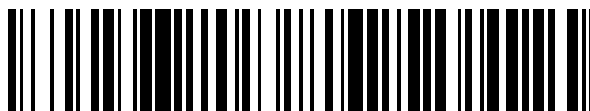


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 044**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7076	(2006.01) A61K 47/10	(2006.01)
A61K 8/06	(2006.01) A61K 47/12	(2006.01)
A61K 8/34	(2006.01) A61K 47/14	(2006.01)
A61K 8/36	(2006.01) A61K 8/39	(2006.01)
A61K 8/55	(2006.01) A61Q 19/00	(2006.01)
A61K 8/60	(2006.01) A61Q 19/08	(2006.01)
A61K 8/68	(2006.01)	
A61K 8/81	(2006.01)	
A61K 8/86	(2006.01)	
A61K 9/107	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2009 E 09758326 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2301555**

54 Título: **Composición cremosa de emulsión de aceite en agua y procedimiento de producción de la misma**

30 Prioridad:

03.06.2008 JP 2008146104

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

19.04.2016

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

WAKAMATSU, KOSABURO

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 567 044 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

Composición cremosa de emulsión de aceite en agua y procedimiento de producción de la misma

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición cremosa de emulsión de aceite en agua que contiene un éster de fosfato de adenosina, que asegura la estabilidad del emulsionamiento y una sensación superior durante el uso; y a un procedimiento de producción de la misma.

Técnica anterior

10 Se sabe que el éster de fosfato de adenosina tiene diversas funciones fisiológicas. Para producir una composición de la preparación que pueda mostrar de forma eficaz las funciones del éster de fosfato de adenosina, es necesario incorporar cierta cantidad de éster de fosfato de adenosina en la composición. Sin embargo, el éster de fosfato de adenosina es electrolítico, y por lo tanto tiene una característica de electrolito particular, que disminuye la resistencia de la capa de la interfaz de aceite/agua en la composición de la emulsión. Por lo tanto, un defecto habitual en la producción de una composición de emulsión de aceite en agua que contiene un éster de fosfato de adenosina es la tendencia a la coalescencia de las partículas emulsionadas, que provoca la separación de la fase acuosa de la fase oleosa, y la aparición de aceite o similar a partir de la emulsión resultante. Además, incluso cuando no hay ningún cambio aparente, la incorporación de éster de fosfato de adenosina puede ser causa de deterioro del sistema de la emulsión con el tiempo, y puede disminuir rápidamente la viscosidad de la emulsión.

20 A la vista de tales problemas, hubo algunos intentos para obtener una estabilidad suficiente del emulsionamiento durante el almacenamiento a largo plazo de una composición de emulsión de aceite en agua, por ejemplo añadiendo un éster de ácido graso con poliglicerina, copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo, ácido alcanoil láctico o su sal durante la preparación de la composición de emulsión de aceite en agua que contiene fosfato de adenosina (refiérase a la Bibliografía de Patente 1 (PTL 1)). En esta composición, la estabilidad de la dispersión se mantiene utilizando repulsión eléctrica de un emulsionante iónico, tal como un ácido alcanoil láctico.

25 Los documentos US 2004/029761 y US 2005/220827 también describen tales composiciones que usan un emulsionante iónico.

30 En general, una composición que contiene un emulsionante iónico es estable cuando la composición tiene una forma líquida muy fluidizable, tal como una leche para la piel; sin embargo, cuando es una composición que tiene una viscosidad elevada, tal como una composición cremosa de emulsión de aceite en agua, la estabilidad del sistema no se puede asegurar sin algún tipo de aditivo. Por lo tanto, se intentó un método en el que se produjo un sistema de emulsión de aceite en agua que contiene un lípido anfifílico sólido tal como un ácido graso superior, un alcohol superior o similar, además del emulsionante iónico. Sin embargo, cuando el sistema contiene electrolitos además de la combinación anterior de componentes, el sistema se hace inestable debido a los electrolitos, y disminuye la estabilidad de la composición; en consecuencia, no fue posible mantener la viscosidad durante un período prolongado. Particularmente en la composición que contiene electrolitos, la separación u otros defectos de la composición se promueven mediante cambios en la temperatura. Por esta razón, ha sido difícil obtener una composición estable que contenga electrolitos garantizando una viscosidad elevada.

Lista de citas

Bibliografía de patente

PTL 1: Publicación de Patente Japonesa sin Examinar nº 2002-234830

40 Sumario de la invención

Problema técnico

Un objeto principal de la presente invención es proporcionar una composición cremosa de emulsión de aceite en agua que contenga un éster de fosfato de adenosina, que asegure una estabilidad superior del emulsionamiento incluso a temperatura elevada o en condiciones de conservación con cambios severos de temperatura.

45 Solución al problema

50 Como resultado del estudio concienzudo para resolver los problemas anteriores, los inventores de la presente invención encontraron que la adición de un éster de ácido graso con glicerina autoemulsionable a una composición de emulsión, que contiene un éster de fosfato de adenosina, un éster de ácido graso con poliglicerina, un copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo, un lípido anfifílico, y un alcohol polihidroxilado, incrementa significativamente la propiedad de emulsionamiento de la composición, y de ese modo hace posible producir una composición que contiene electrolitos que tiene viscosidad elevada y estabilidad del emulsionamiento. El presente inventor confirmó además que tal composición de emulsión tiene un aspecto de calidad elevada, una pegajosidad reducida durante el

uso, y una sensación lubricante sobre la piel, y da una sensación superior de comodidad después del uso. Los inventores llevaron a cabo estudios adicionales en base a estos hallazgos y completaron la presente invención.

Como se detalla más abajo, la presente invención proporciona una composición cremosa de emulsión de aceite en agua y un procedimiento de producción de la misma; y un método de estabilización de la emulsión de una composición cremosa de emulsión de aceite en agua que contiene un éster de fosfato de adenosina.

5

Apartado 1. Una composición cremosa de emulsión de aceite en agua que contiene los siguientes Componentes (A) a (F) y (H) en las siguientes proporciones basadas en su cantidad total, en la que la viscosidad de la composición de emulsión a 20°C es 5000 a 60000 cps:

10

(A) no menos de 0,1% en peso de éster de fosfato de adenosina seleccionado de al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico, monofosfato de adenosina, difosfato de adenosina, trifosfato de adenosina, y sales de los mismos;

(B) 0,5 a 6% en peso de éster de ácido graso con poliglicerina;

(C) 0,05 a 0,7% en peso de copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo;

15

(D) 0,5 a 10% en peso de lípido anfifílico, que comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos de C₁₄₋₂₂, alcoholes de C₈₋₂₂, monoalquil C₈₋₂₂ gliceril éteres, ceramidas, sacáridos de ceramidas, lípidos de azúcares, lecitinas y derivados de lecitina;

(E) 0,5 a 20% en peso de alcohol polihidroxilado;

(F) 0,3 a 5% en peso de monoéster autoemulsionable de ácido graso con glicerina; y

(H) 10 a 30% en peso de aceite.

20

Apartado 2. La composición cremosa de emulsión de aceite en agua según el Apartado 1, en la que el Componente (B) es un éster de un ácido graso de C₁₂₋₃₆ con una poliglicerina que tiene un grado de polimerización de 6 o más.

Apartado 3. La composición cremosa de emulsión de aceite en agua según el Apartado 1 o 2, en el que el Componente (C) tiene un grupo alquilo de C₅₋₄₀.

25

Apartado 4. La composición cremosa de emulsión de aceite en agua según uno cualquiera de los Apartados 1 a 3, en el que el Componente (E) es un alcohol trihidroxilado.

Apartado 5. La composición cremosa de emulsión de aceite en agua según uno cualquiera de los Apartados 1 a 4, en el que el Componente (F) es un monoéster autoemulsionable de ácido graso con glicerina que contiene un tensioactivo hidrófilo para que tenga una mayor hidrofilia.

30

Apartado 6. La composición cremosa de emulsión de aceite en agua según uno cualquiera de los Apartados 1 a 5, que comprende además (G) agua en una proporción de 30 a 80% en peso.

Apartado 7. La composición cremosa de emulsión de aceite en agua según uno cualquiera de los Apartados 1 a 6, en el que la composición cremosa de emulsión de aceite en agua es un cosmético para la piel, un producto medicinal aplicado externamente para la piel, o un cuasi fármaco para la piel.

35

Apartado 8. La composición cremosa de emulsión de aceite en agua según uno cualquiera de los Apartados 1 a 7, en el que la viscosidad de la composición de emulsión a 20°C es 20000 a 30000 cps.

Apartado 9. Uso de la composición cremosa de emulsión de aceite en agua según uno cualquiera de los Apartados 1 a 6, para la producción de un cosmético para la piel, un producto medicinal aplicado externamente para la piel, o un cuasi fármaco aplicado externamente para la piel.

40

Apartado 10. Un método para producir una composición cremosa de emulsión de aceite en agua que contiene los siguientes Componentes (A) a (F) y (H) en las siguientes proporciones basadas en su cantidad total, en el que la viscosidad de la composición de emulsión a 20°C es 5000 a 60000 cps:

(A) no menos de 0,1% en peso de éster de fosfato de adenosina;

(B) 0,5 a 6% en peso de éster de ácido graso con poliglicerina;

45

(C) 0,05 a 0,7% en peso de copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo;

(D) 0,5 a 10% en peso de lípido anfifílico, que comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos de C₁₄₋₂₂, alcoholes de C₈₋₂₂, monoalquil C₈₋₂₂ gliceril éteres, ceramidas, sacáridos de ceramidas, lípidos de azúcares, lecitinas y derivados de lecitina;

(E) 0,5 a 20% en peso de alcohol polihidroxilado; y

(F) 0,3 a 5% en peso de monoéster autoemulsionable de ácido graso con glicerina; y

(H) 10 a 30% en peso de aceite,

comprendiendo el método las etapas de:

5 1) preparar una emulsión no acuosa usando una composición que contiene (B) éster de ácido graso con poliglicerina, (D) lípido anfifílico, (E) alcohol polihidroxilado, (F) monoéster autoemulsionable de ácido graso con glicerina, y

(H) aceite;

10 2) preparar una disolución acuosa que contiene (A) al menos un éster de fosfato de adenosina seleccionado del grupo que consiste en 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico, monofosfato de adenosina, difosfato de adenosina, trifosfato de adenosina, y sales de los mismos, y (C) copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; y

(3) mezclar la emulsión no acuosa y la disolución acuosa con calor para producir una emulsión.

15 Apartado 11. Un método de estabilización de la emulsión para una composición cremosa de emulsión de aceite en agua que contiene éster de fosfato de adenosina que contiene los siguientes Componentes (A) a (F) y (H) en las siguientes proporciones basadas en su cantidad total, en el que la viscosidad de la composición de emulsión a 20°C es 5000 a 60000 cps:

(A) no menos de 0,1% en peso de éster de fosfato de adenosina;

(B) 0,5 a 6% en peso de éster de ácido graso con poliglicerina;

20 (C) 0,05 a 0,7% en peso de copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo;

(D) 0,5 a 10% en peso de lípido anfifílico, que comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos de C₁₄₋₂₂, alcoholes de C₈₋₂₂, monoalquil C₈₋₂₂ gliceril éteres, ceramidas, sacáridos de ceramidas, lípidos de azúcares, lecitinas y derivados de lecitina;

(E) 0,5 a 20% en peso de alcohol polihidroxilado;

25 (F) 0,3 a 5% en peso de monoéster autoemulsionable de ácido graso con glicerina; y

(H) 10 a 30% en peso de aceite,

comprendiendo el método las etapas de:

30 1) preparar una emulsión no acuosa usando una composición que contiene (B) éster de ácido graso con poliglicerina, (D) lípido anfifílico, (E) alcohol polihidroxilado, y (F) monoéster autoemulsionable de ácido graso con glicerina, y

(H) aceite;

35 2) preparar una disolución acuosa que contiene (A) al menos un éster de fosfato de adenosina seleccionado del grupo que consiste en 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico, monofosfato de adenosina, difosfato de adenosina, trifosfato de adenosina, y sales de los mismos, y (C) copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; y

(3) mezclar la emulsión no acuosa y la disolución acuosa con calor para producir una emulsión.

Efectos ventajosos de la invención

40 La presente invención suprime la separación, la aparición de aceite, la gelación, y similar de una composición cremosa de emulsión de aceite en agua que contiene un éster de fosfato de adenosina, que es generalmente difícil de emulsionar. La composición de emulsión de aceite en agua de la presente invención asegura de ese modo una estabilidad del emulsionamiento superior incluso a temperatura elevada o en condición de conservación con cambios severos de temperatura.

45 La composición cremosa de emulsión de aceite en agua de la presente invención es capaz de incorporar establemente una gran cantidad de éster de fosfato de adenosina, y por lo tanto es útil como un cosmético, un producto para la piel aplicado externamente (producto medicinal o cuasi fármaco), o similar, que usa como ingrediente activo un éster de fosfato de adenosina. Especialmente, la presente invención permite a las composiciones de emulsión de aceite en agua que contienen monofosfato de adenosina (AMP) o una sal del mismo

mostrar eficientemente efectos humectantes o efectos de promoción del recambio de la piel que derivan de la sustancia, y mejora la capacidad de uso como cosmético o como preparación externa para la piel contra el envejecimiento de la piel o para la mejora del estado de la piel, tal como la prevención de arrugas, mejora de la elasticidad de la piel.

- 5 Adicionalmente, además de la estabilidad del emulsionamiento durante un almacenamiento prolongado, la composición de emulsión de la presente invención se proporciona con un aspecto de calidad elevada y tiene una textura que es mucho menos grasa o pegajosa, debido a la selección o ajuste apropiados de la relación de los componentes tales como éster de fosfato de adenosina, éster de ácido graso con poliglicerina, lípido anfifílico, copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo, alcohol polihidroxilado, éster autoemulsionable de ácido graso con glicerina, etc. De este modo, la presente invención proporciona una composición cremosa suave de emulsión de aceite en agua que asegura una mayor disponibilidad del uso.

- 10 Por lo tanto, la composición cremosa de emulsión de aceite en agua de la presente invención es particularmente útil como un producto medicinal, particularmente como una preparación externa, tal como un cosmético para la piel (incluyendo cosméticos para el cuero cabelludo), un producto medicinal o cuasi fármaco para la piel (incluyendo el cuero cabelludo) aplicado externamente.

- 15 La presente invención también proporciona un método para mejorar la estabilidad del emulsionamiento de una composición cremosa de emulsión de aceite en agua que contiene una cantidad relativamente grande de éster de fosfato de adenosina. En consecuencia, el método de la presente invención permite la producción fácil de una composición cremosa de emulsión de aceite en agua que contiene éster de fosfato de adenosina, mientras que permite la expresión eficiente de las diversas funciones fisiológicas de éster de fosfato de adenosina.

Descripción de las realizaciones

1. Composición cremosa de emulsión de aceite en agua

La composición cremosa de emulsión de aceite en agua de la presente invención se caracteriza por comprender los siguientes Componentes (A) a (F). Lo siguiente describe específicamente el componente de la presente invención.

- 25 Componente (A): Éster de fosfato de adenosina

- El éster de fosfato de adenosina usado para la presente invención no está particularmente limitado. Los ejemplos preferibles incluyen diversos ésteres de fosfato de adenosina que pueden mostrar funciones fisiológicas cuando se aplican a la piel, que se pueden incorporar en diversas preparaciones externas, particularmente cosméticos, productos medicinales externamente aplicados, o cuasi fármacos. El éster de fosfato de adenosina es preferiblemente soluble en agua o hidrófilo.

- 30 Los ejemplos de ésteres de fosfato de adenosina incluyen 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico, monofosfato de adenosina (AMP), difosfato de adenosina, trifosfato de adenosina, y sales de los mismos, preferiblemente 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico, monofosfato de adenosina, difosfato de adenosina y sales de los mismos. Se pueden usar individualmente o en combinación de dos o más.

- 35 Los ejemplos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, y sales de metales alcalinos similares; sales de calcio, magnesio, bario, y de metales alcalino-térreos similares; sales de arginina, lisina y de aminoácidos básicos similares; sales de amonio, de tri-ciclohexilamonio, y de amonios similares; sales de monoisopropanolamina, diisopropanolamina, triisopropanolamina y de alcanolaminas similares. Entre ellas, las sales de metales alcalinos son particularmente preferibles.

- 40 Los ejemplos preferibles de Componente (A) usados para la presente invención incluyen monofosfato de adenosina monosódico, monofosfato de adenosina disódico, trifosfato de adenosina monosódico, trifosfato de adenosina disódico, trifosfato de adenosina trisódico, y 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico.

- 45 Los ésteres de fosfato de adenosina se fosforilan en la célula y se convierten en ATP, que sirve como una fuente de energía. Cuando se aplica a un área de la piel que tiene un problema tal como envejecimiento, una composición que contiene ésteres de fosfato de adenosina se absorbe percutáneamente, y promueve la generación de ATP en la célula. El incremento en el nivel de ATP intracelular activa el metabolismo de las células de la piel, promueve el ciclo celular, y acelera de ese modo el recambio de la piel. La aceleración del recambio de la piel fomenta la descarga de capas de células callosas viejas y la provisión de nuevas capas de células callosas. Esto facilita la retención de agua de la piel y hace a la piel más suave y más elástica, haciendo a la piel más lisa y reduciendo la matidez.

- 50 La proporción del éster de fosfato de adenosina en la composición de emulsión de la presente invención no está limitada particularmente en tanto que se asegure el efecto deseado del éster de fosfato de adenosina. Aunque depende del tipo del éster de fosfato de adenosina, la proporción es generalmente al menos 0,1% en peso, preferiblemente 0,5 a 7% en peso, más preferiblemente 1 a 6% en peso, basado en el peso total (100% en peso) de la composición de emulsión final.

Componente (B): Éster de ácido graso con poliglicerina

Los ésteres de ácido graso con poliglicerina utilizables en la presente invención no están limitados. Los ejemplos incluyen ésteres de un ácido graso de C_{12-36} y poliglicerinas que tienen un grado de polimerización de 6 o más, especialmente 6 a 10. Los ácidos grasos que forman ésteres con poliglicerinas incluyen ácidos grasos saturados, insaturados, lineales, y ramificados. Los ejemplos específicos son ácido cáprico, ácido láurico, ácido isotridecanoico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido behénico, y ácido ricinólico.

Los ejemplos específicos de ésteres de ácido graso con poliglicerina son monolaurato de hexaglicerilo, monoisoestearato de hexaglicerilo, monomiristato de hexaglicerilo, dioleato de hexaglicerilo, dimiristato de hexaglicerilo, dipalmitato de hexaglicerilo, diestearato de hexaglicerilo, dibehenilato de hexaglicerilo, trilaurato de hexaglicerilo, trimiristato de hexaglicerilo, tripalmitato de hexaglicerilo, triestearato de hexaglicerilo, tribehenilato de hexaglicerilo, tetralaurato de hexaglicerilo, tetramiristato de hexaglicerilo, tetrapalmitato de hexaglicerilo, tetraestearato de hexaglicerilo, tetrabehenilato de hexaglicerilo, pentalaurato de hexaglicerilo, pentamiristato de hexaglicerilo, pentapalmitato de hexaglicerilo, pentaestearato de hexaglicerilo, pentabehenilato de hexaglicerilo, monocaprato de decaglicerilo, monolaurato de decaglicerilo, monomiristato de decaglicerilo, monopalmitato de decaglicerilo, monoestearato de decaglicerilo, monooleato de decaglicerilo, monolinoleato de decaglicerilo, monoisoestearato de decaglicerilo, dicaprato de decaglicerilo, dilaurato de decaglicerilo, dimiristato de decaglicerilo, dipalmitato de decaglicerilo, diestearato de decaglicerilo, diisoestearato de decaglicerilo, trilaurato de decaglicerilo, trimiristato de decaglicerilo, tripalmitato de decaglicerilo, triestearato de decaglicerilo, trioleato de decaglicerilo, tribehenilato de decaglicerilo, pentaestearato de decaglicerilo, pentaoleato de decaglicerilo, pentaisoestearato de decaglicerilo, heptaestearato de decaglicerilo, decaestearato de decaglicerilo, decaoleato de decaglicerilo, y decaisoestearato de decaglicerilo. Sin embargo, los ésteres de ácido graso con poliglicerina no están limitados a ellos.

Tales ésteres de ácido graso con poliglicerina se pueden usar de forma individual o en combinación de dos o más. Se pueden usar adecuadamente ésteres de ácido graso con poliglicerina que tienen un valor de HLB de 10 o más, especialmente 10 a 15. Es preferible usar el éster de ácido graso con poliglicerina en una proporción de 0,5 a 6% en peso, y más preferiblemente 1 a 5,5% en peso, basado en el peso total (100% en peso) de la composición.

Componente (C): Copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo

Los copolímeros de ácido acrílico-metacrilato de alquilo usables en la invención no están particularmente limitados. Los ejemplos típicos incluyen aquellos que tienen una cadena alquílica con 5 a 40 carbonos. Se prefieren aquellos que tienen una cadena alquílica con 10 a 30 carbonos. En aras de la conveniencia, se pueden usar productos comercialmente disponibles. Los ejemplos específicos de tales productos incluyen, pero no se limitan a: Carbopol 1342, Carbopol ETD2020, Pemulen TR-1, Pemulen TR-2 (todos los anteriores son nombres comerciales y están disponibles de Lubrizol Corporation).

Tales copolímeros de ácido acrílico-metacrilato de alquilo se pueden usar individualmente o en combinación de dos o más. Es preferible usar el copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo en una proporción de 0,05 a 0,7% en peso, más preferiblemente en una proporción de 0,1 a 0,6% en peso, basado en el peso total (100% en peso) de la composición de emulsión final.

Componente (D): Lípido anfífilo

"Lípido anfífilo" es el nombre general para un lípido sólido que tiene tanto un "grupo hidrófilo" (grupo funcional hidrófilo) como un "grupo lipófilo" (grupo funcional hidrófobo) en una molécula. El lípido anfífilo no es soluble en agua, y tiende a dispersarse en agua.

El componente (D) comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos de C_{14-22} , alcoholes de C_{8-22} , monoalquil C_{8-22} gliceril éteres, ceramidas, sacáridos de ceramidas, lípidos de azúcares, lecitinas y derivados de lecitina. Más específicamente, ácidos grasos superiores (C_{14-22}) tales como ácidos mirísticos, ácidos esteáricos, ácidos oleicos, ácidos palmíticos y ácidos behénicos; alcoholes superiores tales como alcoholes (C_{8-22}) lineales o ramificados, saturados o insaturados, incluyendo octanol, alcohol mirístico, alcohol cetílico, alcohol cetosteárilico, alcohol estearílico, alcohol behenílico, alcohol isoestearílico, colesterol, y fitosterol; monoalquil gliceriléter (número de carbonos del alquilo = 8 a 22) tales como alcohol quimílico, alcohol batílico (gliceril monoestearil éter), alcohol selaquílico, isoestearil gliceriléter, o monodocosa gliceril éter; esfingolípidos tales como ceramida, fitoesfingosina, y glicósidos de los mismos (sacáridos de ceramidas, etc.); glucolípidos tales como galactolípido, sulfolípido, y esfingoglucolípido; lecitinas tales como lecitina de soja, lecitina de yema de huevo, y lisolecitina; derivados de lecitina ("derivado" representa aquí una lecitina o similar hidrogenada o hidroxilada con un enlace insaturado de un grupo alquilo) tales como fosfolípidos de soja hidrogenados, fosfolípidos de soja parcialmente hidrogenados, fosfolípidos de yema de huevo hidrogenados, fosfolípidos de yema de huevo parcialmente hidrogenados, hidróxido de fosfolípido de soja, y lisofosfolípidos de soja hidrogenados; y fracciones fosfolípicas en lecitinas tales como fosfatidilcolina, fosfatidil etanol amina, fosfatidil inositol, y esfingomielina.

Entre ellos, los lípidos anfífilos seleccionados de ácidos grasos superiores, alcoholes superiores, monoalquil gliceril éteres, lecitinas, y derivados de lecitina se usan preferiblemente como Componente (D). Mediante el uso de tales lípidos anfífilos, es posible obtener una composición de emulsión de aceite en agua que asegure una estabilidad del emulsionamiento superior y de ese modo suprima significativamente la gelación, la aparición de aceite o problemas similares incluso a temperaturas elevadas o en condiciones de almacenamiento con cambios severos de temperatura.

Los lípidos anfífilos se pueden usar de forma individual o en combinación de dos o más. Aunque depende de la forma de dosificación o de algunos otros factores, la proporción de los lípidos anfífilos es generalmente 0,5 a 10% en peso, más preferiblemente 0,5 a 5% en peso, preferiblemente además 0,5 a 3% en peso, basado en el peso total (100% en peso) de la composición de emulsión final. Entre diversas combinaciones, la combinación de lecitina de soja y alcohol batílico muestra una estabilidad del emulsionamiento particularmente superior.

Componente (E): alcohol polihidroxilado

La composición de emulsión de la presente invención contiene un alcohol polihidroxilado que mejora adicionalmente la expresión de la propiedad de emulsionamiento del éster de ácido graso con poliglicerina, etc.

Los alcoholes polihidroxilados utilizables aquí no están particularmente limitados. Los ejemplos específicos incluyen alcoholes dihidroxilados tales como etilenglicol, dietilenglicol, polietilenglicol, 1,3-butilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, isoprenglicol, y pentadiol; alcoholes trihidroxilados tales como glicerina (incluyendo glicerina concentrada); poliglicerinas que tienen un grado de polimerización de 2 a 10 (por ejemplo, diglicerina, triglicerina, tetraglicerina); alcoholes de azúcares tales como sorbitol, maltitol, y fructosa. Entre ellos, la glicerina es particularmente preferible. Tales alcoholes polihidroxilados se pueden usar individualmente o en combinación. La proporción del alcohol polihidroxilado es 0,5 a 20% en peso, preferiblemente 1 a 15% en peso, basado en el peso total de la composición de emulsión final.

Componente (F): Éster autoemulsionable de ácido graso con glicerina

La composición de emulsión de la presente invención contiene un éster autoemulsionable de ácido graso con glicerina, que proporciona resistencia electrolítica a una emulsión de aceite en agua, y estabiliza el sistema de emulsión. El éster autoemulsionable de ácido graso con glicerina es un emulsionante lipófilo que tiene un efecto de activación de la superficie no iónica, que se obtiene mezclando un tensioactivo hidrófilo tal como un jabón de ácido graso o éster de ácido graso con polietilenglicol con un éster de ácido graso con glicerina de manera que el éster de ácido graso con glicerina se dispersa en agua. En el éster autoemulsionable de ácido graso con glicerina usado aquí, el éster de ácido graso con glicerina está formado preferiblemente de monoglicerina, tal como monomiristato de glicerilo autoemulsionable, monoestearato de glicerilo autoemulsionable, y monooleato de glicerilo autoemulsionable, más preferiblemente monoestearato de glicerilo autoemulsionable.

Como el Componente (F) en la presente invención, se puede usar un éster autoemulsionable de ácido graso con glicerina comercialmente disponible. Por ejemplo, se puede usar Leodol MS165V (Kao Corporation); NIKKO L MGS-150V (Nikko Chemicals), NIKKOL MGS-ASEV (Nikko Chemicals).

Tales ésteres autoemulsionables de ácido graso con glicerina se pueden usar de forma individual o en combinación de dos o más. Es preferible usar el éster autoemulsionable de ácido graso con glicerina en una proporción de 0,3 a 5% en peso, más preferiblemente en una proporción de 0,5 a 4% en peso, basada en el peso total (100% en peso) de la composición de emulsión final.

Además de los Componentes (A) a (F) anteriores, la composición de emulsión de aceite en agua de la presente invención contiene el siguiente Componente (G): agua, y el Componente (H): aceite en proporciones predeterminadas.

Componente (G): Agua

La composición de emulsión de aceite en agua de la presente invención contiene agua, tal como agua destilada, agua intercambiada iónicamente, agua estéril, agua purificada, o agua que contiene éster de fosfato de adenosina. Los ejemplos del agua que contiene éster de fosfato de adenosina incluyen agua marina, agua de manantial caliente, y agua mineral. El agua marina puede ser cualquier agua de superficie, agua intermedia, agua de mar profunda o agua sumamente profunda.

La proporción del agua no está particularmente limitada; sin embargo, la proporción está típicamente en el intervalo de 30 a 80% en peso, más preferiblemente 40 a 70% en peso, basada en el peso total (100% en peso) de la composición de emulsión final.

Componente (H): Aceite

Los aceites utilizables en la invención no están particularmente limitados. Los ejemplos específicos incluyen aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de alazor, aceite de aguacate, aceite de girasol, aceite de

maíz, aceite de colza, aceite de algodón, aceite de ricino, aceite de camelia, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de amapola, aceite de cacao, aceite de jojoba, y aceites vegetales similares; sebo de res, manteca, lanolina, y aceites y grasas de animales similares; vaselina, parafina líquida, escualano, escualano botánico, oligómeros de α -olefina, y aceites líquidos de hidrocarburos similares; miristato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, miristato de miristilo, palmitato de cetilo, isooctato de cetilo, miristato de isocetilo, miristato de n-butilo, miristato de octildodecilo, linolenato de isopropilo, ricinoleato de propilo, ricinoleato de isopropilo, ricinoleato de isobutilo, ricinoleato de heptilo, sebacato de dietilo, adipato de diisopropilo, y ésteres de ácidos grasos superiores similares; cera de abejas blanca, cera de ballena, cera de Japón, y ceras similares; cera microcristalina, cera de parafina, y ceras similares; aceites de glicerilo tales como acetoglicerilo, triisooctato de glicerilo, triisoestearato de glicerilo, triisopalmitato de glicerilo, tri-2-etilhexanoato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, dibehenato de glicerilo, trimiristato de glicerilo, tri(ácido caprílico/cáprico) glicerilo, mezclas de mono-, di-, o triglicéridos de ácidos grasos saturados o insaturados de C_{12-18} ; metilpolisiloxano, dimetilpolisiloxano, metilfenilpolisiloxano, metilhidrogenopolisiloxano, y siliconas lineales similares; decametilciclopentasiloxano, octametilciclotetrasiloxano, metilciclosiloxano, y siliconas cíclicas similares; metilpolisiloxano reticulado, metilfenilpolisiloxano reticulado, y siliconas reticuladas similares; y, por ejemplo, aceites de siliconas tales como siliconas modificadas que se modifican mediante polioxi-etileno o polioxi-propileno, y similares.

Tales aceites pueden ser usados de forma individual o en combinación, y se usan en una proporción de 10 a 30% en peso, basada en el % en peso total (100% en peso) de la composición de emulsión final.

La composición de emulsión de la presente invención se prepara combinando apropiadamente los compuestos anteriores, es decir, los Componentes (A) a (H). Las siguientes son algunas combinaciones preferibles.

Combinación (i)

Componente (A) monofosfato de adenosina disódico; Componente (B) monoestearato de decaglicerilo; Componente (C) copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; Componente (D) alcohol cetílico, fosfolípido de soja hidrogenado, ácido esteárico, alcohol behenílico; Componente (E) glicerina concentrada, dipropilenglicol; Componente (F) monoestearato de glicerilo autoemulsionable; Componente (G) agua purificada; y Componente (H) tri(ácido caprílico/cáprico) glicerilo, metil polisiloxano.

Combinación (ii)

Componente (A) monofosfato de adenosina disódico; Componente (B) monomiristato de decaglicerilo; Componente (C) copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; Componente (D) ácido esteárico, alcohol behenílico; Componente (E) glicerina concentrada, dipropilenglicol; Componente (F) monooleato de glicerilo autoemulsionable; Componente (G) agua purificada; y Componente (H) parafina líquida, tri(ácido caprílico/cáprico) glicerilo, metil polisiloxano.

Combinación (iii)

Componente (A) monofosfato de adenosina monosódico; Componente (B) monomiristato de decaglicerilo, monoestearato de decaglicerilo; Componente (C) copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; Componente (D) ácido esteárico, alcohol behenílico; Componente (E) glicerina concentrada; Componente (F) monoestearato de glicerilo autoemulsionable; Componente (G) agua purificada; y Componente (H) parafina líquida, tri(ácido caprílico/cáprico) glicerilo, metil polisiloxano.

Combinación (iv)

Componente (A) trifosfato de adenosina monosódico; Componente (B) monomiristato de decaglicerilo; Componente (C) copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; Componente (D) alcohol batílico, fosfolípido de soja hidrogenado, ácido esteárico, alcohol behenílico; Componente (E) glicerina concentrada; Componente (F) monoestearato de glicerilo autoemulsionable; Componente (G) agua purificada; y Componente (H) parafina líquida, tri(ácido caprílico/cáprico) glicerilo, metil polisiloxano.

Combinación (v)

Componente (A) trifosfato de adenosina disódico; Componente (B) monoestearato de decaglicerilo; Componente (C) copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; Componente (D) colesterol, ácido esteárico, alcohol behenílico; Componente (E) glicerina concentrada, dipropilenglicol; Componente (F) monooleato de glicerilo autoemulsionable; Componente (G) agua purificada; y Componente (H) parafina líquida, tri(ácido caprílico/cáprico) glicerilo, metil polisiloxano.

Combinación (vi)

Componente (A) trifosfato de adenosina trisódico; Componente (B) monomiristato de decaglicerilo; Componente (C) copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; Componente (D) ácido esteárico, alcohol behenílico;

Componente (E) glicerina concentrada; Componente (F) monoestearato de glicerilo autoemulsionable; Componente (G) agua purificada; y Componente (H) tri(ácido caprílico/cáprico) glicerilo, metil polisiloxano.

Combinación (vii)

- 5 Componente (A) 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico; Componente (B) monoestearato de decaglicerilo; Componente (C) copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; Componente (D) alcohol batílico, ácido esteárico, alcohol behenílico; Componente (E) glicerina concentrada; Componente (F) monomiristato de glicerilo autoemulsionable; Componente (G) agua purificada; y Componente (H) parafina líquida, tri(ácido caprílico/cáprico) glicerilo, metil polisiloxano.

Combinación (viii)

- 10 Componente (A) fosfato de adenosina; Componente (B) monomiristato de decaglicerilo; Componente (C) copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; Componente (D) fosfolípido de soja hidrogenado, colesterol, ácido esteárico, alcohol behenílico; Componente (E) glicerina concentrada, dipropilenglicol; Componente (F) estearil monoestearato de glicerilo autoemulsionable; Componente (G) agua purificada; y Componente (H) parafina líquida, tri(ácido caprílico/cáprico) glicerilo, metil polisiloxano.

- 15 (I) Otros componentes

La composición para uso externo de la presente invención tiene generalmente un pH desde levemente ácido a neutro; sin embargo, para reducir la irritación de la piel y asegurar un efecto de prevención de la pigmentación, el pH cae preferiblemente dentro de pH 5 a 7, y más preferiblemente pH 5,5 a 7. Para ajustar el pH de la composición para uso externo de la presente invención en este intervalo, se puede añadir un ajustador del pH a la composición para uso externo. El ajustador del pH no está limitado en tanto que sea levemente alcalino a alcalino y farmacológica o cosméticamente aceptable. Los ejemplos del ajustador del pH incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, L-arginina, amino metil propano diol, diisopropanol amina, y trietanolamina.

En tanto que el efecto de la presente invención no se vea alterado, la composición cremosa de emulsión de aceite en agua de la presente invención puede contener diversos aditivos, incluyendo tensioactivos, colorantes (tintes, pigmentos), sustancias aromáticas, antisépticos, bactericidas, espesantes, antioxidantes, secuestrantes, desodorizantes; y otros ingredientes conocidos tales como humectantes, absorbentes de la radiación UV, agentes dispersantes de la radiación UV, vitaminas, extractos vegetales, astringentes de la piel, agentes antiinflamatorios, agentes blanqueadores de la piel, antioxidantes, y activadores celulares; particularmente, diversos ingredientes conocidos para uso en composiciones aplicadas externamente para la piel, tales como cosméticos, productos medicinales aplicados externamente o cuasi fármacos.

En la composición cremosa de emulsión de aceite en agua de la presente invención, la separación del componente oleoso se suprime significativamente durante el almacenamiento prolongado con temperaturas variables, incluso cuando la composición de emulsión contiene la cantidad deseada de éster de fosfato de adenosina para asegurar el uso y efecto diana deseados, por ejemplo no menos de 0,1% en peso, preferiblemente 0,1 a 6% en peso. La composición cremosa de emulsión de aceite en agua de la presente invención mantiene así un estado de emulsión estable. Además, dependiendo del uso diana, la composición cremosa de emulsión de aceite en agua de la presente invención se puede formar de tal manera que tenga la menor pegajosidad y proporcione una sensación superior en la piel durante el uso. Por lo tanto, la composición cremosa de emulsión de aceite en agua de la presente invención es particularmente útil como una preparación externa, tal como un cosmético, un producto medicinal aplicado externamente o cuasi fármaco, que se aplica a la piel (incluyendo el cuero cabelludo). Particularmente, cuando se usa monofosfato de adenosina (AMP) o una sal del mismo como éster de fosfato de adenosina, la composición cremosa de emulsión de aceite en agua de la presente invención se puede formar como un cosmético o una preparación para la piel aplicada externamente (producto medicinal, cuasi fármaco) que tiene un efecto mejorado de hidratación, evita la sequedad o el envejecimiento, o que alivia los problemas de la piel, en base al efecto del AMP o la sal del mismo.

La composición cremosa de emulsión de aceite en agua de la presente invención se puede formar como una preparación externa cremosa tal como un cosmético o una preparación externa para la piel (producto medicinal, cuasi fármaco). La forma de la preparación externa cremosa no está limitada, y puede ser una crema emoliente, una crema para masaje, una crema limpiadora, una crema de maquillaje, o similar. La preparación externa se usa aplicándola a la piel del consumidor en una dosis adecuada por día o a una frecuencia adecuada por día según la edad, sexo, fin, y los grados de daño de la piel del usuario.

2. Procedimiento de producción

La composición cremosa de emulsión de aceite en agua de la presente invención contiene (A) al menos 0,1% en peso de éster de fosfato de adenosina; (B) 0,5 a 6% en peso de éster de ácido graso con poliglicerina, (C) 0,05 a 0,7% en peso de copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; (D) 0,5 a 10% en peso de lípido anfílico; (E) 0,5 a 20% en peso de alcohol polihidroxilado; y (F) 0,3 a 5% en peso de éster autoemulsionable de ácido graso con

glicerina, basado en su cantidad total. Aunque el método de preparación no está particularmente limitado, se prefiere el siguiente método.

1) En primer lugar, se prepara una composición del sistema no acuoso agitando con calor una mezcla de Componente (B): éster de ácido graso con poliglicerina, Componente (D): lípido anfifílico, Componente (E): alcohol polihidroxiado, Componente (F): éster autoemulsionable de ácido graso con glicerina, y Componente (G): aceite para disolver uniformemente los componentes.

2) A continuación, una disolución acuosa preparada separadamente (composición del sistema acuoso) que contiene Componente (A): éster de fosfato de adenosina, Componente (C): copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo y Componente (H): se calienta agua para mezclar los componentes, y la mezcla se emulsiona con la emulsión no acuosa anterior a 60°C hasta 80°C. Después, la emulsión obtenida se enfría para preparar una composición cremosa de emulsión de aceite en agua.

Aquí, la proporción de Componente (G): aceite a Componente (H): agua es la misma como en la Sección 1 anterior.

En la etapa 2) de emulsiónamiento, tras mezclar la emulsión no acuosa y la disolución acuosa (composición del sistema acuoso), se puede añadir el alcohol inferior cuando se enfría la mezcla. Esto mejora adicionalmente la absorción percutánea del éster de fosfato de adenosina.

El alcohol inferior añadido tras mezclar la emulsión no acuosa y la disolución acuosa no está particularmente limitado, y se puede seleccionar apropiadamente de alcoholes de C₁₋₆. Los ejemplos preferibles de los alcoholes inferiores incluyen alcoholes de C₁₋₄ tales como etanol, propanol, e isopropanol. Estos alcoholes inferiores se pueden usar de forma individual o en combinación de dos o más. El etanol es particularmente preferible. En este caso, la proporción del alcohol inferior es 0,5 a 10% en peso, preferiblemente 1 a 7% en peso, basada en el peso total (100% en peso) de la composición de emulsión final.

La disolución acuosa (composición del sistema acuoso) mencionada anteriormente puede contener además un alcohol polihidroxiado para ajustar el comportamiento hidratante y/o la característica sensorial de la composición de emulsión final hasta un grado deseado. Aquí, el alcohol polihidroxiado se puede seleccionar arbitrariamente de los alcoholes anteriores. Sin embargo, cuando la composición del sistema no acuoso contiene un alcohol polihidroxiado, es preferible usar el mismo alcohol polihidroxiado como el usado en la composición del sistema no acuoso, o un alcohol polihidroxiado que tiene una mayor compatibilidad que el alcohol polihidroxiado usado en la composición no acuosa.

El método para emulsionar la composición del sistema no acuoso y la disolución acuosa (composición del sistema acuoso) se puede llevar a cabo agitando a presión normal o presión elevada usando una homomezcladora o similar. Según se requiera, la emulsión obtenida se puede hacer más fina usando un homogeneizador.

La viscosidad de la composición cremosa de emulsión de aceite en agua de la presente invención no está particularmente limitada; sin embargo, cuando se usa para cosméticos, productos medicinales externos, o cuasi fármacos externos aplicados a la piel, la viscosidad es preferiblemente no mayor que 60000 cps, preferiblemente 5000 a 60000 cps, más preferiblemente 10000 a 50000 cps, adicionalmente de forma preferible 15000 a 40000 cps, todavía adicionalmente de forma preferible 15000 a 33000 cps, particularmente de forma preferible 20000 a 30000 cps, basado en la viscosidad medida mediante un rotor nº 4 de viscosímetro de tipo B, a 6 rpm, 20°C.

La viscosidad de la composición cremosa de emulsión de aceite en agua de la presente invención se puede controlar ajustando apropiadamente las proporciones de los Componentes (A) a (F). Por ejemplo, un incremento en la proporción de Componente (C) o Componente (D) tiende a incrementar la viscosidad; por el contrario, un incremento en la proporción de Componente (E) tiende a disminuir la viscosidad. Por lo tanto, ajustando las proporciones de los Componentes (A) a (F) dentro de los intervalos anteriores en consideración a tal tendencia, es posible obtener una composición cremosa de emulsión de aceite en agua que asegure tanto la estabilidad como composición de emulsión de aceite en agua y una viscosidad deseada.

Ajustando la viscosidad de la composición cremosa de emulsión de aceite en agua de la presente invención dentro del intervalo anterior, la composición de emulsión es fácil de aplicar, tiene una capacidad para ser extendida deseable, y asegura una sensación superior durante el uso.

3. Método de estabilización de la emulsión para una composición cremosa de emulsión de aceite en agua que contiene éster de fosfato de adenosina

La presente invención proporciona además un método de estabilización de la emulsión para una composición cremosa de emulsión de aceite en agua que contiene un éster de fosfato de adenosina. Este método se lleva a cabo preparando una composición cremosa de emulsión de aceite en agua usando un copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo, un éster de ácido graso con poliglicerina, un lípido anfifílico, un alcohol polihidroxiado y un éster autoemulsionable de ácido graso con glicerina, agua, aceite, y similar, además del éster de fosfato de adenosina.

Más específicamente, la composición de emulsión de aceite en agua contiene al menos 0,1% en peso, preferiblemente 0,5 a 7% en peso, más preferiblemente 1 a 6% en peso de éster de fosfato de adenosina; 0,5 a 6% en peso, preferiblemente 1 a 5,5% en peso de éster de ácido graso con poliglicerina; 0,05 a 0,7% en peso, preferiblemente 0,1 a 0,6% en peso de copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; 0,5 a 10% en peso, más preferiblemente 0,5 a 5% en peso, adicionalmente de forma preferible 0,5 a 3% en peso de lípido anfifílico; 0,5 a 20% en peso, más preferiblemente 1 a 15% en peso de alcohol polihidroxiado; y 0,3 a 5% en peso, preferiblemente 0,5 a 4% en peso de éster autoemulsionable de ácido graso con glicerina, basado en la cantidad total de la composición de emulsión de aceite en agua final de (100% en peso). La proporción de aceite en la composición cremosa de emulsión de aceite en agua final es 10 a 30% en peso. El resto de la composición, que no incluye el aceite ni los diversos componentes mencionados anteriormente, es agua. Aunque no está particularmente limitado, el contenido de agua se ajusta dentro de un intervalo de 30 a 80% en peso, preferiblemente 40 a 70% en peso.

Específicamente, el método de estabilización de la emulsión de la presente invención se puede llevar a cabo preparando la composición cremosa de emulsión de aceite en agua con las proporciones mencionadas anteriormente de los componentes de la siguiente manera.

- 1) En primer lugar, se prepara una composición del sistema no acuoso agitando con calor una mezcla de un éster de ácido graso con poliglicerina, un lípido anfifílico, aceite, un alcohol polihidroxiado, y un éster autoemulsionable de ácido graso con glicerina para disolver uniformemente los componentes.
- 2) A continuación, una disolución acuosa preparada separadamente (composición del sistema acuoso) que contiene un éster de fosfato de adenosina, agua y un copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo se calienta para mezclar los componentes, y la mezcla se emulsiona con la emulsión del sistema no acuoso anterior a 60°C hasta 80°C. Después, la emulsión obtenida se enfría para preparar una composición cremosa de emulsión de aceite en agua.

Preparando una composición cremosa de emulsión de aceite en agua de tal manera, es posible proporcionar estabilidad de emulsión a una formulación que tiene una viscosidad relativamente elevada. En consecuencia, el método anterior produce una composición de emulsión en la que la separación está significativamente inhibida y las condiciones de emulsión estable se mantienen durante períodos prolongados de almacenamiento a temperaturas elevadas o temperaturas variables.

Ejemplo

Lo siguiente describe los ejemplos de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos ejemplos.

Ejemplos 1 a 8

Se mezclaron un éster de ácido graso con poliglicerina, un lípido anfifílico, aceite, un alcohol polihidroxiado, y un éster autoemulsionable de ácido graso con glicerina y se disolvieron calentando para obtener una composición del sistema no acuoso uniforme. Se añadió una composición del sistema acuoso (disolución acuosa), que se preparó separadamente disolviendo un éster de fosfato de adenosina (monofosfato de adenosina disódico, 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico, o trifosfato de adenosina sódico), un copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo, un ajustador del pH, y similar en agua purificada, a la composición del sistema no acuoso con calor, y la mezcla se agitó a 80°C mediante una homomezcladora. Después, la mezcla obtenida se enfrió para completarse como una composición de emulsión de la presente invención (Ejemplos 1 a 8). La Tabla 1 muestra las proporciones de los componentes en la composición final.

Cada uno de los ocho tipos de composiciones de emulsión (Ejemplos 1 a 8) así preparados se trasladaron a tres viales de vidrio transparentes. Después del almacenamiento en las siguientes condiciones (i) a (iii), se examinó visualmente el aspecto (separación, aparición de aceite, disminución rápida de la viscosidad) de la composición de emulsión, y se evaluó según los siguientes criterios.

Las condiciones (i) a (iii) son:

- (i) almacenamiento durante un mes a 40°C.
- (ii) Almacenamiento durante dos semanas a 60°C.
- (iii) Se llevaron a cabo 15 rondas de un ensayo de ciclos de 24 horas a -5°C hasta 40°C.

Criterios

Bueno: no se observa separación, aparición de aceite ni disminución rápida de la viscosidad.

Malo: se observa separación, aparición de aceite o disminución rápida de la viscosidad.

La “separación” es un fenómeno en el que la fase oleosa y la fase acuosa se separan debido a la degradación del sistema de emulsión. La “aparición de aceite” también se denomina “flotación” en la que los componentes de la fase oleosa ascienden a la superficie del líquido como gotitas de aceite debido a la disminución de la resistencia de la película interfacial entre las fases oleosa y acuosa.

- 5 Además de la evaluación del aspecto, se midió la viscosidad inmediatamente después de la formulación usando un rotor nº 4 de un viscosímetro de tipo B (tipo BL; Tokyo Keiki Inc.) a 6 rpm, 20°C. La tabla siguiente muestra los resultados de la medición.

Con fines de comparación, usando el mismo método que el de los Ejemplos 1 a 8, se prepararon como se muestra en la Tabla 2 una composición de emulsión (Ejemplo Comparativo 1) que no contiene un alcohol polihidroxilado, y una composición de emulsión (Ejemplo Comparativo 2) que contiene un éster lipófilo de ácido graso con glicerina en lugar del éster autoemulsionable de ácido graso con monoglicerina. Se sometieron a un ensayo de estabilidad durante el almacenamiento de la misma manera que se ha mencionado anteriormente.

10

Las Tablas 1 y 2 muestran los resultados de los ensayos de conservación de la estabilidad para las composiciones de emulsión respectivas de los Ejemplos 1 a 8 y Ejemplos Comparativos 1 y 2.

15

Se usó Leodol MS165V (Kao Corporation) como el monoestearato de glicerilo autoemulsionable, se usó Pemulen TR-2 (Lubrizol Corporation) como el copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo, y se usó monomiristato de poliglicerilo (Nikko Chemicals) como el monoestearato de glicerilo lipófilo.

[Tabla 1]

Los valores son proporciones (% en peso) basadas en el peso total de la composición final (100% en peso).

	Ejemplo 1*	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5*	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
1	Monofosfato de adenosina disódico	0,5	1	1,5	3			
2	3',5'-Monofosfato de adenosina cíclico				0,1	0,5		
3	Trifosfato de adenosina disódico						0,3	1
4	Monomiristato de decaglicerilo		1,5	2	2	1,5		1,6
5	Monosteato de decaglicerilo	2		0,5		1,4	1,2	
6	Monomiristato de glicerilo autoemulsionable	1	0,9	0,8	0,8	1,5	1	0,7
7	Alcohol batílico	1	1		1		0,8	
8	Estearato	1		0,8	1	0,8	0,8	0,8
9	Alcohol behenílico		1,5	2	2	0,9	1,5	2
10	Parafina líquida		8	10	6	4	5	8
11	Tri(ácido caprílico/cáprico) glicerilo	8	4	2	6	4	10	8
12	Metil polisiloxano	0,5	1	1	0,5	0,5	1	1
13	Glicerina concentrada	1	3	5	5	2	3	5
14	Dipropilenglicol	4	2			2		3
15	Copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo	0,05	0,15	0,15	0,2	0,1	0,15	0,15
16	Ajustador del pH	c.s.*	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
17	Antiséptico	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
18	Agua purificada	R**	R	R	R	R	R	R
Viscosidad (rotor nº 4 de viscosímetro tipo B, 6 rpm, 20°C)		15000	33000	25000	27000	20000	28000	32000
Estabilidad con el tiempo 40°C, 1 mes		Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena

Estabilidad con el tiempo 60°C, 2 semanas	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena
Estabilidad con el ciclo de tiempo (-5 a 40°C) 2 semanas	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena	Buena

Notas: *c.s. = cantidad suficiente

* Ejemplos de Referencia

**R = resto

[Tabla 2]

		Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
1	Monofosfato de adenosina disódico	3,0	3,0
2	Monomiristato de decaglicerilo	2,0	2,0
3	Monoestearato de decaglicerilo		
4	Monomiristato de glicerilo autoemulsionable	0,8	
5	Monoestearato de glicerilo lipófilo		1,0
6	Alcohol batílico	0,9	0,5
7	Fosfolípido de soja hidrogenado		0,1
8	Estearato	1,0	
9	Alcohol behenílico	2,0	2,0
10	Parafina líquida	6,0	8,0
11	Tri(ácido caprílico/cáprico) glicerilo	6,0	5,0
12	Metil polisiloxano	0,5	0,3
13	Glicerina purificada		6,0
14	Dipropilenglicol		
15	Copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo	0,2	0,2
16	Ajustador del pH	c.s.	c.s.
17	Antiséptico	c.s.	c.s.
18	Agua purificada	resto	resto
Estabilidad con el tiempo 40°C, 1 mes		Pobre	Buena
Estabilidad con el tiempo 60°C, 2 semanas		Pobre	Pobre
Estabilidad con el ciclo de tiempo (-5 a 40°C) 2 semanas		Pobre	Buena

- 5 Los resultados de las Tablas 1 y 2 revelaron que el Componente (E): alcohol polihidroxiado es indispensable para asegurar la estabilidad superior del emulsionamiento de una composición de aceite en agua que contiene AMP y que tiene una viscosidad elevada a temperatura elevada o durante el almacenamiento a temperaturas variables. Además del alcohol polihidroxiado, es necesario que la composición de aceite en agua contenga el Componente (F): éster de ácido graso con glicerina. Se puede obtener un efecto superior cuando se usa un éster autoemulsionable de ácido graso con glicerina.

[Ejemplo de prescripción]

- 10 Se preparó una composición de emulsión de aceite en agua según el método descrito en los Ejemplos usando los componentes en las proporciones de la Tabla 3. La unidad muestra una proporción basada en el peso total de la composición de emulsión final (100% en peso).

[Tabla 3]

		% en peso
1	Monofosfato de adenosina disódico	1,0
2	Éster autoemulsionable de ácido graso con glicerina	1,2

3	Monomiristato de decaglicerilo	1,5
4	Fosfolípido de soja hidrogenado	0,1
5	Alcohol estearílico	2,0
6	Parafina líquida	10,0
7	Tri(ácido caprílico/cáprico) glicerilo	5,0
8	Metil polisiloxano	1,5
9	Glicerina concentrada	10,0
10	Copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo	0,15
11	Ajustador del pH	c.s.
12	Antiséptico	c.s.
13	Agua purificada	resto

La composición cremosa de emulsión de aceite en agua así preparada aseguró estabilidad con el tiempo y una sensación superior en uso.

REIVINDICACIONES

1. Una composición cremosa de emulsión de aceite en agua que contiene los siguientes Componentes (A) a (F) y (H) en las siguientes proporciones basadas en su cantidad total, en la que la viscosidad de la composición de emulsión a 20°C es 5000 a 60000 cps:

- 5 (A) no menos de 0,1% en peso de éster de fosfato de adenosina seleccionado de al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico, monofosfato de adenosina, difosfato de adenosina, trifosfato de adenosina, y sales de los mismos;
(B) 0,5 a 6% en peso de éster de ácido graso con poliglicerina;
(C) 0,05 a 0,7% en peso de copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo;
 - 10 (D) 0,5 a 10% en peso de lípido anfifílico, que comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos de C₁₄₋₂₂, alcoholes de C₈₋₂₂, monoalquil C₈₋₂₂ gliceril éteres, ceramidas, sacáridos de ceramidas, lípidos de azúcares, lecitinas y derivados de lecitina;
(E) 0,5 a 20% en peso de alcohol polihidroxilado;
(F) 0,3 a 5% en peso de monoéster autoemulsionable de ácido graso con glicerina; y
 - 15 (H) 10 a 30% en peso de aceite.
2. La composición cremosa de emulsión de aceite en agua según la reivindicación 1, en la que el Componente (B) es un éster de un ácido graso de C₁₂₋₃₆ y una poliglicerina que tiene un grado de polimerización de 6 o más.
3. La composición cremosa de emulsión de aceite en agua según la reivindicación 1 o 2, en la que el Componente (C) tiene un grupo alquilo de C₅₋₄₀.
- 20 4. La composición cremosa de emulsión de aceite en agua según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el Componente (E) es un alcohol trihidroxilado.
5. La composición cremosa de emulsión de aceite en agua según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el Componente (F) es un monoéster autoemulsionable de ácido graso con glicerina que contiene un tensioactivo hidrófilo para que tenga una mayor hidrofilia.
- 25 6. La composición cremosa de emulsión de aceite en agua según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además (G) agua en una proporción de 30 a 80% en peso.
7. La composición cremosa de emulsión de aceite en agua según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición cremosa de emulsión de aceite en agua es un cosmético para la piel, un producto medicinal aplicado externamente para la piel, o un cuasi fármaco para la piel.
- 30 8. La composición cremosa de emulsión de aceite en agua según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la viscosidad de la composición de emulsión a 20°C es 20000 a 30000 cps.
9. Uso de la composición cremosa de emulsión de aceite en agua según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la producción de un cosmético para la piel, un producto medicinal aplicado externamente para la piel, o un cuasi fármaco aplicado externamente para la piel.
- 35 10. Un método para producir una composición cremosa de emulsión de aceite en agua que contiene los siguientes Componentes (A) a (F) y (H) en las siguientes proporciones basadas en su cantidad total, en el que la viscosidad de la composición de emulsión a 20°C es 5000 a 60000 cps:
(A) no menos de 0,1% en peso de éster de fosfato de adenosina;
(B) 0,5 a 6% en peso de éster de ácido graso con poliglicerina;
- 40 (C) 0,05 a 0,7% en peso de copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo;
(D) 0,5 a 10% en peso de lípido anfifílico, que comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos de C₁₄₋₂₂, alcoholes de C₈₋₂₂, monoalquil C₈₋₂₂ gliceril éteres, ceramidas, sacáridos de ceramidas, lípidos de azúcares, lecitinas y derivados de lecitina;
(E) 0,5 a 20% en peso de alcohol polihidroxilado; y
- 45 (F) 0,3 a 5% en peso de monoéster autoemulsionable de ácido graso con glicerina; y
(H) 10 a 30% en peso de aceite,

comprendiendo el método las etapas de:

- 1) preparar una emulsión no acuosa usando una composición que contiene (B) éster de ácido graso con poliglicerina, (D) lípido anfifílico, (E) alcohol polihidroxilado, (F) monoéster autoemulsionable de ácido graso con glicerina, y
- 5 (H) aceite;
- 2) preparar una disolución acuosa que contiene (A) al menos un éster de fosfato de adenosina seleccionado del grupo que consiste en 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico, monofosfato de adenosina, difosfato de adenosina, trifosfato de adenosina, y sales de los mismos, y (C) copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; y
- 10 (3) mezclar la emulsión no acuosa y la disolución acuosa con calor para producir una emulsión.
11. Un método de estabilización de la emulsión para una composición cremosa de emulsión de aceite en agua que contiene éster de fosfato de adenosina que contiene los siguientes Componentes (A) a (F) y (H) en las siguientes proporciones basadas en su cantidad total, en el que la viscosidad de la composición de emulsión a 20°C es 5000 a 60000 cps:
- 15 (A) no menos de 0,1% en peso de éster de fosfato de adenosina;
- (B) 0,5 a 6% en peso de éster de ácido graso con poliglicerina;
- (C) 0,05 a 0,7% en peso de copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo;
- (D) 0,5 a 10% en peso de lípido anfifílico, que comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos de C₁₄₋₂₂, alcoholes de C₈₋₂₂, monoalquil C₈₋₂₂ gliceril éteres, ceramidas, sacáridos de ceramidas, lípidos de azúcares, lecitinas y derivados de lecitina;
- 20 (E) 0,5 a 20% en peso de alcohol polihidroxilado;
- (F) 0,3 a 5% en peso de monoéster autoemulsionable de ácido graso con glicerina; y
- (H) 10 a 30% en peso de aceite,
- comprendiendo el método las etapas de:
- 25 1) preparar una emulsión no acuosa usando una composición que contiene (B) éster de ácido graso con poliglicerina, (D) lípido anfifílico, (E) alcohol polihidroxilado, y (F) monoéster autoemulsionable de ácido graso con glicerina, y
- (H) aceite;
- 30 2) preparar una disolución acuosa que contiene (A) al menos un éster de fosfato de adenosina seleccionado del grupo que consiste en 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico, monofosfato de adenosina, difosfato de adenosina, trifosfato de adenosina, y sales de los mismos, y (C) copolímero de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; y
- (3) mezclar la emulsión no acuosa y la disolución acuosa con calor para producir una emulsión.