laurato de n-hexilo, el oleato de n-decilo, el estearato de isooctilo, el estearato de isononilo, el isononanoato de isononilo, el palmitato de 2-etilhexilo, el laurato de 2-etilhexilo, el estearato de 2-hexildecilo, el palmitato de 2-octildodecilo, el heptanoato de estearilo, el oleato de oleilo, el erucato de oleilo, el oleato de erucilo, el erucato de erucilo, el estearato 25 de tridecilo, el trimelitato de tridecilo, así como también mezclas sintéticas, semisintéticas o naturales de dichos ésteres, por ejemplo, el aceite de jojoba.

Otros componentes grasos adecuados para emplear en las composiciones tópicas de la presente invención, incluyen aceites polares como por ejemplo las lecitinas y los triglicéridos de ácido graso, a saber ésteres de 30 triglicerina de ácido carboxílico saturado y/o sin saturar, lineal o ramificado, con 8 a 24 átomos de carbono, de preferencia de 12 a 18 átomos de carbono, mientras los triglicéridos de ácido graso se escogen de preferencia entre aceites sintéticos, semisintéticos o naturales (por ejemplo, cocoglicéridos, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de semilla de colza, aceite de almendras dulces, aceite de palma, aceite de coco, aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, aceite de trigo, aceite de semilla de uva, aceite de nuez de 35 macadamia, y otros); aceites apolares como por ejemplo hidrocarburos lineales y/o ramificados, y ceras, por ejemplo aceites minerales, vaselina (petrolatum); parafinas, escualano y escualeno, poliolefinas, poliisobutenos hidrogenados e isohexadecanos, poliolefinas preferidas son los polidecenos; dialquil éteres como por ejemplo el dicaprililéter; aceites de silicona lineares o cíclicos como por ejemplo de preferencia la ciclometicona (octametilciclotetrasiloxano; cetildimeticona, hexametilciclotrisiloxano, polidimetilsiloxano, poli(metilfenilsiloxano), y mezclas de los mismos.

40 Otros componentes grasos que pueden incorporarse ventajosamente en las composiciones tópicas de la presente invención son el isoeicosano; neopentilglicoldiheptanoato; propilenglicol-dicaprilato/dicaprato; caprílico/cáprico/diglicerilsuccinato; butilenglicol caprilato/caprato; lactato de alquilo de 12 a 13 de átomos de carbono; ditartrato de alquilo del 12 a 13 de átomos de carbono; triisosteearina; hexacaprilato de dipentaeritrito/hexacaprato; 45 monoisosteearato de propilenglicol; tricaprilina; dimetilisorbido. Especialmente beneficioso es el empleo de mezclas de benzoato de alquilo de 12 a 15 átomos de carbono e isoesteearato de 2-etilhexilo, mezclas de benzoato de alquilo de 12 a 15 átomos de carbono e isononanoato de isotridecilo, así como también mezclas de benzoato de alquilo de 12 a 15 átomos de carbono, isoesteearato de 2-etilhexilo e isononanoato de isotridecilo.

50 La fase grasa de las composiciones de la presente invención puede también contener ceras naturales vegetales o animales como por ejemplo la cera de abejas, la cera china, la cera de bumblebee y otras ceras de insectos así como también la manteca de karité y la manteca de coco.

Puede incorporarse un agente humectante a la composición tópica de la presente invención para mantener la 55 hidratación o rehidratar la piel. Los humectantes que previenen que el agua se evapore de la piel proporcionando un recubrimiento protector reciben el nombre de emolientes. Adicionalmente, un emoliente proporciona un efecto suavizante o un efecto calmante sobre la superficie de la piel y generalmente se considera seguro para el uso tópico. Los emolientes preferidos incluyen los aceites minerales, la lanolina, la vaselina, los trigliceráldeidos cáprico/caprílico, el colesterol, las siliconas como por ejemplo la dimeticona, las ciclometiconas, el aceite de 60 almendras, el aceite de jojoba, el aceite de aguacate, el aceite de ricino, el aceite de sésamo, el aceite de girasol, el aceite de coco y el aceite de pepita de uva, la manteca de coco, en la aceite de oliva, los extractos de aloe, los ácidos grasos como por ejemplo el ácido oleico y el ácido esteárico, los alcoholes grasos como por ejemplo el alcohol cetílico y el alcohol hexadecílico (ENJAY), el adipato de diisopropilo, los ésteres de hidroxibenzoato, los ésteres del ácido benzoico de alcoholes de 9 a 15 átomos de carbono, el isononanoato de isononilo, éteres como 65 por ejemplo los polioxipropilén butil éteres y los polioxipropilén cetil éteres, y los benzoatos de alquilo de 12 a 15 átomos de carbono y mezclas de los mismos. Los emolientes más preferidos son los ésteres de hidroxibenzoato, el

aloe vera, los benzoatos de alquilo de 12 a 15 átomos de carbono, y mezclas de los mismos. Un emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 20% del peso del peso total de la composición. La cantidad preferida de emoliente es aproximadamente del 2% en peso hasta aproximadamente el 15% en peso, y con la mayor preferencia aproximadamente del 4% en peso hasta aproximadamente el 10% en peso.

Los humidificantes que unen el agua, y que por lo tanto la retienen sobre la superficie de la piel, reciben el nombre de humectantes. Humectantes adecuados pueden incorporarse en una composición tópica de la presente invención como por ejemplo la glicerina, el polipropilenglicol, el 1,2-pentanodiol, el polietilenglicol, el ácido láctico, el ácido pirrolidón carboxílico, la urea, los fosfolípidos, el colágeno, la elastina, las ceramidas, la lecitina, el sorbitol, el PEG-4 y mezclas de los mismos. Los humidificantes adecuados adicionales son humidificantes poliméricos de la familia de los polisacáridos solubles en agua y/o hinchables/y/o gelantes con el agua, como por ejemplo el ácido hialurónico, el quitosano y/o un polisacárido rico en fucosa, el cual es por ejemplo adquirible como Fucogel® 1000 (nº CAS 178463-23-5) en SOLABIA S. Uno o más humectantes están opcionalmente presentes desde aproximadamente un 0,5% en peso hasta aproximadamente un 18% en peso en una composición de la presente invención, de preferencia aproximadamente un 1% en peso hasta aproximadamente un 5% en peso.

La fase acuosa de las composiciones tópicas preferidas de la presente invención pueden contener los aditivos cosméticos o farmacéuticos habituales, como por ejemplo, los alcoholes, especialmente los alcoholes inferiores, de preferencia el etanol y/o el isopropanol, los dioles inferiores o polioles y sus éteres, de preferencia el propilenglicol, la glicerina, el etilenglicol, el etilenglicol monoetil o monobutiléter, el propilenglicol monometil o monoetil o monobutiléter, el dietilenglicol monometil o monoetiléter y productos análogos, polímeros, estabilizadores de la espuma; electrolitos y especialmente, uno o más espesantes. Los espesantes que pueden emplearse en formulaciones de la presente invención para ayudar a obtener la consistencia de un producto adecuado incluyen los carbómeros, el dióxido de silicio, los silicatos de magnesio y/o aluminio, la cera de abejas, el ácido esteárico, el alcohol estearílico, los polisacáridos y sus derivados, como por ejemplo, la goma xantano, la hidroxipropilcelulosa, las poliácridamidas, los polímeros cruzados de acrilato, de preferencia un carbómero, como por ejemplo, el Carbopol® del tipo 980, 981, 1382, 2984, 5984, solos o mezclas de los mismos. Agentes adecuados de neutralización que pueden ser incluidos en la composición de la presente invención para neutralizar componentes, como por ejemplo, un emulsionante o un formador/estabilizador de espuma incluyen pero no están limitados a hidróxidos alcalinos como por ejemplo el hidróxido de sodio y el hidróxido de potasio; bases orgánicas como por ejemplo la dietanolamina (DEA), trietanolamina (TEA), aminometil propanol, y mezclas de los mismos; aminoácidos como por ejemplo la arginina y la lisina y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. El agente neutralizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente un 0,01% en peso hasta aproximadamente un 8% en peso en la composición de la presente invención, de preferencia un 1% en peso hasta aproximadamente un 5% en peso.

La adición de electrolitos en la composición de la presente invención puede ser necesaria para cambiar el comportamiento de un emulsionante hidrofóbico. Así, las emulsiones/ microemulsiones de esta invención pueden contener de preferencia electrolitos de una o varias sales, incluyendo aniones como por ejemplo el cloruro, los sulfatos, el carbonato, el borato y el aluminato, sin estar limitado por los mismos. Otros electrolitos adecuados pueden ser a base de aniones orgánicos, como por ejemplo, pero sin estar limitados por ellos, el lactato, el acetato, el benzoato, el propionato, el tartrato y el citrato. Como cationes, se seleccionan de preferencia, el amonio, el alquilamonio, los metales alcalinos o alcalinotérreos, el magnesio, los iones de hierro o de zinc. Las sales especialmente preferidas son el cloruro de potasio y de sodio, el sulfato de magnesio, el sulfato de cinc y mezclas de los mismos. Los electrolitos pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente un 0,01% en peso hasta aproximadamente un 8% en peso en la composición de la presente invención.

Las composiciones tópicas de la invención pueden estar proporcionadas de preferencia, en forma de una loción, una loción espesa, un gel, una crema, una leche, un ungüento, un polvo, o un lápiz tubular sólido y pueden estar opcionalmente envasadas como un aerosol y pueden presentarse en forma de una "mousse", una espuma o un spray. Las composiciones de acuerdo con la invención, pueden estar también en forma de una suspensión o de una dispersión en disolventes o en sustancias grasas, o alternativamente, en forma de una emulsión o de una microemulsión (en particular del tipo O/W ó W/O, ó del tipo O/W/O ó W/O/W), como por ejemplo una crema o una leche, una dispersión vesicular, en forma de un ungüento, un gel, un lápiz tubular sólido, o una "mousse" de aerosol. Las emulsiones pueden contener también surfactantes aniónicos, no iónicos, catiónicos, o anfóteros.

Particularmente preferidas son las composiciones cosméticas y farmacéuticas, y todavía más preferidas son las composiciones cosméticas.

El término "preparación cosmética" o "composición cosmética" como se emplea en la presente solicitud, se refiere a composiciones cosméticas como se han definido bajo el título de "Cosméticos" en Römpp Lexikon Chemie, 10ª edición, 1997, editorial Georg Thieme, Stuttgart, Nueva York.

Las composiciones cosméticas o farmacéuticas de la presente invención contienen las composiciones de genisteína en nanopartículas de la presente invención juntamente con excipientes o diluyentes cosméticamente o

farmacéuticamente aceptables. Si no se menciona otra cosa, los excipientes, los aditivos, los diluyentes, etc. mencionados a partir de ahora son adecuados tanto para composiciones farmacéuticas como para composiciones cosméticas.

- 5 Las composiciones tópicas cosméticas y farmacéuticas de la presente invención, comprenden de preferencia más de un 0,01%, de preferencia un 0,1%, ó más, con mayor preferencia un 0,2% ó más de las nanopartículas de genisteína y un soporte. Sin embargo, el efecto que se logra incorporando las composiciones de genisteína en nanopartículas a las composiciones tópicas cosméticas y farmacéuticas es más acusado en las composiciones farmacéuticas y cosméticas que contienen un 0,3% ó más de genisteína, debido a que a estas altas  
10 concentraciones, las composiciones tópicas farmacéuticas y cosméticas de la presente invención tienen un particularmente bajo aumento en el tamaño de partícula de las nanopartículas de genisteína durante el almacenamiento (y algunas veces se produce incluso un descenso). El efecto de estas altas concentraciones es mucho más pronunciado que a bajas concentraciones de menos de un 0,3%, lo cual es particularmente sorprendente y ventajoso, debido a que ello permite disponer de composiciones cosméticas y farmacéuticas con  
15 unas muy altas concentraciones de genisteína, lo cual no podía obtenerse empleando la técnica anterior de las composiciones de genisteína. Por lo tanto, las composiciones cosméticas y farmacéuticas de la invención contendrán las nanopartículas conteniendo genisteína y un soporte en una concentración de preferencia en un 0,3% ó más, con más preferencia en un 0,5% ó más. Los siguientes márgenes de nanopartículas de la genisteína y del soporte son también preferidos, de un 0,3% a un 3%, de un 0,3% a un 2%, de un 0,3% a un 1%, y los márgenes  
20 anteriores en donde el límite inferior es de un 0,4% ó un 0,5% en lugar de un 0,3%.

Con respecto a la clase de composición tópica cosmética y farmacéutica y la preparación de las preparaciones tópicas cosméticas y farmacéuticas así como también para otros aditivos adecuados, nos referimos a la literatura pertinente, por ejemplo, a Novak G.A., Die kosmetischen Präparate – Band 2, ("Preparados cosméticos – Tomo  
25 2"), Die kosmetischen Präparate - Rezeptur, Rohstoffe, wissenschaftliche Grundlagen ("Preparados cosméticos - recetas, materias primas, fundamentos científicos") (Verlag für Chem. Industrie ("Editorial para la Industria Química"), H. Ziolkowski KG, Augsburg).

Es además posible, incluir las composiciones de genisteína en nanopartículas de la presente invención en una  
30 composición cosmética y farmacéutica oral, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, cápsulas, que pueden contener gránulos o pequeñas esferas, como un líquido, una formulación oral o como un aditivo para productos alimenticios como ya es generalmente conocido por una persona experta. Útiles procedimientos y útiles aditivos para la preparación de composiciones orales están por ejemplo descritos en la literatura estándar Remington: The Science and Practice of Pharmacy ("Ciencia y práctica de la farmacia"), Lippincot, Williams & Wilking (Editores),  
35 2000, el cual se incluye en la presente como referencia. Se prefiere incorporar las composiciones de la presente invención en productos alimenticios y en particular en piensos animales, más particularmente en piensos para animales domésticos. Como preparar dichos productos alimenticios es ya conocido en la técnica.

Como aditivos habituales para composiciones orales, pueden emplearse en particular para comprimidos, los excipientes habituales como por ejemplo la celulosa microcristalina, el citrato de sodio, el carbonato de calcio, el  
40 fosfato disódico o dipotásico, el fosfato de sodio o de potasio, la glicina, agentes de desintegración como por ejemplo el almidón o el ácido algínico, aglutinantes como por ejemplo la polivinilpirrolidona, la sacarosa, la gelatina y la goma arábica, lubricantes como por ejemplo el estearato de magnesio, el laurilsulfato de sodio o el talco. Si las composiciones están envasadas en cápsulas de gelatina, los aditivos habituales para la preparación de los gránulos son la lactosa o el lactato, así como también los polietilenglicoles con un alto peso molecular. Además son ya  
45 conocidos por una persona experta, los aditivos y los excipientes así como también los aditivos y los excipientes para otras formulaciones orales y para los aditivos alimenticios, a los cuales nos referimos en la pertinente literatura, como por ejemplo "Grundzüge der Lebensmitteltechnik" ("Fundamentos de la tecnología de los alimentos"), Horst Dieter Tscheuschner (Editor), 2ª edición, Hamburg, Beers 1996.

50 La composición puede contener también uno o más ingredientes adicionales farmacéuticamente o cosméticamente activos, en particular para la prevención o reducción del acné, arrugas, líneas, atrofia, inflamación, así como también anestésicos tópicos, agentes artificiales de bronceado, y aceleradores, agentes antimicrobianos, y agentes antifúngicos y aditivos para protectores solares.

55 Ejemplos, son péptidos (por ejemplo, el Matrixil™ [derivado de un pentapéptido]), glicerina, urea, guanidina (por ejemplo la amino guanidina); vitaminas y derivados de las mismas, como por ejemplo, el ácido ascórbico, la vitamina A (por ejemplo, los derivados retinoides, como por ejemplo, el palmitato de retinilo o el propionato de retinilo), la vitamina E (por ejemplo el acetato de tocoferol), la vitamina B<sub>3</sub> (por ejemplo, la niacinamida) y la vitamina B<sub>5</sub> (por ejemplo, el pantenol) y similares y mezclas de los mismos, péptidos sintéticos basados en ceras (por ejemplo el palmitato de octilo y la tribehenina y el isoestearato de sorbitano y el oligopéptido de palmitoilo), medicamentos anti-  
60 acné (resorcinol, ácido salicílico y similares); antioxidantes (por ejemplo fitosteroles, ácido lipónico); flavonoides (por ejemplo isoflavonas, fitoestrógenos); agentes calmantes y curativos de la piel, como por ejemplo, el extracto de aloe vera, la alantoína, y similares; quelantes y secuestrantes, y agentes adecuados para fines estéticos, como por ejemplo, los aceites esenciales, los perfumes, los sensibilizadores de la piel, los opacificantes, los compuestos

aromáticos (por ejemplo el aceite de clavo, el mentol, el alcanfor, el aceite de eucalipto y el eugenol), desescamadores activos, antiacné activos, compuestos de vitamina B<sub>3</sub>, antioxidantes, péptidos, hidroxiácidos, secuestrantes de radicales, quelantes, farnesol, agentes antiinflamatorios, anestésicos tópicos, activos para el bronceado, agentes aclaradores de la piel, agentes anticelulitis, flavonoides, activos antimicrobianos, y activos antifúngicos, en particular el bisabolol, los alquildioles como por ejemplo el 1,2-pentanodiol, el hexanodiol o el 1,2-octanodiol, las vitaminas, el pantenol, el fitol, el fitanotriol, las ceramidas y las pseudoceramidas, los aminoácidos y los péptidos bioactivos, los hidrolizados de proteína, los ácidos AHA, los ácidos grasos poliinsaturados, los extractos vegetales, el ADN ó el ARN y sus productos de fragmentación o hidratos de carbono, la biotina, los ácidos grasos conjugados, la carnitina, la vitamina E, A, C, B3, B6, B12, los oligopéptidos, la carnosina, las bioquinonas, el fitoflueno, el fitoeno, el ácido fólico y sus correspondientes derivados.

El contenido en genisteína de las composiciones orales cosméticas y farmacéuticas de la presente invención es habitualmente aproximadamente de un 0,1% hasta un 90%, de preferencia aproximadamente de un 1% hasta un 80%. Típicamente, en las composiciones farmacéuticas, como por ejemplo un comprimido, la genisteína puede llegar hasta un 50%, pero de preferencia está en el margen de un 1% a un 10%. La aplicación ha de ser la necesaria para que el efecto deseado tenga lugar, y depende del paciente y del efecto deseado. Una dosificación habitual diaria puede estar en un margen desde aproximadamente 1 mg/día hasta 1 g/día, por ejemplo aproximadamente desde 5 mg/día hasta 100 mg/día.

Las composiciones cosméticas y farmacéuticas de la presente invención pueden estar también en forma de composiciones inyectables, en particular si las composiciones son para promover el crecimiento del cabello. La preparación de inyectables para composiciones cosméticas y farmacéuticas es ya conocida por los expertos en la técnica, y puede ser referida a la literatura pertinente, en particular al Remington ya citado más arriba

De acuerdo con la invención, son también preferidos los productos alimenticios que contienen composiciones de genisteína en nanopartículas de la invención, como por ejemplo, el yogurt, el tofu, los zumos de frutas, como por ejemplo, el zumo de naranja, etc. El contenido de las nanopartículas de genisteína no está particularmente limitado, pero habitualmente el contenido de genisteína en estos productos es de un 0,01% ó más, de preferencia un 0,1% ó más, pero generalmente no es mayor de un 10% ó de un 5%. Los productos farmacéuticos y alimenticios orales de la presente invención tienen la particular ventaja de que la genisteína tiene una alta biodisponibilidad combinada con un inesperado aumento de la estabilidad física (las partículas de genisteína no crecen hasta un tamaño inaceptable).

Las composiciones de genisteína en nanopartículas de la presente invención se obtienen de preferencia mediante la fragmentación de los cristales de genisteína y el soporte en un homogeneizador a alta presión. Las composiciones de genisteína en nanopartículas de la presente invención se obtienen con mayor preferencia mediante la molienda de la genisteína (en particular de los cristales de genisteína) y el soporte, en un molino de bolas agitado. La fragmentación y la molienda se efectúan habitualmente con una suspensión acuosa.

Homogeneizadores adecuados son ya conocidos en la técnica anterior y son comercialmente adquiribles y pueden referirse por ejemplo al homogeneizador de alta presión DeBEE 2000 de la firma B.E.E. International Ltd., Migdal Haemek, Israel. El homogeneizador opera de preferencia a una presión desde 500 bars hasta 4000 bars, con más preferencia desde una presión de 500 bars hasta 3000 bars, con la mayor preferencia desde una presión de 500 bars hasta 2000 bars. De preferencia, el homogeneizador va equipado con un sistema de toberas como se ha descrito en la patente EP-A 1 008 380.

De preferencia, la genisteína y el soporte se reciclan a través del homogeneizador de alta presión desde 1 hasta 200 veces, con más preferencia desde 5 hasta 100 veces, como por ejemplo, desde 5 hasta 30 veces. El número requerido de ciclos puede fácilmente deducirse mediante algunos experimentos de rutina.

En una versión particularmente preferida, se somete en primer lugar la genisteína sin el soporte a una homogeneización en un homogeneizador a alta presión, por ejemplo desde 5 hasta 100 veces, como por ejemplo desde 5 hasta 30 veces, a continuación se añade una solución de un soporte y se continúa la homogeneización por ejemplo durante de 1 a 50 ciclos más, como por ejemplo de 1 a 10 ciclos más. Si es necesario, el número de ciclos puede ser aumentado.

Se supone que durante la homogeneización los cristales de genisteína se fragmentan la mayor parte de ellos por cavitación y cizallamiento creados en el proceso de alta presión, y la nanosuspensión acuosa que es procesada puede tener un contenido en sólidos de hasta un 50% ó incluso más. La nanosuspensión acuosa puede emplearse como tal para la preparación de composiciones farmacéuticas o cosméticas de la presente invención o puede someterse en primer lugar a un paso de secado con el fin de obtener un polvo o una composición granular que consiste esencialmente en genisteína, el soporte y eventualmente, agua residual, que no se ha eliminado en el proceso de secado. El secado puede hacerse por procedimientos habituales como por ejemplo el secado por pulverización o el secado por congelación.

Las composiciones de genisteína en nanopartículas de la presente invención se obtienen con la máxima preferencia mediante fragmentación en un molino de bolas agitado mediante un proceso de molienda en húmedo. Los molinos de molienda húmeda adecuados son ya conocidos por la técnica anterior y están comercialmente disponibles y entre

los mismos puede citarse por ejemplo el molino de molienda en húmedo Netzsch LMZ 4 de la firma NETZSCH-Feinmahltechnik GmbH, Sedanstrasse 70, 95100 Selb, Alemania. De preferencia la genisteína y el soporte se reciclan a través de un molino de bolas agitado desde 1 hasta 50 veces, con más preferencia desde 3 hasta 40 veces, con más preferencia desde 5 hasta 30 veces y con la mayor preferencia desde 8 hasta 25 veces.

5 El medio para la molienda puede consistir por ejemplo, esencialmente en  $Al_2O_3$ ,  $Si_3N_4$ ,  $TiO_2$ , WC (carburo de tungsteno) ó en  $ZrO_2$  ó en una combinación de estos compuestos. Se emplean con la mayor preferencia los medios de molienda del tipo  $ZrO_2$ , como por ejemplo el  $ZrO_2$  estabilizado con  $Y_2O_3$ .

10 La nanosuspensión acuosa que se procesa puede tener un contenido en sólidos de hasta un 25% ó incluso más.

En una versión preferida de la invención el agua se elimina al máximo posible mediante selección de las condiciones de secado adecuadas, y el contenido en agua es inferior a por ejemplo un 10%.

15 Todas las mediciones del tamaño de partícula que se mencionan en esa especificación están efectuadas mediante la técnica de difracción por rayos láser, empleando un aparato "Mastersizer 2000" de la firma Malvern Instruments Ltd., Reino Unido.

Los siguientes ejemplos son solamente ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito de la invención.

20 **Ejemplo 1**  
Se preparó una solución (46%) de octenil succinato de almidón sódico, disolviendo el octenil succinato de almidón sódico (490 g) adquirido en la firma National Starch and Chemical Company, Nueva Jersey, US, bajo el nombre de producto Capsul, el cual tenía un contenido en humedad del 8%, en agua desionizada a 80 °C (490 g).

Se mezcló el polvo de genisteína (20 g) con la solución de octenil succinato de almidón sódico (391,4 g) y agua desionizada (390 g) y se pasó a través de un homogeneizador de alta presión equipado con una tobera de 130 micras; DeBEE 2000, B.E.E. International Ltd., Israel, el cual tenía aproximadamente 200 g de agua en la tubería, con una presión de homogeneización de 1500 bars. La contrapresión se ajustó a 120 bars durante la homogeneización. La suspensión de genisteína después de la tobera se enfrió aproximadamente de 20 a 30 °C con un intercambiador de calor. La suspensión, con un contenido en sólidos de aproximadamente un 20%, se cicló a través del homogeneizador 42 veces hasta que se alcanzó el tamaño de partícula deseado. El tamaño de partícula de la genisteína se determinó mediante la técnica de difracción por rayos láser (Mastersizer 2000, de la firma Malvern Instruments Ltd., Reino Unido) y los resultados, se calcularon en base al índice de refracción de 1,469 como se muestra a continuación en la tabla I.

Tabla I: mediciones del tamaño de partícula de la genisteína

	Tamaño de partícula de la genisteína antes de la homogeneización	Tamaño de partícula de la genisteína después de la homogeneización (42 pasos)
D (v, 0,1)	17,1 micras	0,07 micras
D (v, 0,5)	41,9 micras	0,17 micras
D (v, 0,9)	91,0 micras	3,65 micras
<b>Tamaño medio de la partícula D [4,3]:</b>	<b>48,5 micras</b>	<b>0,97 micras</b>
<b>Tamaño medio de la partícula D [3,2]:</b>	<b>23,1 micras</b>	<b>0,15 micras</b>

40 La suspensión de genisteína homogeneizada se secó con un secador por pulverización Niro (GEA Niro A/S, Dinamarca) con una presión en la tobera de 4 bars. La temperatura de entrada fue de aproximadamente 200 °C y la temperatura de salida fue de aproximadamente 80 °C. El polvo secado por pulverización contenía aproximadamente 9,4% de genisteína con un contenido en humedad del 5,87%. El tamaño de partícula de la genisteína se determinó mediante redispersión del polvo secado por pulverización en agua y se midió mediante la técnica de difracción por rayos láser y los resultados están mostrados en la tabla II.

Tabla II. Mediciones del tamaño de partícula de la forma de genisteína secada por pulverización

	Tamaño de la partícula de genisteína después de la homogeneización (42 pasos) y secado por pulverización
D (v, 0,1)	0,07 micras
D (v, 0,5)	0,16 micras
D (v, 0,9)	2,86 micras
<b>Tamaño medio de la partícula D [4,3]:</b>	<b>0,83 micras</b>
<b>Tamaño medio de la partícula D [3,2]:</b>	<b>0,14 micras</b>

50

**Ejemplo 2**

Se mezcló polvo de genisteína (30 g) con agua desionizada (370 g) y se pasó a través de un homogeneizador de alta presión (equipado con una tobera de 130 micras; DeBEE 2000, BEE International, Israel), el cual tenía aproximadamente 200 g de agua en la tubería, a una presión de homogeneización de 1500 bars. La contrapresión se ajustó a 120 bars durante la homogeneización. La suspensión de genisteína después de la tobera fue enfriada a aproximadamente de 20 a 30 °C con un intercambiador de calor. La suspensión, con un contenido en sólidos de aproximadamente el 5%, se cicló a través del homogeneizador 40 veces hasta que se alcanzó el tamaño de partícula deseado. El tamaño de partícula de la genisteína se determinó mediante la técnica de difracción por rayos láser (Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd., Reino Unido), y los resultados, calculados en base al índice de refracción de 1,429, están mostrados a continuación en la tabla III.

Tabla III: mediciones del tamaño de partícula de la genisteína

	Tamaño de partícula de la genisteína antes de la homogeneización	Tamaño de partícula de la genisteína después de la homogeneización (40 pasos)
D (v, 0,1)	17,1 micras	0,07 micras
D (v, 0,5)	41,9 micras	0,16 de micras
D (v, 0,9)	91,0 micras	2,42 micras
<b>Tamaño medio de la partícula D [4,3]:</b>	<b>48,5 micras</b>	<b>0,76 micras</b>
<b>Tamaño medio de la partícula D [3,2]:</b>	<b>23,1 micras</b>	<b>0,14 en un micras</b>

Se preparó una solución (46% ) de octenil succinato de almidón sódico, disolviendo octenil succinato de almidón sódico (490 g) con un contenido en humedad del 8%, a 80 °C con agua desionizada (490 g). Una parte de la solución de octenil succinato de almidón sódico (65 g) se añadió a la suspensión de genisteína homogeneizada en un embudo de alimentación al final del 40avo paso, sin interrumpir el proceso de homogeneización, y la mezcla (aproximadamente un 9% de sólidos) se pasó a través del homogeneizador de alta presión, dos veces. El tamaño de partícula de la genisteína se determinó mediante la técnica de difracción de rayos láser (Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd., Reino Unido), y los resultados están mostrados a continuación en la tabla IV.

Tabla IV: mediciones del tamaño de partícula de la genisteína

	Tamaño de la partícula de genisteína después de la homogeneización (42 pasos)
D (v, 0,1)	0,07 micras
D (v, 0,5)	0,16 micras
D (v, 0,9)	0,93 micras
<b>Tamaño medio de la partícula D [4,3]:</b>	<b>0,41 micras</b>
<b>Tamaño medio de la partícula D [3,2]:</b>	<b>0,14 micras</b>

La suspensión de genisteína homogeneizada se secó con un secador por pulverización Niro (GEA Niro A/S, Dinamarca) con una presión en la tobera de 4 bars. La temperatura de entrada fue de aproximadamente 200 °C y la temperatura de salida fue de aproximadamente 80 °C. El polvo secado por pulverización contenía aproximadamente 48,5% de genisteína con un contenido en humedad del 3,24%. El tamaño de partícula de la genisteína se determinó mediante re-dispersión del polvo secado por pulverización en agua y la medición se efectuó mediante la técnica de difracción por rayos láser. Los resultados están mostrados en la tabla V.

Tabla V: mediciones del tamaño de partícula de la genisteína en la forma secada por pulverización

	Tamaño de la partícula de genisteína después de la homogeneización (42 pasos) y secado por pulverización
D (v, 0,1)	0,07 micras
D (v, 0,5)	0,15 micras
D (v, 0,9)	1,14 micras
<b>Tamaño medio de la partícula D [4,3]:</b>	<b>0,55 micras</b>
<b>Tamaño medio de la partícula D [3,2]:</b>	<b>0,14 micras</b>

**Ejemplo 3**

Se mezcló polvo de genisteína (36 g) con agua desionizada (364 g) y se pasó a través de un homogeneizador de alta presión (equipado con una tobera de 130 micras; DeBEE 2000, BEE International, Israel) el cual tenía aproximadamente 200 g de agua en la tubería, a una presión de homogeneización de 1500 bars. La contrapresión

se ajustó a 120 bars durante la homogeneización. La suspensión de genisteína después de la tobera se enfrió aproximadamente de 20 a 30 °C con un intercambiador de calor. La suspensión, con un contenido en sólidos de aproximadamente el 6%, se cicló a través del homogeneizador 40 veces hasta que se alcanzó el tamaño de partícula deseado. El tamaño de partícula de la genisteína se determinó mediante la técnica de difracción por rayos láser (Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd., Reino Unido), y los resultados, calculados en base al índice de refracción de 1,469, están mostrados a continuación en la tabla VI.

Tabla VI: mediciones del tamaño de partícula de la genisteína

	Tamaño de partícula de la genisteína antes de la homogeneización	Tamaño de partícula de la genisteína después de la homogeneización (40 pasos)
D (v, 0,1)	17,1 micras	0,07 micras
D (v, 0,5)	41,9 micras	0,16 micras
D (v, 0,9)	91,0 micras	2,00 micras
<b>Tamaño medio de la partícula D [4,3]:</b>	<b>48,5 micras</b>	<b>0,76 micras</b>
<b>Tamaño medio de la partícula D [3,2]:</b>	<b>23,1 micras</b>	<b>0,14 micras</b>

Se preparó una solución (46% ) de octenil succinato de almidón sódico, disolviendo octenil succinato de almidón sódico (490 g) con un contenido en humedad del 8%, a 80 °C con agua desionizada (490 g). Una parte de la solución de octenil succinato de almidón sódico (19,5 g) se añadió a la suspensión de genisteína homogeneizada en el embudo de alimentación al final del 40avo paso, sin interrumpir el proceso de homogeneización, y la mezcla (aproximadamente 7,3 % de sólidos) se pasó a través del homogeneizador de alta presión, dos veces. El tamaño de partícula de la genisteína se determinó mediante la técnica de difracción por rayos láser (Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd., Reino Unido), y los resultados están mostrados a continuación en la tabla VII.

Tabla VII: mediciones del tamaño de partícula de la genisteína

	Tamaño de la partícula de genisteína después de la homogeneización (42 pasos)
D (v, 0,1)	0,07 micras
D (v, 0,5)	0,16 micras
D (v, 0,9)	0,91 micras
<b>Tamaño medio de la partícula D [4,3]:</b>	<b>0,40 micras</b>
<b>Tamaño medio de la partícula D [3,2]:</b>	<b>0,14 micras</b>

La suspensión de genisteína homogeneizada se secó con un secador por pulverización Niro (GEA Niro A/S, Dinamarca) con una presión en la tobera de 4 bars. La temperatura de entrada fue de aproximadamente 200 °C y la temperatura de salida fue de aproximadamente 80 °C. El polvo secado por pulverización contenía aproximadamente 78,2% de genisteína con un contenido en humedad del 2,31%. El tamaño de partícula de la genisteína se determinó mediante re-dispersión del polvo secado por pulverización en agua y la medición se efectuó mediante la técnica de difracción por rayos láser. Los resultados están mostrados en la tabla VIII.

Tabla VIII: mediciones del tamaño de partícula de la genisteína en la forma secada por pulverización

	Tamaño de la partícula de genisteína después de la homogeneización (42 pasos) y secado por pulverización
D (v, 0,1)	0,07 micras
D (v, 0,5)	0,16 micras
D (v, 0,9)	0,97 micras
<b>Tamaño medio de la partícula D [4,3]:</b>	<b>0,43 micras</b>
<b>Tamaño medio de la partícula D [2,3]:</b>	<b>0,14 micras</b>

#### **Ejemplo 4 (ejemplo de referencia sin material de soporte)**

Se mezcló polvo de genisteína (120 g) con agua desionizada (280 g) y se pasó a través de un homogeneizador de alta presión (equipado con una tobera de 180 micras; DeBEE 2000, BEE International, Israel) el cual tenía aproximadamente 200 g de agua en la tubería, a una presión de homogeneización de 700 bars. La contrapresión se ajustó a 120 bars durante la homogeneización. La suspensión de genisteína después de la tobera se enfrió a aproximadamente de 20 a 30 °C con un intercambiador de calor. La suspensión, con un contenido en sólidos de aproximadamente el 20%, se cicló a través del homogeneizador 20 veces hasta que se alcanzó el tamaño de partícula deseado. El tamaño de partícula de la genisteína se determinó mediante la técnica de difracción por rayos láser (Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd., Reino Unido), y los resultados, calculados en base al índice de refracción de 1,469, están mostrados a continuación en la tabla IX.



Tabla IX: mediciones del tamaño de partícula de la genisteína

	Tamaño de partícula de la genisteína antes de la homogeneización	Tamaño de partícula de la genisteína después de la homogeneización (20 pasos)
D (v, 0,1)	17,1 micras	0,07 micras
D (v, 0,5)	41,9 micras	0,15 micras
D (v, 0,9)	91,0 micras	2,62 micras
<b>Tamaño medio de la partícula D [4,3]:</b>	<b>48,5 micras</b>	<b>0,83 micras</b>
<b>Tamaño medio de la partícula D [3,2]:</b>	<b>23,1 micras</b>	<b>0,13 micras</b>

**Ejemplo 5**

5 Se mezcló polvo de genisteína (36 g) con agua desionizada (364 g) y se pasó a través de un homogeneizador de alta presión (equipado con una tobera de 130 micras; DeBEE 2000, BEE International, Israel) el cual tenía aproximadamente 200 g de agua en la tubería, a una presión de homogeneización de 1500 bars. La contrapresión se ajustó a 120 bars durante la homogeneización. La suspensión de genisteína después de la tobera se enfrió a 10 aproximadamente de 20 a 30 °C con un intercambiador de calor. La suspensión, con un contenido en sólidos de aproximadamente el 6%, se cicló a través del homogeneizador 40 veces hasta que se alcanzó el tamaño de partícula deseado. El tamaño de partícula de la genisteína se determinó mediante la técnica de difracción por rayos láser (Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd., Reino Unido), y los resultados, calculados en base al índice de refracción de 1,469, están mostrados a continuación en la tabla X.

Tabla X: mediciones del tamaño de partícula de la genisteína

	Tamaño de partícula de la genisteína antes de la homogeneización	Tamaño de partícula de la genisteína después de la homogeneización (20 pasos)
D (v, 0,1)	17,8 micras	0,07 micras
D (v, 0,5)	41,4 micras	0,16 micras
D (v, 0,9)	90,2 micras	0,92 micras
<b>Tamaño medio de la partícula D [4,3]:</b>	<b>48,5 micras</b>	<b>0,42 micras</b>
<b>Tamaño medio de la partícula D [2,3]:</b>	<b>23,1 micras</b>	<b>0,14 micras</b>

20 Se preparó una solución (45%; 52 g) de maltodextrina, disolviendo maltodextrina (25 g) con un contenido en humedad del 8,18 %, en agua desionizada (27 g). Una parte de la solución de maltodextrina (19,5 g) se añadió a la suspensión de genisteína homogeneizada en el embudo de alimentación al final del 40avo paso, sin interrumpir el proceso de homogeneización, y la mezcla (aproximadamente 7,3 % de sólidos) se pasó a través del homogeneizador de alta presión, dos veces. El tamaño de partícula de la genisteína se determinó mediante la técnica de difracción por rayos láser (Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd., Reino Unido), y los resultados 25 están mostrados a continuación en la tabla XI.

Tabla XI: Mediciones del tamaño de partícula de la genisteína en la forma secada por pulverización

	Tamaño de la partícula de genisteína después de la homogeneización (42 pasos) y secado por pulverización
D (v, 0,1)	0,07 micras
D (v, 0,5)	0,16 micras
D (v, 0,9)	0,93 micras
<b>Tamaño medio de la partícula D [4,3]:</b>	<b>0,41 micras</b>
<b>Tamaño medio de la partícula D [3,2]:</b>	<b>0,14 micras</b>

30 La suspensión de genisteína homogeneizada se secó con un secador por pulverización Niro (GEA Niro A/S, Dinamarca) con una presión en la tobera de 4 bars. La temperatura de entrada fue de aproximadamente 200 °C y la temperatura de salida fue de aproximadamente 80 °C. El polvo secado por pulverización contenía aproximadamente 78,2% de genisteína. El tamaño de partícula de la genisteína se determinó mediante re-dispersión del polvo secado por pulverización en agua, y la medición se efectuó mediante la técnica de difracción por rayos láser. Los resultados 35 están mostrados a continuación en la tabla XII.

Tabla XII: Mediciones del tamaño de partícula de la genisteína en la forma secada por pulverización

	Tamaño de la partícula de genisteína después de la homogeneización (42 pasos) y secado por pulverización
D (v, 0,1)	0,07 micras
D (v, 0,5)	0,15 micras

D (v, 0,9)	0,93 micras
<b>Tamaño medio de la partícula D [4,3]:</b>	<b>0,41 micras</b>
<b>Tamaño medio de la partícula D [3,2]:</b>	<b>0,13 micras</b>

**Ejemplo 6**

5 Se preparó una solución (30% ) de octenil succinato de almidón sódico, disolviendo Capsul (2,8 kg; National Starch and Chemical Company, Nueva Jersey, US), el cual tenía un contenido en humedad del 8%, a 70 °C con agua desionizada (5,7 kg).

10 Se mezcló polvo de genisteína (3,0 kg) con la solución de octenil succinato de almidón sódico (8,5 kg) y agua desionizada (9,0 kg) y se pasó a través de un molino de bolas agitado (Netzsch Tipo LMZ 4; Netzsch GmbH & Co. Holding KG, Selb, Alemania), girando a 1150 rpm empleando un medio de molienda del tipo ZrO<sub>2</sub> de 0,4 mm estabilizado con Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La suspensión de genisteína después del molino de bolas agitado, se enfrió 40-45 °C con un intercambiador de calor. La suspensión con un contenido en sólidos de aproximadamente el 27%, se cicló a través del molino de bolas agitado durante 2 horas (11 ciclos en el molino) hasta que se alcanzó el tamaño de partícula deseado.

15 El tamaño de partícula de la genisteína se determinó mediante la técnica de difracción por rayos láser (Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd., Reino Unido), y los resultados, calculados en base al índice de refracción de 1,469, están mostrados a continuación en la tabla XIII.

20 Tabla XIII: Mediciones del tamaño de partícula de la genisteína

	Tamaño de partícula de la genisteína antes de la homogeneización	Tamaño de partícula de la genisteína después de la homogeneización (11 pasos)
D (v, 0,1)	17,8 micras	0,07 micras
D (v, 0,5)	41,4 micras	0,16 micras
D (v, 0,9)	90,2 micras	0,45 micras
<b>Tamaño medio de la partícula D [4,3]:</b>	<b>48,5 micras</b>	<b>0,23 micras</b>

25 La suspensión de genisteína homogeneizada puede ser empleada por pulverización para el campo de aplicación deseado, o bien puede ser secada por pulverización empleando el procedimiento descrito en el ejemplo 2.

**Ejemplo 7**

30 Genisteína en polvo (6 kg) se muele en un molino jet mediante un proceso de molienda en seco. Molino adecuado: Alpine 100 AFG, de Hosokawa Alpine Company, empleando una presión jet de 5,0 bars y una velocidad de la rueda tamiz de 20.000 rpm. Esta genisteína se emplea en el ensayo "swing" mostrado en la figura 7 con fines comparativos.

35 Se preparó una solución de octenil succinato de almidón sódico (48%), disolviendo octenil succinato de almidón sódico (6,0 kg; National Starch and Chemical Company, Nueva Jersey, US), el cual tenía un contenido en humedad del 8%, a 70 °C, en agua desionizada (6,1 kg).

40 El polvo de genisteína molida (6,0 kilos) se mezcló con la solución de octenil succinato de almidón sódico (12,1 kilos) y agua desionizada (24 kilos) y se pasó a través de un homogeneizador de alta presión equipado con un dispositivo mezclador como se describe en la patente EP 1 008 380 A2 a una presión de homogeneización de 700 bars. La suspensión de genisteína después de la tobera se enfrió aproximadamente de 20 a 30 °C con un intercambiador de calor. La suspensión, con un contenido en sólidos de aproximadamente el 20%, se cicló a través del homogeneizador 12 veces hasta que se alcanzó el tamaño de partícula deseado (genisteína final). Como se ilustra en la figura 8, el tamaño de partícula de la genisteína se determinó mediante una técnica de difracción por rayos láser (Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd., Reino Unido), y los resultados, calculados en base al índice de refracción de 1,469, están mostrados a continuación en la tabla XIV.

45 Tabla XIV: Mediciones del tamaño de partícula de la genisteína

	Tamaño de partícula de la genisteína antes de la molienda y homogeneización	Tamaño de partícula de la genisteína después de la molienda y homogeneización
D (v, 0,1)	17,8 micras	0,07 micras
D (v, 0,5)	41,4 micras	0,18 micras
D (v, 0,9)	90,2 micras	1,38 micras
<b>Tamaño medio de la partícula D [4,3]:</b>	<b>48,5 micras</b>	<b>0,53 micras</b>

La genisteína después de la homogeneización se empleó también en el ensayo "swing", y el resultado se muestra en la figura 8.

La dispersión homogeneizada se secó por pulverización con un secador Multi Stage Spray con una presión en la tobera de aproximadamente 40 bars. La temperatura de entrada era de aproximadamente 160 °C, la temperatura de salida era aproximadamente de 80 °C y la temperatura del aire de entrada del lecho fluido interno era de aproximadamente 50 °C. El tamaño de partícula de la genisteína se determinó mediante una técnica de difracción por rayos láser (Mastersizer 2000, Malvern Instruments Ltd., Reino Unido), y los resultados, calculados en base al índice de refracción de 1,469 se muestran a continuación en la tabla XV.

Tabla XV: Mediciones del tamaño de partícula de la genisteína

	Tamaño de partícula de la genisteína antes de la molienda y homogeneización	Tamaño de partícula de la genisteína después de la molienda, homogeneización y secado por pulverización
D (v, 0,1)	17,8 micras	0,08 micras
D (v, 0,5)	41,4 micras	0,19 micras
D (v, 0,9)	90,2 micras	1,84 micras
<b>Tamaño medio de la partícula D [4,3]:</b>	<b>48,5 micras</b>	<b>0,65 micras</b>

### **Ejemplo 8**

#### **Emulsiones O/W con diferentes formas de genisteína**

	# 1	# 2
Ingredientes	% (w/w)	% (w/w)
Miristato de glicerilo	5,00	4,00
Alcohol cetílico	2,00	2,00
Steareth-2	2,00	2,00
Steareth-21	2,00	2,00
Miristato de isopropilo	10,00	5,00
Triglicéridos caprílico/cáprico		8,00
BHT	0,05	0,05
Dimeticona	-	2,00
Fenoxietanol & metilparabeno & etilparabeno & butilparabeno & propilparabeno & isobutilparabeno	0,80	0,80
Suspensión acuosa de genisteína en nanopartículas (contiene 5,5% de genisteína, aproximadamente 0,4 micras)	5,00	-
Genisteína (cristalina, aproximadamente 12 micras)	-	0,10
Agua	hasta 100	hasta 100
Polisorbato 20		1,00
Propilenglicol	5,00	4,00
Etoxidiglicol	8,00	10,00
Poliacrilamida & Isoparafina de 13 a 14 átomos de carbono & Laureth-7	2,00	1,00
Trietanolamina (10%)	0,33	0,29
EDTA disódica	0,10	0,10

La ventaja de emplear la forma de genisteína en nanopartículas frente a la forma cristalina convencional en las formulaciones cosméticas típicas está ilustrada por la figura 1 y la figura 2. Las formulaciones cosméticas que contienen ingredientes activos deben ser estables durante el almacenamiento a diferentes temperaturas durante por lo menos un año a temperatura ambiente. Un parámetro importante monitorizado en un control de la estabilidad es el aspecto de la formulación cosmética bajo un microscopio. Las formulaciones cosméticas que tienen una dificultad para solubilizar los ingredientes activos muy a menudo desarrollan cristales durante el almacenamiento, algunas veces ya al cabo de pocos días. Este fenómeno está incluso más pronunciado cuando se observan formulaciones que fueron almacenadas a 5 °C. Hay muchos inconvenientes con las formulaciones que han desarrollado estos grandes cristales como se ilustra en la figura 2, la cual muestra un examen microscópico de la formulación # 2 con genisteína cristalina convencional después de 6 meses de almacenamiento a temperatura ambiente, a saber, la reducida biodisponibilidad del ingrediente activo para la piel y el riesgo para el consumidor cosmético de percibir su presencia después de la aplicación sobre la piel. Como se ilustra en la figura 1, la cual muestra un examen microscópico de la formulación # 1 con nanopartículas de genisteína estabilizadas después de 6 meses de almacenamiento a temperatura ambiente, la misma preparación cosmética con nanopartículas de genisteína

estabilizadas es perfectamente estable, incluso después de un almacenamiento de 6 meses a temperatura ambiente.

**Ejemplo 9**

5

**Emulsiones O/W con diferentes formas de genisteína**

	# 3	# 4
Ingredientes	% (w/w)	% (w/w)
Miristato de glicerilo	4,00	4,00
Alcohol cetílico	2,00	2,00
Steareth-2	2,00	2,00
Steareth-21	2,00	2,00
Miristato de isopropilo	5,00	5,00
Triglicéridos caprílico/cáprico	8,00	8,00
BHT	0,05	0,05
Dimeticona	2,00	2,00
Fenoxietanol & metilparabeno & etilparabeno & butilparabeno & propilparabeno & isobutilparabeno	0,80	0,80
Suspensión acuosa de genisteína en nanopartículas (contiene 5,5% de genisteína, aproximadamente 0,4 micras)	5,45	-
Genisteína (cristalina, aproximadamente 12 micras)	-	0,30
Agua	hasta 100	hasta 100
Propilenglicol	4,00	4,00
Poliacrilamida & Isoparafina de 13 a 14 átomos de carbono & Laureth-7	1,00	1,00
Hidróxido de potasio (10%)	0,15	0,15
EDTA disódica	0,10	0,10

10 Para ilustrar todavía más las ventajas obtenidas con las nanopartículas de genisteína frente a la genisteína cristalina convencional, las formulaciones cosméticas descritas más arriba (# 3 y # 4) fueron sometidas a una prueba de estabilidad muy severa: las formulaciones fueron almacenadas a una temperatura que variaba desde 5 °C hasta 43 °C cada 24 horas durante 3 semanas. El aspecto de las formulaciones se observó bajo un microscopio y está ilustrado en la figura 3, la cual muestra un examen microscópico de la formulación # 3 con nanopartículas estabilizadas de genisteína después de 19 días de almacenamiento a 5 °C/43 °C (ciclos de 24 horas a cada temperatura), y la figura 4, la cual muestra un examen microscópico de la formulación # 4 con genisteína cristalina convencional después de 19 días de almacenamiento a 5 °C/43 °C (ciclos de 24 horas a cada temperatura).

20 Como se ilustra en la figura 3 las nanopartículas de genisteína están todavía muy finamente dispersadas en la preparación cosmética, al contrario de la figura 4 que ilustra que la genisteína cristalina convencional de la misma preparación ha formado grandes cristales.

**Ejemplo 10**

25 Para forzar la cristalización en un sistema en dispersión, se efectuó una prueba en la cual la temperatura se cambiaba a lo largo de un marco de tiempo autodefinido y en secuencias autodefinidas. La prueba, llamada ensayo "swing" (ensayo de temperaturas cambiantes). La finalidad del ensayo es el disolver pequeñas partículas a la temperatura más alta y forzar la recristalización a una temperatura más baja. Pero también es un método de ensayo de esfuerzo que muestra si una formulación es estable. Las siguientes formulaciones se emplearon para el ensayo "swing":

30

Pos.	Ingrediente	Contenido
o	Caprílico/cáprico triglicéridos	8,00%
o	Miristato de isopropilo	5,00%
o	Miristato de glicerilo	4,00%
o	Alcohol cetílico	2,00%
o	Dimeticona	2,00%
o	Steareth-2	2,00%
o	Steareth-21	2,00%
o	Fenoxietanol & Metilparabeno & Etilparabeno & Butilparabeno	0,80%
o	BHT	0,05%
w	Agua dem.	Hasta 100%
w	Propilenglicol	4,00%
w	Edeta BD	0,10%

t	Poliacrilamida & Isoparafina de 13 a 14 átomos de carbono & Laureth-7	1,00%
g	Genisteína	0,1%-1,0%
b	Solución al 10% de hidróxido de potasio	0,15%

Especificaciones de fabricación:

5 La fase grasa y la fase acuosa (o + w) se calentaron por separado hasta 70 °C ( $\pm 5^{\circ}\text{C}$ ), y se añadieron conjuntamente. Se añadió el agente espesante (t) con agitación moderada. La mezcla se homogeneizó durante 30 segundos a 24.000 rpm por medio de un homogeneizador Ultra-Turrax T25. La emulsión se enfrió lentamente a 45 °C  $\pm 5^{\circ}\text{C}$  con moderada agitación (mezclador tipo herradura, 120 rpm). A esa temperatura el valor del pH se ajustó a pH 6,5 - 7,0 mediante la adición de una base (b). Se añadió la genisteína (g) a la emulsión todavía fluida y se incorporó homogeneizando de nuevo durante 30 segundos a 24.000 rpm por medio de un homogeneizador Ultra-Turrax T25. La formulación se enfrió a 25 °C  $\pm 5^{\circ}\text{C}$  con agitación moderada (mezclador tipo herradura, 120 rpm).

Evaluación de la estabilidad estándar:

15 Para el ensayo de estabilidad estándar se emplearon las siguientes condiciones: las muestras cosméticas formuladas se almacenaron a 5 °C  $\pm 2^{\circ}\text{C}$ , a temperatura ambiente (por ejemplo 20 -25°C) y a 43 °C  $\pm 2^{\circ}\text{C}$ , con comprobaciones después de 2 semanas, 6 semanas, 3 meses, 6 meses y 12 meses. Unas pocas muestras mostraron crecimiento de cristales no antes de los 3 meses, lo cual significa que durante un período prolongado no puede hacerse ninguna predicción sobre una futura estabilidad morfológica.

20 Evaluación de la estabilidad mediante el ensayo "swing":

Para forzar esta cristalización, se empleó el ensayo "swing" y se escogieron como mínimo y como máximo las temperaturas de 5 °C y 43 °C. Cada temperatura se mantuvo durante un periodo de 24 horas. La duración de este ensayo fue en el primer set de 20 días, lo cual significa que las muestras fueron sometidas 10 veces (= 1 secuencia), a una secuencia frío/calor,

30 Las figuras 5 al 7 muestran los resultados del ensayo "swing". Las emulsiones que contenían genisteína se prepararon como se ha descrito más arriba empleando composiciones de genisteína en nanopartículas como se describe más adelante. Se emplearon las muestras y concentraciones de genisteína que se indican a continuación, y las emulsiones se midieron inmediatamente después de la preparación y después de someter las muestras a diez secuencias del ensayo "swing":

Figura 5 (a): composición del ejemplo 3 en una concentración del 0,3%  
 Figura 5 (b): composición del ejemplo 3 en una concentración del 0,5%  
 35 Figura 5 (c): composición del ejemplo 3 en una concentración del 1,0%  
 Figura 6 (a): composición del ejemplo 6 en una concentración del 0,3%  
 Figura 6 (b): composición del ejemplo 6 en una concentración del 0,5%  
 Figura 6 (c): composición del ejemplo 6 en una concentración del 1,0%  
 40 Figura 7 (a): composición del ejemplo 7, después de la molienda en seco en un molino jet a una concentración del 0,3%  
 Figura 7 (b): composición del ejemplo 7, después de la molienda en seco en un molino jet a una concentración del 0,5%  
 Figura 7 (c): composición del ejemplo 7, después de la molienda en seco en un molino jet a una concentración del 0,1%  
 45 Figura 8 (a): composición del ejemplo 7 del producto final, como se describe en el ejemplo 7 a una concentración del 0,3%  
 Figura 8 (b): composición del ejemplo 7 del producto final, como se describe en el ejemplo 7 a una concentración del 0,5%  
 50 Figura 8 (c): composición del ejemplo 7 del producto final, como se describe en el ejemplo 7 a una concentración del 1,0%.

La ampliación fue la misma en todas las figuras, y en la figura 5 (a) se indica una distancia de 500  $\mu\text{m}$ .

55 Puede observarse que incluso en las severas condiciones del ensayo "swing" las composiciones cosméticas tópicas de la presente invención no muestran ningún aumento en el tamaño de la partícula, incluso en las concentraciones muy altas de 0,3 a 1,0%. El ensayo "swing" de hecho, no tuvo ningún efecto sobre el tamaño de las partículas ni sobre la distribución de las partículas.

60 Por el contrario en la figura 7, en donde la genisteína fue empleada antes de la molienda o de la homogeneización, el tamaño de partícula cambió significativamente durante el ensayo "swing". Se formaron cristales enormes, pudiendo observarse racimos de cristales después de diez secuencias.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición de isoflavona en nanopartículas, la cual comprende una isoflavona, un soporte y opcionalmente, agua, **caracterizada porque**, la isoflavona tiene un tamaño de partícula medio D[4.3], según se determina mediante una técnica por difracción de rayos láser, inferior a 3 µm, en donde el soporte se selecciona entre hidratos de carbono, proteínas y mezclas de los mismos.
2. Composición de isoflavona en nanopartículas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la isoflavona es la genisteína.
3. Composición de isoflavona en nanopartículas de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada porque**, la isoflavona tiene un tamaño de partícula medio D[4.3], según se determina mediante una técnica de difracción por rayos láser, de 1 micra o menos.
4. Composición de isoflavona en nanopartículas de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada porque**, la isoflavona tiene un tamaño de partícula medio D[4.3], según se determina mediante una técnica de difracción por rayos láser, de 0,5 micras o menos.
5. Composición de isoflavona en nanopartículas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque**, la isoflavona tiene un tamaño medio de partícula D[4.3], según se determina mediante una técnica de difracción por rayos láser, de 0,05 micras o más.
6. Composición de isoflavona en nanopartículas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el hidrato de carbono se selecciona entre, almidón modificado, sorbitol, maltosa, maltodextrina, goma de acacia, pectina, alginato, goma guar, xantano, derivados de la celulosa y mezclas de los mismos.
7. Composición de isoflavona en nanopartículas, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la proteína se selecciona entre la gelatina, la proteína de leche, la proteína de soja y mezclas de las mismas.
8. Composición de isoflavona en nanopartículas, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición es un polvo o una composición granular.
9. Composición de isoflavona en nanopartículas, de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la composición comprende por lo menos un 1% en peso de isoflavona.
10. Composición de isoflavona en nanopartículas de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la composición comprende por lo menos un 20% en peso de isoflavona.
11. Composición de isoflavona en nanopartículas de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la composición comprende por lo menos un 70% en peso de isoflavona.
12. Composición de isoflavona en nanopartículas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la composición es una suspensión acuosa.
13. Composición de isoflavona en nanopartículas de acuerdo con la reivindicación 12, la cual consiste de un 10 a un 30% de isoflavona, de un 15 a un 40% de soporte y el resto es agua.
14. Procedimiento para la obtención de una composición de isoflavona en nanopartículas, la cual comprende una isoflavona, un soporte, y opcionalmente agua, en donde la isoflavona tiene un tamaño de partícula medio D[4.3], según se determina mediante una técnica de difracción por rayos láser, inferior a 3 µm, **caracterizado porque**, una mezcla que comprende isoflavona cristalina, agua y un soporte se somete a un homogeneizador de alta presión hasta que se logra el tamaño de partícula deseado, y opcionalmente la suspensión resultante se somete a un proceso de secado.
15. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el proceso de secado es un secado por pulverización o un secado por congelación.
16. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15, en donde la isoflavona se prehomogeneiza en agua antes de mezclar y homogeneizar con el soporte.
17. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en donde la isoflavona se somete a una homogeneización a alta presión en presencia del soporte a una presión de 500 bars a 4000 bars.
18. Procedimiento para la producción de una composición de isoflavona en nanopartículas, la cual comprende una isoflavona, opcionalmente un soporte y opcionalmente agua, en donde la isoflavona tiene un tamaño de

partícula medio D[4.3], según se determina mediante una técnica de difracción por rayos láser, inferior a 3  $\mu\text{m}$ , **caracterizado porque**, una mezcla que comprende isoflavona, agua y opcionalmente un soporte, se somete a un proceso de molienda en un molino de bolas agitado hasta que se logra el tamaño de partícula deseado, y opcionalmente la suspensión resultante se somete a un proceso de secado.

- 5
19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el procedimiento es para la producción de la composición de isoflavona en nanopartículas como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
- 10
20. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18 ó 19, en donde la isoflavona y opcionalmente el soporte se ciclan de 1 a 50 veces a través del molino de bolas agitado.
21. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 18 ó 20, en donde en el proceso de molienda en húmedo se emplean los medios de molienda del tipo  $\text{ZrO}_2$ .
- 15
22. Composición farmacéutica que comprende una composición de isoflavona en nanopartículas como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
23. Composición cosmética que comprende una composición de isoflavona en nanopartículas como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 20
24. Composición farmacéutica o cosmética de acuerdo con la reivindicación 22 ó 23, la cual contiene la isoflavona en una concentración desde un 0,05 hasta un 50% en peso.
- 25
25. Producto alimenticio que comprende una composición de isoflavona en nanopartículas como se ha reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
26. Producto alimenticio de acuerdo con la reivindicación 25, el cual se selecciona entre tofu, yogur y zumos de frutas.
- 30
27. Empleo de una composición de isoflavona en nanopartículas como se ha definido en alguna de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de composiciones cosméticas, composiciones farmacéuticas, productos alimenticios, aditivos para alimentos o piensos animales.

35

Figura 1

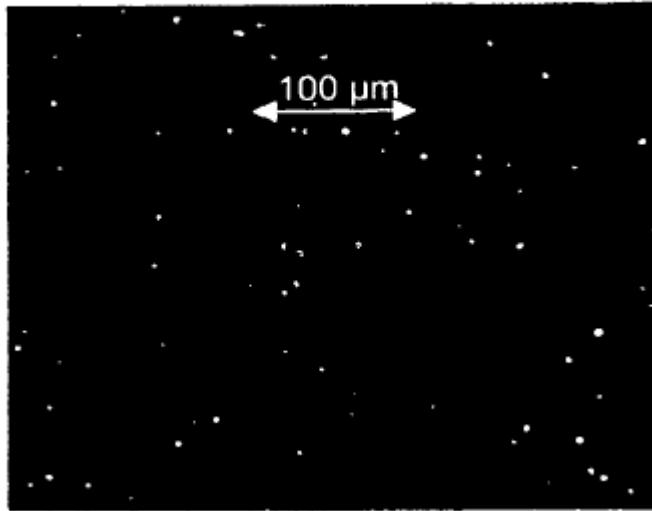




Figura 2

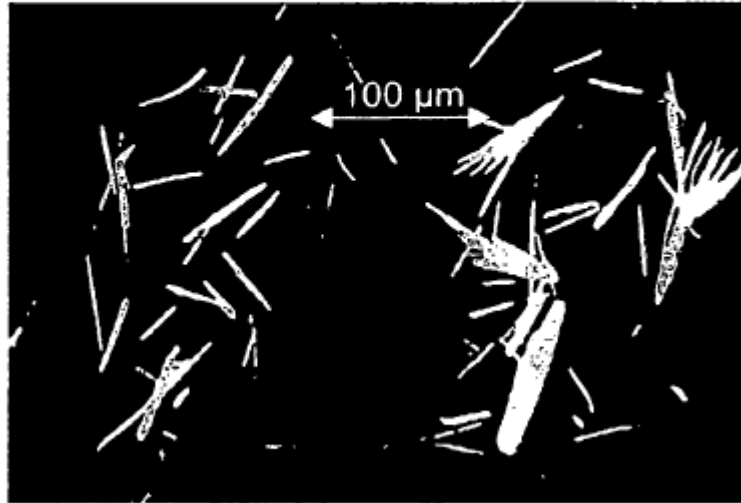


Figura 3

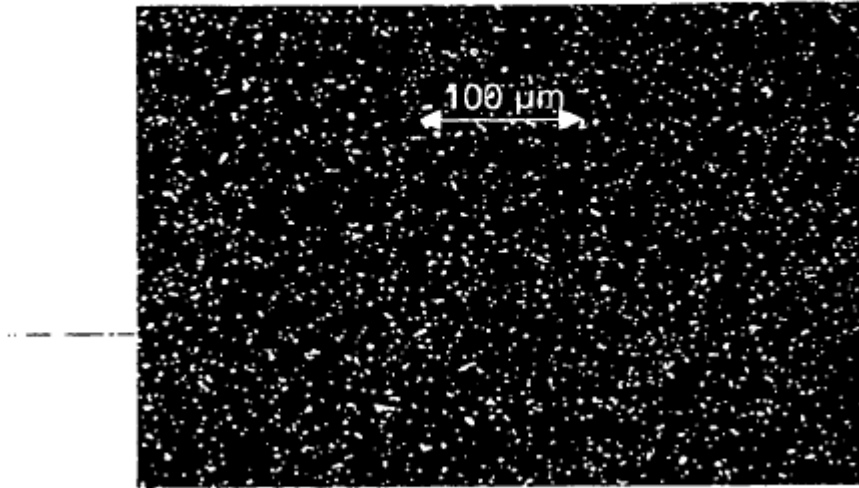


Figura 4

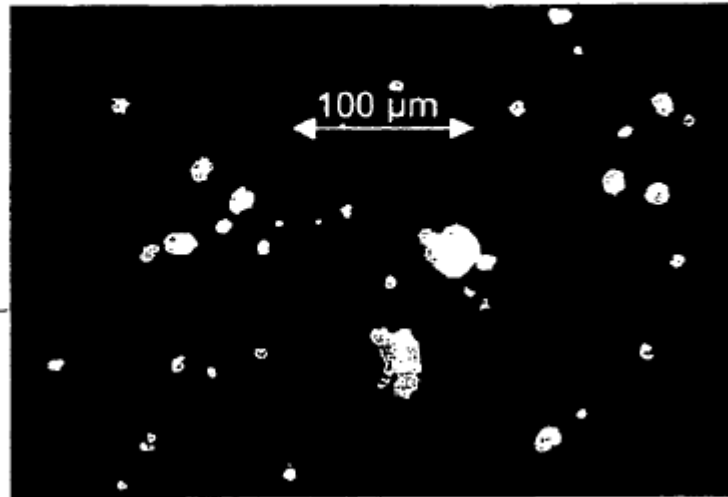


Figura 5(a)

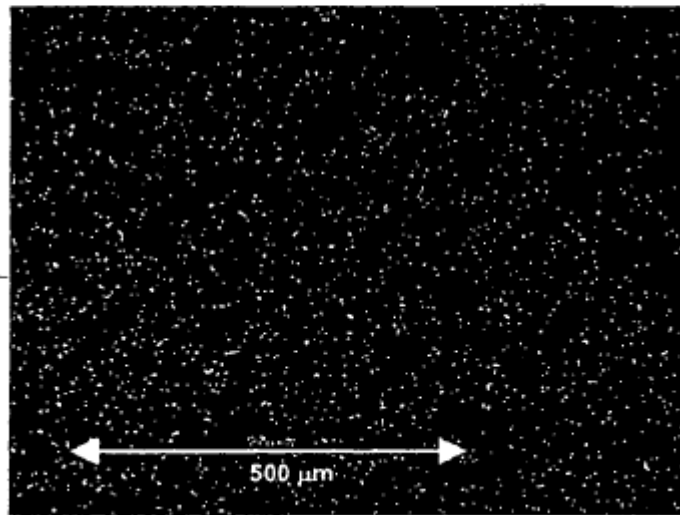


Figura 5(b)

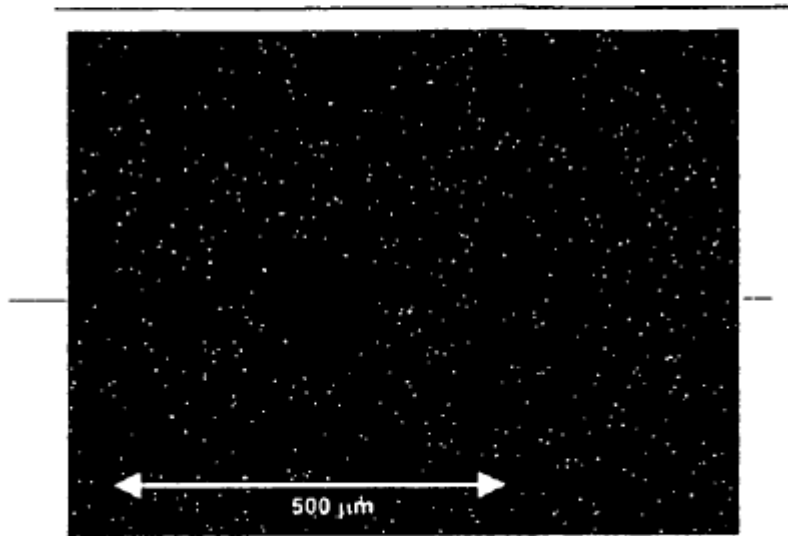


Figura 5(c)

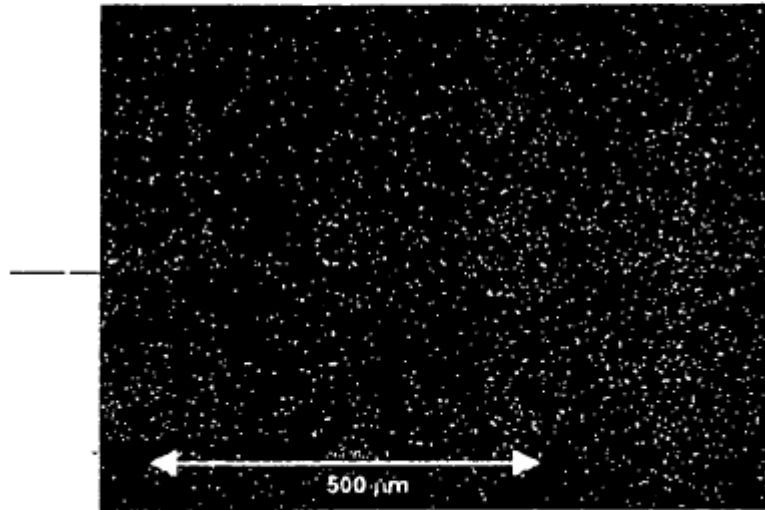


Figura 6(a)

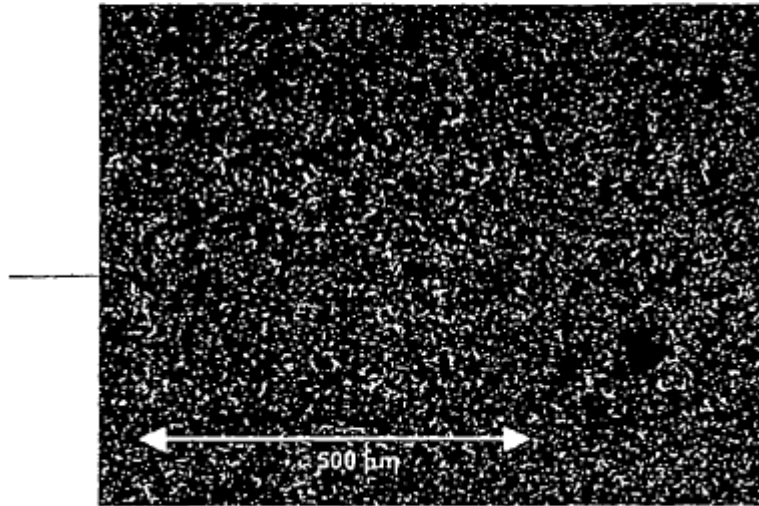


Figura 6(b)

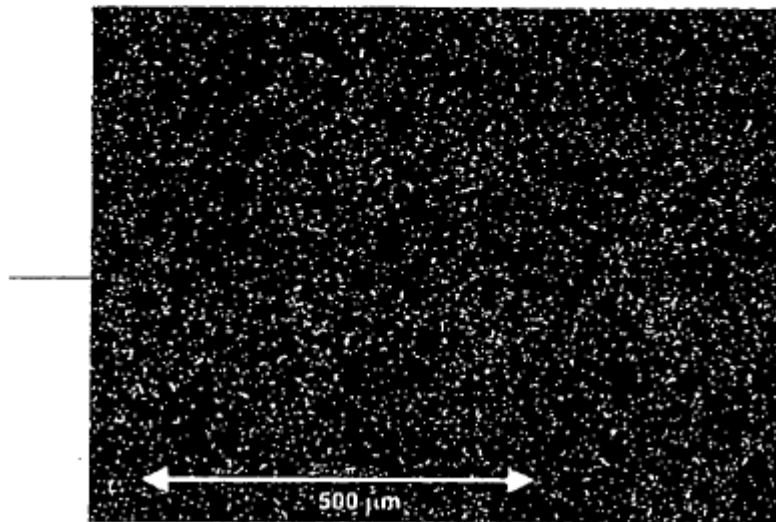




Figura 6(c)

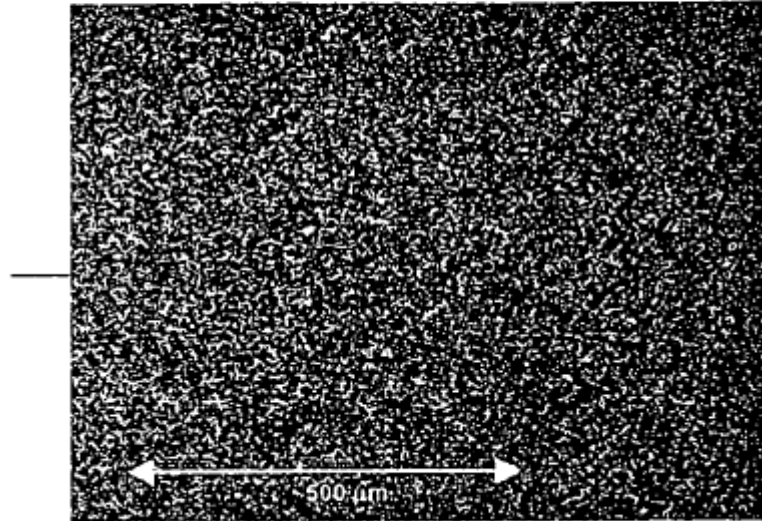


Figura 7(a)

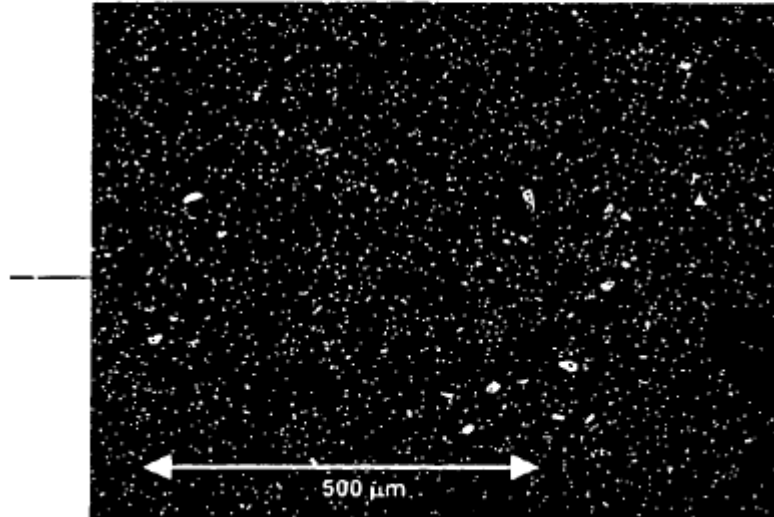


Figura 7(b)

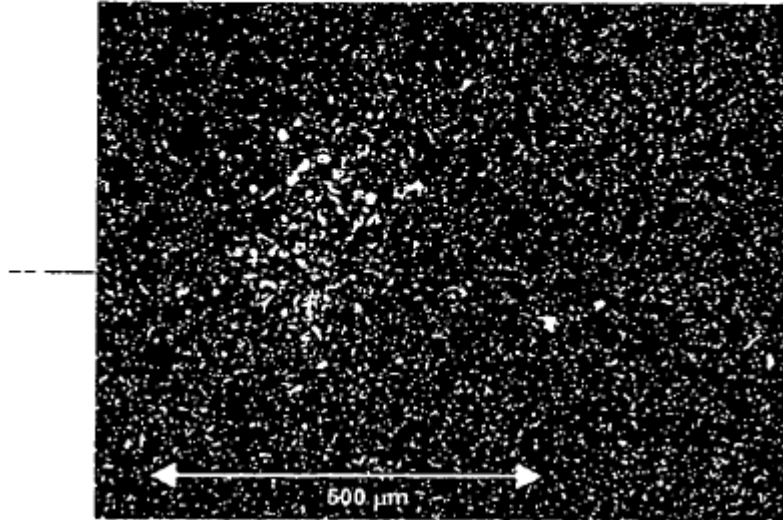


Figura 7(c)

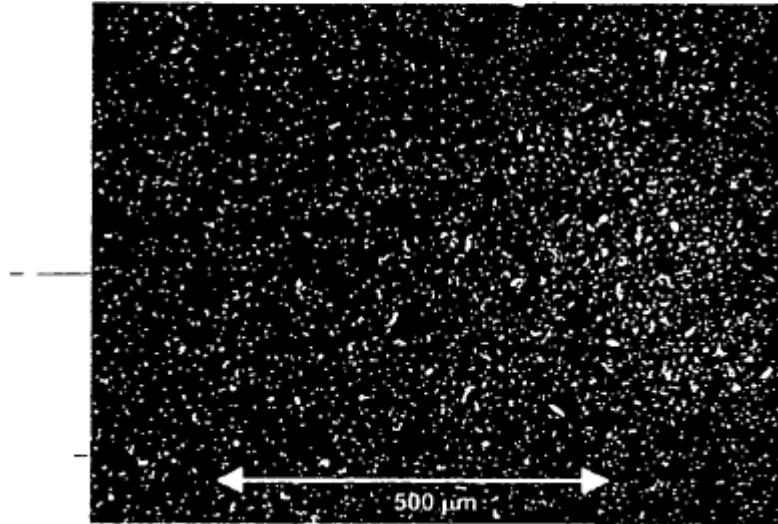


Figura 8(a)

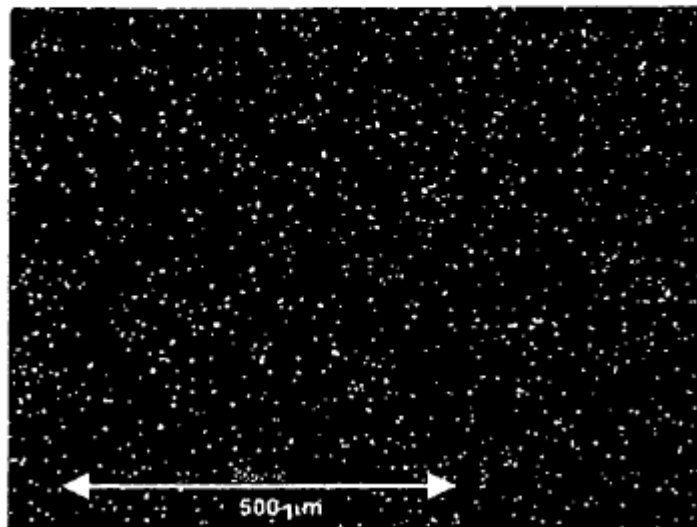


Figura 8(b)

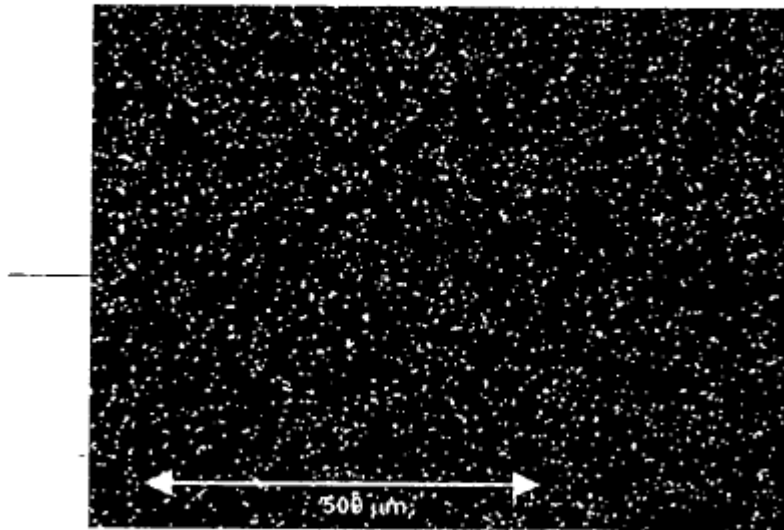


Figura 8(c)

