

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 935**

51 Int. Cl.:

A61K 8/64 (2006.01)

A61K 8/68 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06828856 .2**

96 Fecha de presentación: **24.10.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1965758**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **Composiciones que contienen proteínas para la transferencia / el reciclaje de lípidos modificados estructuralmente así como sus aplicaciones.**

30 Prioridad:
28.11.2005 DE 102005056538

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.05.2012

73 Titular/es:
**MERZ PHARMA GMBH & CO. KGaA
ECKENHEIMER LANDSTRASSE 100
60318 FRANKFURT MAIN, DE**

72 Inventor/es:
**BEUTLER, Rolf D. y
SCHMIDT, Karlheinz**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 380 935 T3

DESCRIPCIÓN

Composiciones que contienen proteínas para la transferencia / el reciclaje de lípidos modificados estructuralmente así como sus aplicaciones

Objeto de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones que contienen proteínas de transferencia de reciclaje para lípidos modificados estructural / funcionalmente, un depósito de lípidos de lípidos no modificados estructuralmente y principios activos no transferibles. Las composiciones de este tipo pueden usarse para la producción mediante ingeniería genética de biomembranas, por ejemplo mediante administración tópica externa, especialmente sobre la piel / mucosa. A este respecto se retiran lípidos modificados estructural o funcionalmente, sobre todo modificados de
10 manera oxidativa de las estructuras que contienen los mismos tales como por ejemplo agregados de lípidos de la piel, se regeneran de manera externa en un depósito y preferentemente se devuelven de nuevo en las estructuras. Es decir se trata de un reciclaje de lípidos modificados a partir de biomembranas. En este sentido, las composiciones son autorreguladoras y pueden aplicarse sobre todo de manera cosmética, cosmético-balneológica o también dermatológica / farmacéutica.

Antecedentes de la invención

Los lípidos tienen una gran importancia estructural y funcional como componentes de productos técnicos, objetos de consumo, productos alimentarios y estimulantes, fármacos, agentes de diagnóstico, cosméticos, productos para la higiene y productos medicinales. Los lípidos desempeñan un papel especial también en materiales biológicos, en los que se usan entre otras cosas como portadores de energía, como aislantes térmicos y eléctricos, barreras de
20 difusión-evaporación, sustancias de señal, colorantes y protectoras, cofactores de enzimas o también como elementos estructurales de orgánulos, células, órganos y organismos.

El experto conoce numerosas clases de lípidos tales como por ejemplo ácidos grasos, alcoholes grasos, lípidos de éster y de éter, esteroides. Estas clases de lípidos estructuralmente distintas pueden presentar diferentes propiedades físicas y químicas. De este modo los lípidos anfífilos tales como los fosfolípidos ampliamente
25 extendidos en los materiales biológicos tienen la propiedad de formar fácilmente en presencia de agua agregados, agrupaciones o fases (micelas, mono-bi-multicapa, liposomas, tubos) con propiedades completamente específicas estructurales y funcionales. En la formación de mayores agregados de lípidos anfífilos pueden participar también otras sustancias tales como proteínas, hidratos de carbono, otros biopolímeros o polímeros técnicos y modificar adicionalmente las propiedades. Los agregados de lípidos contenidos en materiales biológicos, pero también en alimentos, fármacos o productos técnicos presentan lípidos insaturados que son importantes para la función de los
30 agregados. Éstos pueden oxidarse sin embargo fácilmente por el oxígeno del aire, luz UV, oxidantes químicos, radicales libres. Un ejemplo es el "enranciamiento" de grasas comestibles insaturadas. La oxidación discurre a este respecto con frecuencia en reacciones en cadena de radicales, cuya parada sólo se consigue en la mayoría de los casos tras el consumo de los sustratos. También son posibles otras variaciones o alteraciones estructurales y por lo tanto funcionales en lípidos, tales como por ejemplo isomerización, formación de agregados superiores, oligo-
35 polimerización. Los productos de reacción o de oxidación que se generan con la modificación de los lípidos, especialmente con la modificación oxidativa, no son raramente tóxicos, sobre todo en el organismo. La oxidación de agregados de lípidos de membranas biológicas se relaciona por tanto en el contexto del proceso del envejecimiento biológico, almacenándose en el tejido algunos productos finales de la oxidación tales como ceroides o lipofuscinas y denominándose como pigmentos de envejecimiento.

Hasta ahora, para impedir especialmente modificaciones oxidativas de lípidos se ha intentado incorporar a las estructuras que contienen los lípidos sustancias que actúan de manera anti-oxidativa. Entre ellas figuran por ejemplo
45 sustancias fenólicas que se anclan en los agregados de lípidos por medio de restos de isopreno lipófilos y con ataque oxidativo se transforman en la forma quinoide, véase también el documento DE 199 62 369 A1. Cuanto más alta es la concentración de sustancias antioxidativas, tanto más eficaz será la protección frente a la modificación lipídica. El problema de la incorporación eficaz de sustancias lipófilas en agregados celulares puede solucionarse a este respecto según el documento DE 38 15 473 C1 por medio de las denominadas proteínas de transferencia. Este sistema se usa también según el documento DE 103 24 256 A1, para provocar, mediante una administración tópica sobre la piel renunciando a componentes de emulsionante indeseados, la incorporación o el intercambio de lípidos
50 en las estructuras que contienen los mismos. A este respecto no se modifica la función de los propios lípidos existentes, sino que se complementan o sustituyen mediante otros lípidos. Es decir, en este caso se trata de la transferencia de lípidos no modificados estructural / funcionalmente o de manera oxidativa. De este modo puede incorporarse en agregados de lípidos por ejemplo vitamina E como sustancia lipófila anti-oxidativa. En el caso de cargas oxidativas moderadas, concentraciones moderadas de antioxidantes de este tipo pueden desarrollar una
55 cierta protección contra el envejecimiento oxidativo. En el caso de cargas oxidativas más fuertes y mayores concentraciones de antioxidantes se enriquecen sin embargo los productos derivados oxidados en los agregados de lípidos y pueden llevar en ellos incluso a alteraciones funcionales. Las proteínas de transferencia mencionadas anteriormente para lípidos no modificados pueden usarse de manera análoga también según el documento DE 10 2004 057 150 A1 junto a un sistema de acción capilar. Según el documento DE 693 00 514 T2 se proponen determinadas dispersiones de vesícula con un contenido reducido en colesterol y por lo tanto transparentes para el
60

transporte de principios activos. En el documento DE 694 00 746 T2 se proponen combinaciones de 2 dispersiones de lípidos como portadores de principios activos para el tratamiento tanto de la capa de la piel externa como interna. Según el documento DE 697 30 604 T2 se usan oxadiácidos para tratar alteraciones de la piel, tales como por ejemplo la piel envejecida. Las alteraciones de pigmentación por ejemplo en la piel envejecida se tratarán según el documento DE 698 13 935 T2 por medio de retinoides que contienen grupos fenol.

Objetivo de la presente invención

La presente invención se basa por lo tanto en el objetivo de poner remedio a los defectos descritos anteriormente y de proporcionar un sistema con el que pueda tratarse de manera eficaz la alteración estructural y funcional de agregados de lípidos, sin que se produzca el almacenamiento de productos de reacción o productos derivados perjudiciales indeseados.

Consecución del objetivo

Este objetivo se alcanza según la invención mediante composiciones que contienen

- a) un depósito de uno o varios lípidos no modificados estructural / funcionalmente;
- b) una o varias proteínas de transferencia de reciclaje con tasas de transferencia para lípidos modificados estructural / funcionalmente,
- c) uno o varios principios activos no transferibles para la regeneración de lípidos modificados estructural / funcionalmente;
- d) dado el caso uno o varios adyuvantes relacionados con la aplicación.

Especialmente, en el caso de las proteínas de transferencia de reciclaje se trata de aquéllas con tasas de transferencia para lípidos modificados de manera oxidativa y en el caso de los principios activos de aquéllos para la regeneración de manera oxidativa de lípidos modificados, siendo estos lípidos sobre todo de origen biológico. Los principios activos para la regeneración, sobre todo de lípidos modificados de manera oxidativa, no son transferibles, de modo que puede evitarse un enriquecimiento de productos derivados que se generan de esta manera en las estructuras lipídicas o agregados. Por lo tanto, el lípido modificado estructuralmente y sobre todo de manera oxidativa, especialmente de origen biológico, puede eliminarse de agregados que contienen el mismo por medio de la proteína de transferencia prevista para ello, transferirse al depósito con lípidos no modificados, sobre todo no modificados de manera oxidativa, y regenerarse mediante los principios activos presentes en este caso así como transferirse de vuelta a continuación. Sorprendentemente tiene lugar en este sentido, mediante la regeneración externa, un aumento inesperado de la eficacia de medidas orientadas contra la modificación estructural, sobre todo la oxidación de lípidos. La barrera de energía que existe entre los dos compartimentos, es decir, el agregado de lípidos con lípidos modificados estructuralmente por un lado y el depósito por otro lado, y que impide el intercambio a través de la distribución uniforme provocada por la fuerza propulsora termodinámica de los lípidos modificados estructuralmente, puede vencerse con ayuda de las proteínas de transferencia.

Composiciones especialmente adecuadas contienen proteínas de transferencia o hidrolizados de proteínas de transferencia del tipo descrito de fuentes animales, vegetales o marinas, dado el caso también de fuentes microbiológicas, tales como cereales, tubérculos, leche, seda, con las características que se explican a continuación.

En una forma de realización adicional se usan adicionalmente proteínas de transferencia con actividad de transferencia para lípidos no modificados estructural / funcionalmente según el estado de la técnica (documento DE 38 15 473 C1 o documento DE 103 24 256 A1), lo que lleva a una transferencia catalítica elevada de lípidos no modificados.

Los lípidos se seleccionan sobre todo de grasas naturales o sintéticas aceites, ceras, alcoholes grasos, ésteres de ácido graso, ésteres parciales de ácido graso, glicéridos, aceites de silicona, ceras de silicona, hidrocarburos, lecitinas, esfingolípidos, colesterolos, fosfolípidos, gangliósidos, cerebrósidos, ceramidas o mezclas de los mismos. Muy especialmente adecuado como depósito de lípidos es una fase grasa en forma de liposomas uni- o multilaminares que resultan de las sustancias mencionadas, concretamente lecitinas, esfingolípidos, fosfolípidos, ceramidas o mezclas de los mismos.

Principios activos especialmente adecuados para el reciclaje son sobre todo principios activos no transferibles, especialmente solubles en agua o dispersables en agua tales como proteínas enzimáticas de alto peso molecular (por ejemplo peroxidasas), cofactores tales como glutatión, ácido alfa-lipoico, antioxidantes solubles en agua tales como ubiquinonas, sistemas redox tales como ácido eritórico.

Además pueden usarse también fenoles vegetales tales como por ejemplo quercetina, quercetina de manzana, extracto de té de cistus (de *Cystus incanus* ssp. *Tauricus*) como principios activos no transferibles. Especialmente preferidos como principios activos no transferibles son peroxidasas, ácido eritórico, glutatión, también extracto de té de cistus, quercetina de manzana o mezclas de los mismos.

Preferentemente las composiciones para la forma de administración presentan adyuvantes adecuados, preferentemente para la administración tópica, seleccionados de agua y aditivos, entre ellos especialmente, sustancias tensioactivas (tales como co-emulsionantes aceite en agua, agua en aceite, co-tensioactivos o mezclas), coloides de origen natural o sintético, reguladores de consistencia, colorantes, fragancias, sustancias conservantes, sustancias acondicionadoras así como principios activos añadidos o mezclas de los mismos.

Descripción detallada de las composiciones

Las composiciones según la invención están concebida para la administración tópica o la aplicación sobre la mucosa y comprenden una fase de grasa o de aceite con lípidos adecuados para el depósito de lípidos, una o varias proteínas de reciclaje adecuadas para la transferencia de lípidos modificados, uno o varios principios activos no transferibles, adecuados para el reciclaje, así como adyuvantes adecuados para la aplicación deseada. Éstos se seleccionan preferentemente de aditivos galénica y / o farmacéuticamente aceptables y agua. En este sentido puede tener lugar una producción dirigida mediante ingeniería genética de biomembranas *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* o de membranas lipídicas producidas de manera artificial. La aplicación puede ser especialmente cosmética, dermatológica, farmacéutica, cosmético-balneológica con el uso de una forma de administración adecuada en cada caso. Las composiciones según la invención pueden encontrarse preferentemente en forma de una crema (por ejemplo aceite en agua, agua en aceite, gel-crema), loción, en forma de un gel, de un bálsamo, de una pulverización, de una mascarilla o de una espuma. De este modo pueden proporcionarse sobre todo agentes en el sentido de un producto cosmético antienvejecimiento, por ejemplo mediante la aplicación sobre la piel, o influencia sobre la piel en aplicaciones de baño o de ducha. Además pueden usarse los agentes sobre mucosas por ejemplo para la aplicación en placas y lesiones.

A continuación se explican los componentes individuales de las composiciones.

1) Proteínas para la transferencia de lípidos

Debido a la baja solubilidad en agua de los lípidos tiene lugar el intercambio de moléculas lipídicas individuales entre agregados de lípidos en un medio acuoso lentamente, es decir de manera poco eficaz y esencialmente debido al movimiento térmico de las moléculas. Por medio de proteínas de transferencia de lípidos puede reducirse de manera catalítica la energía de activación entre los agregados de lípidos (véase también el documento DE C1 38 15 473).

Según la invención las proteínas de reciclaje que van a usarse se obtienen en general de fuentes vegetales, animales, de ingeniería genética o dado el caso microbianas y presentan en su conjunto, según el origen, un peso molecular medio de aproximadamente 2500 a 40.000 D. A este respecto, las proteínas vegetales de cereales tales como avena, mijo, trigo, maíz, cebada, espelta presentan un peso molecular medio de 4000 a 8000 D, las proteínas de tubérculos o frutos presentan un peso molecular medio de 6000 a 20 000 D, las proteínas de leche presentan un peso molecular medio de 2500 a 8000 D, las proteínas de seda, microorganismos, las fuentes marinas presentan un peso molecular medio de 10000 D a 40000 D, sobre todo de 15000 D a 40 000 D. Pueden usarse también mezclas. Las proteínas mencionadas pueden producirse también mediante ingeniería genética.

Como tubérculos son adecuados patatas, Ylang Ylang, topinambur o similares. Las fuentes marinas son por ejemplo algas, moluscos, mariscos. Microorganismos adecuados son por ejemplo bacterias. Se prefieren proteínas de origen vegetal, animal y de fuentes marinas, prefiriéndose especialmente las primeras. En el caso de los productos marinos se prefieren especialmente también proteínas de algas preferentemente, sobre todo aquéllas con un MW medio de 12000 a 25000 D.

Las proteínas vegetales son especialmente aquéllas de cereales, especialmente espelta, mijo, avena, maíz, soja, proteínas animales sobre todo aquéllas de leche, seda.

Proteínas especialmente preferidas se seleccionan de proteínas vegetales, especialmente avena, trigo, maíz, cebada, soja, judías, mijo, espelta, alforfón, tapioca, topinambur, patatas, o mezclas de los mismos. Se prefieren especialmente mijo, espelta, alforfón, tapioca; o también avena, maíz, cebada, trigo; o mezclas de los mismos.

Las proteínas o hidrolizados adecuados para la transferencia pueden obtenerse mediante suspensión en agua, dado el caso reacción con ácidos o bases, tratamiento adicional tal como centrifugación, dado el caso separación de impurezas mediante precipitación por ejemplo con ácido, sales (tal como sulfato de amonio), eliminación de grasa con disolventes orgánicos, purificación mediante diálisis, filtración en gel, cromatografía etc. Los procedimientos para ello se conocen en el estado de la técnica y se describen por ejemplo en el documento DE 38 15 473 C1, véanse también los documentos US A 5 776 470, US A 6 077 529.

Las proteínas usadas según la invención disponen de una tasa de transferencia para lípidos modificados estructuralmente, especialmente modificados de manera oxidativa. Esta tasa de transferencia puede determinarse en la prueba de energía de transferencia de resonancia (prueba RET), véase Nichols, J.W., Pagano R.E., J. Biol. Chem. 258 (1983), 5368-5371. Para ello pueden usarse como agregado de lípidos de manera convencional (por ejemplo mediante diálisis de detergente y determinación del tamaño mediante medición de luz dispersada) liposomas obtenidos con lípidos insaturados tales como por ejemplo dioleil-fosfatidilcolina al 10 %, que portan dos marcadores de fluorescencia distintos, tales como por ejemplo N-NBD (N-[7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo] y N-

Rh(N-[lisamina rodamina B]). Los lípidos se oxidan en los dobles enlaces según procedimientos conocidos, por ejemplo con oxígeno del aire y un iniciador de cadenas de radicales tales como 1,1'-azo-bis-(ciclohexan-ácido carboxílico-nitrilo). El grado de la oxidación puede determinarse de manera conocida tal como cromatografía de capa fina de los fosfolípidos o tras la hidrólisis mediante cromatografía de gases de los ésteres metílicos de ácido graso.

5 Mediante la transferencia provocada por las proteínas usadas de los lípidos marcados con fluorescencia a partir de los lípidos donadores en los liposomas aceptores tiene lugar la determinación de la actividad catalítica de las proteínas.

Sorprendentemente se constató que los sistemas según la invención son entonces eficaces cuando la actividad específica de las proteínas de transferencia de reciclaje para los lípidos mencionados, especialmente oxidados
10 ascienden a entre 10 y 10000 ng/min/mg de proteína, especialmente de 150 a 10000, y preferentemente de 500 a 9000 y especialmente de 800 a 8000 ng/min/mg de proteína.

Se prefieren especialmente proteínas de transferencia de reciclaje según la invención para lípidos modificados que presentan una tasa de transferencia tal como se mencionó anteriormente, preferentemente de 600 a 8000
15 ng/min/mg de proteína, un peso molecular medio de 3500 a 8000 D y proceden de proteínas vegetales, especialmente cereales y entre ellos sobre todo avena, trigo, maíz, cebada, mijo, espelta; o de soja, patatas, topinambur con un peso molecular medio de 6000 D a 15000 D. Un grupo preferido adicional de proteínas de transferencia adecuadas según la invención son aquellas de la leche con un peso molecular medio de 2500 a 8000 D, o de la seda con un peso molecular medio de 15000 a 20000, con en cada caso una tasa de transferencia tal como se indicó, preferentemente de 500 a 7000 ng/min/mg de proteína.

20 También son especialmente adecuadas mezclas de las proteínas vegetales y animales preferidas mencionadas anteriormente.

También pueden seleccionarse proteínas con las tasas de transferencia adecuadas mencionadas de fuentes marinas, sobre todo de algas, moluscos, corales. Su peso molecular medio asciende especialmente a 7500 D, la tasa de transferencia es preferentemente en este caso de 300 a 8500 ng/min/mg de proteína.

25 Las proteínas obtenidas por la ruta microbiológica proceden por ejemplo de cultivos de hongos, y presentan la tasa de transferencia mencionada y un peso molecular medio de 15000 D a 25000 D.

Se prefieren muy especialmente proteínas vegetales tal como se describen, proteínas animales de seda o sobre todo de la leche tal como se describieron anteriormente. También son especialmente adecuadas mezclas de proteínas de estos dos grupos. Especialmente las proteínas usadas según la invención son al menos dispersables
30 en agua, pero sobre todo solubles en agua. Actúan sobre todo como vehículo de transferencia. Pueden usarse en cantidades del 0,01 al 10 % en peso, sobre todo del 0,01 al 8 % en peso.

Preferentemente se seleccionan cantidades del 0,01 al 5 % en peso, especialmente del 0,01 al 3 % en peso, sobre todo del 0,01 al 0,95 % en peso, y muy especialmente del 0,01 al 0,85 o también del 0,1 al 0,85, especialmente del 0,1 al 0,5 % en peso.

35 Pueden usarse también combinaciones de representantes de los distintos grupos, especialmente de proteínas animales y proteínas vegetales del tipo mencionado. A este respecto la relación de las sustancias de los diferentes grupos puede variarse por ejemplo de 1:4 a 1:10, especialmente de 1:1 a 1:6. Sobre todo es adecuada la proteína de la leche, especialmente proteína de la leche hidrolizada en combinación con una proteína vegetal, seleccionada de proteína de avena, proteína de cebada, proteína de mijo, proteína de espelta tal como se describe, sobre todo
40 con pesos moleculares, o proteínas marinas en el intervalo de peso molecular y de tasa de transferencia especialmente preferido en cada caso.

Dado el caso, determinadas proteínas de reciclaje del tipo representado, que presentan los pesos moleculares y las tasas de transferencia indicados, catalizan adicionalmente también la transferencia de lípidos no modificados, tales como aquéllos de mijo, alforfón, espelta, tapioca, (especialmente con los pesos moleculares medios, tasas de
45 transferencia indicados anteriormente), lo que puede llevar a una mejora inesperada adicional del sistema mediante la transferencia acelerada de lípidos no modificados, o regenerados. Por lo tanto, éstos también se prefieren. Según la invención, en una forma de realización preferida adicional están contenidas también proteínas con tasas de transferencia para lípidos no modificados estructuralmente, especialmente no modificados de manera oxidativa, tal como se describen en el estado de la técnica (documento DE 38 15 473 C1 o documento DE 103 24 256 A1), que
50 luego lleva a una transferencia activada catalíticamente adicional de lípidos no modificados, sobre todo de lípidos regenerados, en los agregados correspondientes. Entre estos figuran preferentemente proteínas de avena, trigo, maíz (MW medio de 3800 a 7700, especialmente de 5800 a 7700), leche (MW medio por ejemplo de 2700 a 6800), mariscos (MW medio de 11500 a 23000) o mezclas de los mismos, tal como se describe especialmente en el documento DE A1 103 24 256. Es decir, en conjunto tiene lugar un reciclaje. La actividad de transferencia de
55 proteínas de este tipo para lípidos no modificados estructuralmente, especialmente no modificados de manera oxidativa puede determinarse tal como se conoce, véase el documento DE 103 24 256 A1.

2. Depósito de lípidos

Para proporcionar un depósito de lípidos según la invención se usan lípidos no modificados estructuralmente.

Entre estos pertenecen especialmente lecitinas tales como lecitina de soja, lecitina de huevo, esfingolípidos, fosfolípidos, que también representan formadores de vesículas. Con los últimos es posible la formación de liposomas uni- o multilaminares o bien por sí mismos por ejemplo en presencia de aditivos tensioactivos adecuados / agua o también de manera externa de manera conocida tal como homogeneización a alta presión, procedimiento de ultrasonidos, procedimientos de extrusión, diálisis de detergente. Las emulsiones micelares se obtienen a partir de lípidos polares.

Como depósito de lípidos pueden usarse también otras grasas habituales, aceites, ceras, que contribuyen a la captación del principio activo no transferible. Entre ellos figuran sobre todo hidrocarburos tales como escualeno, escualano, especialmente también parafinas líquidas, isoparafinas, dioctilciclohexanos, isodecano, isohexadecanos.

También son adecuados grasas naturales o sintéticas, aceites, ceras, compuestos de polisiloxano, triglicéridos o mono- / diglicéridos de ácidos grasos C_{12-22} , alcoholes grasos C_{8-22} tales como alcohol oleílico, octildodecanol, alcohol cetílico/estearílico; éster parcial de ácido graso C_{12-22} de alcoholes C_{2-6} polihidroxilados tales como especialmente monoglicéridos, o diglicéridos por ejemplo mono- / diestearato de glicerol, mezclas de los mismos; poliol éster de ácido graso C_{12-22} tal como PEG-7-gliceril-cocoato, dicaprilato / dicaprato de propilenglicol, mezclas tales como hexildecanol y laurato de hexildecilo, éster parcial de ácido graso C_{12-22} de alcoholes C_{2-6} . También son adecuados ésteres de ácido graso, por ejemplo ésteres de ácido graso de alcohol C_{2-18} tales como éster de ácido graso de isopropilo (palmitato, miristato, isoestearato, oleato), oleato de decilo, laurato de hexilo, benzoato de alquilo C_{12-15} , carbonato de dicaprililo así como ésteres de ácido graso ramificado tales como octanoatos de cetearilo, adipatos de di-n-butilo. Además pueden usarse éteres de alcohol graso C_{8-22} tales como dicaprililo éter o éster de alcohol graso tales como lactato de alquilo C_{12-13} , especialmente glicéridos (glicéridos de ácido graso C_{12-22}) tales como triglicéridos, especialmente (aceites neutros) de cadena media tales como triglicéridos caprílicos / cápricos así como sus ésteres de poliol tales como dicaprilato – dicaprato de propilenglicol.

A las grasas / aceites / ceras naturales pertenecen por ejemplo aceite de girasol, de soja, de semilla de melocotón, de semilla de albaricoque, semilla de uva, de ricino, de oliva, de cacahuete, de almendra, de visón, germen de trigo, de aguacate, manteca de karité o Manteca de illipé, ceras líquidas naturales, por ejemplo aceite de yoyoba o su sustituto erucato de oleílo, cera de abejas natural y similar.

Ceras sintéticas o semisintéticas son por ejemplo cera de abejas blanqueada, Kester®Wachs K82H (estearato de alquilo C_{20-40}) o Lunacera® M (Micro Wax) o ceras de hidrocarburos tales como Lunacera® P (Mineral Wax) así como aceite de ricino hidrogenado (Cutina® HR) o ceras sintéticas tales como palmitato de cetilo (Cutina® CP) o miristato de miristilo (Crodamol® MM), o estearato de estearilo (Crodamol® SS). Los compuestos de polisiloxano son por ejemplo ceras de aceite de silicona tales como polidimetilsiloxanos (dimeticona), ciclometilsiloxanos (ciclopentasiloxanos), fenilmetilpolisiloxanos tales como fenil-dimeticona o copolímeros de alquil-polimetil-siloxano tales como cetil-dimeticona, estearil-dimeticona, dialcoxidimetilpolisiloxanos tales como estearoxil-dimeticona, behenoxil-dimeticona, que pueden usarse especialmente en combinación con otros lípidos mencionados anteriormente. Los lípidos se usan tal como se mencionó especialmente como fase liposómica o también, cuando por ejemplo el resto de sustancias lipídicas se usan solas o en combinación con formadores de vesículas, como emulsiones, especialmente emulsiones micelares. Para ello se hacen reaccionar aditivos adecuados tal como se mencionan a continuación, especialmente se usan agua y sustancias tensioactivas y la mezcla de lípido, aditivo en dispositivos adecuados por ejemplo mediante agitación y / o homogeneización para dar las emulsiones deseadas. Además de los lípidos formadores de vesículas, son adecuados especialmente fosfolípidos, lecitinas tales como lecitina de soja, lecitina de huevo, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfaoidilinositol, gangliósidos, cerebrósidos, colesterol y ceramidas, tales como por ejemplo ceramida-2, -3, -6 así como los esfingolípidos son especialmente aceites, grasas y ceras naturales tal como se mencionó, triglicéridos, alcoholes grasos C_{8-22} ; ésteres parciales de ácido graso C_{12-22} de alcoholes C_{2-6} polihidroxilados como depósito de lípidos.

También pueden producirse emulsiones estables sencillas tales como por ejemplo emulsión aceite en agua o emulsión agua en aceite con el uso de aditivos adecuados tal como se mencionan a continuación. Se prefieren emulsiones micelares de lípidos polares, así como depósitos de lípidos de fosfolípidos, lecitinas tales como lecitina de soja, lecitina de huevo, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilserina, fosfaoidilinositol, gangliósidos, cerebrósidos, colesterol y ceramidas, tales como por ejemplo ceramida-2, -3, -6 así como esfingolípidos.

En otra forma de realización adecuada pueden usarse depósitos de lípidos laminares tal como se describen también con lípidos naturales y / o sintéticos, especialmente triglicéridos, alcoholes grasos C_{6-24} saturados, insaturados, parcialmente saturados, ésteres de ácido graso C_{8-3} , sobre todo los representantes naturales de los grupos mencionados, especialmente aceites y ceras naturales tales como aceite de girasol, aceite de oliva, aceite de semilla de melocotón, aceite de semilla de trigo, aceite de naranja, aceite de almendra, de colza, de soja, de coco, ceras vegetales, ceras de frutos, cera de abejas, en combinación.

La cantidad de depósito de lípidos no depende de la forma de administración deseada en cada caso y asciende preferentemente a del 1 a 70 % en peso, especialmente del 3 a 60 % en peso y sobre todo del 8 a 57 % en peso. Cuando se desean lociones, pulverizaciones, productos en forma de gel, la cantidad de lípidos asciende preferentemente a del 5 al 45 % en peso. Especialmente para fines balneológicos, por ejemplo como sales de baño pueden estar presentes entre el 25 y el 70 % en peso de lípidos, como sales de ducha preferentemente del 5 a 35 % en peso de lípidos. En el caso de las formulaciones en forma una crema de grasa (por ejemplo agua en aceite) pueden estar contenidos especialmente del 5 al 60 % en peso de lípidos.

3. Principios activos no transferibles

Entre los principios activos no transferibles figuran especialmente aquéllos que mediante interacción con lípidos modificados estructuralmente pueden devolver a los mismos su estructura fundamental. A estos pertenecen especialmente las siguientes sustancias: proteínas enzimáticas de alto peso molecular tales como por ejemplo peroxidasas, cofactores tales como glutatión y compuestos de sulfhidrilo análogos, antioxidantes tales como ubiquinonas, compuestos fenólicos vegetales tales como por ejemplo extracto de té de cistus, quercetina de manzana, sistemas redox tales como ácido eritórbito o mezclas de los mismos. Estos principios activos, sobre todo peroxidasas, cofactores tales como glutatión, extracto de té de cistus, quercetina de manzana, ácido eritórbito, son especialmente adecuados para el reciclaje de lípidos oxidados.

Además pueden usarse también principios activos solubles en agua o al menos dispersables en agua no transferibles, seleccionados de ácido ascórbico, ácido α -lipoico, NADH, NADPH, extracto de té verde, o mezclas de los mismos. Son adecuados también extractos solubles en agua de arándanos, bayas de saúco, o también de uvas, fresas o mezclas de los mismos.

Asimismo son posibles rutina, ácido ferúlico.

Se prefieren especialmente peroxidasas, glutatión, compuestos de sulfhidrilo análogos, ubiquinonas.

Estos principios activos son especialmente dispersables en agua a solubles en agua y se incorporan según la producción en el depósito de lípidos de manera en sí conocida. Para ello se prepara en primer lugar la fase acuosa, se incorpora a la misma el o los principio(s) activo(s) de reciclaje, luego se prepara la fase de depósito de lípidos y se mezclan entre sí ambas fases a continuación con el uso de aparatos conocidos adecuados y dado el caso también aditivos adicionales tales como coloides, sustancias tensioactivas, reguladores de consistencia etc. Los principios activos no transferibles se encuentran en cantidades conocidas para la aplicación tales como del 0,01 al 9 % en peso, especialmente del 0,1 al 7 % y preferentemente del 0,01 al 5 % en peso según el sistema

4. Adyuvantes

El tipo de adyuvantes depende de la forma de administración deseada y comprende especialmente agua, así como aditivos.

Los aditivos se seleccionan sobre todo de sustancias tensioactivas, coloides, sustancias acondicionadoras, reguladores de consistencia, principios activos adicionales, agentes conservantes, fragancias, colorantes o mezclas de los mismos. Las sustancias tensioactivas son emulsionantes o agentes de dispersión y pueden estar contenidos en cantidades del 0,1 al 20 % en peso, preferentemente del 0,1 al 10 % en peso, especialmente del 1 al 7 % en peso. Entre ellos figuran agentes de dispersión agua en aceite tales como preferentemente derivados de sorbitano (oleato de sorbitano, estearato de sorbitano), ácidos grasos / alcoholes / ésteres etoxilados tales como PEG2/4 estearato, Cetareth 3, éster de (poli)glicerilo (por ejemplo poligliceril-3-estearato), ésteres de glicerina tales como ricinoleato de glicerilo, polímeros tales como polímeros de bloque de polioxipropileno, polioxietileno, copolímeros de polisiloxano tales como copolímeros de polisiloxano-poliéter, especialmente copolímeros de polisiloxano-polialquil-poliéter tales como copoliol de cetil-dimeticona, sales polivalentes tales como estearatos de magnesio, de aluminio, o de zinc, triglicéridos tales como alcoholes grasos C_{8-22} / ácidos grasos C_{12-22} etoxilados, mono- y diésteres de ácido graso C_{12-22} de productos de adición de óxido de etileno a polioles C_3-C_6 , alquilglicósidos etoxilados, derivados de (poli)glicerilo, ésteres de polioliol, derivados de pentaeritritol, alquifenoles, o mezclas de los mismos y entre ellos muy especialmente Abil® EM 90, Arlacel ®582 y estearato de magnesio o mezclas de los mismos. En este caso pueden estar presentes también co-emulsionantes, tales como alcohol estearílico – cetearílico, ácido esteárico, tal como por ejemplo Arlatone®T(V). Asimismo a las sustancias tensioactivas pertenecen emulsionantes aceite en agua tales como especialmente productos polioxilados tales como aquéllos del tipo Magrogol (ácidos grasos / alcoholes / ésteres de ácido graso PEG con una longitud de cadena de 6 a 22 átomos de C en la parte de ácido graso / de éster y grados de etoxilación de 5 a 30), fosfatos no iónicos e iónicos, sales monovalentes iónicas, derivados de esteroles, derivados de aceite de ricino, siloxanos o mezclas de los mismos o mezclas con co-emulsionantes de los mismos. Como emulsionante aceite en agua son adecuados especialmente productos polietoxilados, fosfatos no iónicos e iónicos, sales monovalentes iónicas, ésteres de (poli)glicerilo, derivados de esteroles, derivados de aceite de ricino, siloxanos o mezclas de los mismos o mezclas con co-emulsionantes de los mismos. Especialmente son adecuados en este caso Tego Care® 450, Eumulgin ®B1 o mezclas de los mismos y/o con co-emulsionantes. De manera análoga se prefieren especialmente como emulsionantes agua en aceite derivados de sorbitano, ácidos grasos / alcoholes / ésteres polietoxilados, triglicéridos, derivados de (poli)glicerilo, ésteres de polioliol, derivados de glucosa,

derivados de pentaeritritol, alquifenoles, polímeros (de bloque), sales de ácido graso, siloxanos o mezclas de los mismos y entre ellos muy especialmente Abil® EM 90, Arlacel ®582 y estearato de magnesio o mezclas de los mismos.

En este caso pueden estar presentes también co-emulsionantes, tales como por ejemplo Arlatone®T(V). Según el grado de etoxilación y / o la longitud de cadena de alquilo se obtienen por lo tanto o bien agentes de dispersión aceite en agua o agua en aceite, llevando un elevado grado de etoxilación y / o una corta longitud de cadena a productos aceite en agua y al contrario a productos agua en aceite. El experto conoce esto y puede seleccionar por ejemplo por medio del valor de HLB correspondiente los productos adecuados (de 2 a 7 = agua en aceite, 8-18=aceite en agua, intervalo límite de 9 a 13 dispersable en agua). Por lo tanto las emulsiones deseadas pueden obtenerse por ejemplo mediante combinación de productos adecuados

Además son posibles también (co)-tensioactivos como sustancias tensioactivas, especialmente tensioactivos aniónicos y no iónicos, que pueden estar presentes también especialmente en aplicaciones con una función de limpieza adicional. A estos pertenecen sobre todo como tensioactivos no iónicos, ésteres de ácido graso alcoxilados por ejemplo de fórmula $R_1CO (OCH_2CHR_2)_xCR_3$ con R_1CO : resto acilo C6-22 lineal ramificado, saturado y / o insaturado, $R_2 = H$ o metilo, $R_3 =$ alquilo C1-4, $x=1-20$ y similar (por ejemplo glicéridos).

Tensioactivos aniónicos adecuados son glutamato, por ejemplo cocoil-glutamato de sodio (Hostapon® CCG) o también aquéllos seleccionados de alquilsarcosinatos, alquilsulfatos, alquiletersulfatos, alquilsulfosuccinatos, alquilsulfosuccinatos, isetionatos, o sus sales alcalinas o mezclas de los mismos. Éstos presentan especialmente de 8 a 22, preferentemente de 8 a 16 átomos de carbono en la cadena de alquilo. Especialmente en este caso se prefieren alquiletersulfatos, que se derivan de alcoholes grasos con 12 a 18 átomos de carbono y con un grado de etoxilación de 2 a 6, tales como por ejemplo lauril/miristiletersulfato, sal de Na, lauriletersulfato de amonio o lauriletersulfato de monoisopropanolamonio o alquilsulfatos, por ejemplo laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de amonio o laurilsulfato de monoisopropanol-amonio. Se prefieren muy especialmente alquilsarcosinatos tales como lauroil-, cocoil- u oleil-sarcosinato de sodio, derivados de ácido succínico tales como alquilsulfosuccinatos y alquilsulfosuccinatos con un resto alquilo de 8 a 22 átomos de carbono o mezclas de los mismos. Sobre todo se prefieren los alquilsarcosinatos.

Las emulsiones, especialmente geles en emulsión, pueden obtenerse preferentemente también mediante el uso de coloides.

Los coloides (por ejemplo preferentemente del 0,01 al 8 %) son especialmente sustancias de alto o de mayor peso molecular de origen natural o (semi)sintético o combinaciones de las mismas tales como proteínas vegetales de alto peso molecular con un peso molecular de 100000 y más D, proteínas animales de mayor peso molecular tales como caseinatos por ejemplo con un peso molecular medio de 18000 y más, gelatinas o polímeros sintéticos tales como polímeros de acrilato con elevado peso molecular (0,2 - 3 millones) así como sus copolímeros, especialmente tras neutralización mediante álcali. En este caso se prefieren los tipos de poliácido - Carbopol® conocidos por el nombre INCI, por ejemplo Carbopol® 910, 934, 940, 941, 954, 980, 981, 2984, 5984 o Carbopol® ETD 2001, 2050 o Synthaten® K, L, M o los carbómeros ya neutralizados tales como PNC® 400, 410, 430 (INCI: Sodium Carbomer). También pueden usarse copolímeros de acrilato, por ejemplo acrilatos / polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30, conocidos como Carbopol® 1342, 1382, ETD 2020, Pemulen® TR-1, TR-2.

Asimismo, coloides adecuados son acrilamidas así como polisacáridos tales como Keltrol® (goma xantana), derivados de celulosa tales como hidroxipropil-metil-celulosa (Methocel® J12-MS) o etilcelulosa o silicatos tales como aluminosilicato de magnesio (Veegum® HV) con en cada caso un alto peso molecular, especialmente de más de 50000.

Acrilamidas preferidas son poliácridamida, por ejemplo Flocare® T 920 GC, dado el caso mezclas que contienen poliácridamida tales como Sepigel® 305 (poliácridamida, isoparafina C13-14, Laureth-7), Sepigel® 501 (copolímero de acrilamida, aceite mineral, isoparafina C13-14, polisorbato 85), Sepigel® 502 (isoparafina C13-14, isoestearato de isostearilo, poliácridato de sodio, poliácridamida, polisorbato 20), Creagel® EZ DC (poliácridamida, polideceno, copoliol de dimeticona), Creagel® EZ 5 (poliácridamida, polideceno, Laureth-5).

Los coloides se usan preferentemente con co-emulsionantes tales como los alcoholes grasos mencionados a continuación entre los reguladores de consistencia.

Sustancias acondicionadoras son por ejemplo (por ejemplo preferentemente del 0,01 al 20 %, especialmente del 0,01 al 10 %) de fitoesteres (esencialmente mezclas de β -sitoesterol, campesterol y estigmasterol) tales como aquéllos de aceite de colza (Generol® R), (co)polímeros de silicona, por ejemplo Dow Corning® HMW 2220 (copolímeros de divinildimeticona / dimeticona, C12-13 Pareth-3/C12-13 Pareth-23). Otras sustancias acondicionadoras son agentes que mantienen la humedad tales como glicerina, propilenglicol o polietilenglicoles, propilenglicol, butilenglicol, sorbitol o polímeros, por ejemplo los tipos Polyquaternium tales como Polyquaternium-39 (Merquat® plus 3330), aminoácidos, urea, polisacáridos tales como por ejemplo Fucogel® 1000 (Biosaccharide Gum-1), glucosaminoglicanos, por ejemplo ácido hialurónico o glucosaminoglicanos sulfatados tales como sulfato de condroitina, dermatan-sulfato, queratan-sulfato, heparan-sulfato, especialmente sus sales de Na o heparina-Na,

glucanos, por ejemplo β -glucano, por ejemplo β -glucano de avena (Drago- β -Glucan®, mananos tales como mananos Konjac, o agentes que mantienen la humedad comercialmente disponibles tales como por ejemplo Hydractin® (glicerina, agua, adenosín trifosfato de disodio, algina, *Carica Papaya*) o Aquaderm® (PCA de sodio, lactato de sodio, fructosa, glicina, niacinamida, urea, inositol), sales, por ejemplo lactato de sodio, ácido DL-2-pirrolidon-5-carboxílico, sal de Na. Se prefieren humectantes tales como polietilen- / propilenglicol o glicerina en cantidades de por ejemplo el 0,5 - 10 %, especialmente del 2 - 5 %, así como compuestos de polisacárido tales como Fucogel® 1000, y/o ácido hialurónico, sal de Na. Reguladores de consistencia son por ejemplo formadores de complejos tales como Trilon®BD (EDTA, sal de Na), agentes para el ajuste del pH, por ejemplo ácido cítrico, hidróxido de sodio, disolventes tales como propilenglicol o alcoholes, almidón, o derivados de almidón tales como almidón de arroz, de trigo, de maíz y de patata, almidones modificados hidrofóbicamente tales como Dry Flo® AF (almidón de maíz modificado), octenilsuccinato de aluminio – almidón (Dry Flo®. PC, Fluidamid® DF 12), éster de fosfato de hidroxipropil-almidón (Structure® XL) o sus mezclas tales como Natrasorb® HFB (octenilsuccinato de aluminio – almidón, acrilatos copolímero, carbonato de magnesio), ASO/MM3® (octenilsuccinato de aluminio – almidón, miristato de magnesio), Dry Flo® Elite LL (octenilsuccinato de aluminio – almidón, lauroil-lisina), Facemat® (octenilsuccinato de aluminio – almidón, mica, almidón de *Zea Mays* (maíz), sílice, dióxido de titanio, óxido de zinc), mezclas de las sustancias mencionadas.

Otros reguladores de consistencia adecuados son por ejemplo alcoholes grasos, tales como alcohol estearílico (Lanette® 18), alcohol cetílico (Lanette® 16), alcohol miristílico (Lanette® 14) o alcohol estearílico (Lanette® O). Asimismo son adecuados ésteres de glicerilo tales como estearato de glicerilo, especialmente monoestearato de glicerina o diestearato de glicerina o mezclas de los mismos, por ejemplo Tegin® M. Estos pueden interpretarse dado el caso también como co-emulsionantes.

Las composiciones según la invención son especialmente neutras para la piel y cuidadosas con la piel o la mucosa y presentan en este sentido preferentemente un valor de pH de ≤ 7 .

Además pueden estar presentes dado el caso uno o varios agentes conservantes (preferentemente por ejemplo en cada caso del 0,01 al 5 %). Los agentes conservantes adecuados son por ejemplo yodopropinilbutilcarbamato, DMDM hidantoína, fenoxietanol y otras sustancias conservantes comunes, tales como por ejemplo ácido sórbico y ácido deshidroacético y sus sales, metildibromoglutanonitrilo, etc. o combinaciones de los mismos, u otros ácidos tales como ácido benzoico o ácido salicílico, o alcohol bencílico o ésteres tales como éster del ácido p-hidroxibenzoico, por ejemplo metil-, etil-, propil-, butil-, iso-butilparabeno, preferentemente metil- o propilparabeno o mezclas de los mismos o climbazol o combinaciones adecuadas de las sustancias mencionadas.

Fragancias adecuadas (por ejemplo preferentemente del 0,01 al 5 %) son por ejemplo los aceites etéreos mencionados entre los principios activos o mezclas de fragancias comercialmente disponibles. Como colorantes (por ejemplo preferentemente del 0,01 al 2 %) se seleccionan preferentemente los componentes conocidos para los productos genéricos tales como por ejemplo azul patente, azul amido, naranja RGL, rojo de cochinilla, amarillo de quinolina.

Principios aditivos adicionales (por ejemplo del 0,01 al 10 %) son especialmente vitaminas, extractos de plantas, sustancias producidas de manera sintética correspondientes a estos extractos y derivados análogos de los mismos, así como principios activos que influyen en la piel y mezclas de los mismos.

Extractos de plantas son por ejemplo aquéllos de Ylang Ylang, ginkgo, agujas de pino, ciprés, extracto de hoja de abedul, extracto de aloe vera, extracto de caléndula, de hibisco, de raíz de lampazo-Hamamelis, de hidrocótula, de algas, de membrillo, de lirio de agua, de canela, extractos de tomillo, hierbabuena, lima, naranja, pomelo, mandarina, enebro, valeriana, hierba luisa, eucalipto, tomillo, palmarosa, romero, lavanda, madera de rosa, pasto limón, rosa salvaje, aguja de picea, aguja de pino, extracto de jengibre, de grosella, flor de tilo, de caléndula-magnolia, de piña, de guayaba, de equinácea, de hiedra o mezclas de los mismos.

Estos extractos pueden producirse por ejemplo mediante destilación mediante evaporación del agua. Para ello se obtienen por ejemplo aceites etéreos de las plantas mencionadas, que se prefieren especialmente.

Los extractos pueden obtenerse también de otra manera conocida mediante por ejemplo extracción con disolventes (con alcoholes, triglicéridos o hidrocarburos, agua, mezclas de los mismos) y usarse entonces como tales. Sustancias producidas de manera sintéticas análogas son por ejemplo terpenos y terpenoides tales como alcanfor, mentol, cineol o mezclas de los mismos.

Como vitaminas con adecuadas por ejemplo vitamina A, E, u otros derivados adecuados de los mismos tales como ésteres por ejemplo palmitato, acetato o fosfato.

También adecuados son sustancias minerales y oligoelementos tales como cobre, zinc, o sus derivados tales como Zincidone® (zinc PCA), gluconato de zinc o gluconato de cobre. Además pueden usarse sustancias astringentes y reguladoras del sebo tales como Acnacidol® 101 (propilenglicol, ácido hidroxidecanoico), Asebiol® BT (proteína de levadura hidrolizada, piridoxina, niacinamida, glicerina, pantenol, propilenglicol, alantoína, biotina), Lipacide® C8C0 (aminoácidos de caproil-colágeno), Sebosoft® (glicerina, agua, PEG-8, caprililglicol, ácido secácico, poliácido de sodio), Sepi Control A5 (capriloilglicina, metilglicina, *Cinnamomum zeilanicum*).

Además como adyuvantes pueden usarse sustancias que promueven la circulación sanguínea, por ejemplo derivados de ácido nicotínico tales como nicotinato de metilo o de tocoferilo, alfa- y betahidroxiácidos y sus derivados, por ejemplo ácido glicólico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, salicilato de isopropilbencilo, lactato de alquilo C12 - 13 (Cosmacol® ELI) o también sustancias antiflogísticas y antibacterianas tales como triterpenos, por ejemplo ácido ursólico, ácido de glicirrina o ácido de glicirretina y sus derivados, por ejemplo glicirretinato de estearilo, glicirrinato de potasio, derivados de ácido pantoténico, por ejemplo D-pantenol, triacetato de pantenilo; alantoína; bisabolol; azuleno, por ejemplo camazuleno o guayazuleno; fitoosfingosinas; triclosán; derivados de clorhexidina y/o agentes anticaspa, por ejemplo climbazol o piroctona olamina.

Además en las composiciones según la invención pueden usarse también sustancias de acción citoprotectora tales como coenzima Q 10 como adyuvantes eficaces.

Otros principios activos adicionales son filtros UV tales como filtros UVB, UVA y de banda ancha del siguiente tipo:

Filtros UV-B: ésteres de ácido cinámico, por ejemplo metoxycinamato de etilhexilo, p-metoxycinamato de isoamilo así como 4-metilbenciliden-alcanfor, ácido para-aminobenzoico y ésteres de ácido para-aminobenzoico tales como éster 2-etilhexílico del ácido N,N-dimetil-4-aminobenzoico, salicilato de homomentilo, salicilato de octilo, octocrileno ácido fenilbencimidazolsulfónico o bencilideno malonato polisiloxano, filtros UVA + UVB para la absorción de banda ancha tales como benzofenona-3 (Neo® Heliopan BB, Eusolex® 4360). Filtros UVA tales como antranilato de metilo, butil-metoxidibenzoilmetano, metileno bis-benzotriazolilo tetrametilbutilfenol, bis-etilhexiloxifenol metoxifeniltriaquina, disodio fenil dibencimidazol tetrasulfonato éster hexílico del ácido 2-(4-dietilamino-2-hidroxibenzolil)benzoico.

A este respecto, según el efecto de acción adicional previsto puede añadirse una combinación adecuada de principios activos.

Los principios activos especialmente preferidos adicionales son aceites etéreos o extractos de Ylang Ylang, pasto limón, hierbabuena, naranja, rosa salvaje, pomelo, lima, ginkgo, mandarina, ciprés, tomillo, lavanda, romero, jengibre, o mezclas de los mismos.

Asimismo se usan sobre todo también las vitaminas mencionadas y/o pantenol, especialmente en combinación con uno o varios extractos vegetales / aceites etéreos.

Principios activos adicionales especialmente deseados se seleccionan de vitaminas, filtros UV, extractos de plantas o también principios activos dermatológicos, por ejemplo antimicóticos tales como naftifina HCl, terbinafina HCl o sustancias antioxidantes (sobre todo en pequeñas cantidades), antibacterianos y/o reguladoras del sebo.

El tipo y la cantidad de aditivos dependen de la forma de administración y del fin deseado. Se prefiere cuando están presentes como máximo el 40 %, especialmente del 0,01 al 30 %, sobre todo también del 0,01 al 25 %, preferentemente del 0,1 al 20 % o del 1 al 18 %, especialmente del 5 al 15 % de aditivos. De manera especialmente preferente como adyuvantes además de agua se seleccionan reguladores de consistencia, colorantes, fragancias, coloides, sustancias tensioactivas, sustancias acondicionadoras, dado el caso agentes conservantes o mezclas de los mismos, prefiriéndose especialmente sustancias acondicionadoras, reguladores de consistencia, principios activos adicionales.

Se prefieren especialmente adyuvantes, seleccionados de agua y del 0,01 al 30 %, especialmente de 0,1 al 20 % en peso de aditivos, que sobre todo que se seleccionan de principios activos adicionales, sustancias acondicionadoras, colorantes, fragancias, sustancias tensioactivas, especialmente coloides, co-tensioactivos, reguladores de consistencia, sustancias conservantes.

Las composiciones preferidas se caracterizan porque están contenidas del 0,01 al 10 % en peso de una o varias proteínas de transferencia b), del 1 al 70 % en peso, preferentemente del 1 al 50 % en peso, especialmente del 1 al 40 % en peso del depósito de lípidos a), del 0,01 al 10 % en peso de uno o varios principios activos no transferibles c) y d) del 1 al 30 % en peso, sobre todo del 1-20 % en peso de aditivos, especialmente seleccionados de principios activos adicionales, sustancias acondicionadoras, colorantes, fragancias, sustancias tensioactivas tal como se indican, coloides, reguladores de consistencia, sustancias conservantes o mezclas de los mismos así como agua (como el resto).

En una forma de realización adicional están contenidos del 0,05 al 5 % en peso, especialmente del 0,1 al 3 % en peso de proteína de transferencia b), del 1 al 60 % en peso, sobre todo del 5 al 53 % en peso de depósito de lípidos a), del 0,05 al 5 % en peso, especialmente del 0,1 al 5 % en peso de principio activo c), y d) del 1 al 25 % en peso, preferentemente del 1 al 20, especialmente del 1 al 15 % en peso de aditivos, seleccionados de principios activos adicionales, sustancias acondicionadoras, colorantes, fragancias, sustancias tensioactivas tales como co-emulsionantes aceite en agua agua en aceite, co-tensioactivos, coloides, reguladores de consistencia, sustancias conservantes o mezclas de los mismos así como (como el resto) agua.

5. Formas de administración:

Según el contenido en agua, que puede encontrarse entre el 5 y el 80 % en peso, pueden obtenerse las siguientes formas de administración (a modo de ejemplo) (con en cada caso aditivos mencionados a modo de ejemplo):

- 5 geles (por ejemplo del 50 al 80 % de agua) con coloides, co-emulsionantes, y dado el caso principios activos adicionales, sustancias acondicionadoras – colorantes – fragancias, reguladores de consistencia o mezclas de los mismos;
- cremas aceite en agua o agua en aceite (por ejemplo del 20 al 70 % de agua) con sustancias tensioactivas / coloides y dado el caso principios activos adicionales, sustancias acondicionadoras – colorantes – fragancias, reguladores de consistencia o mezclas de los mismos;
- 10 bálsamo: (por ejemplo del 10 al 60 % de agua) : con sustancias tensioactivas / coloides y dado el caso principios activos adicionales, sustancias acondicionadoras – colorantes – fragancias, reguladores de consistencia o mezclas de los mismos;
- sales de baño o sales de ducha: (por ejemplo del 30-80 % de agua) con coloides, co-tensioactivos, co-emulsionantes, y dado el caso principios activos adicionales, sustancias acondicionadoras – colorantes – fragancias, reguladores de consistencia o mezclas de los mismos.
- 15

Funcionamiento del sistema de reciclaje

- Las composiciones según la invención presentan un depósito de lípidos, proteínas especiales y principios activos especiales tales como caracterizados para la transferencia catalítica o el reciclaje de lípidos modificados estructuralmente. Los principios activos se incorporan a este respecto en el depósito de lípidos, pero no se transfieren. De esta manera se mantiene la fuerza propulsora termodinámica para la transferencia de lípidos modificados, de modo que el proceso no se agota mediante la distribución uniforme en los dos compartimentos (depósito de lípidos sin / agregado de lípidos con lípidos modificados estructuralmente), tal como es el caso en los sistemas descritos en el estado de la técnica. Por lo tanto es posible controlar el momento de la duración de acción mediante la concentración del/de los principio(s) activo(s) no transferidos. Esto puede tener lugar por ejemplo con formas de administración correspondientes, tales como crema de noche con porcentajes de principio activo elevados, leche (por ejemplo leche limpiadora), sales de baño con cantidades de principio activo medias, preparaciones para ducha con cantidad de principio activo más bien menor. El reciclaje de los lípidos modificados tiene lugar luego fuera de las estructuras de agregado de lípidos, de modo que no pueden producirse enriquecimientos no fisiológicos de principios activos. De esta manera se evitan efectos indeseados en estas estructuras.
- 20
 - 25
 - 30

Tras el reciclaje, según la invención al mismo tiempo o también adicionalmente en caso de presencia de las proteínas de transferencia correspondientes según el estado de la técnica tal como por ejemplo el documento DE 38 15 473 C1, se devuelven los lípidos reciclados de nuevo a los agregados.

- Resulta el siguiente efecto neto: Independientemente de la especificidad de la transferencia catalítica de los lípidos modificados al depósito según la invención, mediante el reciclaje fuera de las estructuras de agregado (reciclaje remoto) se eliminan por un lado los lípidos modificados de los agregados, dado que en cuanto a los lípidos no modificados no resulta ningún efecto neto por su transferencia hacia dentro y hacia fuera no modificada. En el caso de la especificidad dada de la transferencia catalítica para lípidos modificados, la transferencia neta para los lípidos modificados a partir de los agregados no depende sólo de la concentración de los lípidos modificados. Si aumenta su porcentaje en el agregado de lípidos, entonces se aumenta también su porcentaje transferido al depósito.
- 35
 - 40

- El sistema según la invención para el reciclaje de lípidos modificados, especialmente de manera oxidativa a partir de agregados de lípidos presenta por lo tanto propiedades autorreguladoras, aumentando la eficacia del reciclaje en la medida en que incrementan las modificaciones en los agregados de lípidos. Al mismo tiempo, debido a la transferencia hacia dentro y hacia fuera no modificada de lípidos no modificados se mantiene en gran medida la composición fisiológica de los agregados, de modo que no puede aparecer ningún efecto indeseado. Las proteínas de transferencia de reciclaje según la invención pueden usarse o aplicarse por tanto para la / el reciclaje de lípidos modificados estructuralmente, especialmente de manera oxidativa, sobre todo mediante administración tópica, sobre la piel /mucosa o también para la producción mediante ingeniería genética de biomembranas. Para ello pueden usarse también especialmente en sistemas adecuados para ello, composiciones o también para la producción de los mismos tal como las composiciones descritas anteriormente a partir de los componentes a), b), c), d). Los sistemas o composiciones de este tipo son sobre todo adecuadas para la administración tópica, por ejemplo en forma de una crema, gel, loción, pulverización, mascarilla, bálsamo, sales de ducha, sales de baño, bálsamo, leche, para la transferencia / el reciclaje de lípidos modificados estructuralmente, especialmente de manera oxidativa, por ejemplo de la piel, o también de la mucosa, por ejemplo véanse las indicaciones mencionadas a continuación, especialmente en el caso de la piel, el cabello.
- 45
 - 50
 - 55

Aplicación del sistema de reciclaje

Según el fin pretendido, las composiciones según la invención pueden usarse también, mediante la elección de adyuvantes adecuados, especialmente para la aplicación cosmética, cosmético-balneológica o también para la

aplicación dermatológica / terapéutica sobre la piel, el cabello o la mucosa. Las composiciones pueden encontrarse en este sentido como crema, loción, leche, gel, emulsión en geles, leche, bálsamo, pulverización, como sales de ducha, sales de baño, como mascarilla (dado el caso espumable) y usarse como tales para el cuidado regenerador de lípidos, la limpieza en el caso de aplicaciones cosméticas o cosmético-balneológicas. A este respecto tiene lugar la mejora del aspecto de cabello, piel irritada, envejecida, dañada especialmente por la luz, seca, sensible, es decir en piel / mucosa modificada funcional / estructuralmente, sobre todo de manera oxidativa. Se prefiere especialmente la aplicación en forma de una crema o de un gel-crema así como de unas sales de ducha y/o de baño o también como mascarilla. Por medio de la combinación según la invención las proteínas de transferencia usadas pueden desarrollar su efecto como vehículo para componentes lipófilos / anfífilos modificados. Mediante la transferencia de lípidos modificados, el reciclaje externo y el transporte de vuelta, las sustancias indeseadas no permanecen en las estructuras lipídicas de nuevo. Por lo tanto puede tener lugar una regeneración especialmente cosmética lípidos modificados de manera oxidativa tal como se describe mediante la aplicación de una composición según la invención sobre la superficie sobre todo de la piel de seres humanos. Mediante la elección de los principios activos adicionales pueden conseguirse otros efectos. La aplicación puede tener lugar también en aplicaciones dermatológicas / farmacéuticas. En este caso son campos de aplicación posibles sobre todo estados inflamatorios, estados de irritación de la piel por ejemplo a consecuencia de alergias, o quemaduras cutáneas, en el caso de estados de irritación de las vías respiratorias por ejemplo a consecuencia de alergias, o irritaciones. Con las composiciones según la invención, en el caso de la administración tópica externa, en este sentido pueden regenerarse, influir en, estructuras de agregado de lípidos modificadas, sobre todo de manera oxidativa, sobre todo de piel de mamíferos, especialmente seres humanos, envejecida, dañada, especialmente dañada por la luz, seca, sensible o inflamada.

Producción de los productos

Las composiciones según la invención se producen preparando la fase lipídica mediante mezclado, dado el caso calentamiento del/de los lípidos deseados, dado el caso también mediante producción de liposomas separada, en caso de se desee, tal como se describe. Allí pueden incorporarse aditivos solubles en la misma. Los componentes solubles en agua o dispersables en agua tales como aditivos, principios activos del grupo c) así como proteína(s) del grupo b) se incorporan en agua en la concentración deseada, y se mezclan ambas fases a temperaturas adecuadas tales como por ejemplo de 20 a 80 °C, preferentemente de 30 a 60 °C hasta temperatura ambiente hasta que se obtiene una composición estable en forma de una emulsión / gel / dispersión, etc. Tras el enfriamiento pueden agregarse con agitación dado el caso sustancias lábiles con la temperatura. La reacción tiene lugar a este respecto de tal manera que por un lado se consigue una alta dispersidad de la fase coherente, de modo que los principios activos no transferibles se encuentran en el depósito y por otro lado las proteínas de transferencia en mantienen su integridad.

Ejemplos

La invención se explica en detalle por medio de los siguientes ejemplos (los datos de cantidades se refieren a porcentaje en peso siempre que no se indique lo contrario):

Ejemplo 1: Composición de base agua en aceite

Éter de alcohol graso (Cetiol® OE)	5,00
Aceite de semilla de albaricoque	5,00
Cera de abejas	5,00
Aceite de onagra	2,00
Oxynex 2004	0,05
Propilenglicol	4,00
D-Pantenol	5,50
Hidrolizado de proteína de cebada (Pm medio: aproximadamente 5500)	0,80
Glutación	1,50
Isoestearato de sorbitano (Arlacel® 582)	7,00
Peroleato de sorbitano PEG40 (Arlatone TV)	1,50
Estearato de magnesio	2,00
Colorante (Pasta de pigmento)	2,00
Aceite perfumado (Deliana)	0,50
Agua	hasta 100

Ejemplo 2: Composición de base aceite en agua

Lecitina de soja (Phosal SA 50)	2,00
Aceite de yoyoba	1,00
Cera de abejas	5,00
Aceite de onagra	2,00
Microcera (Lunacera® M)	2,50
Éter de alcohol graso (Cosmacol®ELI)	3,00
Proteína de la leche hidrolizada (Pm medio 3000)	0,50
Proteína de algas (Pm medio aproximadamente 18000)	0,50
Cloruro de sodio	0,50
Diestearato de poligliceril-3-metil-glucosa (Tego Care®450, aceite en agua)	3,00
Carbopol ETD 2020	0,25
Aceite de ricino hidrogenado (Cutina® HR)	0,40
Propilenglicol	4,00
extracto de caléndula	2,00
Aceite perfumado Deliana	0,50
Extracto de té de cistus	2,00
Agua	hasta 100

Ejemplo 3: Emulsión en gel aceite en agua

Aceite de aguacate	3,0
Alcohol estearílico	2,0
Estearato de glicerilo	2,0
Estearato de isopropilo	6,0
Dicaprilil éter	3,0
Escualano	5,0
Fosfatidilcolina	1,0
Proteína de mijo hidrolizada (Pm medio aproximadamente 4500)	0,8
Proteína de la leche hidrolizada (Pm medio aproximadamente 3500)	0,6
Butilenglicol	2,0
EDTA disódico	0,1
Caseinato de sodio (Pm aproximadamente 20000)	3,0
Ciclometicona	1,0
Sustancias conservantes	q.s.
Perfume	2,0
Quercetina de manzana	0,4
Agua	hasta 10

5 Ejemplo 4: Emulsión de limpieza aceite en agua

Aceite de almendras	2,0
Alcohol cetílico	2,0
Benzoato de alquilo C12-15	3,0
Escualano	1,0
Isononanoato de cetearilo	2,0
Proteína de algas (Pm medio 15000)	1,5
Acrilatos / Acrilato de alquilo C10-30	0,2
Polímero cruzado	
Hidroxipropiletilcelulosa	0,2
Glicerina	3,0
EDTA disódico	0,1
Laurilsarcosinato de sodio	2,0
Trietanolamina	0,25
Sustancia(s) conservante(s)	q.s.
Perfume	0,04
Ácido α -lipoico	1,00
Agua	hasta 100

Ejemplo 5: Sales de baño

Aceite de soja	10,00
Aceite de yoyoba	5,00
Miristato de isopropilo	10,00
Lecitina	5,00
Proteína de espelta hidrolizada (Pm medio 4500-5000)	1,20
Laureth 4	7,00
Polioxietilen(7)glicerilacetato	5,00
Pantenol	3,00
Aceite de eucalipto	2,50
Aceite perfumado	0,80
Extracto de arándanos	3,00
Agua	hasta 100

Ejemplo 6: Sales de ducha

Aceite de oliva	3,00
Aceite de almendras	1,50
Esfingosina	1,50
Proteína de la leche hidrolizada (Pm 6000) Proteína de seda (Pm 12000)	1,00
Goma xantana	0,50
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,50
Extracto de té de cistus	1,50
Agua	hasta 100

REIVINDICACIONES

1. Composiciones que contienen:

a) un depósito de uno o varios lípidos no modificados estructural / funcionalmente, seleccionados de grasas naturales o sintéticas, aceites, ceras, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, ésteres parciales de ácidos grasos, glicéridos, aceites de silicona, ceras de silicona, hidrocarburos, lecitinas, esfingolípidos, colesterol, fosfolípidos, gangliósidos, cerebrósidos, ceramidas o mezclas de los mismos;

b) una o varias proteínas de transferencia de reciclaje con tasas de transferencia para lípidos modificados estructural / funcionalmente, especialmente oxidados, que presentan una tasa de transferencia de 600 a 8000 ng/min/mg de proteína y un peso molecular medio de 3500 a 8000 D y que se seleccionan de proteínas de alforfón, mijo, espelta, tapioca;

c) uno o varios principios activos no transferibles para regenerar lípidos modificados estructural / funcionalmente, seleccionados de principios activos solubles en agua o dispersables en agua del grupo de ácido eritórico, glutatión, ácido alfa-lipoico, compuestos fenólicos vegetales, proteínas enzimáticas de alto peso molecular, cofactores, antioxidantes solubles en agua, sistemas redox;

d) dado el caso uno o varios adyuvantes relacionados con la aplicación.

2. Composiciones según la reivindicación 1, **caracterizadas porque** los lípidos modificados estructural / funcionalmente son lípidos modificados de manera oxidativa y los lípidos en el depósito de lípidos son lípido(s) no modificados de manera oxidativa.

3. Composiciones según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizadas porque** la o las proteínas de transferencia de reciclaje presentan tasas de transferencia para lípidos modificados de manera oxidativa.

4. Composiciones según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizadas porque** presentan además una o varias proteínas de transferencia con tasas de transferencia para lípidos no modificados estructural / funcionalmente, especialmente no modificados de manera oxidativa.

5. Composiciones según la reivindicación 1 a 4, **caracterizadas porque** el depósito de lípidos está contenido en forma de estructuras lipídicas liposómicas que comprenden liposomas unilaminares o multilaminares.

6. Composiciones según la reivindicación 1 a 5, **caracterizadas porque** el principio activo no transferible c) se selecciona de NADH, peroxidasas, ácido eritórico, glutatión, ácido alfa-lipoico, glutatión, extracto de té verde, extracto de té de cistus, quercetina de manzana, extracto de arándano, extracto de baya de saúco o mezclas de los mismos.

7. Composiciones según la reivindicación 6, **caracterizadas porque** el principio activo no transferible c) se selecciona de ácido eritórico, glutatión, extracto de té de cistus, quercetina de manzana o mezclas de los mismos.

8. Composiciones según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizadas porque** están contenidos del 0,01 al 10 % en peso de una o varias proteínas de transferencia de reciclaje b) del 1 al 40 % en peso del depósito de lípidos a), del 0,01 al 10 % en peso de uno o varios principios activos c) y d) adyuvantes, seleccionados del 0,1 al 20 % en peso de aditivos y (como el resto) agua.

9. Composiciones según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizadas porque** están contenidos adyuvantes para la administración tópica.

10. Composiciones según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizadas porque** como adyuvantes están contenidas una o varias sustancias seleccionadas de agua y aditivos seleccionados de coloides, reguladores de consistencia, sustancias tensioactivas, agentes conservantes, principios activos adicionales, fragancias, colorantes, sustancias acondicionadoras o mezclas de los mismos.

11. Composiciones según la reivindicación 10, **caracterizadas porque** las sustancias tensioactivas se seleccionan de emulsionantes aceite en agua, emulsionantes agua en aceite, co-emulsionantes, co-tensioactivos o mezclas de los mismos.

12. Composiciones según la reivindicación 10 u 11, **caracterizadas porque** se encuentra en forma de una forma líquida, semilíquida, sólida como emulsión aceite en agua, emulsión agua en aceite, de una emulsión en gel, gel, crema, bálsamo, loción, leche, mascarilla facial, pulverización, sales de baño o sales de ducha.

13. Procedimiento para la regeneración de agregados de lípidos modificados de manera oxidativa, **caracterizado porque** una composición según una de las reivindicaciones 1 a 12 se pone en contacto sobre la superficie con los agregados de lípidos que van a tratarse para la aplicación cosmética o cosmético-balneológica.

14. Procedimiento según la reivindicación 13, **caracterizado porque** mediante la aplicación de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 12, se exportan lípidos modificados de manera oxidativa a partir de los agregados de lípidos que contienen los mismos, se reciclan en el depósito a) con ayuda de uno o varios principios activos c) y después se transfieren de nuevo a los agregados de lípidos.

15. Procedimiento según la reivindicación 13 ó 14, **caracterizado porque** en el caso de los agregados de lípidos se trata de piel de seres humanos y de una regeneración cosmética.
16. Uso de composiciones según una de las reivindicaciones 1 a 12 acondicionadoras regenerativo tópico cosmético o cosmético-balneológico de la piel o la limpieza cuidadosa regenerativa de la piel de mamíferos, especialmente de seres humanos.
17. Uso de composiciones según una de las reivindicaciones 1 a 12 para la producción de un agente para el tratamiento profiláctico, dermatológico, terapéutico regenerativo de la piel de mamíferos.
18. Uso de composiciones según una de las reivindicaciones 1 a 12 para la producción de un agente para la producción mediante ingeniería genética dirigida de biomembranas *in vivo*.
19. Uso de composiciones según una de las reivindicaciones 1 a 12 para la producción mediante ingeniería genética dirigida de biomembranas *ex vivo*, *in vitro*.
20. Uso de composiciones según una de las reivindicaciones 1 a 12 para la producción mediante ingeniería genética dirigida de membranas lipídicas producidas artificialmente.