

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 983**

51 Int. Cl.:

A61K 8/06 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)
A61K 8/63 (2006.01)
A61K 8/86 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
B01J 13/00 (2006.01)
A61K 8/11 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2008 E 08791387 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2177201**

54 Título: **Composición de emulsión de aceite en agua y un procedimiento para producir la misma**

30 Prioridad:

27.07.2007 JP 2007195719
29.02.2008 JP 2008049393

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.06.2016

73 Titular/es:

SHISEIDO COMPANY, LTD. (100.0%)
5-5 GINZA 7-CHOME CHUO-KU
TOKYO 104-8010, JP

72 Inventor/es:

OKA, TAKASHI;
MIYAHARA, REIJI y
TESHIGAWARA, TAKASHI

74 Agente/Representante:

ARPE FERNÁNDEZ, Manuel

ES 2 574 983 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 de emulsión de aceite en agua y un procedimiento para producir la misma

5 SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente japonesa nº 2007-195719 presentada el 27 de julio de 2007 y la solicitud de patente japonesa nº 2008-049393 presentada el 29 de febrero de 2008.

10 CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se refiere a una composición de emulsión de aceite en agua y un procedimiento para producir la misma, y en particular a la mejora de la estabilidad y la sensación durante el uso de una composición de emulsión de aceite-en-agua, en la que se incorpora un fármaco soluble en aceite, y la simplificación de un procedimiento para producir tal composición de emulsión de aceite-en-agua.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Convencionalmente, el desarrollo de un agente farmacéutico se ha llevado a cabo vigorosamente para incorporar un fármaco soluble en aceite como un ingrediente activo en un material base. En particular, dado que ha sido revelado el hecho de que los lípidos de corneocitos existente en la superficie de la piel, tales como ceramidas, están profundamente asociados con la función de barrera de la capa córnea, se ha intentado el desarrollo de un agente farmacéutico, en el que se mezclan tales lípidos de corneocitos. Sin embargo, tales ceramidas tienen alta cristalinidad, y por lo tanto, cuando se han incorporado en un producto cosmético, las cantidades incorporadas se han limitado desde el punto de vista de la estabilidad. Como resultado, el efecto de la incorporación de tales ceramidas no ha sido obtenido suficientemente. Por lo tanto, se ha deseado desarrollar un producto cosmético, que mantiene una alta estabilidad y que no provoque problemas con respecto a la precipitación de cristales y similares, incluso si se incorporan ceramidas en el mismo en cantidades que permiten al efecto de las ceramidas expresarse suficientemente.

[0004] Con el fin de lograr el objeto, se han estudiado, por ejemplo, un procedimiento para incorporar finamente y de manera estable un lípido mediante el uso en combinación de un tensioactivo no iónico y un tensioactivo iónico (véase el Documento de Patente 1, por ejemplo), un procedimiento para la formación de líquido cristal usando un lípido, un agente tensioactivo, y un aceite (véase el documento de Patente 2, por ejemplo), un procedimiento que utiliza un complejo obtenido por precipitación de un lípido y un agente tensioactivo en un disolvente orgánico (véase el documento de patente 3, por ejemplo), un procedimiento que utiliza de un liposoma (una vesícula que consiste en una membrana de fosfolípidos bimolecular), y similares.

[0005] Sin embargo, en general, las ceramidas, tales como esfingánina tienen mala solubilidad en un aceite. En consecuencia, incluso en los procedimientos anteriormente mencionados, deben ser incorporadas cantidades relativamente grandes de agentes tensioactivos y disolventes, y por lo tanto los productos cosméticos producidos han sido problemáticos en términos de seguridad. En particular, cuando se incorporan tales ceramidas en un producto cosmético, que aborrece la incorporación de un disolvente orgánico, ha sido necesario una técnica de eliminado completo de una gran cantidad de disolvente orgánico utilizado para obtener un complejo que consiste en un lípido y un surfactante, y deberían haber sido llevadas a cabo operaciones complicadas en el proceso de producción del producto cosmético. Por otra parte, en cuanto al procedimiento que utiliza un liposoma, ya que un fosfolípido es generalmente una sustancia inestable, ha sido difícil garantizar suficientemente la estabilidad a alta temperatura y la estabilidad a largo plazo, cuando el liposoma se ha incorporado en un producto cosmético.

[0006] EP 1 801 185 A1 da a conocer un procedimiento para producir una emulsión de cristal líquido que comprende una etapa de mezclar un fitosterol polioxietileno, un éster de ácido graso de glicerina, alquiléter polioxietileno-polioxipropileno y un aceite; y una etapa de adición de una mezcla que comprende agua y mezcla.

La literatura de patentes 1: Publicación Japonesa no examinada H4-193814

La literatura de patentes 2: Publicación Japonesa no examinada H6-345633

La literatura de patentes 3: Publicación Japonesa no examinada H11-199462

55 REVELACION DE LA INVENCION

PROBLEMA A RESOLVER POR LA INVENCION

[0007] La presente invención se ha realizado para resolver los problemas de las técnicas de la técnica anterior antes mencionados. Por lo tanto, es objeto de la presente invención proporcionar: una composición de emulsión de aceite-en-agua, en la que un fármaco soluble en aceite es incorporado de forma estable y que es excelente en sensación durante el uso; y un procedimiento para producir la composición, que no requiere operaciones complicadas.

65 MEDIOS PARA RESOLVER EL PROBLEMA

[0008] Como resultado de intensos estudios dirigidos a conseguir el objeto antes mencionado, los presentes inventores han encontrado que puede ser formada la emulsión de partícula finas que contienen cada una estructura de gel en capas en la misma y estando en forma de cápsula compuesta de un aceite de fase interna recubierto con la estructura de gel en capas mediante la preparación de una composición de emulsión de aceite en agua que comprende un fármaco soluble en aceite, utilizando un fitosterol polioxietilenado, un diéster de ácido graso de glicerina, y un dialquiléter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno. Como resultado, se puede producir fácilmente una composición de emulsión de aceite-en-agua en la que el aceite que contiene el fármaco soluble en aceite se mantiene de manera extremadamente estable en la fase oleosa interna y que es excelente en términos de sensación durante el uso. De este modo los presentes inventores han completado la presente invención.

[0009] Específicamente, la composición de emulsión de aceite en agua de acuerdo con la presente invención comprende ; un fitosterol polioxietilenado (A), un diéster de ácido graso de glicerina (B), un dialquiléter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno (C), un fármaco soluble en aceite (D), aceite (E), y agua (F); en el que una estructura de gel en capas compuesto por los componentes (A) y (B) está presente en una partícula de la emulsión en el composición de emulsión.

[0010] Además, en la composición de emulsión de aceite en agua, es preferido que las partículas de la emulsión están enteras o en parte en la forma de cápsula compuesta de un aceite de fase interna recubierta con la estructura del gel en capas.

[0011] Además, en la composición de emulsión de aceite en agua, es preferido que comprenda un dimetiléter de copolímero aleatorio de polioxietileno-polioxipropileno como el dialquiloéter de copolímero aleatorio de polioxietileno-polioxipropileno (C).

[0012] Además, en la composición de emulsión de aceite en agua, el fármaco soluble en aceite (D) es uno o más seleccionados del grupo que consiste de un agente emoliente, un agente de blanqueado de la piel, un agente de prevención de rugosidad de la piel, un absorbente ultravioleta, un agente anti-inflamatorio, vitaminas, y un antioxidante.

[0013] Además, la composición de emulsión de aceite en agua comprende preferiblemente un ácido graso superior que contiene de 8 a 20 átomos de carbono y/o un alcohol superior que contiene de 8 a 20 átomos de carbono como el aceite (E).

[0014] Además, la composición de emulsión de aceite en agua comprende preferiblemente ácido isosteárico como el ácido graso superior.

[0015] Además, la composición de emulsión de aceite en agua comprende preferiblemente alcohol isostearílico como el alcohol superior.

[0016] Además, en la composición de emulsión de aceite en agua las partículas de la emulsión con el aceite de fase interna tienen cada una preferiblemente un diámetro de 50 a 1000 nm.

[0017] Además, el procedimiento para producir una composición de emulsión de aceite en agua de acuerdo con la presente invención comprende; una etapa de mezclar un fitosterol polioxietilenado (A), un diéster de ácido graso de glicerina (B), un dialquiléter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno (C), un fármaco soluble en aceite (D), aceite (E) para formar una mezcla de componentes de aceite que contiene una estructura de gel en capas compuesto por los componentes (A) y (B); y una etapa de adición de un componente acuoso que contiene agua (F) en la mezcla de componente de aceite obtenido en la etapa anterior y mezclándolos para formar una emulsión de aceite-en-agua.

[0018] Además, el producto cosmético de emulsión de aceite en agua de acuerdo con la presente invención comprende la composición de emulsión de aceite en agua anterior.

EFFECTOS DE LA INVENCION

[0019] Según la presente invención, mediante la preparación de una composición de emulsión de aceite en agua usando un fitosterol polioxietilenado, un diéster de ácido graso de glicerina, un dialquiléter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno, se puede formar una estructura de gel en capas en una partícula de la emulsión y se reviste un aceite de fase interna con la estructura de gel en capas para formar una cápsula. Como resultado, se puede producir fácilmente una composición de emulsión de aceite-en-agua, en la que un fármaco soluble en aceite se mantiene de manera extremadamente estable en la fase oleosa interna y que es excelente en términos de sensación durante el uso.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

[0020]
La figura 1 muestra fotografías de un microscopio electrónico de transmisión (TEM) de la composición de emulsión de aceite-en-agua (Ejemplo de ensayo 1-1) de acuerdo con la presente invención;
la Figura 2 muestra fotografías de un microscopio electrónico de transmisión (TEM) de la composición de emulsión de aceite-en-agua (Ejemplo de ensayo 1-1) de acuerdo con la presente invención;
la Figura 3 muestra los resultados de la medición por dispersión de rayos X de las composiciones de emulsión de aceite-en-agua (Ejemplos de Ensayo 1-1 y 1-2) de acuerdo con la presente invención;
la Figura 4 muestra los resultados de la medición por dispersión de rayos X de las composiciones de emulsión de aceite-en-agua (Ejemplos de Ensayo 1-3 a 1-5) de acuerdo con la presente invención;

la Figura 5 muestra los resultados de la medición de la calorimetría diferencial de barrido (DSC) de las composiciones de emulsión de aceite-en-agua (Ejemplos de Ensayo 2-1 a 2-4) de acuerdo con la presente invención;

5 la Figura 6 es una vista que muestra la correlación entre la cantidad incorporada de dialquileter de copolímero aleatorio polioxietileno(14 moles)-polioxipropileno(7 moles) (C) en la composición de emulsión de aceite-en-agua según la presente invención y una temperatura de inversión de fase;

la Figura 7 muestra fotografías de un microscopio electrónico de transmisión (TEM) de la composición de emulsión de aceite-en-agua (Ejemplo de ensayo 1-1) y del producto cosmético (Ejemplo de ensayo 3-1) de acuerdo con la presente invención; y

10 la Figura 8 muestra los resultados de la medición por dispersión de rayos X de la composición de emulsión de aceite-en-agua (Ejemplo de formulación 5) de acuerdo con la presente invención.

MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

15 **[0021]** La composición de emulsión de aceite en agua de acuerdo con la presente invención comprende; un fitosterol polioxietileno (A), un diéster de ácido graso de glicerina (B), (C) un dialquileter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno (C), un fármaco soluble en aceite (D), aceite (E), y agua (F); en el que una estructura de gel en capas compuesto por los componentes (A) y (B) está presente en una partícula de la emulsión en el composición de emulsión.

20 **[0022]** Es de señalar que el término la "composición de emulsión de aceite-en-agua", de acuerdo con la presente invención se usa aquí para referirse tanto a una composición de emulsión de aceite-en-agua (1), que consiste de los componentes (A) a (F), y una composición de emulsión de aceite-en-agua (2) obtenida mediante añadir adicionalmente la composición de emulsión de aceite-en-agua (1) como material base en un componente acuoso.

25 (A) fitosterol polioxietileno

[0023] El fitosterol polioxietileno (A) utilizado en la composición de emulsión de aceite-en-agua de la presente invención no está particularmente limitado. Por ejemplo, se pueden utilizar preferentemente que tiene de 5 a 50 moles de oxietileno. Los ejemplos específicos de tal se pueden utilizar preferentemente incluyen fitosterol polioxietileno (5 moles), fitosterol polioxietileno (10 moles), fitosterol polioxietileno (20 moles), y fitosterol polioxietileno (30 moles). Los productos comercialmente disponibles de tal incluyen NIKKOL BPS-5, NIKKOL BPS-10, NIKKOL BPS-20, y NIKKOL BPS-30 (todos fabricados por Nihon Surfactant Kogyo K.K.).

30 **[0024]** La cantidad incorporada de fitosterol polioxietileno (A) no está particularmente limitado. El fitosterol polioxietileno se incorpora en un porcentaje en peso de preferiblemente del 1% al 15%, y más preferiblemente del 3% al 10%, con respecto al peso total de la composición de aceite-en-agua (1) de la presente invención. Si la cantidad incorporada es menor que 1% en peso, no se pueden obtener partículas de emulsión estables y uniformes. Por otro lado, si la cantidad incorporada excede el 15% en peso, se vuelve demasiado grande la cantidad de un agente tensioactivo cuando la composición se usa para un producto cosmético o similar, por lo que es desfavorable en términos de seguridad.

40 (B) Diéster de ácido graso de glicerina

[0025] El tipo de diéster de ácido graso de glicerina utilizada en la composición de emulsión de aceite-en-agua de la presente invención no está particularmente limitado, siempre y cuando se trata de un compuesto en el que dos grupos hidroxilo de glicerina (que son generalmente dos grupos hidroxilo en ambos extremos) se unen a un ácido graso mediante un enlace éster. Por ejemplo, se puede utilizar preferentemente un compuesto en el que dichos dos grupos hidroxilo de glicerina se unen a un ácido graso superior lineal o ramificado que contiene 8 a 20 átomos de carbono mediante un enlace éster. Los ejemplos específicos de tal diéster de ácido graso de glicerina incluyen glicerilo di-2-heptilundecanoato y glicerilo piroglutamato oleato. Los productos comercialmente disponibles de este tipo de diéster de ácido graso de glicerina incluyen SUN ESPOL G-218 (fabricado por Taiyo Kagaku Co., Ltd.), Ami Gly P-30V (fabricado por Taiyo Kagaku Co., Ltd.), y Ami Gly P-30 (fabricado por Taiyo Kagaku Co., Ltd.). Una diéster de ácido graso de glicerina particularmente preferido es glicerilo di-2-heptilundecanoato.

50 **[0026]** La cantidad incorporada de diéster de ácido graso de glicerina (B) no está particularmente limitada. El diéster de ácido graso de glicerina se incorpora en un porcentaje en peso de preferiblemente del 1% al 10%, y más preferiblemente del 2% al 8%, con respecto al peso total de la composición de aceite-en-agua (1) de la presente invención. Si la cantidad incorporada es menor que 1% en peso, no puede mantenerse de manera estable un fármaco soluble en aceite. Por otro lado, si la cantidad incorporada excede el 10% en peso, puede haber un caso en que la sensación durante el uso se convierta en pobre, por ejemplo, se genere pegajosidad, cuando la composición se usa para un producto cosmético o similar.

60 (C) Dialquileter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno

[0027] El tipo de Dialquileter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno (C) utilizado en la composición de emulsión de aceite-en-agua de la presente invención no está particularmente limitado, siempre y cuando se trata de un compuesto utilizado en general para productos cosméticos. Ejemplo de tal dialquileter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno incluyen dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno,

dietileter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno. Las formas de aditivo de un grupo polioxietileno y un grupo polioxialquileno en el copolímero necesitan ser de tipo aleatorio. Un dialquiléter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno particularmente preferido es un dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles) –polioxipropileno (7 moles).

5 **[0028]** El dialquiléter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno (C) puede ser producido por un método conocido. Por ejemplo, tal dialquiléter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno se puede obtener sometiendo el óxido de etileno y óxido de propileno a polimerización por adición con un compuesto que tiene un grupo hidroxilo y, a continuación, sometiendo alquilo halogenado a una reacción de éter en presencia de un catalizador alcalino.

10 **[0029]** La cantidad incorporada de dialquiléter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno (C) es preferiblemente del 10% al 60% en peso, y particularmente preferiblemente del 20% al 40% en peso, con respecto al peso total de la composición de emulsión de aceite-en-agua (1). Si la cantidad incorporada es menor que el 10% en peso, apenas se obtiene una emulsión fina a una temperatura de 70°C o inferior. Por otro lado, si la cantidad incorporada excede 60% en peso, no podría ser obtenida una composición de emulsión de aceite-en-agua estable cuando la composición se usa para un producto cosmético o similar.

(D) Fármaco soluble en aceite

20 **[0030]** El tipo de fármaco soluble en aceite (D) utilizado como un ingrediente activo en la composición de emulsión de aceite-en-agua de la presente invención no está particularmente limitado, con tal de que sea un ingrediente que se pueda disolver en aceite que sea generalmente incorporadas a los productos farmacéuticos, productos cosméticos, y similares. Por otra parte, puede ser utilizado también un fármaco anfipático que sea soluble en aceite. Los ejemplos específicos de tales fármacos solubles en aceite incluyen un agente emoliente, un agente de blanqueado de la piel, un agente de prevención de aspereza de la piel, un absorbente ultravioleta, un agente anti-inflamatorio, vitaminas, y un antioxidante. En la presente invención, se seleccionan preferiblemente uno o más tipos de los agentes antes mencionados.

25 **[0031]** Como ingrediente de fármaco soluble en aceite (D), se incorporan de forma especialmente preferente una ceramida o un análogo de ceramida como un agente emoliente. Puesto que la composición de emulsión de aceite-en-agua de la presente invención puede incorporar de forma estable tal ceramida o un análogo de ceramida, puede ser obtenido suficientemente el efecto de la incorporación de tal ceramida o análogo de ceramida. Así, por ejemplo, cuando se utiliza la composición de emulsión de aceite-en-agua de la presente invención para productos cosméticos, provoca elasticidad y una sensación refrescante durante el uso.

30 **[0032]** La ceramida es un tipo de esfingolípido, y es un compuesto en el que la esfingosina se une a la grasa a través de un enlace amida. Ejemplos de tales ceramida N-(ω -aciloxi)acilesfingosina, N-acilesfingosina, N-acilfitoefingosina, N-(α -hidroxi)acilesfingosina (que consta de esfingosinas que contienen 18 y 20 átomos de carbono y α -oxiácidos contienen 24 a 28 átomos de carbono), N-(α -hidroxi) acilesfingosina (que consta de esfingosinas que contienen 17 y 18 átomos de carbono y ácidos α -oxipalmitic), N-[ω (α -hidroxi)aciloxi]acilesfingosina, and N-(α -hidroxi) acilfitoefingosina. Estas ceramidas son todos componentes lipídicos conocidos derivados de células epidérmicas existentes en la naturaleza. Además, el análogo de ceramida tiene una estructura similar a la de la ceramida. Ejemplos de tal análogo de ceramida incluyen (fitosteril/deciltetradecilo) N-miristolilmetil- β -alaninato (ELDEW (marca registrada) APS-307; fabricado por Ajinomoto Co., Inc.), di(colesterilo, behenilo, octildodecilo) N-lauroil-L-glutamato (ELDEW (marca registrada) CL-301, fabricado por Ajinomoto Co., Inc.), di(colesterilo, octildodecilo) N-lauroil-L-glutamato (ELDEW (marca registrada) CL-202, fabricado por Ajinomoto Co., Inc.), di(fitosteril, 2-octildodecilo) N-lauroil-L-glutamato (ELDEW (marca registrada) PS-203, fabricado por Ajinomoto Co., Inc.), y di(fitosteryl, behenilo, 2-octildodecilo) N-lauroil-Lglutamate (ELDEW (marca registrada) PS-304, fabricado por Ajinomoto Co., Inc.).

45 **[0033]** Además, los ejemplos específicos de otros fármacos solubles en aceite (D) incluyen: agentes de blanqueado de la piel tales como biota orientalis, dipalmitato L-ascorbilo, L-ascorbato-2-glucósido, ácido 2-O-etilascorbico, ácido 3-O-etilascorbico, y ácido tranexámico; agentes de prevención de rugosidad de la piel tales como acetilesfinganina; absorbentes de luz ultravioleta tales como metoxicinamato de octilo; agentes anti-inflamatorios tales como glicirretinato estearílico y aceite de menta; vitaminas tales como retinol, vitamina A y un derivado de la misma (por ejemplo, palmitato de vitamina A), un derivado de vitamina B soluble en aceite tales como palmitato de vitamina B6, vitamina D y un derivado de la misma, vitamina E y un derivado de la misma (por ejemplo, acetato de vitamina E), vitamina K y de sus derivados, y vitamina H; y antioxidantes tales como la coenzima Q10 y butilhidroxitolueno.

50 **[0034]** La cantidad incorporada de fármaco soluble en aceite (D) es preferiblemente del 0,0001% al 10% en peso, y particularmente preferiblemente del 0,001% al 5% en peso, con respecto al peso total de la composición de emulsión de aceite-en-agua (1). Si la cantidad incorporada es de menos del 0,0001% en peso, la utilidad de dicho medicamento soluble en aceite no puede ser exhibido suficientemente. Por otro lado, si la cantidad incorporada excede el 10% en peso, el fármaco soluble en aceite no puede mantenerse de manera estable.

(E) Aceite

60 **[0035]** El aceite (E) utilizado en la composición de emulsión de aceite-en-agua de la presente invención es aceite que no sea el fármaco soluble en aceite (D). En general, el tipo de tal aceite utilizado aquí no está particularmente limitado, con tal de que se utilice para productos cosméticos y similares. Pueden ser utilizados todos los aceites líquidos y grasas, aceites y grasas sólidos, ceras, aceite de hidrocarburo, ácido graso superior, alcohol superior, aceite de éster sintético, aceite de silicona, y similares.

[0036] Ejemplos de aceite líquido incluyen aceite de aguacate, aceite de camelia, aceite de tortuga, aceite de nuez de macadamia, aceite de maíz, aceite de visón, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de huevo, aceite de sésamo, aceite pérsico, aceite de germen de trigo, aceite de sasanqua, aceite de ricino, aceite de linaza, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de perilla, aceite de soja, aceite de cacahuate, aceite de semilla de té, aceite de kaya, aceite de salvado de arroz, aceite de paulownia, aceite de tung japonés, aceite de jojoba, aceite de germen y triglicerina.

[0037] Los ejemplos de aceite sólido incluyen manteca de cacao, aceite de coco, grasa de caballo, aceite de coco endurecido, aceite de palma, sebo de buey, sebo de cordero, sebo de vaca endurecido, aceite de almendra de palma, sebo de cerdo, sebo de hueso de ternera, cera del Japón de aceite kernel, aceite endurecido, aceite de pata de buey, cera de Japón y aceite de ricino endurecido.

[0038] Ejemplos de ceras incluyen cera de abejas, cera de candelilla, cera de algodón, cera de carnauba, cera de arrayán, cera china, espermaceti, cera de montana, cera de salvado de arroz, lanolina, cera kapok, acetato de lanolina, lanolina líquida, cera de caña de azúcar, lanolato de isopropilo, laurato de hexilo, lanolina reducida, cera de jojoba, lanolina dura, cera de goma laca, alcohol de lanolina éter POE, alcohol de lanolina acetato POE, éter de colesterol POE, lanolina de ácidos grasos polietilenglicol y lanolina hidrogenada alcohol éter.

[0039] Ejemplos de aceites de hidrocarburo incluyen aceite de parafina, ozoquerita, escualano, pristano, parafina, ceresina, escualeno, vaselina y cera microcristalina.

[0040] Ejemplos de ácidos grasos superiores incluyen ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, ácido oleico, ácido undecilénico, ácido sistólico, ácido isoesteárico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA).

[0041]

Ejemplos de alcoholes superiores incluyen alcoholes lineales, tales como alcohol laurílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol behenílico, alcohol mirístico, alcohol oleílico y alcohol cetosteárico; alcoholes de cadena ramificada tales como monoestearílico de glicerina éter (batilalcohol), 2-deciltetradecinol, alcohol de lanolina, colesterol, fitosterol, hexildodecanol, alcohol isosteárico, y octildodecanol.

[0042] Ejemplos de aceites de ésteres sintéticos incluyen miristato de isopropilo, octanoato de cetilo, miristato de octildodecilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, laurato de hexilo, miristato de miristilo, oleato de decilo, dimetiloctanoato de hexildecilo, lactato de cetilo, lactato de miristilo, acetato de lanolina, estearato de isocetilo, isoestearato de isocetilo, colesterilo 12 -hidroxistearato, etileno glicol di-2-etilhexanoato, éster de ácido graso de dipentaeritritol, N-alkil glicol monoisoestearato, dicaprato de neopentilglicol, malato de diisoestearilo, gliceril di-2-heptilundecanoato, trimetilolpropano tri-2-etilhexanoato, triisoestearato de trimetilolpropano, pentaeritritol tetra-2-etilhexanoato, glicerilo tri(2-etilhexanoato), trioctanoato de glicerilo, triisopalmitato de glicerilo, triisoestearato de trimetilolpropano, cetil 2-etilhexanoato, 2-etilhexilo palmitato, trimiristato de glicerilo, glicérido tri-2-heptilundecanoato, éster metílico de ácido graso de aceite de ricino, oleato de oleilo, acetoglicérido, 2-heptilundecil palmitato, adipato de diisobutilo, 2-octildodecilo éster de N-lauoil-L-glutamato, di-2-heptilundecil adipato, laurato de etilo, sebacato de di-2-etilhexilo, 2-hexildecilo miristato, 2-hexildecilo palmitato, 2-hexildecilo adipat, sebacato de diisopropilo, 2-etilhexilo succinato y citrato de trietilo.

[0043] Los ejemplos de aceite de silicona incluyen polisiloxanos lineales, tales como dimetilpolisiloxano, metilfenilpolisiloxano y difenilpolisiloxano; polisiloxanos cíclicos tales como octametilciclotetrasiloxano, decametilciclopentasiloxano y dodecametilciclohexasiloxano; resina de silicona que forma estructuras de red tridimensionales; goma de silicona; diversos tipos de polisiloxanos modificados, tales como amido modificado polisiloxano, poliéter modificado polisiloxano, alquilo modificado polisiloxano, y flúor modificado polisiloxano; y siliconas acrílicas.

[0044] Entre los aceites (E) anteriores, la composición de emulsión de aceite-en-agua de la presente invención comprende preferiblemente en particular un ácido graso superior que contiene de 8 a 20 átomos de carbono y/o un alcohol superior que contiene de 8 a 20 átomos de carbono. Además, la presente composición de emulsión de aceite en agua comprende preferiblemente ácido isosteárico como tal ácido graso superior, o alcohol isosteárico, como tal alcohol superior.

[0045] La cantidad incorporada de aceite (E) es preferiblemente del 5% al 25% en peso, y particularmente preferiblemente del 8% al 20% en peso, con respecto al peso total de la composición de emulsión de aceite-en-agua (1). Si la cantidad incorporada es menor que el 5% en peso, el fármaco soluble en aceite no puede mantenerse de manera estable. Por otro lado, si la cantidad incorporada excede el 25% en peso, puede causar una mala sensación durante el uso, tales como pegajosidad, cuando la composición se usa para un producto cosmético o similar.

(F) Agua

[0046] La cantidad incorporada de agua (F) es preferiblemente del 10% al 80% en peso, y particularmente preferiblemente del 20% al 60% en peso, con respecto al peso total de la composición de emulsión de aceite-en-agua (1). Si la cantidad incorporada es menor que el 10% en peso, puede haber un caso en el que no se puede obtener una composición de emulsión de aceite-en-agua. Por otro lado, si la cantidad incorporada excede el 80% en peso, las cantidades incorporadas de los componentes (A) a (E) disminuyen relativamente. Como resultado, la utilidad del fármaco soluble en aceite no puede ser suficientemente exhibida, o no se puede obtener una sensación deseada durante el uso que es característico de la composición de emulsión de aceite-en-agua.

[0047] Además, también es posible incorporar cualquier componente acuoso dado, así como agua (F), a la composición de emulsión de agua en aceite (1) de la presente invención. El tipo de dicho componente acuoso no está particularmente limitado, siempre y cuando se trata de un componente que tiene agua o un disolvente acuoso

como medio principal. Los componentes que se utilizan generalmente para los productos cosméticos, productos farmacéuticos, y similares, se pueden incorporar dentro de un intervalo que no afecta a la estabilidad. Los ejemplos de tal componente acuoso incluyen: agua; monoalcoholes tales como alcohol etílico y alcohol isopropílico; alcoholes polihídricos tales como propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dipropilenglicol, polietilenglicol, glicerina, diglicerina y poliglicerina; y extractos de plantas como el aloe vera, hamamelis, pepino, limón, lavanda, y rosa. Estos componentes acuosos se pueden utilizar solos o en combinación de dos o más tipos. La cantidad incorporada de dicho componente acuoso es, como una peso total con agua, preferiblemente del 10% al 80% en peso, y particularmente preferible del 20% al 60%, con respecto al peso total de la composición de emulsión de aceite-en-agua (1).

Procedimiento de producción

[0048] La composición de emulsión de aceite-en-agua (1) de acuerdo con la presente invención está constituida con los componentes (A) a (F). De aquí en adelante, se describirá un procedimiento para producir la composición de emulsión de aceite-en-agua (1) de la presente invención.

1) Los componentes oleosos que son los componentes (A) a (E) se disuelven o dispersan a una temperatura de 70°C o superior. En este momento, una estructura de gel en capas se forma con fitosterol polioxietileno (A) y glicerina diéster de ácido graso de glicerina (B), y la mezcla de oleosos obtenida que contiene tal estructura de gel en capas.

2) Mientras se agita el sistema a una temperatura constante de 70°C o superior, un componente acuoso que contiene (se añade gradualmente F) de agua y la mezcla se emulsiona. Como resultado, la composición de emulsión de aceite en agua obtenida (1) contiene una estructura de gel en capas constituida con los componentes (A) y (B) en las partículas de la emulsión de la misma. Además, una parte de estas partículas de la emulsión se prepara en forma de cápsula en la que un aceite de fase interna está revestido con la estructura de gel en capas. Por lo tanto, el fármaco soluble en aceite (D) es se mantiene de manera extremadamente estable en la fase oleosa interna.

[0049] En la composición de emulsión de aceite-en-agua (1) de la presente invención, una estructura de gel en capas formada con fitosterol polioxietileno (A) y (B) diéster de ácido graso de glicerina es un tipo de agregado formado con un agente tensioactivo y una sustancia anfipática. Tal estructura de gel en capas tiene una estructura cristalina caracterizada porque las membranas bimoleculares del tensioactivo y de la sustancia anfipática se disponen en láminas en la estructura de período largo, y en que los grupos hidrófobos del tensioactivo y sustancia anfipática están dispuestos en una forma hexagonal en el lado corto de la superficie. Un grupo hidrófobo gira alrededor del eje largo de la misma. Sin embargo, a diferencia de una estructura de cristal líquido, no llega a ser termalizado libremente. Además, se ha sabido que existe una gran cantidad de agua entre los grupos hidrófilos (por ejemplo, véase Shoji Fukushima, "Cetyl alcohol no butsuri kagaku (Physical chemistry of cetyl alcohol)," *Fragrance Journal Ltd.*, Chapter 6, pp. 76-88).

[0050] La presencia o ausencia de una estructura de gel en capas se pueden determinar por un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se puede llevar a cabo mediante un método de dispersión de rayos X. Cuando una medición por dispersión de rayos X se realiza en una composición que contiene una estructura de gel en capas, se observa repetidos picos derivados de intervalos de superficie larga, que son similares a una estructura laminar, se observa, y, al mismo tiempo, se obtiene un único pico agudo derivado de un sistema hexagonal en el lado corto de la superficie en una región de gran angular. Por otra parte, de acuerdo con una medición de calorimetría diferencial de barrido (DSC), se observa un pico endotérmico asistió con la fusión de una estructura de cristal que contiene una estructura de geles de capas, y utilizando tal pico, también es posible analizar la estructura cristalina.

[0051] Además, en el procedimiento para producir la composición de emulsión de aceite-en-agua de la presente invención, una temperatura de inversión de fase en el sistema se reduce mediante la incorporación en el mismo de dialquileter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno (C). Por lo tanto, incluso si la composición de emulsión de aceite-en-agua de la presente invención se emulsiona a una temperatura de alrededor de 70°C o una temperatura superior a 70°C, puede ser producida una composición de emulsión de aceite en agua que tiene partículas finas de la emulsión con fase oleosa interna que tiene un diámetro de partícula de 50 a 1000.

[0052] Además, en la composición de emulsión de aceite-en-agua (1) de la presente invención, se forma una estructura de gel en capas formada con fitosterol polioxietileno (A) y diéster de ácido graso de glicerina (B) alrededor de la interfaz de una partícula de emulsión. Así, se puede preparar una cápsula en la que un aceite de fase interna está revestido con la estructura de gel en capas. En consecuencia, un fármaco soluble en aceite incorporado en la fase oleosa interna puede mantenerse de manera extremadamente estable, por ejemplo.

[0053] Utilizando la composición así preparada de aceite-en-agua (1) como material base, tal composición de emulsión se diluye con una formulación acuosa y se dispersa de manera uniforme, de modo que puede ser obtenida una composición de emulsión de aceite-en-agua (2) que tiene una excelente estabilidad. En este documento, la composición de emulsión de aceite-en-agua (2) también puede tener un tamaño fino de partícula de la emulsión, que se puede conseguir por la composición de emulsión de aceite-en-agua (1). La composición así preparada de aceite-en-agua (2) se puede utilizar preferentemente como en particular un producto cosmético. En tal caso, se pueden incorporar en la formulación acuosa otros componentes que se utilizan generalmente en los productos cosméticos, productos farmacéuticos, y similares.

[0054] Ejemplos de otros componentes incluyen agua, un componente soluble en agua, un agente humectante, un aceite, un tensioactivo, un espesante, varios tipos de polvos, un pigmento, un agente formador de película, un ajustador de pH, un agente anti-decoloración, un agente antiespumante, un antiséptico, un fármaco, y un sabor.

Estos componentes se pueden incorporar adecuadamente en la formulación acuosa en un intervalo que no perjudique los efectos de la presente invención.

5 [0055] Ejemplos de un componente soluble en agua que se pueden utilizar en el presente documento incluyen azúcares tales como sorbitol, maltitol y sacarosa, electrolitos tales como cloruro de sodio, cloruro de magnesio y lactato de sodio, así como monoalcoholes, polialcoholes, y extractos de plantas, que se ejemplifican como los componentes acuosos antes mencionados.

[0056] Ejemplos de un agente humectante incluyen proteínas, mucopolisacáridos, colágeno, y elastina.

10 [0057] Ejemplos de un aceite incluyen aceite animal, aceite vegetal y aceite sintético. Independientemente de los estados de aceites, como el aceite sólido, aceite semisólido, aceite líquido y aceite volátil, ejemplos más específicos de tal aceite incluyen aceite de hidrocarburos, aceites y grasas, ceras, aceite endurecido, aceite de éster, ácido graso, alcohol superior, aceite de silicona, aceite de flúor, un derivado de lanolina, y un gelificante de aceite.

[0058] Se puede utilizar cualquier tipo de agente tensioactivo, siempre que se utiliza generalmente para los productos cosméticos.

15 [0059] Ejemplos de espesante incluyen polímeros solubles en agua tales como la goma de guar, el sulfato de condroitina de sodio, hialuronato de sodio, goma arábiga, alginato de sodio, carragenano, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, un polímero de carboxi vinilo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, y poliacrilato de sodio.

20 [0060] Los polvos no están particularmente limitados por formas tales como forma de placas, fusiforme, acicular o esférica, estructuras de partículas tales como poroso o no perforada, diámetro de partícula, y similares. Se pueden utilizar varios tipos de polvos, tales como polvos inorgánicos, polvos, polvos fotoluminiscentes película laminada, polvos orgánicos, polvos de pigmento y polvos compuestos. Además, estos polvos pueden ser tratados en la superficie por un método conocido usando un compuesto de flúor, un aceite de silicona, un jabón metálico, una cera, un agente tensioactivo, aceites y grasas, hidrocarburos, y similares.

25 [0061] Como agente formador de película, pueden ser utilizados polímeros de emulsión, tales como un copolímero (met)acrílico ácido-alquilo. Como un ajustador de pH, se pueden utilizar α -hidroxiácidos tales como ácido láctico y ácido cítrico y sus sales, edetato, y similares. Como antioxidante, pueden ser utilizados α -tocoferol, butilhidroxitolueno, ácido ascórbico, y similares. Como antiséptico pueden ser utilizados éster fídroxibenzoico, fenoxietanol, y similares.

30 [0062] La forma de un producto cosmético no está particularmente limitada. Diversas formas, tales como una solución, un producto solubilizado, una emulsión, un aceite, un producto acuoso, y un producto de dos o tres tipos de capa que tiene dos o más de la forma del producto antes mencionado se pueden adoptar. Los ejemplos de un producto cosmético incluyen un producto de cuidado de la piel, un producto para el cuidado del cabello, y un producto de maquillaje. De éstos, es preferible un producto de cuidado de la piel. Con el fin de lograr efectivamente los efectos de los ingredientes activos incorporados, cuando se prepara un producto de cuidado de la piel, es particularmente preferible un producto acuoso, tal como una loción, una loción lechosa, o una crema. Cuando la composición de emulsión de aceite-en-agua según la presente invención se incorpora en dicho producto cosmético, el tipo de producto cosmético se selecciona apropiadamente dependiendo de la forma.

40 EJEMPLOS

[0063] En lo sucesivo, la presente invención se describirá más específicamente en los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

45 [0064] En primer lugar, los presentes inventores han preparado una composición de emulsión de aceite en agua que tiene la formulación siguiente. Después de eso, fue fotografiada una imagen de un TEM (microscopio electrónico de transmisión) de una réplica congelada. Por lo tanto, se analizó la estructura fina de la composición de emulsión de aceite-en-agua. Se utilizó un microscopio electrónico de transmisión H-7000 (fabricado por Hitachi, Ltd.) para tal fotografía TEM.

Ejemplo de ensayo 1-1: Composición de emulsión de aceite-en-agua Cantidad (% en peso)

Polioxietileno (30 moles) de fitosterol éster	5,38
Ácido isoesteárico	10,75
Alcohol isoestearílico	12,90
Gliceril di-2-heptilundecanoato	6,45
Dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles) -polioxipropileno (7 moles).	32,26
Agua purificada	Resto

50 (Procedimiento de producción)

55 [0065] Fitosterol Polioxietileno (30 moles) éster, ácido isosteárico, alcohol isostearílico, Gliceril di-2-heptilundecanoato, y dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles)-polioxipropileno (7 moles) se disolvieron por calentamiento a 70°C, después se agitó y se mezcló. Posteriormente, mientras que la mezcla obtenida se agitó a una temperatura constante de 70°C, se añadió gradualmente agua purificada a la misma para la emulsión, a fin de obtener la composición de emulsión de aceite-en-agua del Ejemplo de Ensayo 1-1.

[0066] Se muestran en la Figura 1 fotografías TEM de la composición de emulsión de aceite en agua del Ejemplo de Ensayo 1-1, y se muestran en la Figura 2 fotografías de TEM ampliadas de varias partículas de la emulsión.

[0067] Como se muestra en la Figura 1, se encontró que se formaron partículas finas de la emulsión con un diámetro de partícula de aproximadamente 50 a 1.000 nm en la composición de emulsión de aceite en agua del Ejemplo de Ensayo 1-1. En la misma figura, en varias partículas de la emulsión (en particular, A y B en la Figura 1), se puede confirmar la presencia de estructuras de gel en capas, que probablemente se descompusieron en cada una de las capas durante la producción de la muestra de la réplica congelada. Además, en la misma figura, se encuentra que tal estructura de gel en capas está presente de tal manera que cubre las partículas de la emulsión como un todo, y por lo tanto se forman partículas capsulares de la emulsión que contienen un aceite de fase interna recubierto.

[0068] Por otra parte, en la Figura 2, se averiguo que el espesor de la estructura en capas de la membrana externa de las partículas de emulsión era aproximadamente 9 nm. De acuerdo con ello, tal estructura en capas se supone que corresponden a la membrana bimolecular de estructura laminar formada con un agente tensioactivo y una sustancia anfipática.

[0069] A continuación, con el fin de analizar más la formación de tal estructura de gel en capas, se preparó una composición básica como Ejemplo de ensayo 1-1, una composición preparada mezclando componentes oleosos en la composición de base excepto agua purificada como Ejemplo de ensayo 1-2, y una composición preparada retirando además el dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles)-polioxipropileno (7 moles) desde de la misma mezcla de componentes oleosos anteriores como ejemplo de ensayo 1-3. Cada una de las composiciones se analizaron mediante medición por dispersión de rayos X de ángulo bajo. Tal medición por dispersión de rayos X de ángulo bajo se realizó usando SAXSESS (fabricado por PANalytical).

[0070] Los resultados de la medición de dispersión de rayos X de las composiciones de los Ejemplos de Ensayo 1-1 a 1-3 se muestran en la Figura 3.

[0071] En la Figura 3, con respecto a los dos ejemplos de ensayo 1-2 y 1-3, se observó un único pico agudo derivado de un sistema hexagonal en el lado corto de la superficie en una región de gran angular, y se observaron repetidos picos derivados de los intervalos de superficie larga de una estructura en una región de ángulo bajo. Por lo tanto, se confirmó la presencia de una estructura de gel en capas en las composiciones de ambos ejemplos de ensayo 1-2 y 1-3. En este documento, la presencia del dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles)-polioxipropileno (7 moles) no afectó a los intervalos de superficie de la estructura laminar en la región de ángulo bajo. Este hecho sugiere que el componente no influye directamente en la formación de una estructura de gel en capas.

[0072] Por otra parte, en la composición de emulsión de aceite en agua del Ejemplo de Ensayo 1-1, desapareció un pico derivado de una estructura de gel en capas. Esto se debe a una fase oleosa que contiene una estructura de gel se convirtió en esférica debido a la emulsificación y porque la anisotropía causada por dicha estructura en capas desapareció. Por lo tanto, se considera que la estructura de gel en capas aún estaba presente en la fase oleosa.

[0073] Además, con el fin de analizar en detalle los componentes de dicha estructura de gel en capas, se preparo una composición preparada mediante la eliminación de ácido isosteárico de la mezcla componente oleoso del Ejemplo de ensayo 1-2 (Ejemplo de ensayo 1-4), una composición preparada mediante la eliminación de alcohol isosteárico de la mezcla de componente oleoso del Ejemplo de ensayo 1-2 (Ejemplo de ensayo 1-5), y una composición preparada mediante la eliminación de glicerilo di-2-heptilundecanoato de la mezcla de componente oleoso del Ejemplo de ensayo 1-2 (Ejemplo de Ensayo 1- 6). Cada una de las composiciones se analizó mediante la medición por dispersión de rayos X anterior.

[0074] Los resultados de la medición por dispersión de rayos X de las composiciones de los Ejemplos de Ensayo 1-4 a 1- 6 se muestran en la Figura 4.

[0075] En la Figura 4, con respecto a los dos ejemplos de ensayo 1-4 y 1-5, de las que se retiraron el ácido isosteárico y el alcohol isosteárico, respectivamente, se observó un único pico agudo en una región gran angular y no se observaron picos repetidos en una región de ángulo bajo, como en el caso de los ejemplos de ensayo anteriores. Por lo tanto, se confirma que se formó en cada composición una estructura de gel en capas.

[0076] En contraste, en la composición de emulsión de aceite en agua del Ejemplo de Ensayo 1-6, de la que se retiró el glicerilo di-2-heptilundecanoato, un pico llego a ser amplio en la región gran angular, y repetidos picos desaparecieron de la región de ángulo bajo. Por lo tanto, es evidente que no se formó una estructura de gel en capas, y que se asoció directamente el glicerilo di-2-heptilundecanoato con la formación de dicha estructura de gel en capas.

[0077] De los resultados anteriores, se entiende que las estructuras de gel en capas observadas en el Ejemplo de ensayo 1-2 y Ejemplos de Ensayos 1-3 fueron formadas cada una con éster polioxietileno (14 moles)-polioxipropileno (7 moles) y gliceril di-2-heptilundecanoato, y que estos componentes son esenciales para la formación de la estructura de gel en capas.

[0078] Después de eso, con el fin de analizar la influencia del dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles) -polioxipropileno (7 moles) en la producción de una composición de emulsión de aceite-en-agua, los presentes inventores han realizado una medición con un calorímetro diferencial de barrido (DSC) en varios tipos de composiciones de emulsión de aceite-en-agua, en el que la cantidad incorporada del componente se cambió apropiadamente. Utilizando la composición de emulsión de aceite en agua del Ejemplo de Ensayo 1-1 como una composición de base, se prepararon las siguientes composiciones de emulsión de aceite-en-agua: una composición en la que la concentración del dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles)-polioxipropileno (7 moles) se fijó en 0 (cero) (Ejemplo de ensayo 2-1); una composición en la que la misma concentración anterior se fijó en el 10% en peso (Ejemplo de ensayo 2-2); una composición en la que la misma concentración anterior se fijó en el 20% en peso (Ejemplo de ensayo 2-3); y una composición en la que la misma concentración anterior se fijó en el 32% en peso (Ejemplo de ensayo 2-4), y después de ello, se utilizaron en el ensayo subsiguiente. Además, la medición de

DSC se realizó utilizando DSC8230D (fabricado por Rigaku Denki Co., Ltd), en condiciones que consisten 20 mg de muestra, una tasa de incremento de temperatura de 2 K/min, y un intervalo de temperatura de medición de 30°C a 110°C.

5 **[0079]** Los resultados de la medición DSC de las muestras de los Ejemplos de ensayo 2-1 a 2-4 se muestran en la Figura 5. Además, la correlación entre la cantidad mezclada de dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles)-polioxipropileno (7 moles) y una temperatura de inversión de fase, que se obtuvo en base a los resultados mostrados en la Figura 5, se muestra en la Figura 6.

10 **[0080]** A partir de los resultados mostrados en las figuras 5 y 6, es evidente que la temperatura de inversión de fase de cada muestra se redujo, ya que se aumentó la cantidad incorporada de dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles)-polioxipropileno (7 moles). A partir de tales resultados, se entiende que la adición de dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles)-polioxipropileno (7 moles) permite la fácil preparación de una composición de emulsión de aceite en agua a una temperatura de emulsificación de alrededor de 70°C.

15 **[0081]** Posteriormente, utilizando la composición de emulsión de aceite-en-agua del Ejemplo de Ensayo 1-1 como material base, los presentes inventores han intentado preparar una loción (Ejemplo de ensayo 3-1) diluyendo y dispersando uniformemente el material base en una formulación acuosa. La composición final de los ingredientes de la loción del Ejemplo de Ensayo 3-1 se describe a continuación. Además, la loción del Ejemplo de Ensayo 3-1 fue fotografiada utilizando TEM (microscopio electrónico de transmisión) de la misma manera que en el ensayo anterior, y se analizó el estado emulsionado.

Ejemplo de ensayo 3-1: Loción Cantidad (% en peso)

(Composición de emulsión de aceite-en-agua)

Éster fitosterol Polioxietileno (30 moles)	0,3
Ácido isosteárico	0,5
Alcohol isostearílico	0,6
Gliceril di-2-heptilundecanoato	0,25
Dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles)-polioxipropileno (7 moles).	1,5
Agua purificada	1,5
 (formulación acuosa)	
Etanol	5,6
1,3Butileno glicol	13,0
Metilparabeno	0,15
Agua purificada	Resto

20 (Procedimiento de producción)

25 **[0082]** Éster fitosterol Polioxietileno (30 moles), ácido isosteárico, alcohol isostearílico, Gliceril di-2-heptilundecanoato, y dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles)-polioxipropileno (7 moles) se disolvieron por calentamiento a 70°C, después se agitó y se mezcló. Posteriormente, mientras que la mezcla obtenida se agitó a una temperatura constante de 70°C, se añadió gradualmente agua purificada a la misma para la emulsión, a fin de obtener la composición de emulsión de aceite-en-agua. La composición de emulsión de aceite en agua obtenida se añadió a una formulación acuosa que contiene etanol, 1,3- butileno glicol, y metilparabeno, y después la mezcla se disperso uniformemente por agitación, a fin de obtener la loción del Ejemplo de Ensayo 3- 1.

30 **[0083]** Un resumen de las fotografías TEM de la composición de emulsión de aceite en agua del Ejemplo de Ensayo 1-1 y la loción del Ejemplo de Ensayo 3-1 se muestra en la Figura 7.

35 **[0084]** A partir de la Figura 7, casi no se encontraron cambios en términos del tamaño de una partícula de la emulsión antes y después de la adición de la composición de emulsión en la formulación acuosa. Por lo tanto, se encontró que un diámetro de partícula fina de emulsión se mantuvo incluso en un caso en el que la composición se diluyó con una gran cantidad de una formulación acuosa. También, de la misma figura, se hizo evidente que, incluso en el caso de la loción del Ejemplo de Ensayo 3-1, las partículas de la emulsión se mantuvieron en forma de cápsula revestida con una estructura de gel en capas.

40 **[0085]** Además, los presentes inventores han producido lociones que comprenden varios tipos de fármacos solubles en aceite de la misma manera que la del Ejemplo de ensayo 3-1, y luego evaluaron tales lociones en términos de diámetro de partícula de emulsión, la sensación durante el uso, y la estabilidad de la emulsión. Las composiciones de lociones utilizados en la prueba y los resultados de evaluación se muestran en la Tabla 1 a continuación. Se aplicaron los siguientes estándares de evaluación.

Sensación durante el uso

5 **[0086]** Con respecto a la sensación durante el uso de las lociones de los ejemplos de prueba respectivos, 20 panelistas femeninos utilizan realmente las lociones, y luego evalúan la sensación durante el uso de acuerdo con las siguientes normas.

Θ: 16 o más panelistas, sintieron que la loción se ajustó cómodamente en la piel y penetró en ella.

O: 10 a 15 panelistas, sintieron que la loción se ajustó cómodamente en la piel y penetró en ella.

Δ: 6 a 9 panelistas, sintieron que la loción se ajustó cómodamente en la piel y penetró en ella.

10 X: 5 o menos panelistas, sintieron que la loción se ajustó cómodamente en la piel y penetró en ella.

Diámetro de partícula de la emulsión

15 **[0087]** Las lociones de los ejemplos de prueba respectivos se conservaron en condiciones de temperatura de 0°C, una temperatura ambiente, 37°C, y 50°C, durante 1 mes. A partir de entonces, el diámetro de partícula de la emulsión se midió por un método de dispersión de luz. Se utilizó como un dispositivo el F-PAR-1000 (fabricado por Otsuka Electronics Co., Ltd.) .

Estabilidad de la emulsión

20 **[0088]** Las lociones de los ejemplos de prueba respectivos se conservaron en condiciones de temperatura de 0°C, una temperatura ambiente, 37°C, y 50°C, durante 1 mes. A partir de entonces, estabilidad de la emulsión se evaluó de acuerdo con los siguientes estándares.

25 Θ: No se observó en absoluto anomalía tal como separación o cambio de aspecto.

O: Se observó separación en una pequeña parte, pero fue reajustada a su estado original mediante agitación.

Δ: se observó separación.

X: Se observaron separación y formación de crema.

30

Tabla 1

	Ejemplo de ensayo 4-1	Ejemplo de ensayo 4-4	Ejemplo de ensayo 4-3	Ejemplo de ensayo 4-4
(A) POE (30) ésterfitosterol	0,3	0,3	0,3	0,3
(B) Gliceril di-2-heptilundecanoato	0,15	0,25	0,25	0,15
(C) POE (14)POP(7)dimetiléter(aleatorio)	1,5	1,5	1,5	1,5
(D) Acido isostearico	0,5	0,4	0,5	0,5
(D) Alcohol isostearilo	0,6	0,6	0,6	0,6
(E) Biota orientalis	0,1	–	–	--
(E) Acetilesfinganina	–	0,1	–	--
(E) Coenzima Q10	–	-	0,01	--
(E) Etilhexilmetoxicinamato	–	–	–	0,1
(F) Agua de intercambio iónico	Resto	Resto	Resto	Resto
Etanol	5,6	5,6	5,6	5,6
1,3 Butileno glicol	13,0	13,0	13,0	13,0
Metilparabeno	0,15	0,15	0,15	0,15
Evaluación	Sensación durante el uso	Θ	Θ	Θ
	Diámetro de la partícula de emulsión [nm] (0°C)	189	170	191
	Diámetro de la partícula de emulsión [nm] (RT)	218	185	195
	Diámetro de la partícula de emulsión [nm] (37°C)	207	182	193
	Diámetro de la partícula de emulsión [nm] (50°C)	203	173	189
	Estabilidad de la emulsión (0°C)	Θ	Θ	Θ
	Estabilidad de la emulsión (RT)	O	O	O
	Estabilidad de la emulsión (37)	O	O	O
Estabilidad de la emulsión (0°C)	O	O	O	

(Procedimiento de producción)

5 **[0089]** Los componentes (A) a (E) se disuelven o dispersan a una temperatura de 70 °C o superior. Mientras se agita el sistema de reacción a una temperatura constante de 70 °C o superior, se añadió gradualmente agua (F) a la mezcla de componente de aceite, a fin de emulsionarla. La composición de emulsión obtenida se añadió a una formulación acuosa que contiene etanol, 1,3-butilenglicol, y metilparabeno, y después la mezcla se dispersó uniformemente por agitación, a fin de obtener las lociones de varios tipos de ejemplos de ensayo.

10 **[0090]** Como se muestra en la Tabla 1 anterior, en el caso de las lociones de los Ejemplos de ensayo 4-1 a 4-4, en el que se han incorporado diversos tipos de fármacos solubles (E) en aceite tales como Biota orientalis, acetilsefingina, coenzima Q10, y Etilhexilmetoxicinnamato, ya que una estructura de gel en capas se formó en el sistema, se obtuvo muy buena sensación durante el uso. Además, dado que los fármacos solubles (E) en aceite se mantuvieron extremadamente estables en una fase oleosa interna debido a tal estructura de gel en capas, llevó sólo a un pequeño cambio en el diámetro de partícula de emulsión, y se obtuvo una buena estabilidad de la emulsión a lo largo del tiempo.

15 **[0091]** De aquí en adelante, se describirán Ejemplos de formulación de productos cosméticos, en los que se utiliza la composición de emulsión de aceite en agua de acuerdo con la presente invención, y por lo tanto, se explicarán más en detalle la presente invención. Sin embargo, estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención. Es de señalar que los valores numéricos de cada Ejemplo de formulación se indican con "% en peso" con respecto a la masa total del producto cosmético final.

Ejemplo de formulación 1: Loción blanca

Cantidad (% en peso)

(Composición de emulsión de aceite-en-agua)

(1) Coenzima Q10	0,03
(2) Gliceril di-2-heptilundecanoato	0,25
(3) Ácido isosteárico	0,5
(4) Alcohol isosteárico	0,6
(5) Polioxietileno (30 moles) -polioxipropileno éster	0,3
(6) Dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles) -polioxipropileno (7 moles)	1,5
(7) Agua purificada (formulación acuosa)	1,5
(8) Etanol	5,0
(9) 1,3 Butileno glicol	7,0
(10) glicerina	5,0
(11) Diglicerina	0,5
(12) Metilparabeno	0,2
(13) Agua purificada	Resto

(Procedimiento de producción)

25 **[0092]** Los componentes (1) a (6) se disolvieron por calentamiento a 70 °C, después se agitó y se mezcló. Mientras la mezcla se agitó a una temperatura constante de 70 °C, el componente (7) se añadió gradualmente a la misma para la emulsión, y, como resultado, se obtuvo una composición de emulsión de aceite-en-agua. La composición de emulsión de aceite en agua obtenida se añadió a una formulación acuosa que contiene los componentes (8) a (13), y luego se dispersaron uniformemente por agitación, para obtener una loción blanca.

30

Ejemplo de formulación 2: Loción blanca

Cantidad (% en peso)

(Composición de emulsión de aceite-en-agua)

(1) Acetilsefingina	0,1
(2) Gliceril di-2-heptilundecanoato	0,25
(3) Ácido isosteárico	0,4
(4) Alcohol isosteárico	0,6
(5) Polioxietileno (30 moles) -polioxipropileno éster	0,3
(6) Dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles) -polioxipropileno (7 moles)	1,5

(7) Agua purificada (formulación acuosa)	1,7
(8) Etanol	6,0
(9) 1,3 Butileno glicol	8,0
(10) Glicerina	4,0
(11) Diglicerina	0,3
(12) Metilparabeno	0,1
(13) Agua purificada	Resto

(Procedimiento de producción)

- 5 **[0093]** Los componentes (1) a (6) se disolvieron por calentamiento a 70 °C, después se agitó y se mezcló. Mientras la mezcla se agitó a una temperatura constante de 70 °C, el componente (7) se añadió gradualmente a la misma para la emulsión, y, como resultado, se obtuvo una composición de emulsión de aceite-en-agua. La composición de emulsión de aceite en agua obtenida se añadió a una formulación acuosa que contiene los componentes (8) a (13), y luego se dispersaron uniformemente por agitación, para obtener una loción blanca.

Ejemplo de formulación 3: Loción blanca Cantidad (% en peso)

(Composición de emulsión de aceite-en-agua)	
(1) Octil metoxicinnamato	0,1
(2) Gliceril di-2-heptilundecanoato	0,15
(3) Ácido isosteárico	0,5
(4) Alcohol isosteárico	0,6
(5) Polioxietileno (30 moles) -polioxipropileno éster	0,3
(6) Dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles) -polioxipropileno (7 moles)	1,5
(7) Agua purificada (formulación acuosa)	1,5
(8) Etanol	5,5
(9) 1,3 Butileno glicol	7,5
(10) Glicerina	4,5
(11) Diglicerina	1,0
(12) Metilparabeno	0,2
(13) Agua purificada	Resto

- 10 (Procedimiento de producción)

- 15 **[0094]** Los componentes (1) a (6) se disolvieron por calentamiento a 70 °C, después se agitó y se mezcló. Mientras la mezcla se agitó a una temperatura constante de 70 °C, el componente (7) se añadió gradualmente a la misma para la emulsión, y, como resultado, se obtuvo una composición de emulsión de aceite-en-agua. La composición de emulsión de aceite en agua obtenida se añadió a una formulación acuosa que contiene los componentes (8) a (13), y luego se dispersaron uniformemente por agitación, para obtener una loción blanca.

Ejemplo de formulación 4: Loción lechosa Cantidad (% en peso)

(Composición de emulsión de aceite-en-agua)	
(1) Coenzima	0,01
(2) Gliceril di-2-heptilundecanoato	0,15
(3) Ácido isosteárico	0,5
(4) Alcohol isosteárico	0,6
(5) Polioxietileno (30 moles)-polioxipropileno éster	0,3
(6) Dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles)-polioxipropileno (7 moles)	

ES 2 574 983 T3

(7) Dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (17 moles) -polioxipropileno (4 moles)	1,5
(8) Acetato Vitamina E	1,0
(9) Agua Purificada (formulación acuosa)	0,01 1,5
(10) Etanol	5,0
(11) 1,3 Butileno glicol	5,0
(12) Glicerina	7,0
(13) Diglicerina	1,0
(14) Glicol Polietileno	2,0
(15) Ácido poliacrílico	0,15
(16) Goma de xanthan	0,2
(17) Hidróxido de potasio	0,005
(18) Hexametáfosfato de sodio	0,03
(19) EDTA	0,01
(20) Etanol fenoxi	0,5

(Procedimiento de producción)

- 5 **[0095]** Los componentes (1) a (8) se disolvieron por calentamiento a 70°C, después se agitó y se mezcló. Mientras la mezcla se agitó a una temperatura constante de 70°C, el componente (9) se añadió gradualmente a la misma para la emulsión, y, como resultado, se obtuvo una composición de emulsión de aceite-en-agua. La composición de emulsión de aceite en agua obtenida se añadió a una formulación acuosa que contiene los componentes (10) a (21), y luego se dispersaron uniformemente por agitación, para obtener una loción blanca.

Ejemplo de formulación 5: Loción lechosa

Cantidad (% en peso)

(Composición de emulsión de aceite-en-agua)

(1) Dimetiléter de copolímero aleatorio polioxietileno (14 moles) -polioxipropileno (7 moles)	1,25
(2) Polioxietileno (30 moles) -polioxipropileno éster	0,75
(3) (Fitoesteril/deciltetradecil) N-miristolimetilo-β-alaninato*	1,0
(4) Gliceril di-2-heptilundecanoato	0,5
(5) Ácido isosteárico	0,5
(6) Agua Purificada (Formulación acuosa)	1,5
(7) Agua Purificada	81,99
(8) Ácido cítrico	0,01
(9) Citrato de sodio	0,09
(10) Trisodio hidrogeno etilenediaminetetraacetato	0,01
(11) Glicerina	2,0
(12) 1,3 Butileno glicol	5,0
(13) Goma de xanthan	0,1
(14) Etanol	5,0
(15) Fenoxi etanol	0,3

*ELDEW (Marca Registrada) APS-307: Fabricado por Ajinomoto Co., Inc.

(Procedimiento de producción)

- 5 **[0096]** Los componentes (1) a (5) se disolvieron por calentamiento a 70°C, después se agitó y se mezcló. Mientras la mezcla se agitó a una temperatura constante de 70°C, el componente (6) se añadió gradualmente a la misma para la emulsión, y, como resultado, se obtuvo una composición de emulsión de aceite-en-agua. La composición de emulsión de aceite en agua obtenida se añadió a una formulación acuosa que contiene los componentes (7) a (15), y luego se dispersaron uniformemente por agitación, para obtener una loción blanca.
- 10 **[0097]** La emulsión obtenida por el Ejemplo de Formulación 5 era particularmente excelente en términos de elasticidad, y trajo sensación refrescante durante el uso sin pegajosidad.
- 15 **[0098]** Por otra parte, la composición de emulsión de aceite-en-agua de la Ejemplo de Formulación 5 se sometió a una medición de dispersión de rayos X de ángulo bajo (SAXSESS: fabricado por PANalytical). Los resultados de la medición de dispersión de rayos X se muestran en la Figura 8. Como se muestra en la figura 8, se observaron picos repetidos derivadas de los intervalos de superficie larga de una estructura laminar en la región del ángulo bajo. Por lo tanto, se confirmó que estaba presente una estructura de gel en capas en la composición de emulsión de aceite-en-agua.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de emulsión de agua en aceite que comprende;
 5 (A) un fitosterol polioxietilenado,
 (B) un diéster de ácido graso de glicerina,
 (C) un dialquiléter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno,
 (D) un fármaco soluble en aceite,
 (E) aceite, y
 (F) agua;
 10 en el que una estructura de gel en capas compuesto por los componentes (A) y (B) está presente en una partícula de la emulsión en el composición de emulsión.
2. La composición de emulsión de aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 1, en el las partículas de la
 15 emulsión están enteras o en parte en la forma de cápsula compuesta de un aceite de fase interna recubierta con la estructura del gel en capas.
3. La composición de emulsión de aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende un
 20 dimetiléter de copolímero aleatorio de polioxietileno-polioxipropileno como (C) dialquiléter de copolímero aleatorio de polioxietileno-polioxipropileno
4. La composición de emulsión de aceite-en-agua según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el fármaco soluble
 25 en aceite (D) es uno o más seleccionados del grupo que consiste de un agente emoliente, un agente de blanqueado de la piel, un agente de prevención de rugosidad de la piel, un absorbente ultravioleta, un agente anti-inflamatorio, vitaminas, y un antioxidante.
5. La composición de emulsión de aceite-en-agua según cualquiera de las reivindicación 1 a 4, que comprende un
 ácido graso superior que contiene de 8 a 20 átomos de carbono y/o un alcohol superior que contiene de 8 a 20
 átomos de carbono como el aceite (E).
- 30 6. Composición de aceite-en-agua según la reivindicación 5, que comprende ácido isosteárico como el ácido graso superior.
7. La composición de emulsión de aceite-en-agua según la reivindicación 5, que comprende alcohol isostearílico
 35 como el alcohol superior.
8. La composición de emulsión de aceite en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que
 las partículas de la emulsión con el aceite de fase interna tienen cada un diámetro de 50 a 1000 nm.
- 40 9. Un procedimiento para producir una composición de emulsión de aceite en agua que comprende; una etapa de mezclar
- (A) un fitosterol polioxietilenado,
 (B) un diéster de ácido graso de glicerina,
 (C) un dialquiléter de copolímero aleatorio polioxietileno-polioxipropileno,
 45 (D) un fármaco soluble en aceite,
 (E) aceite
- para formar una mezcla de componentes oleosos que contiene una estructura de gel en capas compuesto por los
 50 componentes (A) y (B); y una etapa de adición de un componente acuoso que contiene agua (F) en la mezcla de componentes oleosos obtenido en la etapa anterior y mezclándolos para formar una emulsión de aceite-en-agua.
10. Un producto cosmético de emulsión de aceite en agua que comprende la composición de emulsión de aceite en
 agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

FIG.1

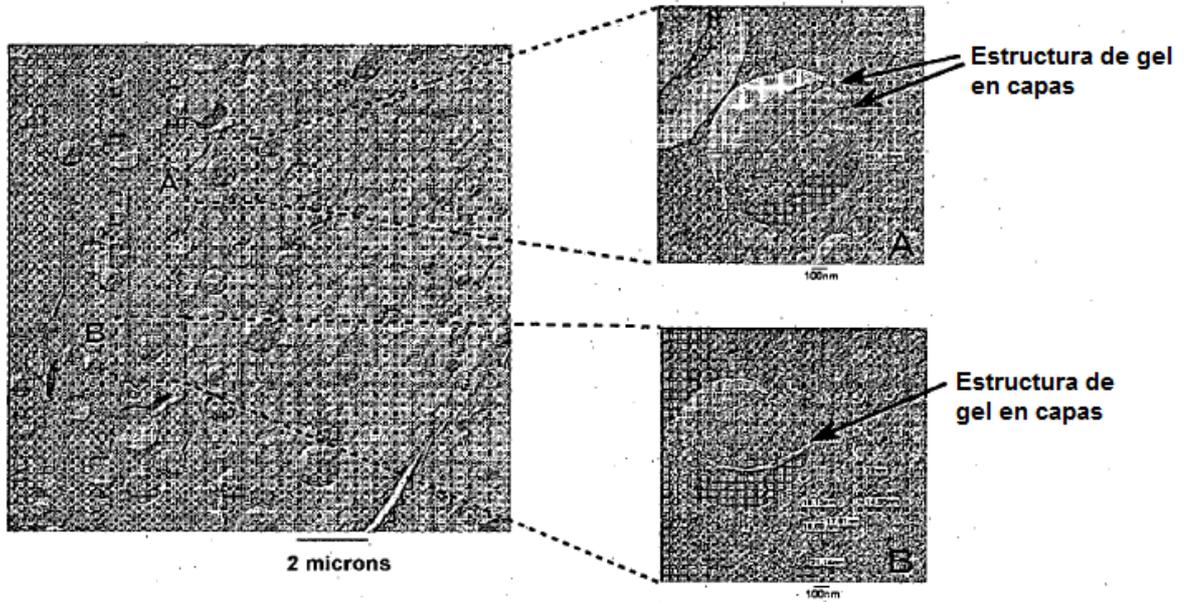


FIG.2

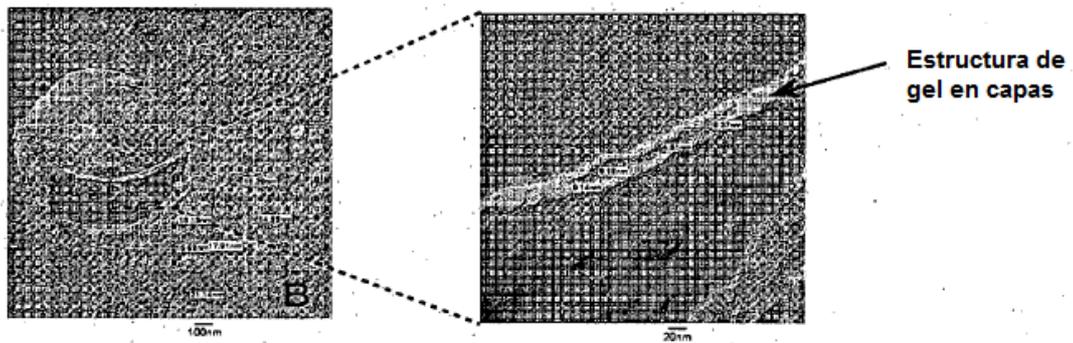


FIG.3

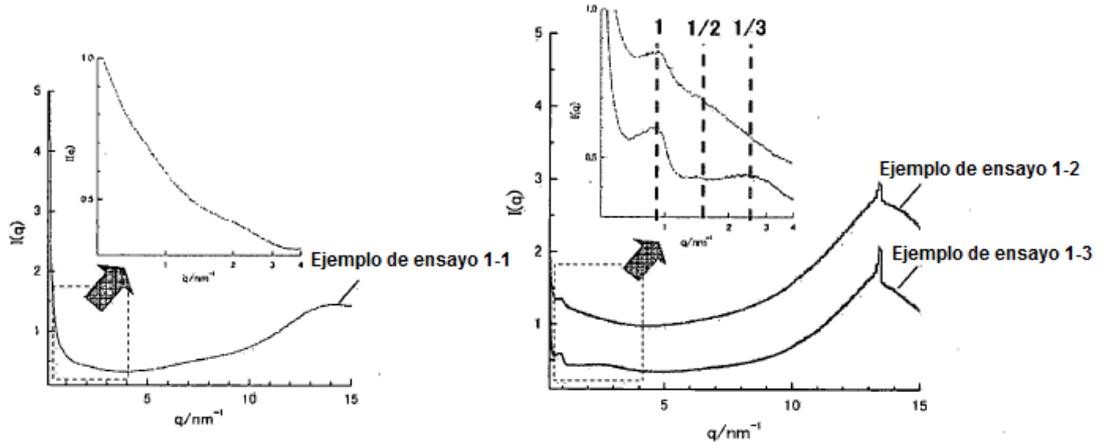


FIG.4

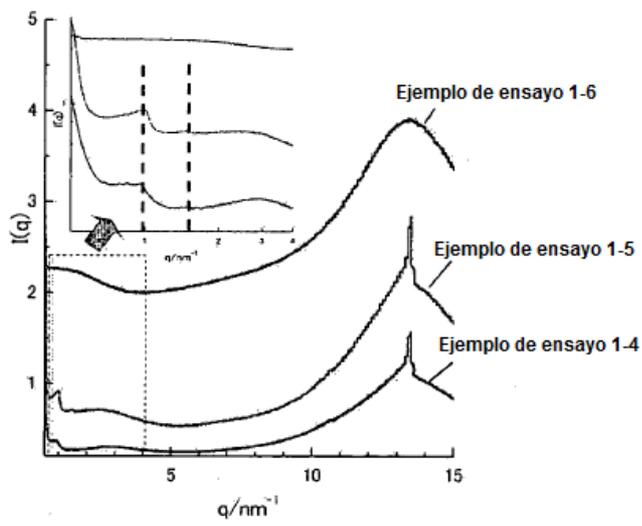


FIG.5

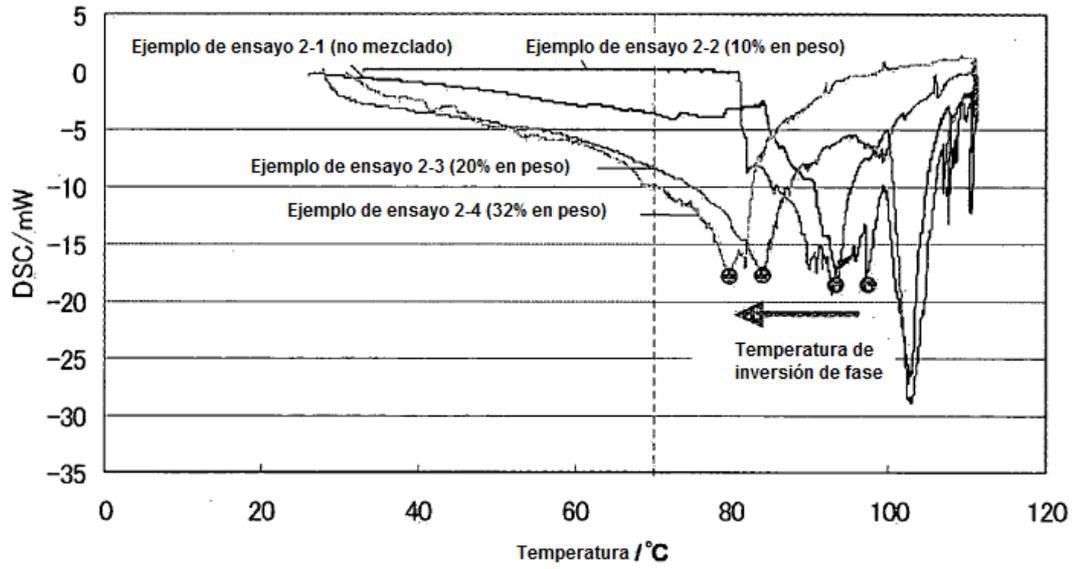


FIG.6

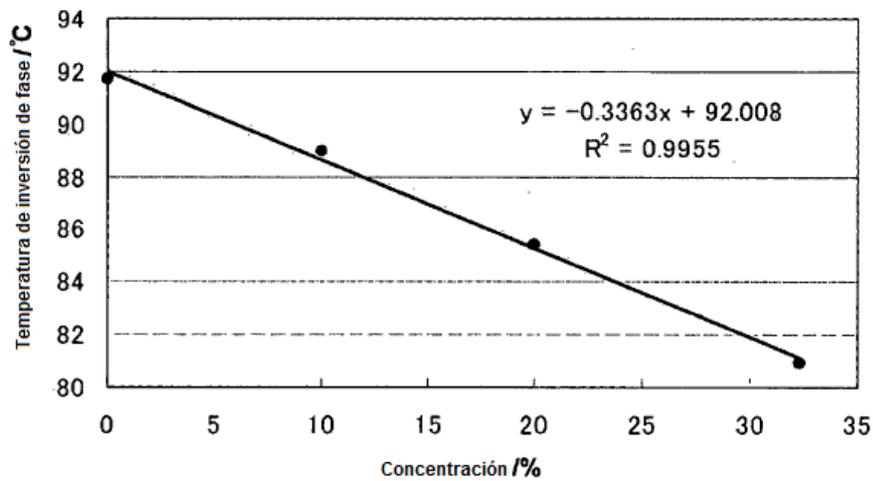


FIG.7

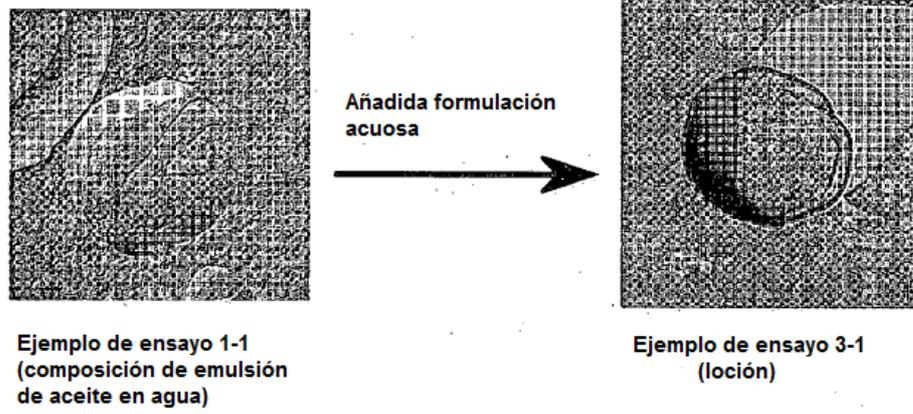
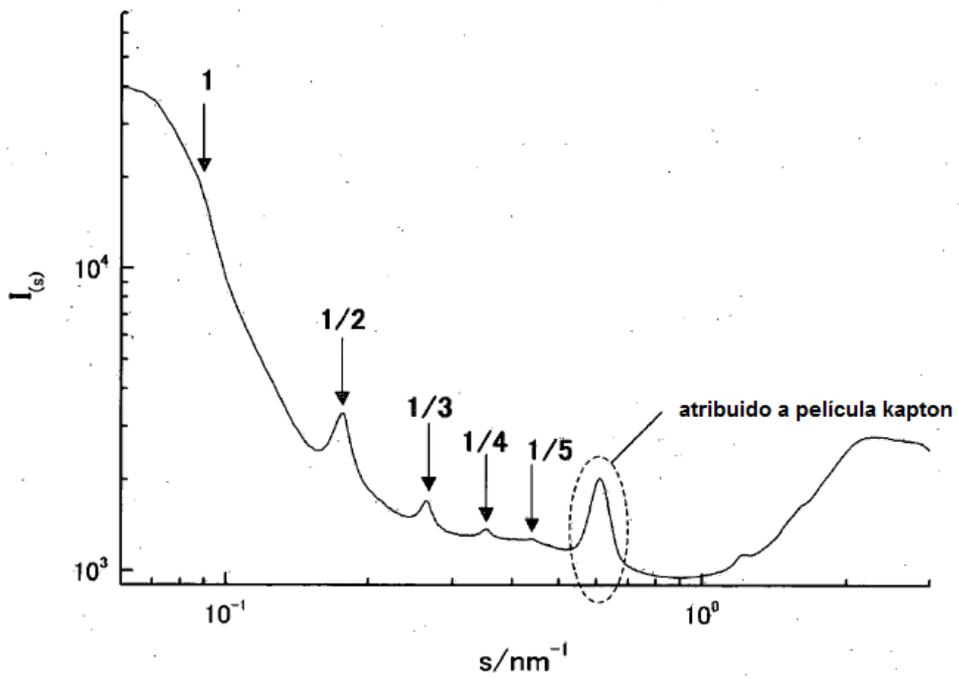


FIG.8



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 La lista de referencias citada por el solicitante lo es solamente para utilidad del lector, no formando parte de los documentos de patente europeos. Aún cuando las referencias han sido cuidadosamente recopiladas, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citado en la descripción

- JP 2007195719 A [0001]
- JP 2008049393 A [0001]
- EP 1801185 A1 [0006]
- JP H4193814 B [0006]
- JP H6345633 B [0006]
- JP H11199462 B [0006]

10 **Bibliografía no de patentes citada en la descripción**

- **SHOJI FUKUSHIMA.** Cetyl alcohol no butsuri kagaku (Physical chemistry of cetyl alcohol). Fragrance Journal Ltd, 76-88 [0049]