

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 538**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/02** (2006.01)  
**A61K 8/04** (2006.01)  
**A61K 8/73** (2006.01)  
**A61K 8/85** (2006.01)  
**A61Q 17/04** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2007 E 07712282 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2120845**

54 Título: **Nanopartículas para su utilización en formulaciones cosméticas y dermatológicas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.03.2013**

73 Titular/es:

**ROVI COSMETICS INTERNATIONAL GMBH  
(100.0%)  
BREITWIESENSTRASSE 1  
36381 SCHLUCHTERN, DE**

72 Inventor/es:

**BLUME, GABRIELE y  
TEICHMÜLLER, DIRK**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 397 538 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Nanopartículas para su utilización en formulaciones cosméticas y dermatológicas

- 5 El presente invento se refiere a formulaciones cosméticas y dermatológicas con una sustancia activa para la protección o el tratamiento de la piel y/o de los cabellos y con un material de vehículo en el o al que está fijada la sustancia activa o con el que está asociada la sustancia activa, teniendo el material de vehículo una cierta proporción de quitosano.
- 10 La piel humana es un órgano muy grande con un área de superficie de aproximadamente 2 m<sup>2</sup>, un peso de 3 kg y un espesor total medio de aproximadamente 2 mm. A la piel le corresponde un importante significado como órgano límite entre el organismo y el entorno. Así, ella ofrece protección contra lesiones, es difícil de atravesar por muchas sustancias gaseosas y disueltas, y sirve simultáneamente también como barrera contra la penetración de microorganismos. Con el fin de poder satisfacer estas múltiples y variadas funciones, la piel tiene una constitución con una estructura correspondientemente compleja. Para esto, en la piel están empotrados, entre otros, diversos órganos anejos, tales como cabellos, uñas y glándulas. No obstante, a la epidermis le corresponde un significado especial en el caso de la función como capa protectora externa. La capa más exterior de la epidermis es el Stratum Corneum (SC, estrato córneo) y constituye la barrera de la piel inhibidora de la penetración propiamente dicha.
- 15
- 20 La constitución del Stratum Corneum es descrita en forma de un modelo según Barry y colaboradores con ayuda del principio de los ladrillos y del mortero. En este caso, los corneocitos que se componen en un 50 % a base de la escleroproteína queratina constituyen los ladrillos, y la capa de lípidos y agua que los circunda, que se compone predominantemente de esfingolípidos, colesterol y ácidos grasos libres, constituye el mortero o respectivamente la matriz de lípidos. Una superación de esta capa así como también su influenciamiento se buscan por medio de formulaciones cosméticas, dermatológicas y farmacéuticas.
- 25
- A las formulaciones cosméticas y dermatológicas les corresponde en particular la misión de proteger a la piel solicitada y a sus formaciones anejas contra influencias nocivas del entorno, tales como p.ej. el sol y el viento, los agentes químicos y los microorganismos, pero también de preservarla contra la pérdida de sustancias propias del cuerpo. Un cuidado de la piel es necesario en especial precisamente cuando la capacidad de regeneración cutánea propia del cuerpo ya no sea suficiente, o cuando una carga por las influencias del entorno traiga consigo un envejecimiento aumentado de la piel.
- 30
- La composición química de las formulaciones cosméticas, dermatológicas y farmacéuticas y el perfil cronológico de la liberación de las sustancias activas contenidas en tales composiciones, tienen una influencia esencial sobre la estructura de la piel o respectivamente de sus formaciones anejas. Unas formulaciones convenientes están en situación de mejorar ventajosamente las propiedades de barrera de las capas más superiores de la piel, de conservar la función natural de la piel, y de proteger y cuidar a ésta.
- 35
- Para la protección de la piel y para su cuidado existen unas formulaciones tales como emulsiones (p.ej. de los tipos O/W, W/O, W/O/W etc.), suspensiones, pomadas, cremas, geles, pastas, etc. Presenta una importancia cada vez mayor el hecho de que tales formulaciones sean bien compatibles.
- 40
- Se han acreditado como especialmente bien compatibles unas formulaciones con sustancias de vehículo resorbibles o degradables biológicamente. Tales sustancias pueden ser resorbidas por el cuerpo humano, por ejemplo a través de la piel, y pueden ser degradadas eventualmente en el cuerpo, por ejemplo mediante procesos metabólicos propios del cuerpo. Un ejemplo de una sustancia de vehículo degradable biológicamente es el quitosano.
- 45
- A partir de los documentos de patentes alemanas DE 36 44 097 y DE 39 12 122 se conocen unos agentes cosméticos para el tratamiento de los cabellos o de la piel, constituidos sobre la base de quitosano. El quitosano es un poliaminosacárido presente en la naturaleza, que se deriva de la quitina. Se compone de restos de N-acetilglucosamina unidos por enlaces β-1,4-glicosídicos. El quitosano y sus derivados tienen un buen comportamiento de adhesión sobre la piel y sobre el pelo. Frecuentemente, unos agentes con quitosano o respectivamente ciertos derivados de quitosano provocan, sin embargo, una desagradable sensación de pegajosidad sobre la piel. Además, las propiedades transportadoras de las formulaciones que contienen quitosano con frecuencia no son óptimas. Además de esto, sobre la cinética de liberación en lo que respecta a la sustancia activa no se puede influir en tales formulaciones en la medida deseada.
- 50
- 55
- El documento de solicitud de patente japonesa JP 2000 143533 divulga una nanoesfera, que se compone de un núcleo a base de un copolímero de poli(lactida-glicolida) y de calcitoninas, envuelto con quitosano. Las calcitoninas son unas sustancias activas, que son administradas por vía transpulmonar.
- 60
- El documento de solicitud de patente de los EE.UU. US 2001/010824 divulga unas nanopartículas degradables biológicamente que contienen unos aceites activos o unos aceites que contienen sustancias activas. En los Ejemplos 16 hasta 19 se utiliza una polilactida como polímero degradable biológicamente envolvente.
- 65

El documento de solicitud de patente internacional WO 00/35415 divulga unos filtros protectores frente a la luz en forma de nanopartículas, siendo formuladas las sustancias activas orgánicas con coloides protectores. En el Ejemplo 4 se utiliza quitosano como coloide protector.

5 Por lo tanto, la misión del presente invento es poner a disposición unas formulaciones cosméticas o dermatológicas con un muy buen comportamiento de adhesión a o respectivamente en la piel y a sus órganos anejos, tales como p.ej. los cabellos, debiendo el material de vehículo utilizado ser biorresorbible y/o degradable biológicamente, y debiendo las formulaciones tener unas propiedades de transporte lo más mejoradas que sea posible y una mejorada cinética de liberación en comparación con las formulaciones habituales. Además de esto, la formulación no deberá  
10 provocar ninguna desagradable sensación de pegajosidad sobre la piel.

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante una formulación cosmética o dermatológica con una sustancia activa destinada a la protección o destinada al tratamiento de la piel y/o de los cabellos y con un material de vehículo en el o al que está fijada la sustancia activa, o con el que está asociada la sustancia activa, teniendo el  
15 material de vehículo una cierta proporción de quitosano y una cierta proporción de una polilactida, poliglicolida y/o poli(lactida-glicolida) o sus derivados, y presentándose el material de vehículo en forma de partículas con un tamaño medio de partículas de 10 a 1.000 nm.

Los polímeros polilactida (PL), poliglicolida (PG) y poli(lactida-glicolida) (PLGA) son resorbibles biológicamente y/o degradables biológicamente. Las polilactidas (poli(ácidos lácticos)) son unos polímeros del ácido láctico con una configuración D y/o L. La poliglicolida (poli(ácido glicólico)) es el polímero del ácido glicólico. La poli(lactida-glicolida) es un copolímero de los ácidos láctico y glicólico (también llamado: poli(lactida-co-glicolida), estando polimerizadas entre sí ambas moléculas en un orden de sucesión aleatorio. Estos polímeros son muy bien compatibles, puesto que  
20 ellos no se acumulan en el o junto al cuerpo, sino que son degradados y/o resorbidos y segregados o metabolizados. Puesto que las partículas de acuerdo con el invento comprenden como componentes principales del material de vehículo unos polímeros biocompatibles y degradables biológicamente, se evita una acumulación de la formulación en el o junto al cuerpo por medio de la biodegradabilidad de los polímeros.

Las partículas conformes al invento tienen un tamaño medio de partículas de 10 a 1.000 nm. De manera preferida,  
30 las partículas tienen un tamaño medio de partículas de 10 a 500 nm y de manera especialmente preferida un tamaño medio de partículas de 50 a 250 nm. Las partículas conformes al invento con este tamaño son designadas en lo sucesivo como nanopartículas.

Unas formulaciones con las partículas conformes al invento con unos tamaños situados en la región de los nanómetros tienen ventajas en lo que respecta al transporte de sustancias activas/sustancias protectoras junto a o respectivamente en la piel o sus órganos anejos. A causa de su pequeño tamaño, para las nanopartículas es posible que ellas sean distribuidas de una manera homogénea y densamente empaquetada en o respectivamente junto a la piel o sus órganos anejos. Las nanopartículas, en comparación con las partículas de mayor tamaño son resorbidas más rápidamente y degradadas más fácilmente. Se comprobó también que las pequeñas nanopartículas conformes  
40 al invento pueden proteger eficazmente a las sustancias activas sensibles.

Entre las otras ventajas del invento se cuenta el hecho de que las partículas contenidas en las formulaciones mejoran persistentemente el modo de acción, la profundidad de penetración, la duración de la protección, la distribución, la estabilidad, la aplicabilidad y la biodisponibilidad de la por lo menos una sustancia activa, que está fijada química y/o físicamente en o a las partículas o que está asociada con éstas.  
45

Se puede influir sobre el perfil de liberación de las diferentes sustancias activas con ayuda del ajuste del tamaño de las partículas. En el caso de unas partículas con unas ciertas proporciones de lactida y glicolida, tales como p.ej. unas partículas con una poli(lactida-glicolida) o unas partículas con una polilactida y una poliglicolida, la cinética se puede definir y ajustar todavía más exactamente mediante el recurso de que se hace variar la relación de la glicolida a la lactida. Cuanto más alta sea la proporción de la poliglicolida en la partícul, tanto más lentamente se efectúa una liberación de las sustancias activas encerradas, puesto que la degradación enzimática de la glicolida se efectúa más lentamente que la de la lactida.  
50

La proporción de quitosano en el material de vehículo da lugar a una modificación de la superficie de las partículas de vehículo, al ser incorporadas unas cargas eléctricas superficiales positivas en las partículas del vehículo. Puesto que la piel y sus órganos anejos, tales como p.ej. los cabellos, tienen una carga eléctrica superficial negativa, las cargas eléctricas superficiales positivas introducidas por el quitosano hacen posible una adhesión mejorada de las partículas a la piel o respectivamente a sus órganos anejos. Sin embargo, se comprobó que las formulaciones conformes al invento, a pesar de su proporción de quitosano, no producen ninguna desagradable sensación de pegajosidad sobre la piel, lo que se podría atribuir a que el quitosano en el caso de las formulaciones conformes al invento se presenta embebido en los componentes restantes del material de vehículo.  
60

Además de esto, las formulaciones son estabilizadas por medio del quitosano. Con ayuda de diferentes proporciones de quitosano se pueden ajustar tal como se desea el tamaño y la carga eléctrica de las partículas. De manera preferida, el material de vehículo de la formulación conforme al invento tiene una proporción de quitosano de  
65

1 a 50 % en peso. De manera especialmente preferida, la proporción de quitosano es de 5 a 40 % en peso. En el caso de unas formas de realización preferidas, la proporción de quitosano es de 10 a 30 % en peso

5 Además de esto, las partículas pueden contener también otros polímeros cargados eléctricamente con signo positivo. Los ejemplos de polímeros cargados eléctricamente con signo positivo comprenden una poli(etilenimina), una polilisina y sus derivados, o mezclas de éstos/éstas. Con ayuda de diferentes proporciones del polímero cargado eléctricamente con signo positivo se pueden ajustar tal como se desea el tamaño y la carga eléctrica de las partículas. De manera preferida, el material de vehículo de la formulación conforme al invento tiene en conjunto una proporción de un polímero cargado eléctricamente con signo positivo de 1 a 70 % en peso. De manera  
10 especialmente preferida, esta proporción es de 5 a 50 % en peso y de manera aún más preferida de 10 a 30 % en peso.

15 La media ponderada del peso molecular de los polímeros utilizados es de manera preferida en cada caso de  $10^3$  a  $2 \times 10^6$  Dalton. Los procedimientos de preparación para los diferentes polímeros son conocidos para un experto en la especialidad, y la mayoría de estos polímeros son también obtenibles comercialmente de una serie de fabricantes (compárense los Ejemplos).

20 Mediante una utilización de diferentes polímeros biodegradables en combinación con quitosano y eventualmente también con otros polímeros diferentes con una carga eléctrica positiva, se puede ajustar la carga eléctrica superficial de las nanopartículas a valores desde positivos pasando por neutros hasta negativos. En el caso de unas formas especiales de realización del invento, las partículas comprenden adicionalmente también unos péptidos destinados a la modificación de la carga eléctrica superficial de las partículas. Tales modificaciones superficiales pueden hacer posible o respectivamente facilitar el transporte deliberado hasta un lugar estipulado, y por  
25 consiguiente minimizar unos efectos secundarios indeseados.

30 La carga eléctrica superficial se reproduce mediante el potencial zeta. El potencial zeta (potencial  $\zeta$ ) es el potencial eléctrico junto al límite de cizalladura de una partícula movida en suspensión. Si unas partículas cargadas eléctricamente se encuentran en suspensión, entonces su potencial es compensado normalmente por una deposición de iones en el medio de suspensión, de tal manera que, considerada desde el exterior, la partícula aparece como eléctricamente neutra. Sin embargo, si una partícula se mueve a través del medio de suspensión, una parte de los iones depositados es eliminada por cizalladura y la partícula ya no se presenta como eléctricamente neutra, sino que posee junto al límite de cizalladura un potencial designado como potencial zeta. El potencial zeta constituye para el respectivo medio, en el que es medido, una magnitud medida relativa para el potencial superficial y por consiguiente para la carga eléctrica de la partícula. Para la determinación del potencial zeta se utilizan los  
35 aparatos de análisis conocidos para un experto en la especialidad.

40 El potencial zeta de las nanopartículas conformes al invento se sitúa de manera preferida en el intervalo de 0 mV a +65 mV (medido en agua con el Zetamaster de Malvern). De manera preferida, el potencial zeta de las partículas es positivo. De manera especialmente preferida, el potencial zeta de las nanopartículas conformes al invento se sitúa en el intervalo de +20 mV a +50 mV. En el caso de unas formas particularmente preferidas de realización, el potencial zeta se sitúa en el intervalo de +25 mV a +45 mV. De manera aún más preferida, el potencial zeta se sitúa en el intervalo de +25 mV a +35 mV.

45 La forma de las partículas es preferiblemente regular. De manera especialmente preferida, las partículas son idealmente esféricas, es decir que son totalmente redondas, lo que se puede detectar con el microscopio de fuerza atómica (AFM, acrónimo de "Atomic Force Microscopy") (compárense la Figura 2). En el caso de unas formas alternativas de realización se prefiere que la forma de las partículas sea irregular. Por ejemplo, se consigue un cubrimiento superficial mejor y más homogéneo con unas partículas de forma esencialmente paralelepípedica.

50 En el caso de unas determinadas formas de realización se prefiere que las partículas sean porosas. La porosidad da lugar a un aumento del área de superficie de las partículas, con lo que las partículas se pueden cargar con una cantidad mayor de la sustancia activa o protectora (efecto de carbón activo). En el caso de unas formas alternativas de realización, las partículas son, por el contrario, preferiblemente no porosas, lo que tiene la ventaja de que se puede controlar mejor la carga de las partículas con una sustancia activa o protectora y también su liberación. Se  
55 prefieren especialmente unas formas de realización, en las que las partículas son idealmente esféricas y tienen una superficie lisa, no porosa, lo que se puede comprobar con el microscopio de fuerza atómica (AFM) (compárense la Figura 2).

60 De manera preferida, las partículas están distribuidas monomodalmente, es decir la gran mayoría predominante (distribución de Gauss) de las partículas presentes tienen esencialmente la misma forma y el mismo tamaño (determinación de la forma con un microscopio de fuerza atómica, medición del tamaño con el Zetamaster). De manera preferida, las partículas tienen una distribución muy estrecha de tamaños y tienen por lo tanto una pequeña polidispersidad de preferiblemente  $< 0,1$ .

La por lo menos una sustancia activa, que conforme al invento está fijada química y/o físicamente en o a las partículas de vehículo, o que está asociada con éstas, se puede escoger entre los agentes desodorantes o respectivamente antitranspirantes, agentes repelentes de insectos, vitaminas, colorantes, pigmentos, grasas, aceites, ceras, lípidos o lipoides, u otros componentes usuales de una formulación cosmética o dermatológica.

5 La por lo menos una sustancia activa, que conforme al invento está fijada química y/o físicamente en o a las partículas de vehículo o está asociada con éstas, se puede escoger también entre unas sustancias eficaces en el sentido farmacéutico, tales como p.ej. corticoides, fungicidas, antibióticos, sustancias no esteroides que actúan de manera antiinflamatoria y antiirritante, antirreumáticos, anestésicos, antibióticos, antiflogísticos así como unas sustancias que actúan analgésicamente o atenuando el dolor.

15 La por lo menos una sustancia activa, que conforme al invento está fijada química y/o físicamente en o a las partículas de vehículo o que está asociada con éstas, se puede escoger también entre unas sustancias activas tales como p.ej. cafeína, alcanfor, timol, hidrocortisona o respectivamente sus derivados, vitaminas, tales como p.ej. ácido ascórbico y sus derivados, las vitaminas B y D, siendo especialmente preferidas las vitaminas B1, B12 y D1, y ácidos grasos insaturados o respectivamente esenciales. La por lo menos una sustancia activa se puede escoger, no obstante, entre aceite de pepita de grosella, aceite de pescado o ceramidas y sus derivados.

20 Según sean el uso y la sustancia activa, en el caso de determinadas formas de realización se prefiere que la formulación contenga solamente una sustancia activa. En el caso de unas formas alternativas de realización se prefiere, no obstante, que la formulación comprenda varias sustancias activas, estando por lo menos una de las sustancias activas fijada química y/o físicamente en o a las partículas de vehículo o estando asociada con éstas.

25 En el caso de las formas de realización en las que la por lo menos una sustancia activa es un desodorante o respectivamente antitranspirante, éste se puede escoger entre todos los desodorantes o respectivamente antitranspirantes conocidos para un experto en la especialidad y permitidos para formulaciones cosméticas y dermatológicas, tales como p.ej. o-clorofenol, m-clorofenol, p-clorofenol, p-cloro-m-xilenol, o-clorotimol, 2-bencil-4-clorofenol (clorofeno), 5,5'-dicloro-2,2'-dihidroxidifenilmetano (diclorofeno), ácido p-hidroxibenzoico, 8-hidroxiquinolina, 2-fenilfenol, 2,4,4"-triclora-2'-hidroxidifeniléter (Irgasan DP 300), piridintiol-2,2-bromo-2-nitropropanodiol (Bronopol) y cloruro de 1-(3-cloroalil)-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano (Dowicil 200). Unas formas especialmente preferidas de realización comprenden unos componentes inorgánicos, tales como hectorita, bentonita y esmectita, etc. (R. Kieffer y colaboradores, "Analyse von Desodorantien in kosmetischen Präparaten (Análisis de desodorantes en formulaciones cosméticas)", Fresenius Zeitschrift für Analytische Chemie, 1978, 293:135-137, W.P.Cheshire y colaboradores, "Disorders of Sweating" (Trastornos de la transpiración), Seminars in Neurology 2003, 23/4: 399-406 y documento DE P4009347).

35 En el caso de unas formas especialmente preferidas de realización del invento, las formulaciones contienen como sustancias activas una o varias sustancias, que pueden absorber una radiación UVA o respectivamente UVB. De manera preferida, la proporción total de tales filtros antisolares es de 0,1 a 30 % en peso, referida a la cantidad de polímero en la formulación. Estas formulaciones especiales están en situación de proteger a la piel y a sus órganos anejos, tales como p.ej. los cabellos, contra una radiación solar nociva.

40 Como filtros para los rayos UVB se pueden utilizar unos habituales filtros antisolares, tales como derivados de bencilidenalcanfor, derivados de ácido aminobenzoico, ésteres del ácido cinámico, ésteres del ácido salicílico, ésteres del ácido benzalmalónico, derivados de benzofenona, derivados con ácido sulfónico de benzofenonas o bencilidenalcanfores. Unas típicas sustancias de filtro para los rayos UVA son en este contexto p.ej. unos derivados del dibenzolmetano. Los descritos filtros antisolares no son restrictivos en lo que respecta a las formulaciones conformes al invento.

50 En el caso de determinadas formas de realización del invento con filtros antisolares se prefiere que éstos contengan unos copolímeros de poli(lactidas y glicolidas), en cuyos casos la relación de las unidades de glicolato a las de lactato en el polímero se sitúa en el intervalo de 50:50 hasta 90:10. De manera preferida, la relación de las unidades de glicolato a las de lactato en el caso de algunas formas de realización se sitúa en el intervalo de 70:30 a 85:15.

55 De manera especialmente preferida, las formulaciones conformes al invento contienen uno o varios aditivos inorgánicos, tales como p.ej. unos pigmentos constituidos sobre la base de óxidos de metales (óxido de zinc, dióxido de titanio, óxido de hierro(III), dióxido de zirconio, dióxido de silicio, óxido de manganeso(II), óxido de aluminio(III) u óxido de cerio(III)). Los pigmentos precedentemente mencionados están fijados química y/o físicamente en o a las partículas de vehículo o están asociados con éstas o también solamente están asociados y/o disociados en la fase que circunda a las partículas. Los aditivos inorgánicos precedentemente mencionados son obtenibles comercialmente de una manera usual tanto en forma amorfa así como también en forma cristalina regular con o sin una modificación superficial hidrófoba.

65 Unas formulaciones preferidas conformes al invento comprenden adicionalmente una o varias sustancias auxiliares o aditivas, que actúan sobre las propiedades físicas de las formulaciones y su estabilidad y/o que sirven para la conservación de la formulación. Unos ejemplos de tales sustancias auxiliares o aditivas son agentes tensioactivos,

emulsionantes, detergentes, ácido silícico, ceras, grasas, parafinas, alcoholes, agentes formadores de geles, gelatinas, aditivos inorgánicos, agentes conservantes, bactericidas y agentes inhibidores de gérmenes, espesantes, electrólitos o agentes formadores de complejos.

5 Las sustancias auxiliares utilizadas en el caso de unas formas preferidas de realización del invento para la modificación de las propiedades físico-químicas y biofísicas comprenden agentes tensioactivos, estabilizadores o polímeros auxiliares. Actúan de un modo estabilizador sobre las formulaciones conformes al invento, entre otros, unos derivados celulósicos, alginatos, polisacáridos o sus derivados, carragenanos, lipoides tales como colesterol o fosfolípidos, Aerosil o bentonita y en particular poli(alcoholes vinílicos) con un peso molecular de  $10^3$  a  $10^5$  Dalton, de  
10 manera preferida unos poli(alcoholes vinílicos) con un peso molecular de 20.000 a 40.000 Dalton.

En el caso de unas formas preferidas de realización del invento, las formulaciones comprenden adicionalmente una o varias sustancias activas antiirritantes o antiinflamatorias, tales como p.ej. alfa-octadecil-gliceril-éter, alfa-hexadecil-gliceril-éter, bisabolol o pantenol.

15 De manera especialmente preferida, las formulaciones conformes al invento comprenden uno o varios antioxidantes, tales como p.ej. aminoácidos y sus derivados, carotinas o carotenoides y sus derivados, ácido lipoico y sus derivados, ácido fólico, tocoferoles y sus derivados, vitamina A o vitamina E y sus derivados. De manera preferida, los antioxidantes están contenidos en la formulación, referido al peso total, en una proporción de 0,001 a 30 % en peso, de manera especialmente preferida en una proporción de 1 a 10 % en peso. Los antioxidantes están fijados  
20 química y/o físicamente en o a las partículas de vehículo o están asociados con éstas, o solamente están asociados y/o disociados en la fase que circunda a las partículas.

De manera preferida, las nanopartículas conformes al invento se representan con ayuda de una técnica de dispersión, especialmente con el procedimiento especial de evaporación del disolvente (en inglés "solvent evaporation"), que se describe a continuación. De esta manera se pueden producir también unas partículas con un tamaño especialmente pequeño de 50 a 450 nm y en una distribución muy homogénea.

25 En el caso del procedimiento preferido se prepara primeramente una solución acuosa de quitosano o de un derivado de éste. En el caso de un procedimiento especialmente preferido, a esta solución se añade una cierta proporción de un poli(alcohol vinílico) como estabilizador. El invento se puede realizar, no obstante, también sin la adición del estabilizador. Paralelamente a la preparación de la solución acuosa de quitosano se prepara una solución de una polilactida, de una poliglicolida y/o de una poli(lactida-glicolida) o de un derivado de éstas en el seno de un disolvente orgánico. De manera preferida, el disolvente orgánico no es miscible con agua y es fácilmente eliminable  
30 por evaporación. De manera especialmente preferida, el disolvente orgánico es acetato de etilo. En el caso de unas determinadas formas de realización del invento, la sustancia activa para la protección o el tratamiento de la piel y/o de los cabellos se disuelve ya en esta fase en la parte acuosa o en la parte orgánica, según sean sus propiedades de solubilidad.

40 La solución acuosa y la solución en un disolvente orgánico se reúnen. En el caso de unas formas alternativas de realización, la sustancia activa para la protección o el tratamiento de la piel y/o de los cabellos se añade tan sólo en esta fase.

45 A continuación, la muestra se agita y finalmente se homogeneiza con un aparato dispersador. En el caso de unas formas alternativas de realización, la sustancia activa para la protección o para el tratamiento de la piel y/o de los cabellos se añade tan sólo en esta fase.

Directamente a continuación de ello se añade a esto agua destilada. En el caso de unas formas alternativas de realización, la sustancia activa para la protección o para el tratamiento de la piel y/o de los cabellos se añade tan sólo en esta fase.

50 En la última etapa el disolvente orgánico se elimina a partir de la dispersión. En este caso se efectúa la formación de partículas. De manera especialmente preferida, la eliminación del disolvente orgánico se efectúa mediante una separación por evaporación del disolvente, de manera preferida a la temperatura ambiente, de manera especialmente preferida a una temperatura ligeramente elevada. Por regla general, en este caso resulta una suspensión acuosa con un aspecto lechoso.

55 Alternativamente, para la producción de las partículas y de las formulaciones conformes al invento se pueden usar todos los procedimientos adecuados, que son conocidos para un experto en la especialidad. Entre estos procedimientos se cuentan la desecación por atomización, la técnica de precipitación, la técnica de precipitación salina y todas las técnicas usuales de precipitación a partir de una fase acuosa u orgánica. De manera preferida, las partículas se producen mediante una liofilización o una desecación por atomización como montones pulverulentos.

60 Las formulaciones conformes al invento se pueden incorporar en todas las formas adecuadas para formulaciones cosméticas y/o dermatológicas. De manera especialmente preferida, las formulaciones se presentan en forma de  
65

suspensiones, emulsiones (p.ej. de los tipos O/W, W/O, W/O/W, etc.), geles, pomadas, pomadas en suspensión, pastas y cremas.

5 Las nanopartículas conformes al invento se distinguen en todas las formulaciones cosméticas y dermatológicas habituales por una alta estabilidad, también en presencia de emulsionantes, lipoides, sales y agentes tensioactivos, pero también en el caso de una utilización de gases a presión. En comparación con los sistemas de vehículo habituales, su uso es especialmente ventajoso en productos del tipo "Rinse-off" (de enjuague), tales como p.ej. champús y lociones de baño y ducha, lo que no debe de excluir a otros usos.

10 Otras características, otros conjuntos de características y otras formas de realización del presente invento se desprenden de los siguientes Ejemplos y Figuras.

En este caso muestran:

15 La Figura 1 una representación esquemática de una forma de realización de un procedimiento de preparación para formulaciones conformes al invento,

la Figura 2 una fotografía de partículas conformes al invento tomada con un microscopio de fuerza atómica,

20 la Figura 3 unas fotografías de la adhesión de las partículas conformes al invento a un cabello humano tomadas con un microscopio de fuerza atómica o respectivamente con un microscopio confocal de exploración con un rayo láser,

la Figura 4 el perfil de liberación de una sustancia a base de las partículas conformes al invento,

25 la Figura 5 un estudio de las acciones de las partículas conformes al invento para la protección de la piel contra la radiación solar

### Ejemplos

30

#### I. Formulaciones de nanopartículas conformes al invento con un filtro protector de UVA/B

1. Producción de nanopartículas conformes al invento con el filtro protector de UVA/B Eusolex® 4360 mediando utilización de Resomer® RG 504S

35

25 mg de lactato de quitosano (de Rita Corporation) y 17,5 mg de Mowiol 4-88 (un poli(alcohol vinílico) de la entidad Tel Hell & Co GmbH como estabilizador) se agitan en un matraz de Erlenmeyer con 2,5 ml de agua bidestilada (instalación Bidest de la entidad Fistreem) durante 30 minutos a la temperatura ambiente con un agitador magnético (de la entidad IKA Werke GmbH & Co. KG, MSH basic yellowline). Además, se prepara una solución con 50 mg de una poli(DL-lactida-co-glicolida) (Resomer® RG 504S de Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) y 5 mg de Eusolex® 4360 (filtro antisolar de Merck KGaA) en 2,5 ml de acetato de etilo en condiciones de temperatura ambiente.

40

A la solución acuosa de quitosano se le añade gota a gota, mediando agitación constante con un agitador magnético, la solución de acetato de etilo. Esta dispersión se agita durante 1,5 horas en un recipiente cerrado a la temperatura ambiente. A continuación, la muestra se somete durante 10 minutos a un tratamiento con un aparato dispersador (Ultra-Turrax, de IKA Labortechnik GmbH & Co. KG) (a 13.500 rpm), con el fin de homogeneizar la dispersión. En conexión directa con esto, mediando agitación constante se añaden con lentitud y gota a gota 22,5 ml de agua bidestilada. En la última etapa, la muestra se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente mediando una extracción, con el fin de eliminar por evaporación el disolvente acetato de etilo. Resulta una suspensión acuosa que tiene un aspecto lechoso.

50

La determinación de los tamaños de las partículas con ayuda de un "Zetasizer nano zs" (de Malvern Instr.) estableció un tamaño medio de partículas de 401 nm (PDI 0,14). El potencial zeta es de 9,9 mV (según el Malvern Zetamaster, en agua).

55

La Figura 1 muestra una representación esquemática del procedimiento de producción de las nanopartículas de PLGA y quitosano del Ejemplo I.1.

60

2. Producción de nanopartículas conformes al invento con filtros protectores de UVA/B mediando utilización de Resomer® RG 503H, Resomer® RG 504S, Resomer® RG502S, PLGA (70:30) de Polyscience, PLGA (50:50) de Sigma y PLGA Purasorb® (82:18), PLGA Purasorb® (50:50)

65

Las nanopartículas se producen de la misma manera a como se ha descrito en el Ejemplo I.1, con la condición de que los componentes mencionados en la Tabla 1 se han de presentar en las concentraciones allí indicadas. Las concentraciones indicadas en tantos por ciento en peso se refieren a la proporción en la formulación total terminada.

**Tabla 1**

	Quitosano [% en peso]	Eusolex® [% en peso]	Tamaño de partículas [nm]	Potencial zeta [mV]
Resomer® RG 503H (50/50) [glicolato/lactato] de Boehringer 0,2 % en peso	0,01 %	0,02 %	566	48
	0,02 %	0,02 %	558	54
	0,03 %	0,02 %	560	55
	0,04 %	0,02 %	563	55
	0,05 %	0,02 %	570	56
	0,06 %	0,02 %	640	60
	0,07 %	0,02 %	670	62
	0,08 %	0,02 %	689	62
	0,09 %	0,02 %	704	62
	0,1 %	0,02 %	710	65
Resomer® RG 504S de Boehringer 0,2 % en peso	0,01 %	0,02 %	530	49
	0,02 %	0,02 %	533	49
	0,03 %	0,02 %	540	53
	0,04 %	0,02 %	554	55
	0,05 %	0,02 %	565	55
	0,06 %	0,02 %	618	58
	0,07 %	0,02 %	645	58
	0,08 %	0,02 %	663	55
	0,09 %	0,02 %	670	60
	0,1 %	0,02 %	690	60
Resomer® RG 502S de Boehringer 0,2 % en peso	0,01 %	0,02 %	540	28
	0,02 %	0,02 %	545	34
	0,03 %	0,02 %	550	36
	0,04 %	0,02 %	580	36
	0,05 %	0,02 %	585	34
	0,06 %	0,02 %	644	38
	0,07 %	0,02 %	693	36
	0,08 %	0,02 %	700	38
	0,09 %	0,02 %	726	40
	0,1 %	0,02 %	740	42
PLGA (70:30) [glicolato/lactato] de Polyscience 0,2 % en peso	0,01 %	0,02 %	334	36
	0,02 %	0,02 %	356	36
	0,03 %	0,02 %	343	37
	0,04 %	0,02 %	375	39
	0,05 %	0,02 %	411	37
	0,06 %	0,02 %	392	41
	0,07 %	0,02 %	424	39
	0,08 %	0,02 %	413	39
	0,09 %	0,02 %	454	40
	0,1 %	0,02 %	418	43
PLGA (50:50) [glicolato/lactato] de Sigma 0,2 % en peso	0,01 %	0,02 %	310	34
	0,02 %	0,02 %	324	32
	0,03 %	0,02 %	325	34
	0,04 %	0,02 %	333	36
	0,05 %	0,02 %	356	35
	0,06 %	0,02 %	371	38
	0,07 %	0,02 %	368	37
	0,08 %	0,02 %	379	39

	Quitosano [% en peso]	Eusolex® [% en peso]	Tamaño de partículas [nm]	Potencial zeta [mV]
	0,09 %	0,02 %	396	42
	0,1 %	0,02 %	385	42
PLGA Purasorb® (82:18) [glicolato/lactato] de Purac 0,2 % en peso	0,01 %	0,02 %	293	343
	0,02 %	0,02 %	295	43
	0,03 %	0,02 %	312	42
	0,04 %	0,02 %	310	44
	0,05 %	0,02 %	335	43
	0,06 %	0,02 %	346	46
	0,07 %	0,02 %	370	46
	0,08 %	0,02 %	367	46
	0,09 %	0,02 %	372	45
	0,1 %	0,02 %	380	48
PLGA Purasorb® (50:50) [glicolato/lactato] de Purac 0,2 % en peso	0,01 %	0,02 %	187	27
	0,02 %	0,02 %	189	30
	0,03 %	0,02 %	189	29
	0,04 %	0,02 %	193	29
	0,05 %	0,02 %	199	31
	0,06 %	0,02 %	198	29
	0,07 %	0,02 %	204	35
	0,08 %	0,02 %	209	29
	0,09 %	0,02 %	210	28
	0,1 %	0,02 %	212	30

La Figura 2 es una fotografía tomada con un microscopio de fuerza atómica de unas nanopartículas que tienen la composición PLGA Purasorb® (82:18) con 0,02 % en peso de quitosano y 0,02 % en peso de Eusolex 3640. Las nanopartículas poseen una forma esférica ideal con una superficie lisa no porosa.

5

3. Producción de las nanopartículas conformes al invento con el antioxidante

Las nanopartículas se producen de la misma manera a como se ha descrito en el Ejemplo I.1, con la condición de los componentes mencionados en la Tabla 2 se han de presentar en las concentraciones allí indicadas. Las concentraciones indicadas en tantos por ciento en peso se refieren a la proporción en la formulación total acabada.

10

Tabla 2

PLGA	Quitosano [% en peso]	Tocoferol [% en peso]	Tamaño de partículas [nm]	Potencial zeta [mV]
PLGA Purasorb® (82:18) de Purac 0,2 % en peso	0,01 %	0,02 %	220	27
	0,02 %	0,02 %	223	29
	0,03 %	0,02 %	225	26
	0,04 %	0,02 %	228	31
	0,05 %	0,02 %	218	25
	0,06 %	0,02 %	229	29
	0,07 %	0,02 %	217	24
	0,08 %	0,02 %	226	27
	0,09 %	0,02 %	223	24
	0,1 %	0,02 %	231	25

PLGA	Quitosano [% en peso]	Retinol [% en peso]	Tamaño de partículas [nm]	Potencial zeta [mV]
PLGA Purasorb® (82:18) de Purac 0,2 % en peso	0,01 %	0,002 %	195	31
	0,02 %	0,002 %	196	28
	0,03 %	0,002 %	194	32
	0,04 %	0,002 %	201	32
	0,05 %	0,002 %	198	31
	0,06 %	0,002 %	210	35
	0,07 %	0,002 %	203	33
	0,08 %	0,002 %	202	31
	0,09 %	0,002 %	208	36
	0,1 %	0,002 %	209	29

## II. Uso de las nanopartículas conformes al invento

5

### 1. Adhesión de las nanopartículas conformes al invento a cabellos humanos

10

15

Unas nanopartículas a base de PLGA (82/18) Purac con 0,02 % en peso de quitosano y 0,02 % en peso de Eusolex (referido a la formulación total) se produjeron tal como se ha descrito más arriba mediando utilización de un quitosano marcado con FITC (isotiocianato de fluoresceína) adicional. La marcación fluorescente sirvió para la visualización del comportamiento de adhesión de las nanopartículas. Una mecha de cabellos humanos se incubó durante 10 minutos totalmente en la suspensión de las partículas, a continuación se lavó 3 veces intensamente con agua y se secó. Los cabellos se fijaron después de esto sobre un portaobjetos con ayuda de Fluorsave (de la entidad Calbiochem) y se observaron bajo un microscopio confocal de exploración con un rayo láser de la entidad Zeiss (longitud de onda de excitación: 488 nm, longitud de onda de emisión: 518 nm). De esta manera se pudo detectar una distribución homogénea y la adhesión estable de las partículas a los cabellos.

20

La Figura 3 muestra unas fotografías, obtenidas con un microscopio confocal de exploración con un rayo láser (a la izquierda) y por microscopía de fuerza atómica (a la derecha), de la adhesión de las nanopartículas conformes al invento con la composición de PLGA (82/18) con 0,02 % de quitosano y 0,02 % de Eusolex en un cabello humano. En el caso de la fotografía tomada con el microscopio confocal de exploración con un rayo láser, los sitios claros en el cabello reproducido son las zonas en las que las partículas con el quitosano marcado por fluorescencia se han adherido al cabello.

25

### 2. Estabilidad y liberación de la sustancia activa

30

La modificación de la concentración de la sustancia activa después de una adhesión de las nanopartículas (PLGA (92:18) Purac con 0,02 % en peso de quitosano y 0,02 % en peso de Eusolex, sin ningún colorante fluorescente) a los cabellos se determinó fotométricamente mediante estudios de liberación. La liberación máxima corresponde a 66 µg/ml = 100 %.

En dependencia de la composición polimérica utilizada, la liberación se puede ajustar libremente en el período de tiempo de desde 24 h hasta 28 días.

35

La Figura 4 muestra la cinética de liberación del Eusolex desde las nanopartículas

3. Adsorción de las nanopartículas conformes al invento a la piel y protección de la piel contra la radiación solar conseguida de esta manera

5 De un modo similar al SPF (acrónimo de “Sun Protection Factor” = factor de protección solar), en el caso de la determinación del RSF (acrónimo de “Radical Skin Protection Factor” = factor de protección de la piel contra radicales) se mide el efecto de la radiación UV sobre la piel. Como magnitud de medición o respectivamente como indicador en la comparación entre una piel no irradiada y otra irradiada no se utiliza el eritema designado como punto final biológico, sino que se determinan la cantidad y el tipo de los radicales libres (ROS, acrónimo de “reactive oxygen species” = especies reactivas de oxígeno) generados por la radiación UV en la piel. Estos radicales libres son proporcionales a la dosis de rayos UV y su distribución en las capas individuales de la piel (la epidermis y la dermis) es determinada decisivamente por la longitud de onda de los fotones penetrantes.

15 La determinación del RSF se lleva a cabo convenientemente como un método ex-vivo en biopsias de piel. Las biopsias de piel se marcan con un indicador por radicales (compuesto de nitroxilo). Los radicales libres generados en la piel por la radiación UV (simuladora de la luz solar) reaccionan con el indicador por radicales, cuya cantidad y cuya actividad se miden con un espectrómetro de ESR (espectrómetro de resonancia de espín electrónico). La formación de los radicales libres inducidos por los UVA y UVB es un proceso que se desarrolla en las capas epidérmicas y dérmicas de la piel. El efecto de la radiación UVB se limita, condicionado por la escasa profundidad de penetración, predominantemente a la epidermis. El indicador de radicales es hidrófilo y, como consecuencia de ello, tiene en la dermis y en la epidermis una idéntica distribución condicionada morfológicamente. El indicador por radicales propiamente dicho es fotoestable y no es degradado en una solución acuosa por los UV.

25 Los radicales libres o las ROS que se han inducido en la piel oxidan a la molécula del compuesto de nitroxilo y pueden ser detectados de esta manera con la espectroscopía de ESR. Por medio de este efecto se puede ensayar el efecto protector contra la radiación UV de los filtros de UV. Mientras que la radiación UVA genera exclusivamente radicales libres o ROS en la piel, la radiación UVB (en particular la radiación UVB de onda corta) puede dar lugar también a daños directos para la información genética (ADN) de la célula. El método de RSF, debido a su medición directa de los radicales, es especialmente sensible frente al efecto de la radiación UVA y puede caracterizar inequívocamente de una manera correspondiente el efecto de los filtros de UVA.

30 Al contrario que el SPF, con la determinación del RSF se abarcan los daños, que son producidos por una radiación tanto UVA como UVB.

35 Sobre la piel se aplicaron las siguientes formulaciones en una cantidad de 2 mg/cm<sup>2</sup>:

- Una solución acuosa con nanopartículas de UV (0,2 % en peso de PLGA (82/18) de Purac; 0,02 % en peso de quitosano; y 0,02 % en peso de Eusolex 4360)
- Una solución etanólica-acuosa con en cada caso 1 % de los filtros

40 La Figura 5 muestra el RSF (factor de protección de la piel contra radicales) de diferentes filtros, que se pueden utilizar para la protección de la piel contra la luz solar. A pesar de que en el caso de la formulación con las nanopartículas conformes al invento (nanopartículas UV AB ROVI) se aplicó una cantidad manifiestamente menor de filtros de UV (0,02 %) sobre la piel, a saber de sólo 1/50 de la cantidad de los filtros, que se empleó en el caso de los testigos, se pudo formar una capa protectora muy eficaz sobre la piel, que pudo apartar un 50 % de la radiación nociva. Esto hace posible que sólo se tenga que utilizar una cantidad solamente muy pequeña de la sustancia de filtro de rayos UV en formulaciones antisolares. Esto es deseable, puesto que las sustancias de filtro están parcialmente bajo sospecha de tener un efecto similar al de las hormonas, lo que podría repercutir desventajosamente para los usuarios en el caso de una alta dosificación.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Formulaci3n cosm3tica o dermatol3gica con una sustancia activa para la protecci3n o para el tratamiento de la piel y/o de los cabellos, y con un material de veh3culo en el o al que est3 fijada la sustancia activa, o con el que est3 asociada la sustancia activa, teniendo el material de veh3culo una cierta proporci3n de quitosano y una cierta proporci3n de una polilactida, una poliglicolida y/o una poli(lactida-glicolida) o de sus derivados, y present3ndose el material de veh3culo en forma de part3culas con un tama1o medio de part3culas de 10 a 1.000 nm.
- 10 2. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1, caracterizada porque la proporci3n del quitosano en el material de veh3culo es de 1 a 50 % en peso.
- 15 3. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque el potencial zeta de las part3culas se sit3a en el intervalo de 0 mV a +65 mV, de manera preferida en el intervalo de +20 mV a +50 mV, y de manera especialmente preferida se sit3a en el intervalo de +25 mV a +45 mV.
- 20 4. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizada porque el tama1o medio de part3culas de las part3culas es de 10 a 500 nm, de manera preferida de 50 a 250 nm.
- 25 5. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizada porque las part3culas son idealmente esf3ricas.
- 30 6. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 5, caracterizada porque el material de soporte comprende otros pol3meros cati3nicos degradables biol3gicamente, de manera preferida una polilisina.
- 35 7. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 6, caracterizada porque la por lo menos una sustancia activa se escoge entre desodorantes, antitranspirantes, agentes repelentes de insectos, vitaminas, colorantes, pigmentos, grasas, aceites, ceras, l3pidos o lipoides, corticoides, fungicidas, antibi3ticos, sustancias no esteroideas que act3an de manera antiinflamatoria y antiirritante, antirreum3ticos, anest3sicos, antiflog3sticos as3 como unas sustancias que act3an analg3sicamente o atenuando el dolor, cafe3na, alcanfor, timol, hidrocortisona o sus derivados, vitaminas, 3cidos grasos insaturados o esenciales, aceite de pepita de grosella, aceite de pescado o ceramidas y sus derivados.
- 40 8. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 7, caracterizada porque la por lo menos una sustancia activa se escoge entre las sustancias que pueden absorber las radiaciones UVA y/o UVB.
- 45 9. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 8, caracterizada porque ella comprende por lo menos una sustancia auxiliar o aditiva para la modificaci3n de las propiedades f3sicas y/o de la estabilidad de la formulaci3n y/o para la conservaci3n de la formulaci3n, siendo escogida la sustancia auxiliar o aditiva entre agentes tensioactivos, emulsionantes, detergentes, 3cidos sil3cicos, ceras, grasas, parafinas, alcoholes, agentes formadores de geles, gelatinas, aditivos inorg3nicos, agentes conservantes, bactericidas y agentes inhibidores de g3rmenes, espesantes, electr3litos y agentes formadores de complejos.
- 50 10. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 9, caracterizada porque ella comprende una sustancia activa antiirritante o antiinflamatoria, escogi3ndose esta sustancia activa de manera preferida entre alfa-octadecil-gliceril-3ter, alfa-hexadecil-gliceril-3ter, bisabolol y pantenol o unas mezclas de 3stos.
11. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 10, caracterizada porque ella comprende un agente antioxidante, siendo escogido el agente antioxidante de manera preferida entre amino3cidos, carotinas, carotenoides, 3cido lipoico, 3cido f3lico, tocoferoles, la vitamina A, la vitamina E y sus derivados o mezclas de 3stos/as.
12. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 11, caracterizada porque ella est3 incorporada en una formulaci3n, que se escoge entre una suspensi3n, una emulsi3n, un gel, una pomada, una pomada en suspensi3n, una pasta o una crema, un champ3u o una soluci3n de lavado.

Figura 1

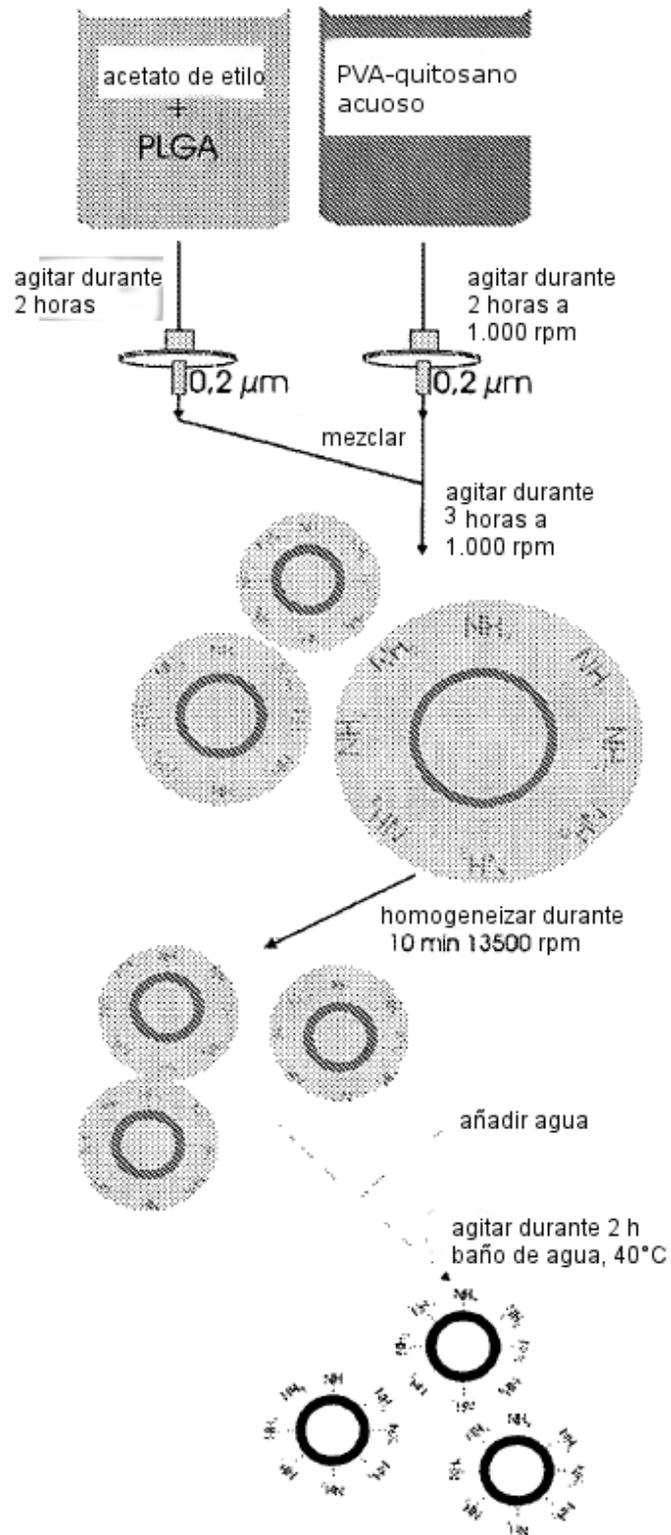


Figura 2

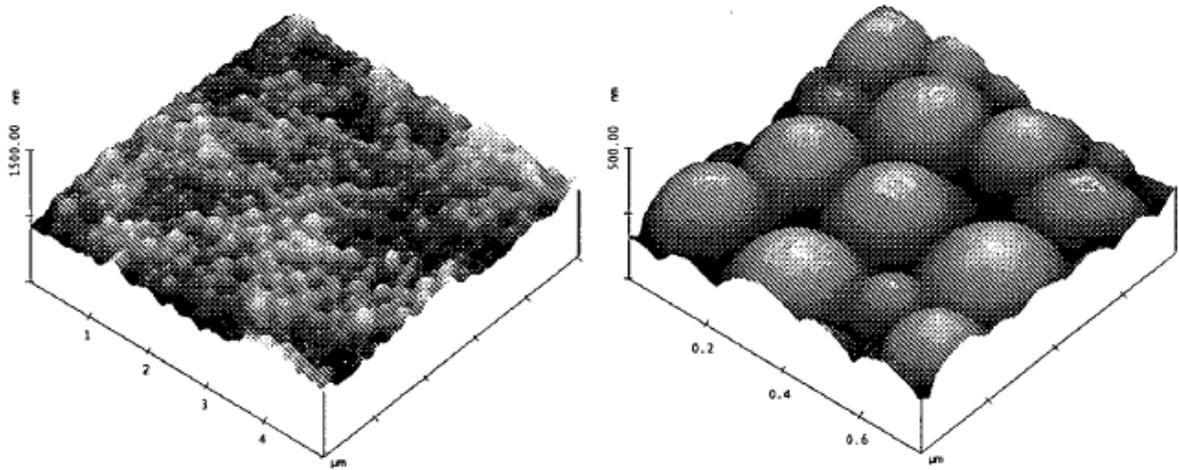


Figura 3

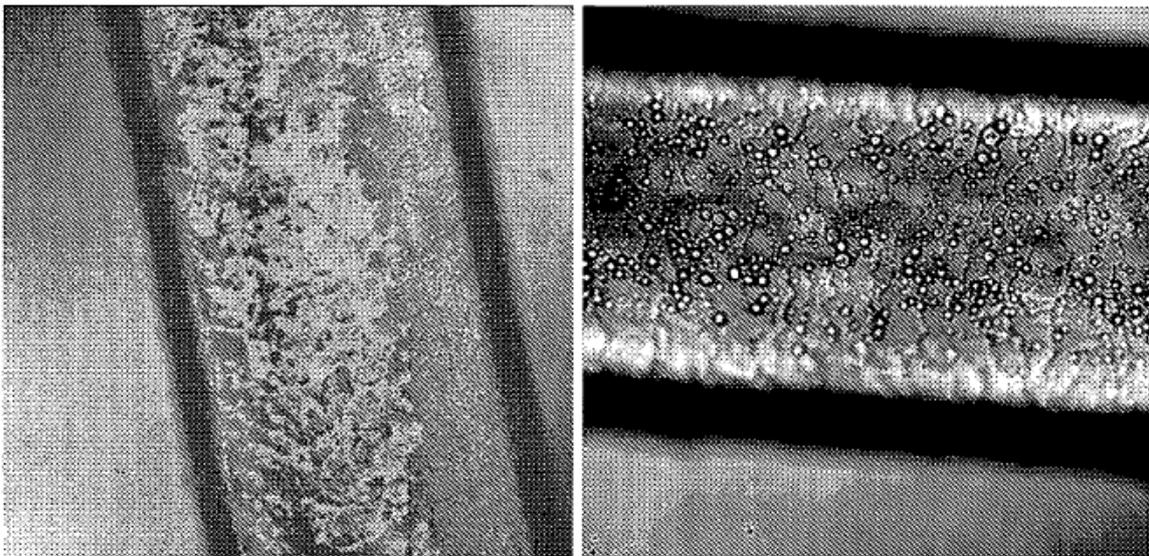


Figura 4

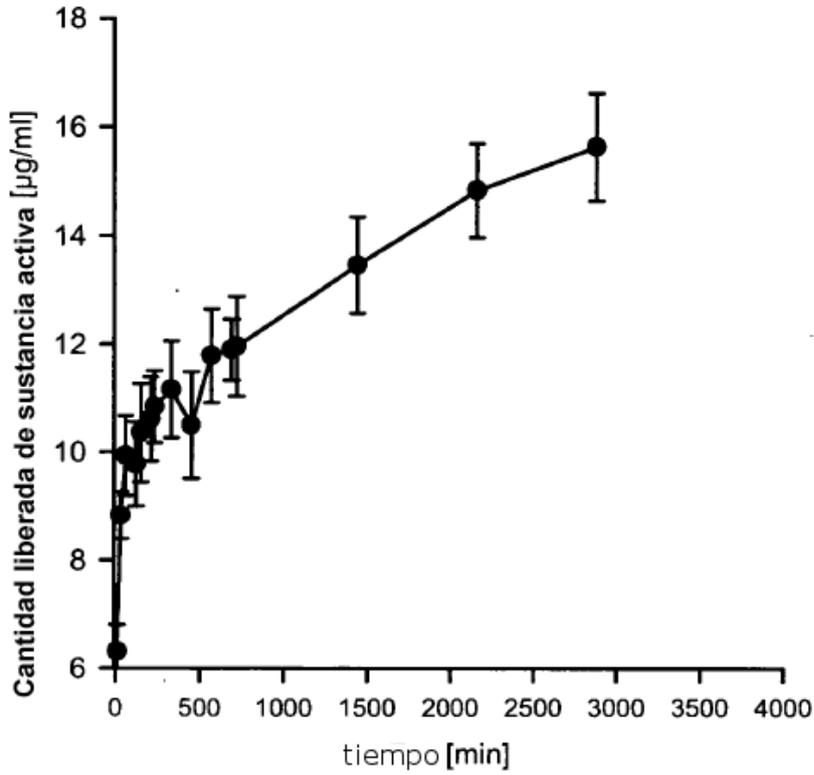


Figura 5

