

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 163**

51 Int. Cl.:

A61K 8/02 (2006.01)

A61K 8/55 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2008 E 08801349 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016 EP 2192888**

54 Título: **Composición cosmética o farmacéutica para aplicación tópica**

30 Prioridad:

02.10.2007 DE 102007047304

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

19.09.2016

73 Titular/es:

**KUHS GMBH (100.0%)
LINGERTSTRASSE 3
79541 LORRACH, DE**

72 Inventor/es:

ALBRECHT, MARTIN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 583 163 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 cosmética o farmacéutica para aplicación tópica

La presente invención se refiere a una composición cosmética o farmacéutica para aplicación tópica, con los rasgos del concepto general de la reivindicación 1.

5 Se conocen composiciones cosméticas o farmacéuticas para aplicación tópica con diferentes ingredientes y también son ampliamente difundidas. Son de mencionar aquí sólo como ejemplo las emulsiones típicas aceite en agua o emulsiones agua en aceite, los geles, pomadas o lociones, en las que conjuntamente para las composiciones conocidas previamente mencionadas está para formular su objetivo pertinente, que poseen una cierta eficacia cosmética o farmacéutica, la cual después de un cierto tiempo tiene que ajustarse después de la aplicación local.

10 En el documento DE 102 13 304 A se menciona por primera vez una composición cosmética o farmacéutica para aplicación tópica, que exhibe una fase externa hidrofílica, por lo menos un principio activo cosmético y/o farmacéutico así como por lo menos una sustancia vehículo para el principio activo y está presente en la por lo menos una sustancia vehículo, que forma tales estructuras en las cuales están presentes por lo menos dos capas de doble membrana laminar dispuestas una sobre otra en forma de sándwich. Este documento alemán, que tiene origen en la misma persona que inscribe el presente documento, puntualiza sin embargo de manera predominante, que la base hidrofílica es agua y que además la composición conocida tiene que contener metilglicina, dimetilglicina y/o metilmetionina como ingrediente esencial. El documento DE 102 13 304 A deja pendiente cómo está distribuido el principio activo farmacéutico en la composición conocida. En el documento DE 101 08 097 A, que tiene así mismo su origen en la persona que escribe el presente documento, tampoco se encuentra una declaración así puesto que este se refiere así mismo de manera predominante a un documento dirigido a una composición cosmética, que en la composición conocida tiene que contener en particular los ingredientes metilglicina, dimetilglicina y/o metilmetionina.

25 Como complemento a este estado de la técnica se remite al documento DE 10 2006 015 544 registrado con anterioridad aunque no divulgado, que así mismo se origina en la persona que inscribe el presente documento, en el que en este documento se describen composiciones para aplicación tópica para uso en bebés o niños pequeños, de modo que las composiciones conocidas allí descritas contienen un principio activo especial, que es un principio activo antiinflamatorio con deficiente solubilidad en un líquido hidrofílico. Este principio activo antiinflamatorio con deficiente solubilidad en el líquido hidrofílico, en el documento DE 10 2006 015 544 registrado con anterioridad y no divulgado, está disperso de manera homogénea en el material que forma la capa de doble membrana laminar, de modo que en consecuencia el líquido hidrofílico que rodea la capa de doble membrana está libre de principios activos anti inflamatorios.

35 La presente invención basa su objetivo en poner a disposición una composición cosmética o farmacéutica para aplicación tópica que, considerando una elevada estabilidad al almacenamiento, posea en particular una pronunciada eficacia cosmética o bien farmacéutica.

Este objetivo es logrado de acuerdo con la invención mediante una composición cosmética o farmacéutica de aplicación tópica con los rasgos representativos de la reivindicación 1.

40 La composición cosmética o farmacéutica para aplicación tópica de acuerdo con la invención, que en adelante se denominará brevemente sólo como composición de acuerdo con la invención, exhibe una fase hidrofílica exterior y contiene además por lo menos un principio activo cosmético que incluye un filtro protector contra la luz. Además, la composición de acuerdo con la invención incluye por lo menos una sustancia vehículo para el principio activo, en la que la sustancia vehículo forma tales estructuras, que posee por lo menos dos capas de doble membrana laminares dispuestas una sobre otra en forma de sándwich. Entre las capas adyacentes de doble membrana alineadas de forma mutuamente paralela, en la composición de acuerdo con la invención está dispuesta en cada caso una capa de una fase interior. A diferencia con el documento DE 10 2006 015 544, en la composición de acuerdo con la invención el principio activo está distribuido en la capa de doble membrana y en la capa de la fase interior, de modo que la capa de la fase interior contiene el principio activo en un intervalo de concentración entre 15 % en peso y 85 % en peso y la capa de doble membrana contiene el principio activo en una concentración entre 85 % en peso y 15 % en peso, referidas en cada caso la concentración total del principio activo presente en la composición de acuerdo con la invención, mientras la fase exterior, es decir la fase que rodea desde fuera la estructura especial, no contiene nada o casi no contiene principio activo. En particular la declaración previamente reproducida, según la cual la composición de acuerdo con la invención en la fase exterior no contiene o casi no contiene principio activo, significa que en esta fase exterior, que vista en total rodea e incluye la estructura laminar especial y que se diferencia de la capa de la fase interior, la cual está dispuesta exclusivamente entre capas adyacentes de doble membrana, se encuentra en particular máximo 2 % en peso del principio activo, referido a la

concentración total del principio activo en la composición de acuerdo con la invención.

La composición de acuerdo con la invención exhibe una serie de ventajas. Es de señalar primero que la composición de acuerdo con la invención, debido a su estructura especial, como se describió ésta previamente, se une en forma de capa sobre la superficie de la piel y/o se almacena en forma de capa en la capa intercelular de lípidos, de modo que se dan los requerimientos ideales para una penetración óptima y con ello también, dependiendo del respectivo principio activo, una rápida permeación del principio activo. En particular, la composición de acuerdo con la invención es adecuada para acumularse en imperfecciones de los lípidos intercelulares debido a su similitud estructural con los lípidos intercelulares, de modo que aquí entre los lípidos intercelulares y la composición de acuerdo con la invención similar en estructura, tiene lugar un íntimo contacto, lo cual nuevamente acelera la penetración y permeación del principio activo previamente descritas y con ello se crea una elevada eficacia cosmética y/o farmacéutica. Debido a que en la composición de acuerdo con la invención el principio activo está distribuido tanto en la capa lipofílica de doble membrana como también en la capa dispuesta entre capas adyacentes de doble membrana de la fase interior, durante la aplicación de la composición de acuerdo con la invención tiene lugar dentro de esta estructura especial un nuevo reajuste permanente y dinámico de un equilibrio, una vez el principio activo penetra en la superficie de la piel desde la estructura especial de la composición de acuerdo con la invención. En consecuencia, tiene lugar un flujo consistente permanente de principio activo desde la composición a la zona de la piel tratada con él, de modo que debido a la penetración constante se explica la particularmente alta eficacia cosmética y/o farmacéutica de la composición de acuerdo con la invención. Esta penetración constante de principio activo mencionada anteriormente es vista para tales principios activos farmacéuticos, que actúan no sólo localmente sino de modo sistémico, como la razón para que como consecuencia de la penetración constante también resulte una permeación permanente, de modo que está disponible de manera sistémica en concentración constante un principio activo acumulado de manera sistémica en la estructura previamente descrita de la composición de acuerdo con la invención, por un periodo largo de tiempo, por ejemplo entre dos horas y 18 horas. Debido a la similitud antes mencionada de la estructura de la composición de acuerdo con la invención con la estructura de la grasa superficial y en particular con la estructura de los lípidos intercelulares, la composición de acuerdo con la invención está en capacidad de subsanar defectos estructurales en los lípidos intercelulares y allí actuar como un cemento intercelular, de modo que se reparan tales imperfecciones de modo correspondiente con ayuda de la composición de acuerdo con la invención y de acuerdo con ello la piel cambia nuevamente a una estructura saludable, de modo que ella puede ejercer la totalidad de su función protectora. Mediante ello se impide que en estas imperfecciones la piel se seque en elevada medida, que en estas imperfecciones se acumulen bacterias, virus o alérgenos y dado el caso desde allí penetren en las capas profundas de la piel y con ello sirvan como causa para irritaciones de la piel o inflamaciones de la piel que ocurren superficialmente con inflamación, por lo cual en total es explicable la elevada eficacia cosmética de la composición de acuerdo con la invención. Para completar esto, la composición de acuerdo con la invención se usa no sólo, como se describió anteriormente, para el tratamiento de la piel deteriorada sino que, debido a su estructura especial, la composición de acuerdo con la invención se usa también en el preámbulo del verdadero deterioro de la piel, es decir con ello como función protectora, de modo que de acuerdo con ello la piel en general ya no se deteriora. Una protección tal de la piel, en particular de la piel saludable, ante las intervenciones agresivas externas como por ejemplo radiación extrema de luz, medios agresivos, agua salada, óxidos de nitrógeno ambientales o jabones, que debido a su contenido en emulsificantes y su aplicación frecuente deterioran los lípidos superficiales y en particular los lípidos intercelulares, es moderado de manera efectiva por la composición de acuerdo con la invención puesto, que debido a su estructura y la distribución previamente descrita del principio activo, la composición de acuerdo con la invención es notablemente compatible con la capa superficial de lípidos de la piel. Con esto, retorna la elevada eficacia cosmética de la composición de acuerdo con la invención a la zona de la protección de la piel, sobre todo la composición de acuerdo con la invención está en capacidad de almacenar dentro de la capa lipofílica doble y la fase interior simultáneamente tanto principios activos lipofílicos como también principios activos lipófobos, y en la relación de cantidades cuantificadas al principio en la composición de acuerdo con la invención. Debido a que en la composición de acuerdo con la invención la fase exterior no contiene o casi no contiene principio activo, la composición de acuerdo con la invención posee una elevada estabilidad al almacenamiento, puesto que aquí el principio activo se distribuye entre la capa de doble membrana y la capa de la fase interior y allí están quasi encapsulado, de modo que este principio activo así almacenado es protegido de manera eficaz en particular contra la influencia del envejecimiento, provocado por la elevada temperatura y/o ataques oxidativos. Las ventajas previamente descritas de la composición de acuerdo con la invención explican no sólo la elevada eficacia terapéutica, sino también así mismo la elevada eficacia profiláctica de la composición de acuerdo con la invención en el campo cosmético y farmacéutico.

Para probar de manera experimental la estructura especial previamente descrita de la composición de acuerdo con la invención, existe la posibilidad de realizar aquí como método de medición y comprobación primero absorción microscópica de electrones en cuadrícula, que permite una primera información sobre la estructura de la capa. Para esto se someten en particular las composiciones que van a ser investigadas a una preparación de fraccionamiento por congelación. Para ello ocurre por regla general una cauterización por congelación con un

recubrimiento subsiguiente mediante aplicación de vapor con un sustrato de carbón-platino. Tal preparación es observada e ilustrada por microscopía electrónica. La calorimetría de titulación isotérmica (ITC), la espectroscopía infrarroja y/o la calorimetría por barrido diferencial (DSC) permiten otras informaciones detalladas, previamente descritas y a continuación ilustradas más en los dibujos, sobre las estructuras laminares especiales que son un rasgo esencial de la composición de acuerdo con la invención, como se describen detalladamente por ejemplo en "Bioelectrochemistry of Membranes, ed. por D. Walz, J. Teissie y G. Milazzo, 2004 editorial Birkhäuser Basilea/Suiza" en particular "Chapter 3, Lipids" autor: Alfred Blume, páginas 61 a 152 (con otras evidencias de literatura) y "Handbook of Thermal Analysis and Calorimetry, Vol 4: From Macromolecules to Man., R.B. Kemp, 1999 Elsevier Press B.V., Amsterdam, pp 109-173" (con otras evidencias de literatura).

5
10 Previamente se describió en relación con la composición de acuerdo con la invención, que ésta es aplicada por vía tópica. En el presente caso se entiende por ello que la composición de acuerdo con la invención se aplica tanto sobre la piel exterior como también sobre las mucosas de toda clase.

Un primer perfeccionamiento de la composición de acuerdo con la invención estipula que aquí la fase interna contiene el principio activo en un intervalo de concentración entre 25 % en peso y 75 % en peso, y la capa de doble membrana contiene el principio activo en un intervalo de concentración entre 75 % en peso y 25 % en peso, referido en cada caso a la concentración de principio activo. Este perfeccionamiento de la composición de acuerdo con la invención estipula que en comparación con la composición de acuerdo con la invención descrita al principio, aquí el principio activo está distribuido de manera focalizada en ambas fases, es decir en la fase interior y la capa de doble membrana, en concentraciones apreciables, de modo que en consecuencia ambas fases contribuyen a que la penetración de principio activo descrita inicialmente y con ello también la permeación de principio activo, en tanto este debiera actuar de manera sistémica, son influenciadas y optimizadas.

Básicamente, en la composición de acuerdo con la invención existe la posibilidad de que la concentración de principio activo en la fase interior y la concentración de principio activo en la capa de doble membrana, sean iguales. Sin embargo, es particularmente ventajoso cuando aquí se diferencien las concentraciones de principio activo en la fase interna y la capa de doble membrana, puesto que a través de ello se crea la posibilidad de influir en la velocidad de penetración del principio activo.

Como ya se estableció anteriormente para la composición de acuerdo con la invención, la fase exterior que rodea la estructura especial que consiste en por lo menos dos capas de doble membrana con una capa dispuesta entre la fase interna, contiene el principio activo en una concentración de hasta máximo 2 % en peso, referida a la concentración total de principio activo. Sin embargo, es particularmente adecuado cuando la fase externa contiene una concentración de principio activo entre 2 % en peso y 1 % en peso así como preferiblemente una concentración de principio activo entre 1 % en peso y 0 % en peso, referida en cada caso a la concentración total de principio activo, puesto que con concentración decreciente de principio activo en la fase exterior, puede influirse de manera focalizada en la reproducibilidad de la penetración del principio activo y con ello también en su permeación, en tanto el principio activo actúe de manera sistémica. Adicionalmente, en este perfeccionamiento de la composición de acuerdo con la invención se garantiza que se reduce de manera significativa la degradación de principio activo, de la cual es afectada en particular el principio activo presente en la fase exterior, lo cual nuevamente tiene una influencia en la estabilidad al almacenamiento de la composición de acuerdo con la invención.

Otra configuración de la composición de acuerdo con la invención establece que aquí la composición contiene un principio activo hidrófobo, en el que el principio activo hidrófobo está dispuesto predominantemente, preferiblemente hasta por lo menos 70 % en peso y en particular hasta por lo menos 80 % en peso, referido a la concentración total de principio activo, dentro de la capa de doble membrana. Preferiblemente, son posibles tales configuraciones de la composición de acuerdo con la invención, en las que el principio activo hidrófobo está almacenado en una concentración entre 80 % en peso y 90 % en peso, referida a la concentración total de principio activo, dentro de la capa de doble membrana, en las que mediante un almacenamiento tal en la capa de doble membrana, siendo la composición de acuerdo con la invención el componente de la estructura especial, el principio activo está protegido particularmente bien contra la influencia del envejecimiento y/o el medio ambiente. En esta configuración especial, en la cual el principio activo hidrófobo está almacenado en una concentración entre 80 % en peso y 90 % en peso, referida a la concentración total de principio activo que está prevista en la composición de acuerdo con la invención, la fase interna exhibe con ello una concentración máxima de principio activo entre 20 % en peso y 10 % en peso, referida a la concentración total de principio activo dentro de la composición de acuerdo con la invención, en tanto la fase externa esté libre de principio activo. Durante la aplicación de una forma de realización tal de la composición de acuerdo con la invención, tiene lugar entonces el transporte de principio activo desde la capa de doble membrana a la superficie del lípido y/o lípido intercelular, de modo que simultáneamente es entregada adicionalmente la fracción de principio activo, la cual es evacuada de la composición de acuerdo con la invención desde la capa de doble membrana, a través de la fase interna en la capa de doble membrana. Esto conduce por un cierto intervalo de tiempo a que permanezca constante la concentración

de principio activo dentro de la capa de doble membrana, con la consecuencia de que la rata de transporte de principio activo desde la capa de doble membrana hasta el lípido de la piel previamente mencionado, permanezca constante.

5 Otra forma de realización particularmente adecuada de la composición de acuerdo con la invención prevé que con esto esté presente un principio activo hidrofílico, en el que el principio activo hidrofílico está dispuesto dentro de la fase interna predominantemente, preferiblemente hasta por lo menos 70 % en peso y en particular en un intervalo de concentración entre 80 % en peso y 90 % en peso, referido a la concentración total de principio activo. También esta configuración permite, como se describió antes para el principio activo hidrófobo, dentro de un determinado intervalo de tiempo garantizar una rata de transporte constante del principio activo hasta la piel.

10 La distribución descrita anteriormente de principio activo entre la capa de doble membrana y la capa de la fase interior, se rige en la composición de acuerdo con la invención primero de acuerdo con cual principio activo debería ser almacenado dentro de la estructura, que distingue a la composición de acuerdo con la invención, en la que con esto, aparte de interacciones intermoleculares de principio activo con el material de la capa de doble membrana y el material de la fase interior, también es crucial el tipo del respectivo principio activo. Por ejemplo, si es un principio activo que posee en la misma medida propiedades lipofílicas e hidrofílicas, entonces se almacena un principio activo así preferiblemente hasta 50 % en peso dentro de la capa de doble membrana y hasta 50 % en peso dentro de la fase interna, en tanto esta fase interna sea hidrofílica, en lo que estos datos de concentración se refieren a la concentración total de principio activo dentro de la composición de acuerdo con la invención. Mediante variación de las características lipofílicas del material que forma la capa de doble membrana y mediante variación de las características hidrofílicas del material que forma la fase interna, se desplaza este equilibrio de distribución previamente descrito, de modo que tiene lugar en consecuencia una elevación de la concentración de principio activo en el material que forma la capa de doble membrana y una disminución de la concentración de principio activo el material que forma la capa de la fase interna, y naturalmente a la inversa.

25 Otra posibilidad para influir en la distribución de principio activo entre la capa de doble membrana y la capa de la fase interior en la composición de acuerdo con la invención, prevé que con esto el principio activo dentro de la composición esté anclado o bien almacenado por medio de un compuesto lipofílico (grupo ancla) sobre o en la capa de doble membrana. En particular mediante variación de las relaciones estequiométricas de compuesto lipofílico a principio activo y mediante elección y determinación de compuesto lipofílico en el respectivo principio activo o bien el material del cual está formada la capa de doble membrana, puede almacenarse el compuesto lipofílico en la capa de doble membrana y con ello fijarse, y el principio activo anclado con ello puede disponerse opcionalmente sobre la capa límite entre la capa de doble membrana y la capa de la fase interior, en lo que se prefiere particularmente cuando el compuesto lipofílico se almacena en la capa de doble membrana y se dispone el principio activo anclado con ello, dentro de la fase interior.

35 En la forma de realización previamente descrita de la composición de acuerdo con la invención, en la cual está anclado el principio activo por medio de un compuesto lipofílico, se prevé preferiblemente un compuesto lipofílico tal en el que el principio activo, que es preferiblemente un principio activo hidrofílico y/o un principio activo anfílico, se fije al compuesto lipofílico mediante interacciones intermoleculares, en particular mediante unión de puentes de hidrógeno o mediante fuerzas de Van-der-Waals. Un principio activo fijado de tal modo es entonces liberado sólo con retardo en la aplicación de esta forma de realización de la composición de acuerdo con la invención, de modo que esta configuración de la composición de acuerdo con la invención posee un buen efecto de depósito.

45 Si el principio activo hidrofílico y/o anfílico del tipo previamente descrito debiera fijarse a la capa de doble membrana mediante un compuesto tal (grupo ancla), para ello se brindan tales compuestos que por un lado exhiben aún grupos reactivos con los cuales el respectivo principio activo se acopla al compuesto (grupo ancla) y que por otro lado poseen aún una cierta capacidad lipofílica, para causar el previamente descrito almacenamiento y/o acumulación de este compuesto en y/o sobre la capa de doble membrana. Con ello, son compuestos adecuados en particular sustancias orgánicas anfílicas o sustancias orgánicas con correspondientes centros reactivos, así preferiblemente todos los compuestos de hidrocarburo de cadena larga, sean lineales o cíclicos (mono- y policíclicos, homo- y heterocíclicos), que están provistos adicionalmente con grupos halógeno, hidroxilo, ácido, éster, amida, amino, imino, imida y/u otros grupos polares. Como compuestos especiales se mencionan aquí preferiblemente mono a tripéptidos C_3 - C_{24} saturados y/o insaturados, alcanolamidas, en particular etanolaminas de los ácidos grasos C_{14} - C_{24} , ácidos grasos C_{10} - C_{24} (saturados e insaturados), sales de ácidos grasos C_{10} - C_{24} , alcoholes grasos C_{10} - C_{24} y/o ésteres de ácidos grasos C_{10} - C_{24} .

55 Básicamente, en la composición de acuerdo con la invención existe la posibilidad de que el material de la fase interior y el material de la fase exterior sean diferentes, en los que sin embargo preferiblemente, en particular bajo el punto de vista de una prolongada estabilidad al almacenamiento de la composición de acuerdo con la invención, se prefiere que la fase interior y la fase exterior sean de material idéntico. En particular, se elige como material

para la fase exterior y preferiblemente con ello también como material para la fase interior, en cada caso un líquido, en el que el compuesto líquido cubre todos los sistemas líquidos, cuya viscosidad varía en particular entre poco viscoso a altamente viscoso y con ello incluye no sólo la viscosidad de líquidos verdaderos sino también la viscosidad de preparaciones de tipo gel, en particular oleogeles, y también espumas.

- 5 En perfeccionamiento de la forma de realización previamente descrita de la composición de acuerdo con la invención, en la cual la fase interior y la fase exterior son en cada caso un líquido, se prevé una modificación de esta forma de realización, que este líquido en cada caso sea agua. Con ello, este concepto agua incluye no sólo agua destilada, agua desionizada o agua osmóticamente reducida, sino también cubre todos los sistemas acuosos, así por ejemplo también sistemas amortiguadores o soluciones salinas o tales sistemas acuosos, que
10 aparte de agua aún contienen solventes orgánicos miscibles con agua, fisiológicamente inofensivos.

Como ya se ha mencionado repetidamente, la composición de acuerdo con la invención exhibe un principio activo con efecto local y/o un principio activo con efecto sistémico, en el que en la elección de un principio activo con efecto local se deben considerar las declaraciones previas reproducidas para la composición de acuerdo con la invención sobre el poder de penetración y para un principio activo con efecto sistémico las declaraciones previas reproducidas respecto a una penetración y permeación del principio activo.
15

Si la composición de acuerdo con la invención exhibe adicionalmente un principio activo farmacéutico, entonces se trata con ello preferiblemente de un principio activo farmacéutico tal que es elegido de entre el grupo que incluye analgésicos, antireumáticos, antialérgicos, antibióticos, antimicóticos, antiflogísticos, balneoterapéuticos, principios activos corticoides, antisépticos, principios activos estimulantes del flujo sanguíneo, sedantes, anestésicos, espasmolíticos, agentes para tratamiento de heridas, antipruriginosos, como en particular polidocanol, benzocaina y/o lidocaina, antipsoriáticos, como en particular fosfato de 1-esfingosina, dithranol y/o becalcidiol, agentes antiacné, como en particular peróxido de benzoilo, doxiciclina y/o ácido de vitamina A, agentes antirosácea, como en particular metronidazol y/o vitamina K, antiherpéticos, como en particular acyclovir, agentes contra hemorroides, como en particular bufexamac y/o lidocaina, terapéuticos contra venenos, como en particular heparinoides y/o extracto de castaño de Indias, inmunomoduladores, como en particular tacrolimus y/o pimecrolimus, agentes para el tratamiento de cáncer de piel, como en particular 5-fluorouracilo y/o inhibidores de 2-ciclooxigenasa, en cada caso solos o en mezclas. Para ello se elige el respectivo principio activo farmacéutico, en función de cuál objetivo terapéutico tiene que lograr la composición de acuerdo con la invención en su aplicación tópica, en la que pueden aplicarse también como mezcla los principios activos previamente citados, en tanto ellos sean compatibles mutuamente. La ventaja particular de una composición de acuerdo con la invención que contiene un principio activo farmacéutico, radica en que con una aplicación tópica de la composición de acuerdo con la invención se evitan en sí mismos estímulos de la piel e irritaciones de la piel, cuando se sabe que el respectivo principio activo presente en la composición causa correspondientes estímulos de la piel e irritaciones de la piel.
20
25
30

35 Analgésicos adecuados, que en particular actúan de manera sistémica, son elegidos en particular de entre el grupo de analgésicos no opioides e incluyen preferiblemente los derivados de por sí conocidos de ácido salicílico, como en particular ácido acetilsalicílico, amidas del ácido salicílico, salsalatos, benorilatos y difunisales, derivados de anilina, como en particular paracetamol, fenacetina, derivados de ácido antranílico, como en particular ácido mefenamínico, ácido flufenamínico, ácido nilfumínico, derivados de pirazol, azapropazona así como ácidos heteroaril- y aril-acéticos y ácidos arilpropiónicos.
40

En los antimicóticos se mencionan en particular como principios activos farmacéuticos los derivados de azol que se aplican de manera tópica, como en particular fenticonazol, clotrimazol, econazol, isoconazol, ketoconazol, miconazol, oxiconazol, tioconazol, flutrimazol, los polienos, como en particular nistatina, las ciclopropoxolaminas, como en particular ciclopirox, las alilaminas, como en particular naftifina, terbinafina, y/o las morfolinas, como en particular amorolfina.
45

En los principios activos corticoides se mencionan en particular cortisona, hidrocortisona, glucocorticoides y sus derivados como acetónido de triamcinolona así como otros derivados de cortisona, que en particular poseen en la aplicación tópica una eficacia local.

Además pueden estar presentes, dependiendo del campo de aplicación de la composición de acuerdo con la invención, como principio activo farmacéutico un principio activo antiinflamatorio, así en particular bufexamac, extracto de manzanilla, extracto de hamamelis, taninos, bisabolol, sulfonato bituminoso de amonio o alantoina, un inmunosupresor como en particular metotrexato, ciclosporina, reinoides, preferiblemente isotretinoína, acitretinoína o tazarotes, o antiinfectivos, como en particular clindamicina, tetraciclinas, o un antiséptico como en particular clorhexidina, cloruro de benzalconio, 8-hidroxiquinolina, etacridina, hexatidina, cloruro de acriflavina, cloruro de benzoxonio, bibrocato, sales de descualinio, ácido azelaico, resorcinol, triclosan, farnesol, monocaprinato de diglicerina, plata coloidal, sales de plata, como en particular citrato de plata, nitrato de plata y/o cloruro de plata, o
50
55

gentamicina, o virustáticos, en los que evidentemente la composición de acuerdo con la invención puede exhibir también varios de los principios activos citados previamente.

Adicionalmente a los principios activos farmacéuticos citados previamente o en lugar de los principios activos farmacéuticos citados previamente, una forma de realización particularmente adecuada de la composición de acuerdo con la invención, prevé que para ello la composición de acuerdo con la invención contenga por lo menos un principio activo cosmético, que es elegido de entre el grupo que incluye aceites, grasas, ceras, antioxidantes, péptidos, proteínas, aminoácidos, derivados de aminoácidos, agentes de bronceado, vitaminas, pro-vitaminas, ácidos de frutas, sustancias humectantes, partes de plantas y extractos de plantas, urea, glucanos, derivados de glucanos, compuestos organometálicos y compuestos metálicos inorgánicos.

Filtros protectores contra la luz, que son denominados también ocasionalmente como filtros protectores contra el sol en particular en composiciones cosméticas, son elegidos preferiblemente de entre el grupo que incluye PABA y derivados (= PEG-25, PABA), octil dimetil PABA, homosalato, oxibenzona BEMT, p-metoxicinamato, etilhexil triazona, octocrileno, 3-benzofenona, 4-benzofenona, 9-benzofenona, dietilamino-hidroxibenzoilhexilbenzoato, drometrizol trisiloxano, 4-metilbenciliden alcanfor, 3-benciliden alcanfor, octilsalicilato, metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol y bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, etilhexilmetoxicinamato, dietilhexil butamido triazona, ácido fenilbencimidazol sulfónico, butil metoxidibenzoilmetano, dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato, fenil dibencimidazol tetrasulfonato de sodio y ácido tereftaliliden dialcanfor sulfónico.

Como antioxidantes son usados en particular como sustancia individual o como mezcla en la composición de acuerdo con la invención vitaminas, en particular vitamina A y/o vitamina C, tocoferoles, carcinina, ácido lipónico, liposol maleato, carotenoides, licopeno, carotenoides incoloros, en particular el IBR -TCLC aislado del tomate o el IBR-CLC aislado de algas, polifenoles, como preferiblemente epicatequina, epigallocatequina, epigallocatequin galato y/o epicatequinina-3-galato, ácido de café, éster de ácido de café, ácido romarínico, flavonoides, que se aíslan preferiblemente de té, vino, café, cacao, rooibos, cocoa o extracto de uva, así en particular flavanoles, flavanona, antocianidina, proantocianidina, resveratrol, silimarina, aspalatina, ácido elágico, derivados de cúrcuma, dihidroquercetina, N.D.G.A., rutina, tetrahidrocurcuminoide, tetrahidrodiferuloilmetano, tetrahidrodemetoxidiferuloilmetano, tetrahidrobisdemetoxidiferuloilmetano, glutation, coenzima q 10, L-Carnosina, N-acetilcisteina, ácido fítico, furalglucitol, formadores de quelato, así en particular ácido tiocínico y/o EDTA, BHA, BHT, SOD, 4-tiazolidinonacinetina. Además, la composición de acuerdo con la invención puede exhibir aún ingredientes vegetales, que son producidos en particular por extracción de plantas, de partes de plantas, de frutas, cáscaras y/o de semillas de romero, lúpulo, jengibre, extracto de Picea abies y sustancias conductoras a lignano aisladas de él, como en particular hidroximatairesinol, matairesinol y secoisolaricirinol, extracto de Picea Abies, Pinus pinaster, picnogenol, Uniprotect PT-3, Unirepair T-43 (productor: Induchem), bakuchiol, café arábigo, Quercus infectoria, Camelia sinensis, Olea europea, Rosmarinus officinalis, Artemisia Umbellifloris, Buddleja Davidii, Leontopodium Alpinum o por extracción de algas.

Los péptidos preferidos son elegidos preferiblemente de entre el grupo que contiene pentapéptidos, hexapéptidos, en particular 2-hexapéptidos y/o 9-hexapéptidos, heptapéptidos, péptidos de cobre, factores de crecimiento de la familia beta TGF, péptidos de leche MPC, tripéptidos de leche MTP, palmitoiloligopéptidos/matriquinas, en particular Pal-KTTKS (productor: Sederma) y/o Pal-VGVAPG (productor: Sederma), acetilhexapéptidos 3, palmitoilpentapéptidos, 5-palmitoiltripéptidos, serilesinas (= Laminain, productor: Lipotec), lipéptidos (= oligopéptidos, productor: Lipotec), tripéptidos 10-citrullina, Aldenine (productor: Lipotec), Myoxinol (productor: Cognis), 1-tripéptidos, 3-tripéptidos, 9-hexapéptidos, 2-hexapéptidos, 6-oligopéptidos, 4-dipéptidos, 2-decapéptidos, Phytoquintescine (productor: Vincience), glutatión, citoquina, oligopéptidos de soja, ácido poligama-glutamínico.

Las proteínas preferidas son elegidas de entre el grupo que incluye colágeno, derivados de colágeno antarticina (= glicoproteína, productor: Lipotec), queratina, proteína de trigo hidrolizada, proteína de soja, preferiblemente proteína de soja hidrolizada y/o extraída, elastina y proteína de germen de arroz.

Son particularmente adecuados los aminoácidos o bien sus derivados lisina, alanina, serina, glicina, arginina, ácido glutámico, histidina, valina, cisteina y/o aminoguadaína, en los que estos aminoácidos o bien los correspondientes derivados en particular están presentes en la composición de acuerdo con la invención también como sustancias humectantes. Otras sustancias humectantes incluyen preferiblemente caprilil glicol, ácido urocánico, creatina, glucosamina, ácido hialurónico, ácido hialurónico ectoína, trehalosa, ácido lactobiónico, taurina, xilitilglucósido, anhidroxilitol, xilitol (productor: Seppic), estimulantes de síntesis de 3-porina de agua, como en particular extracto de opuntia, ácido láctico, ácido pirrolidioncarboxílico, alfa-hidroxiácidos o beta-hidroxiácidos, como en particular ácidos hidroxicarboxílicos, ácidos dicarboxílicos, en particular ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, sus derivados y/o sus sales.

En los aceites, que entre otros están presentes como principio activo cosmético en la composición de acuerdo con

la invención, se mencionan en particular aceite de cardamina, aceite de aguacate, aceite de coco, aceite de jojoba, aceite de germen de trigo, aceite de nuez de macadamia, aceite de albaricoque, aceite de cáñamo, aceite de linaza, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de cacahuete, aceite de romero, aceite de manzanilla, aceite de salvia, aceite de caléndula, aceite de lavanda, aceite de hierba de San Juan, aceite de toronjil, aceite de espin
 5 falso, aceite de árbol de té, aceite de madera de cedro, aceite de ciprés, aceite de onagra, aceite de semilla de grosella, aceite de borraja, aceite de escaramujo, aceite de soja, aceite de pescado, aceite de almendra, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de cardo, aceite de semilla de Moringa, aceite de ricino, aceite de almendra dulce, aceite de germen de maíz, aceite de canola, aceite de argana, aceite de semilla de amaranto, y/o componentes de estos aceites. Bajo el concepto de componentes de estos aceites caen en particular aquellas fracciones de aceite,
 10 que son especificadas por una construcción homogénea y estandarizada, por su grado de saturación y/o por el número de dobles enlaces.

La concentración de aceite o bien componente de aceite que está presente como principio activo cosmético en la composición de acuerdo con la invención para su aplicación cosmética, está determinada por el respectivo campo de aplicación y varía en particular entre 0,5 % en peso y 40 % en peso, referida a la composición lista para el uso.

15 A los compuestos metálicos orgánicos e inorgánicos previamente citados que están presentes como principio activo en formas de realización de la composición de acuerdo con la invención, pertenecen en particular sales de sodio, potasio, magnesio, calcio y zinc, en las que aquí preferiblemente se usan como aniones fluoruro, sulfato, fosfato, 2-aminooetilfosfato, glicolato, lactato, fumarato, en particular monometil- y/o monoetilfumarato, tartrato, en cada caso solos o en mezcla. Además, dependiendo del campo de aplicación, la composición de acuerdo con la invención puede contener sal natural como principio activo cosmético. Además, en la composición de acuerdo con
 20 la invención pueden estar presentes como compuestos orgánicos o bien inorgánicos, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, estearato de magnesio, isoestearato de magnesio, talco, carbonato de calcio, óxido de zinc, carbonato de zinc, estearato de zinc, laurato de zinc, dióxido de titanio, óxido de hierro, hexacianoferrato de hierro, oxiclورو de bismuto, óxido de aluminio, silicatos de aluminio o dióxido de silicio, en los que como agentes de bronceamiento se mencionan los colorantes y/o agentes que aceleran el bronceamiento cosméticamente autorizado, como en particular dihidroxiacetona y/o eritrolosa.

En lugar de las sustancias humectantes previamente mencionadas o adicionalmente a ellas, otras configuraciones de la composición de acuerdo con la invención contienen como principios activos cosméticos aquellas sustancias humectantes que en particular incluyen polioles fisiológicamente compatibles, como por ejemplo glicol,
 30 propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol, hexilenglicol y/o glicerina, sacáridos, como en particular inositol, sorbitol, manitol, platinito, maltrodextrina, dextrina, ciclodextrina, glucosa, fructosa, lactosa, manosa, galactosa, decilen glicol y/o octandiol. Una sustancia humectante particularmente preferida que está presente en la composición de acuerdo con la invención como principio activo cosmético, son las ureas así como derivados de urea.

Aparte de los aceites o bien componentes de aceite ya citados anteriormente, como principios activos cosméticos se citan además grasas y ceras, así en particular cera de germen de arroz, mono-, di-, tri- y/o poliglicéridos del ácido ricinoleico, del ácido 12-hidroxiesteárico y/o del ácido 11-hidroxi palmítico, octildodeciléster del ácido ricinoleico, octiléster del ácido 12-hidroxiesteárico, cera de abejas, cera Japón, cera carnauba, cetilpalmitato, manteca de cacao, manteca de karité, escualano, colesterol, sulfato de colesterol, fitosteroles y/o lanolina, en particular alcoholes de lanolina o derivados. Se prefieren también ceras y aceites de la especie de planta Peciloneuron Indicum y en particular aquellas que contienen por lo menos 20 % en peso de ácido lignocérico, así como además mezclas naturales y sintéticas de lípidos epidérmicos, como se ofrecen bajo la denominación Skinmimimics de la compañía Degussa y Meadowstolide de la compañía Fancor. Además pueden mencionarse, dependiendo del campo de aplicación, como principio activo cosmético en la composición de acuerdo con la invención vitaminas y/o pro-vitaminas, en particular vitamina A, complejo de vitamina B, vitamina C, vitamina E así como vitamina D y/o sus derivados, como en particular ácido de vitamina A, acetato de vitamina A, palmitato de vitamina A, palmitato de vitamina C, acetato de vitamina E, palmitato de vitamina E y/o linoleato de vitamina E, alfalcidol, calcitriol, colecalciferol, ergocalciferol, transcalcifediol, calciprotriol, calcifediol, vitamina D₃, β-caroteno, pantenol, ácido pantoténico, biotina o también anestésicos superficiales antipruriginosos, así en particular lidocaína, benzocaína, polidocanol, soluciones acuosas de urea, isoprenalina, cortamiton, quinisocaína, antihistamínicos H₁-antipruriginosos, así pueden estar presentes en particular meclozina, cetirizina, prometazina, difenhidramina, clofenoxamina, doxilamina, feniramina, dexclorfeniramina, bamipina, clemastina, dimetiden, mebhidrolina, loratadina, oxatomida, terfenadina y/o astemizol. En los derivados de glucano se mencionan en particular carboximetilglucano o carboximetilglucano.

Un perfeccionamiento particularmente adecuado de la composición de acuerdo con la invención, que exhibe en particular un principio activo cosmético para el cuidado prevé que este principio activo, que evidentemente puede ser también una mezcla de principios activos, es elegido de entre el grupo que incluye manteca de karité, ceramidas, en particular ceramida-1, ceramida-3, ceramida-6 y/o ceramida-7, mantequilla de cupuacu, escualano y/o triglicéridos, en particular triglicéridos C₈-C₂₄ saturados de cadena media. Este perfeccionamiento de la

composición de acuerdo con la invención es adecuada en particular para fortalecer, construir y consolidar los lípidos intercelulares de la piel, así como aumentar la cobertura ácida y la cantidad de grasa superficial de la piel y con ello provocar un aumento en la protección de la piel.

5 Para tratar con la composición de acuerdo con la invención en particular zonas de la piel infectadas, irritadas o enfermas, así por ejemplo eczemas, quemaduras por fuego preferiblemente de grados 1 y 2, decúbito, o abscesos o proteger de manera eficaz la piel de tales enfermedades, se prevé un perfeccionamiento de la composición de acuerdo con la invención, que con esto de modo alternativo o adicionalmente a los previamente mencionados principios activos, en particular los principios activos cosméticos mencionados previamente, contiene por lo menos un principio activo antiinflamatorio, que es elegido de entre el grupo que incluye ácido ursólico, esteroles de soja, 10 ácido 18-beta-glicirretinoico, gamma-orizanol, ácido ferúlico, avenantramida y derivados de los principios activos antiinflamatorios previamente mencionados.

En particular en una forma de realización tal de la composición de acuerdo con la invención, el principio activo está presente en una concentración entre 0,001 % en peso y 35 % en peso, preferiblemente en una concentración entre 0,1 % en peso y 15 % en peso, referida a la composición lista para el uso, en la que estos datos de concentración se refieren preferiblemente a los principios activos cosméticos previamente mencionados y en lo sucesivo citados aún. Tales configuraciones de la composición de acuerdo con la invención, que son usadas en el campo farmacéutico y que contienen los principios activos farmacéuticos mencionados al principio y los principios activos antiinflamatorios previamente citados, exhiben concentraciones de principio activo que varían en particular entre 0,01 % en peso y 5 % en peso y preferiblemente entre 0,1 % en peso y 2,5 % en peso, referidas a la composición lista para aplicación. 15 20

Todos los aceites vegetales o extractos vegetales citados anteriormente como principios activos cosméticos, pueden ser reemplazados también por las correspondientes partes vegetales, así en particular raíces, semillas u hojas, en tanto estas partes vegetales estén secas y desmenuzadas, en particular pulverizadas.

A los otros principios activos cosméticos preferidos, de los cuales tiene que estar presente por lo menos uno en la composición de acuerdo con la invención, pertenecen los principios activos "anti-edad" a base de los péptidos y proteínas, inhibidores metálicos de proteinasa, agentes de retardo de senescencia previamente mencionados, así en particular geranilgeranona, y niacinamida, principios activos promotores de regeneración de la piel, como en particular retinol, derivados de retinol, extractos de levadura, pantenol, alantoina, sustancias promotoras de la reparación de ADN como en particular enzima V de endonucleasa T4, otras enzimas como por ejemplo zonasa (productor: Wasser Bio Technologie), otros principios activos que favorecen la barrera, como por ejemplo compuestos de calcio en particular pantotenato de calcio, hidroxiapatita y sus mezclas, beta sitosterol sulfato de sodio, compuestos del ácido glicirretinoico, bisabolol, antiirritantes como proteínas anticongelantes, así por ejemplo AAGP™ (Productor: Protokinetix), quitosano, blanqueadores de la piel, como por ejemplo arbutina, principios activos anticelulitis, en particular cafeína, principios activos para el tratamiento de cicatrices, como por ejemplo pantenol, urea, heparina y/o extractos especiales de plantas, desodorantes/antitranspirantes, así por ejemplo clorhidrato de aluminio, clorhidrato de aluminio-zirconio, esencias, agentes para el cuidado de la boca, como por ejemplo clorhexidíngluconato, tratamiento para el cabello, en particular finasterida, aminexilo, ketoconazol, agentes para el cuidado de los pies, como por ejemplo urea y/o ácido salicílico, agentes para el cuidado de las manos y/o agentes para el cuidado de bebés, como por ejemplo alantoina y/o pantenol, agentes para reducir o retardar el crecimiento de vellosidades corporales no deseadas, como por ejemplo eflornitina, ayudas para la afeitada, así como principios activos para el tratamiento de piel grasa sucia y los efectos secundarios asociados con ella, principios activos con efecto antibacterial y/o inhibidores de sebo, como en particular ácido salicílico y/o acnacidol (productor: Vincience). 25 30 35 40

Otra forma de realización particularmente preferida de la composición de acuerdo con la invención prevé que esta exhiba como por lo menos un principio activo, un principio activo tal que es elegido de entre el grupo que consiste en icaridina, aceite de clavel, citronelal, aceite de madera de cedro, aceite de lavanda, aceite de canela, permetrina y crotamitona. Con esto, estas formas de realización de la composición de acuerdo con la invención sirven de manera muy especial para la profilaxis de picaduras de insectos, en particular picaduras de mosquitos, pulgas, piojos y/o garrapatas. 45

Básicamente, se registra que la composición de acuerdo con la invención contiene como sustancia vehículo, que forma con la fase exterior y en particular con agua la estructura especial previamente descrita, tales sustancias de soporte que exhiben simultáneamente un radical de molécula hidrofílico así como uno hidrófobo. 50

La composición de acuerdo con la invención contiene una sustancia vehículo que está en capacidad de formar la estructura especial descrita varias veces anteriormente, por lo menos un fosfolípido hidrogenado, y en particular una fosfatidilcolina hidrogenada. Aquí pudo haberse establecido igualmente que tales fosfolípidos hidrogenados y en particular la fosfatidilcolina hidrogenada, por un lado forman en alta medida con la fase externa estas estructuras 55

- especiales, las cuales son típicas de la composición de acuerdo con la invención y la caracterizan, y los cuales por otro lado son notablemente adecuados para migrar a los lípidos intercelulares de la piel y en particular a los lípidos intercelulares de la capa córnea y allí favorecer la construcción o bien consolidación de estos lípidos intercelulares, como se ha descrito de manera repetida previamente. Además, las lecitinas hidrogenadas y en particular la fosfatidilcolina hidrogenada tienen como otra ventaja que forman composiciones particularmente estables, las cuales por un lado son resistentes contra las sustancias químicas y en particular ataques oxidativos y por otro lado poseen una elevada estabilidad física y con ello una estabilidad al almacenamiento extremadamente alta. Los principios activos almacenados dentro de esta estructura son protegidos en consecuencia de manera muy eficaz contra una degradación.
- 5 Sin embargo preferiblemente se provee en la composición de acuerdo con la invención un fosfolípido hidrogenado tal y en particular una fosfatidilcolina hidrogenada tal, en la cual todos los radicales acilo son exclusiva o predominantemente saturados de modo que, en el fosfolípido hidrogenado y/o en particular en la fosfatidilcolina hidrogenada, en particular están presentes radicales acilo insaturados sólo en una concentración inferior a 10 % en peso y preferiblemente inferior a 5 % en peso y de modo muy preferido inferior a 1,5 % en peso.
- 15 Para aclarar, se establece que el concepto fosfolípido cubre evidentemente no sólo un fosfolípido individual sino que también cubre una mezcla de fosfolípidos, en el que el fosfolípido o bien la mezcla de fosfolípidos puede ser de origen natural o sintético. Así mismo, es evidente que el fosfolípido puede ser hidrogenado no sólo en el sentido anterior sino que en lugar de este fosfolípido hidrogenado se usa un fosfolípido sintético, en el cual los radicales acilo son todos o predominantemente, saturados en el sentido anterior.
- 20 La ventaja previamente descrita es poseída por la composición de acuerdo con la invención, la cual como sustancia vehículo contiene un fosfolípido hidrogenado, que exhibe por lo menos 60 % en peso y preferiblemente entre 70 % en peso y 95 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada, en la que estos datos de concentración se refieren a la concentración de fosfolípidos hidrogenados, que como tal están presentes como sustancia vehículo en la composición de acuerdo con la invención lista para el uso.
- 25 Respecto a la concentración de la sustancia vehículo presente en la composición de acuerdo con la invención, la cual forma la estructura propia de la composición de acuerdo con la invención, se establece en general que esta concentración es determinada por el propósito de aplicación de la composición de acuerdo con la invención y el principio activo que ella contiene. Además, la concentración de la sustancia vehículo se determina por el tipo químico de la sustancia vehículo elegida en cada caso y además por la concentración que debería estar presente en las capas de doble membrana dentro de la composición de acuerdo con la invención. En particular, la por lo menos una sustancia vehículo está presente en la composición de acuerdo con la invención en una concentración entre 0,5 % en peso y 30 % en peso, preferiblemente en una concentración entre 0,7 % en peso y 5 % en peso, referida a la composición y lista para aplicación.
- 30 En particular entonces, cuando el fosfolípido hidrogenado, la fosfatidilcolina hidrogenada o un correspondiente fosfolípido producido de manera sintética previamente descritos, con correspondientes radicales acilo saturados posee una temperatura de transición de fase por encima de 30 °C y por debajo de 70 °C, mediante el uso de una sustancia vehículo tal se hacen de modo particularmente fácil tales formas de realización de la composición de acuerdo con la invención, que exhiben la estructura especial deseada y descritas extensamente al principio. Con esto, se define la temperatura de transición de fase de modo que denomina la temperatura en la cual el sistema cristalino de la sustancia vehículo se transforma en un sistema líquido de la sustancia vehículo, en la que frecuentemente esta temperatura no representa una temperatura individual concreta sino que se caracteriza por un intervalo de temperatura. De este modo, para la fosfatidilcolina hidrogenada particularmente preferida que es aislada de soja y que exhibe una concentración de fosfatidilcolina de 93 ± 3 % en peso y cuyos radicales acilo consisten en hasta 85 % en peso de ácido esteárico y hasta 14 % en peso de ácido palmítico, la temperatura de transición de fase está por ejemplo entre 54 °C y 58 °C y es en particular de 56 °C.
- 45 Como ya se describió previamente, una forma particular preferida de realización de la composición de acuerdo con la invención prevé que esta exhiba agua como fase interna y fase externa. Con esto, dependiendo de la aplicación, la concentración de agua en la composición de acuerdo con la invención varía entre 5 % en peso y 90 % en peso, referida al peso de la composición lista para el uso, en la que estas concentraciones son válidas también preferiblemente para otros líquidos que forman la fase interna y/o externa.
- 50 Dependiendo del ámbito de aplicación previsto en cada caso y la sustancia vehículo escogida en cada caso así como del principio activo que va a ser usado en cada caso, un perfeccionamiento ventajoso de la composición de acuerdo con la invención prevé que ésta exhiba por lo menos un alcohol, en particular un alcohol polivalente, en el que evidentemente aquí se eligen como alcoholes aquellos alcoholes que no provocan o sólo provocan una leve irritación externa de la piel.
- 55

Han probado ser alcoholes particularmente adecuados en la composición de acuerdo con la invención, pentilenglicol, caprililglicol, feniletilalcohol, decilenglicol, glicerina o mezclas de los alcoholes previamente mencionados, de modo que en consecuencia estos alcoholes y en particular la mezcla triple previamente descrita de pentilenglicol, caprililglicol y glicerina están presentes en la composición de acuerdo con la invención.

5 Otra configuración ventajosa de la composición de acuerdo con la invención prevé que esta, adicionalmente a los principios activos previamente mencionados o alternativamente a ellos, contenga aún por lo menos una N-acil-alcanolamina y preferiblemente N-acil-etanolamina, en la que ésta N-acil-alcanolamina se caracteriza porque posee propiedades anti-inflamatorias. Con esto, la concentración de la N-acil-alcanolamina y en particular N-acil-etanolamina varía entre 0,01 % en peso y 10 % en peso, preferiblemente entre 0,1 % y 3 %, referida en cada caso al peso de la composición lista para uso.

10 En particular entonces, cuando la N-acil-alcanolamina exhibe un radical acilo C₁-C₂₄, preferiblemente un radical acilo C₁-C₂₄ lineal saturado y/o insaturado, con un perfeccionamiento tal de la composición de acuerdo con la invención se tratan particularmente bien irritaciones inflamatorias de la piel o enfermedades de la piel que ocurren de manera extrema, en las que en particular ya después de pocas aplicaciones se eliminan también excitaciones de la piel, irritaciones de la piel, enrojecimientos de la piel y quemaduras de la piel.

15 En particular en las formas de realización previamente descritas de la composición de acuerdo con la invención, que contienen la N-acil-alcanolamina, se elige esta N-acil-alcanolamina de entre el grupo que incluye N-acetil-etanolamina, N-oleil-etanolamina, N-linolenil-etanolamina, N-cocoil-etanolamina y N-palmitoil-etanolamina, en las que estas etanolaminas especiales previamente mencionadas encuentran aplicación también tanto como sustancia individual como también como mezcla de varias etanolaminas. Así mismo, la composición de acuerdo con la invención puede incluir como N-acil-alcanolamina una N-acil-2-hidroxi-propilamina, en la que ésta N-acil-2-hidroxi-propilamina contiene en particular como radical acilo, ácidos grasos de grasa de coco y/o aceite de palma. Las N-acil-alcanolaminas previamente citadas provocan además que aumente la humedad de la piel y adicionalmente se estabilice en un valor aceptable.

20 Dependiendo del respectivo tipo de aplicación, es decir si la composición de acuerdo con la invención es usada por ejemplo como crema, pomada, gel, loción o adición para el baño, de modo correspondiente las formas de realización formuladas de la composición de acuerdo con la invención contienen por lo menos un agente conservante, un antioxidante, un agente espesante y/o un formador de gel, en las que la concentración de este agente conservante y antioxidante, que a continuación son denominados de manera consolidada como otros aditivos, varía en particular entre 0 % en peso y 10 % en peso, referida a la composición lista para el uso.

30 Si en formas preferidas de realización de la composición de acuerdo con la invención está presente un agente espesante o un formador de gel, entonces con esto se ofrece elegir como formador de gel o bien como agente espesante un coloide natural y/o sintético y/o un hidrocoloide natural y/o sintético, en los que es muy posible que la composición de acuerdo con la invención contenga una mezcla de agentes espesantes naturales y sintéticos o bien de formadores de gel naturales y sintéticos. La concentración de estos coloides o bien hidrocoloides varía comúnmente entre 0,1 % en peso y 5 % en peso, referida en cada caso a la composición lista para el uso.

35 Como ejemplo de formadores de gel o bien agentes espesantes adecuados se mencionan en particular los de por sí conocidos éteres de almidón, ésteres de almidón, éteres de celulosa o ésteres de celulosa o también los derivados de ácido acrílico y/o derivados de las sales de ácido acrílico, en particular ácido acrílico o bien sales de ácido acrílico o derivados de ellos, oligoméricos y poliméricos.

40 Formas preferidas de realización de la composición de acuerdo con la invención exhiben como sustancia vehículo en cada caso entre 0,5 % en peso y 7 % en peso de una fosfatidilcolina hidrogenada, entre 0,01 % en peso y 5 % en peso de principio activo y entre 5 % en peso y 96 % en peso de agua como líquido hidrofílico, en las que entonces estas formas preferidas de realización además contienen entre 0,5 % en peso y 10 % en peso de manteca de cupuacu, entre 0,5 % en peso y 15 % en peso de manteca de karité, entre 0,001 % en peso y 3 % en peso de ceramida, preferiblemente ceramida-1, ceramida-3, ceramida-6 y/o ceramida-7, entre 0,1 % en peso y 5 % en peso de coloide o hidrocoloide, entre 2 % en peso y 42 % en peso del aceite previamente descrito y/o de la fracción de aceite previamente descrita, así como entre 0 % en peso y 10 % en peso de otras adiciones.

45 Respecto al valor de pH que exhibe la composición de acuerdo con la invención, se establece en particular que aquí se elige un valor de pH que varía preferiblemente entre 4,0 y 7,6 y en particular entre 4,8 y 7,2.

50 Como ya se puso de relieve previamente, un criterio esencial de la composición de acuerdo con la invención, es que ésta exhiba la estructura especial previamente descrita y que además el por lo menos un principio activo esté distribuido entre la capa de doble membrana y la capa de la fase interna, como se cuantificó previamente esto. En particular entonces, cuando la composición de acuerdo con la invención contiene la capa de doble membrana entre 10 % en peso y 95 % en peso, preferiblemente entre 30 % en peso y 95 % en peso, en la que las concentraciones

previamente indicadas se refieren al peso de la sustancia vehículo presente en la composición de acuerdo con la invención, una configuración tal exhibe la ventaja descrita anteriormente para la composición de acuerdo con la invención, en una extensión particularmente alta.

5 Se establece que la composición de acuerdo con la invención contiene en particular una estructura tal, en la que cada capa de doble membrana exhibe un espesor entre 4 nm y 20 nm, en particular entre 4 nm y 8 nm, en la que además preferiblemente el espesor de capa de la fase interior, que está dispuesta entre capas adyacentes de doble membrana, varía entre 2 nm y 10 nm.

Como ya se expuso previamente de manera repetida, la composición de acuerdo con la invención puede ser aplicada en toda forma adecuada, sea por ejemplo como crema, pomada, gel, loción o como adición a un baño.

10 Sin embargo, es particularmente adecuado cuando la composición de acuerdo con la invención está presente como composición en forma de crema o forma de gel y posee una viscosidad a 20 °C entre 2.000 mPas y 40.000 mPas, preferiblemente entre 12.000 mPas y 25.000 mPas.

15 Una configuración particularmente adecuada de la composición de acuerdo con la invención prevé que con esto la composición contiene una estructura tal que incluye entre 2 y 15 capas laminares de doble membrana, dispuestas una sobre otra en forma de sándwich.

El concepto "y/o" empleado de manera repetida en el presente documento cubre tanto de manera aditiva como también alternativa los elementos individuales de una enumeración así unidos, de modo que deben entenderse estos elementos unidos opcionalmente con "y" o bien con "o". Además, los conceptos usados en singular evidentemente incluyen también el plural.

20 En las reivindicaciones abajo se indican los perfeccionamientos ventajosos de la composición de acuerdo con la invención.

La composición de acuerdo con la invención es ilustrada a continuación mediante cuatro ejemplos de ejecución, junto con el dibujo. Muestran:

25 Figura 1 una representación esquemática de una primera forma de realización de la estructura especial descrita anteriormente;

Figura 2 una representación esquemática de una segunda forma de realización de la estructura especial descrita anteriormente; y

Figura 3 una representación esquemática de una tercera forma de realización de la estructura especial descrita anteriormente.

30 En las figuras 1 a 3 se provee a los mismos elementos con los mismos signos de referencia.

Las figuras 1 a 3 reproducen diferentes formas de realización de las estructuras, como ellas ocurren en la composición de acuerdo con la invención y son esenciales para esta.

35 Todas las estructuras mostradas de manera esquemática en las figuras 1 a 3 exhiben juntas una primera capa plana de doble membrana 1 y una segunda capa plana de doble membrana 2, en las que las capas de doble membrana 1 y 2 incluyen en forma de sándwich la capa plana de una fase 3 interior.

40 Cada capa de doble membrana 1 o bien 2 consiste en dos zonas A y B de la sustancia vehículo, en las que dentro de ambas zonas A o bien B se alinean las moléculas individuales de la sustancia vehículo de modo que los radicales 4 hidrofílicos exteriores de la zona A superior de cada capa de doble membrana 1 o bien 2 se alinean cada uno hacia afuera hacia la fase hidrofílica exterior que rodea completamente la respectiva estructura, mientras que los radicales 5 hidrofílicos interiores de la zona B inferior apuntan hacia el interior de la capa de la fase 3 interior. Esto tiene como consecuencia que dentro de cada zona A o bien B los radicales 6 lipofílicos de cada capa de doble membrana 1 o bien 2 se alinean uno hacia el otro. De acuerdo con ello en las estructuras mostradas en las figuras 1 a 3 sólo los radicales 4 hidrofílicos exteriores entran en contacto con la fase exterior, mientras que los radicales 5 hidrofílicos interiores de cada capa de doble membrana 1 o bien 2 alcanzan contacto exclusivamente
45 con la capa de la fase 3 interior.

Se denominan con 7 en cada caso moléculas de principio activo reproducidas en oscuro o bien agregados de principio activo reproducidos en oscuro, en los que las moléculas de principio activo se diferencian de los agregados de principio activo en que los agregados de principio activo representan agrupaciones de moléculas de principio activo, lo cual a continuación se denomina brevemente como principio activo 7.

Las reproducciones esquemáticas según las figuras 1 a 3 se diferencian una de otra para ese efecto, en que el principio activo 7 está distribuido de manera diferente entre las capas 1 a 3.

5 En la figura 1 la cantidad predominante de principio activo 7 está distribuida en la capa de doble membrana 1 o bien 2 y se almacena allí entre los radicales 6 hidrófobos, mientras la capa de la fase 3 interior exhibe una concentración relativamente baja de principio activo 7. Una estructura tal exhibe en particular una composición tal que contiene un principio activo predominantemente hidrófobo.

10 En la figura 2 la cantidad predominante de principio activo 7 está almacenada en la capa de la fase 3 interior, mientras la capa de doble membrana 1 o bien 2 exhibe una concentración relativamente baja de principio activo 7, el cual está almacenado entre los radicales 6 hidrófobos, preferiblemente en la cercanía inmediata de los radicales 4 o 5 hidrofílicos. Una estructura tal exhibe en particular una composición tal, que contiene un principio activo predominantemente hidrofílico.

15 La figura 3 reproduce una estructura tal en la que la fase 3 interior contiene una concentración relativamente baja de principio activo 7. Aquí se trata del principio activo original. Además, la figura 3 reproduce de manera esquemática aquellos principios activos 8, que pueden ser así mismo moléculas o bien agregados, que están ancladas por medio de compuestos lipofílicos, que son representados esquemáticamente en la figura 3 como tiras 9 dobladas oscuras, dentro de la capa de doble membrana 1 o bien 2. Una estructura así exhibe en particular una composición tal que contiene predominantemente un principio activo hidrofílico, en la que una parte de este principio activo reacciona con los compuestos lipofílicos (grupos ancla) por formación de interacciones intermoleculares entre compuesto lipofílico y principio activo, mientras la parte restante contiene un correspondiente principio activo 7 que no reaccionó. El grado de la reacción puede ser determinado mediante balance de la relación estequiométrica de principio activo y compuesto lipofílico. Existe esta posibilidad no sólo para principios activos hidrofílicos sino también para principios activos anfífilicos.

Ejemplo de referencia A

Producción de un concentrado que contiene retinol como principio activo

25 Se produjo un concentrado que contiene retinol como principio activo, a partir de los siguientes ingredientes:

Ingredientes de la fase 1:

6 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada

3 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico

3 % en peso de glicerina

30 5 % en peso de pentilen glicol

Ingrediente de la fase 2:

10 % en peso de retinol

Ingrediente de la fase 3:

73 % en peso de agua

35 Bajo agitación uniforme, los ingredientes de la fase 1 fueron calentados a 80 °C. A continuación, el ingrediente de la fase 3 fue calentado a 75 °C. A 80 °C se añadió el ingrediente de la fase 2 a los ingredientes de la fase 1 y se mezclaron mutuamente de manera homogénea. A continuación se añadieron los ingredientes de la fase 3 a los ingredientes mezclados mutuamente de la fase 1 y 2, de modo que los ingredientes así mezclados mutuamente de todas las fases fueron homogeneizados a 20.000 rpm por medio de Ultra Turrax. La preemulsión que surgió fue llevada a fina dispersión por medio de un homogeneizador de alta presión, bajo las siguientes condiciones: 2 - 5 ciclos a 80.000 kPa. Después de enfriar la mezcla finamente dispersa bajo agitación homogénea hasta 30 °C, se homogeneizó una vez más por 2 minutos a 20.000 rpm por medio de Ultra Turrax.

45 El retinol es válido en los cosméticos como principio activo de difícil estabilización, que está sometido a un proceso continuo de degradación oxidativa. Los métodos clásicos de estabilización como la adición de antioxidantes o encapsulación en liposomas o ciclodextrinas tropiezan nuevamente con un límite, puesto que o bien no se alcanzan la concentración deseada de principio activo o no exhiben la estabilidad necesaria.

En un ensayo de comparación pudo establecerse de manera sorprendente que la estabilidad del retinol aumentó claramente mediante la composición descrita.

Para este ensayo se comparó un retinol liposomal en la formulación que tenía la concentración previamente indicada, con el concentrado descrito anteriormente.

5 Con ese propósito se dejó la respectiva muestra a una irradiación de luz (1.4 mW/cm² por 20 minutos) como parámetro de tensión. La irradiación tuvo lugar en cámaras de vidrio de cuarzo con una tapa llena de agua (compañía Heraeus Quarzglas GmbH) la cual sirvió para absorber la energía infrarroja. Esto fue necesario para evitar la evaporación del solvente en cada muestra durante la irradiación. La concentración remanente del retinol después de la irradiación fue determinada mediante separación por medio de cromatografía líquida de alta presión (columna RP-18, fase móvil consistente en una mezcla de metanol-n-hexano 72:28 (vol./vol.)) y subsiguiente detección de la absorción UV 324, 292 y 276 nm. La irradiación fue realizada tres veces para cada muestra, para así garantizar la reproducibilidad.

10 La formulación liposomal permitió una estabilización de solamente el 30 % del retinol, de modo que durante la irradiación se degradó el 70 % en peso del retinol original, mientras que la concentración de retinol después de la irradiación del concentrado estuvo en 70 %, así que con esto se degradó sólo 30 % en peso de principio activo retinol usado originalmente.

15 **Ejemplo de referencia B**

Producción de un concentrado que contiene Boswellia como principio activo

Ingredientes de la fase 1:

7,5 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada

3 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico

20 3 % en peso de glicerina

5 % en peso de hexilen glicol

3 % en peso de aceite de semilla de hierba de la pradera

5 % en peso de extracto de Boswellia Serrata

Ingrediente de la fase 2:

25 73,5 % en peso de agua

Bajo agitación uniforme, se calentaron a 85° los ingredientes de la fase 1. A continuación se calentó así mismo a 85 °C el ingrediente de la fase 2 y se añadió a esta temperatura a la fase 1 y después de esto se mezclaron de manera uniforme las fases mezcladas y se homogenizaron a 24.000 rpm por medio de Ultra Turrax. La preemulsión formada fue dispersada de manera fina mediante un homogeneizador de alta presión durante 4 - 6 ciclos a 75.000 kPa. Después de enfriar a 35 °C se homogeneizó una vez más la dispersión fina por 2 minutos a 20.000 rpm por medio de Ultra Turrax. El concentrado así producido fue enfriado bajo agitación hasta 30 °C.

30 Debido a sus propiedades antiinflamatorias, el extracto de Boswellia Serrata es de gran interés como principio activo para la industria cosmética y farmacéutica. Debido a sus propiedades de tipo resina, el extracto de Boswellia Serrata es sin embargo un mal estabilizante de moléculas, puesto que perjudica notablemente la formación de emulsión y por ello se usa sólo en pequeñas concentraciones en productos cosméticos o farmacéuticos.

35 Mediante un ensayo que compara el concentrado descrito previamente con el principio activo allí mencionado en la concentración allí citada, con una emulsión de extracto de Boswellia Serrata convencional que en su concentración correspondía al principio activo del concentrado, pudo establecerse que sólo el concentrado pone a disposición una forma de dosificación estable y altamente concentrada para el principio activo.

40 Mediante análisis macroscópico y microscópico (microscopio: Olympus CH2 Modell CHT) se probó que los fenómenos de desestabilización típicos que ocurren en la emulsión corriente después de almacenamiento, no tienen lugar con el concentrado. En particular, en oposición a la emulsión corriente, el concentrado no mostró separación macroscópica de la mezcla (separación de fases) con subsiguiente separación de aceite claramente reconocible. Además, se examinaron con microscopio tanto el concentrado como también la emulsión corriente, a una magnificación de 400 veces respecto a las estructuras cristalinas allí presentes y el crecimiento de gotas grandes. Con ello pudo establecerse que en la emulsión corriente dentro de los primeros 3 días después de la producción (almacenamiento a 23 ± 2°C) se presentó un claro crecimiento de gotas grandes y un cambio morfológico de la forma de gotas de lípido hasta estructuras amorfas asimétricas, lo cual es calificado por los expertos como signo seguro de una incipiente separación de fases, que se establece también macroscópicamente.

45

En contraste con esto no pudo establecerse para el concentrado ni macroscópica ni microscópicamente un cambio, de modo que el concentrado permaneció estable y sin modificación también durante meses.

Ejemplo de referencia C

Producción de un concentrado que contiene prolina como principio activo

5 Ingredientes de la fase 1:

6 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada

7 % en peso de aceite de jojoba

3 % en peso de glicerina

5 % en peso de pentilen glicol

10 3 % en peso de *Butyrospermum Parkii*

Ingrediente de la fase 2:

15 % en peso de prolina

Ingrediente de la fase 3:

61 % en peso de agua

15 Bajo agitación uniforme, se calentaron a 80 °C los ingredientes de la fase 1. A 80 °C se añadió el ingrediente de la fase 2 a la fase 1 mezclada y se mezcló de manera uniforme. Después de esto se añadió la fase 3 calentada a 75 °C a los ingredientes mezclados mutuamente de las fases 1 y 2 y se homogeneizó a 20.000 rpm por medio de Ultra Turrax. La preemulsión así producida fue llevada hasta una dispersión fina mediante homogeneizador de alta presión por 2 – 5 ciclos a 80.000 kPa. Después de enfriar a 30 °C mediante agitación homogénea, se homogeneizó la mezcla así elaborada por medio de Ultra Turrax por 2 minutos a 20.000 rpm.

20

En este ejemplo de referencia la prolina sirve como sustancia modelo para un osmoprotector.

En una prueba, que incluye por un lado una emulsión corriente aceite en agua que contenía la misma concentración de prolina y por otro lado el concentrado previamente descrito, se determinó de manera comparativa la concentración de prolina presente en la capa superior de la piel, después de aplicación del respectivo producto.

25 Después de la aplicación de la respectiva muestra y transcurso de un tiempo de residencia de 60 minutos, se tomaron según el método tiras, 10 muestras con película Tesa de la misma área de piel. Para el ensayo de comparación se tuvo cuidado de tratar áreas de piel de idéntico tamaño con cantidades idénticas de concentrado o bien de emulsión aceite en agua. A las tiras correspondientes de película Tesa se les realizó extracción con en cada caso 1 ml de metanol. Se determinó la concentración de prolina por medio de cromatografía líquida de alta presión en columna (CROWNPAK CR(+)), fase móvil consistente en una solución de HClO₄, formación de derivado en precolumna con DABS-CL (columna CrestPak C18S, fase móvil: dihidrato de dihidrogenofosfato de sodio 8mM en H₂O con DMF 4%, detección de la absorción UV a 280 nm), en la que todos los valores fueron determinados por triplicado.

30

35 Como resultado se establece que la concentración de prolina determinada en la piel después de la aplicación del concentrado, fue 50 % más alta que la concentración de prolina, que fue medida después de la aplicación de la emulsión aceite en agua.

Ejemplo de referencia D

Producción de un concentrado que contiene 3-pentapéptido de palmitoilo como principio activo

Ingredientes de la fase 1:

40 8 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada

11 % en peso de palmitato de isopropilo

3 % en peso de glicerina

10 % en peso de etanol

Ingrediente de la fase 2:

0,3 % en peso de 3-pentapéptido de palmitoilo

Ingrediente de la fase 3:

67,7 % en peso de agua

- 5 Bajo agitación uniforme, se calentaron a 80 °C los ingredientes de la fase 1. A 80 °C se añadió el ingrediente de la fase 2 a la fase 1 y se mezclaron homogéneamente. El ingrediente de la fase 3 calentado a 75 °C fue añadido a los ingredientes de las fases 1 y 2 y se homogeneizó a 20.000 rpm por medio de Ultra Turrax. Se formó una dispersión fina con la preemulsión que surgió, mediante un homogeneizador de alta presión por 2 - 5 ciclos a 80.000 kPa y a continuación se enfrió hasta 30 °C con agitación homogénea. Se homogeneizó nuevamente por 2 minutos a 20.000 rpm por medio de Ultra Turrax.

- 15 Los 3-pentapéptidos de palmitoilo son de interés dermatológico-cosmético desde hace años en el Centro. De modo similar al péptido de cobre, los pentapéptidos de palmitoilo estimulan el proceso de curación de heridas en las capas profundas de la piel, mediante producción de colágeno y fibronectina. Mediante ello se contrarresta de manera activa el envejecimiento de la piel y se promueven de manera activa procesos de curación de heridas, en los que frecuentemente el efecto ocurre ya en un marco de tiempo de 4 a 6 semanas.

Según el método previamente descrito, se investigó el concentrado previamente descrito en comparación con una formulación corriente, en el que se aplicaron las condiciones de ensayo previamente descritas. Después de esto pudo establecerse que la cantidad de penetración de 3-pentapéptido de palmitoilo por aplicación del concentrado, en comparación con la de la formulación corriente, fue 40 % más alta.

- 20 Los concentrados producidos según los ejemplos de referencia A a D pueden ser procesados mediante dilución en una relación entre 5 a 50 % en peso de concentrado con 95 a 50 % en peso de aditivos, así por ejemplo agua, agente espesante, hidrogeles u otros principios activos cosméticos, hasta dar un producto listo para aplicación.

Ejemplo de referencia E

Producción de una formulación final con el principio activo 9-hexapéptido

- 25 Ingredientes de la fase 1:

2 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada

1 % en peso de 9-hexapéptido

0,8 % en peso de Butyrospermum Parkii

1,5 en peso de triglicérido caprílico/cáprico

- 30 1 % en peso de escualano

Ingredientes de la fase 2:

1 % en peso de glicerina

1,3 % en peso de pentilen glicol

19 % en peso de agua

- 35 Ingredientes de la fase 3:

25 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico

0,10 % en peso de carbómero

0,10 % en peso de carbómero de sodio

0,10 % en peso de goma de xantano

- 40 Ingredientes de la fase 4:

3,5 % en peso de pentilen glicol

0,35 % en peso de hidroxietilcelulosa

hasta 100,0 % en peso de agua

- 5 Bajo agitación uniforme, se calentaron a 85° los ingredientes de la fase 1 hasta que todos los principios activos estuvieron disueltos. Así mismo, se calentó a 85 °C la fase 2 en un recipiente separado, bajo agitación. A continuación se añadió la fase 2 a la fase 1, se mezcló brevemente y después de ello se homogeneizó por medio de Ultra Turrax a 24.000 rpm.

La preemulsión que resultó de aquí fue convertida en una dispersión fina por medio de homogenizador de alta presión en 5 - 7 ciclos, presión de 60.000 kPa. Bajo agitación homogénea se enfrió hasta 30 °C la dispersión surgida.

- 10 Se calentaron en un recipiente separado en cada caso la fase 3 y la fase 4, bajo agitación homogénea hasta 30 °C. A continuación se añadió la fase 4 a la fase 3 y después se homogeneizó con Ultra Turrax (12.000 rpm). Mediante ligera agitación se enfrió la dispersión, hasta 30 °C. Después se añadió la dispersión de las fases 1 y 2 altamente viscosa. Después de ello se homogeneizó la mezcla a 30 °C con Ultra Turrax (12.000 rpm) hasta que se presentó una estructura homogénea. La formulación final así elaborada pudo ser empleada directamente.

15 **Ejemplo de realización F**

Producción de una formulación final con el filtro UVB octocrileno y el filtro UVA butilmetoxidibenzoilmetano

Ingredientes de la fase 1:

2,10 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada

3,00 % en peso de octocrileno

- 20 2,50 % en peso de butilmetoxidibenzoilmetano

Ingredientes de la fase 2:

1,00 % en peso de glicerina

1,30 % en peso de pentilen glicol

18,00 % en peso de agua

- 25 0,10 % en peso de caprilil glicol

Ingredientes de la fase 3:

22,00 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico

0,10 % en peso de carbómero

0,10 % en peso de carbómero de sodio

- 30 0,10 % en peso de goma de xantano

Ingredientes de la fase 4:

3,50 % en peso de pentilen glicol

0,35 % en peso de hidroxietilcelulosa

hasta 100,0 % en peso de agua

- 35 Bajo agitación uniforme, se calentaron a 85° los ingredientes de la fase 1 hasta que todos los ingredientes estuvieron disueltos. Así mismo se calentó bajo agitación hasta 85 °C la fase 2 en un recipiente separado. A continuación se añadió la fase 2 a la fase 1 y después de ello se mezcló por medio de Ultra Turrax a 24.000 rpm por el tiempo necesario hasta que surgió una mezcla homogénea. La preemulsión que resultó de aquí fue convertida en una dispersión fina, por medio de homogenizador de alta presión en 6 - 8 ciclos, presión de 80.000 kPa. Se enfrió la dispersión surgida bajo agitación homogénea, hasta 30 °C.

- 40 Se calentaron hasta 30 °C bajo agitación homogénea en un recipiente separado la fase 3 y la fase 4. A continuación se añadió la fase 4 a la fase 3 y después de ello se mezcló por medio de Ultra Turrax (12.000 rpm)

por el tiempo necesario hasta que surgió una mezcla homogénea. Bajo ligera agitación se enfrió la dispersión surgida, hasta 30 °C. Después se añadió la dispersión de las fases 1 y 2 altamente viscosa. A continuación se homogeneizó la mezcla a 30 °C con Ultra Turrax (12.000 rpm) por el tiempo necesario para que se formara una estructura homogénea. La formulación final así elaborada pudo ser aplicada directamente.

5 Ejemplo de referencia G

Producción de una formulación final con el principio activo hipericina para el tratamiento de herpes

Ingredientes de la fase 1:

1,50 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada

0,05 % en peso de hipericina

10 3,00 % en peso de Butyrospermum Parkii

0,25 % en peso de escualano

Ingredientes de la fase 2:

1,00 % en peso de glicerina

3,00 % en peso de etanol

15 19,00 % en peso de agua

Ingredientes de la fase 3:

10,00 % en peso de aceite Oleo europeae

14,00 % en peso de Butyrospermum Parkii

0,10 % en peso de carbómero

20 0,10 % en peso de carbómero de sodio

Ingredientes de la fase 4:

10,00 % en peso de etanol

8,00 % en peso de sorbitol

0,25 % en peso de hidroxietilcelulosa

25 hasta 100,0 % en peso de agua

Ingredientes de la fase 5:

0,20 aroma de vainilla

30 Bajo agitación uniforme, se calentaron a 85° C los ingredientes de la fase 1 hasta que todos los ingredientes estuvieron disueltos. Así mismo se calentó bajo agitación a 85 °C la fase 2 en un recipiente separado. Después de esto se añadió la fase 2 homogénea a la fase 1, se mezcló brevemente y después de ello se homogeneizó por medio de Ultra Turrax a 24.000 rpm. La preemulsión que resultó de aquí fue convertida en una dispersión fina, por medio de homogenizador de alta presión en 5 - 7 ciclos, presión de 60.000 kPa. Bajo agitación homogénea se enfrió a 30 °C la dispersión surgida.

35 Se calentaron hasta 50 °C en un recipiente separado en cada caso las fases 3 y 4, bajo agitación homogénea. A continuación se añadió la fase 4 a la fase 3 y después de esto se homogeneizó con Ultra Turrax (12.000 rpm). Bajo ligera agitación se enfrió a 30 °C la dispersión surgida. Después se añadió la fase 5 a la mezcla y nuevamente se homogeneizó brevemente con Ultra Turrax (10.000 rpm) hasta que se incorporó homogéneamente la sustancia aromática. Después se añadió la dispersión de las fases 1 y 2 altamente viscosa. Luego de esto se homogeneizó la mezcla a 30 °C con Ultra Turrax (12.000 rpm) por el tiempo necesario para que se formara una estructura homogénea. La formulación final así elaborada pudo ser aplicada directamente.

40

Ejemplo de referencia H

Producción de una formulación final con el principio activo triacetato de pantenilo para el tratamiento de molestias por mucosa nasal seca

Ingredientes de la fase 1:

1,50 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada

5 1,00 % en peso de triacetato de pantenilo

0,80 % en peso de Butyrospermum Parkii

1,50 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico

0,200 % en peso de escualano

Ingredientes de la fase 2:

10 1,00 % en peso de glicerina

1,30 % en peso de pentilen glicol

17,00 % en peso de agua

Ingredientes de la fase 3:

10,00 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico

15 8,00 % en peso de Butyrospermum Parkii

0,10 % en peso de carbómero

0,10 % en peso de carbómero de sodio

0,10 % en peso de goma de xantano

Ingredientes de la fase 4:

20 3,50 % en peso de pentilen glicol

0,30 % en peso de hialuronato de sodio

hasta 100,0 % en peso de agua

25 Bajo agitación uniforme, se calentaron a 85° los ingredientes de la fase 1 hasta que todos los principios activos estuvieron disueltos. Así mismo se calentó hasta 85 °C bajo agitación la fase 2 en un recipiente separado. A continuación se añadió la fase 2 a la fase 1, se mezcló brevemente y después se homogeneizó mediante un Ultra Turrax a 24.000 rpm. La preemulsión que resultó de aquí fue convertida en una dispersión fina, por medio de homogenizador de alta presión en 2 - 4 ciclos, presión de 70.000 kPa. Se enfrió la dispersión que surgió hasta 30 °C, bajo agitación homogénea.

30 Se calentaron hasta 50 °C en cada caso las fases 3 y 4 en un recipiente separado bajo agitación homogénea. A continuación se añadió la fase 4 a la fase 3 y después de ello se homogeneizó con Ultra Turrax (12.000 rpm). Bajo ligera agitación se enfrió a 30 °C la dispersión que surgió. Después de ello se añadió la dispersión de las fases 1 y 2 altamente viscosa. A continuación se homogeneizó a 30 °C la mezcla con Ultra Turrax (12.000 rpm) por el tiempo necesario para que se obtuviera una estructura homogénea. La formulación final así elaborada pudo ser aplicada directamente.

35 **Ejemplo de realización I**

Producción de un concentrado con el principio activo octocrileno

Ingredientes de la fase 1:

6,00 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada

20,00 % en peso de octocrileno

40 1,00 % en peso de escualano

Ingredientes de la fase 2:

4,00 % en peso de glicerina

5,00 % en peso de pentilen glicol

hasta 100,0 % en peso de agua

- 5 Bajo agitación uniforme, se calentaron 80 °C los ingredientes de la fase 1 hasta que todos los ingredientes estuvieron disueltos. Así mismo se calentó a 80 °C la fase 2 en un recipiente separado, bajo agitación. A continuación se añadió la fase 2 a la fase 1, se mezcló brevemente y después se homogeneizó mediante Ultra Turrax a 15.000 rpm. La preemulsión que resultó de aquí fue convertida en una dispersión fina, por medio de homogenizador de alta presión en 5 - 6 ciclos, presión de 80.000 kPa. La dispersión surgida fue enfriada a 30 °C
- 10 bajo agitación homogénea.

Mediante la correspondiente dilución, preferiblemente con agua, un hidrocoloide y/o alcoholes, el concentrado así producido, puede ser transformado fácilmente en una formulación final lista para ser usada, en la que esta formulación final es usada como agente protector contra la luz o bien agente protector contra el sol.

Ejemplo de realización J

- 15 Producción de una formulación final que va a ser usada como agente protector contra la luz, con el principio activo octocrileno

Ingredientes de la fase 1:

1,50 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada

5,00 % en peso de octocrileno

- 20 0,25 % en peso de escualano

Ingredientes de la fase 2:

1,00 % en peso de glicerina

1,25 % en peso de pentilen glicol

16,00 % en peso de agua

- 25 Ingredientes de la fase 3:

15,00 % en peso de benzoato de alquilo C₁₂₋₁₅

8,00 % en peso de dióxido de titanio

0,10 % en peso de carbómero

0,10 % en peso de carbómero de sodio

- 30 0,10 % en peso de goma de xantano

Ingredientes de la fase 4:

3,90 % en peso de pentilen glicol

hasta 100,0 % en peso de agua

- 35 Bajo agitación uniforme, se calentaron a 80 °C los ingredientes de la fase 1 hasta que todos los componentes estuvieron disueltos. Así mismo se calentó a 80 °C la fase 2 bajo agitación en un recipiente separado. A continuación se añadió la fase 2 a la fase 1, se mezcló brevemente y después de ello se homogeneizó por medio de Ultra Turrax a 15.000 rpm. La preemulsión que resultó de aquí fue convertida en una dispersión fina, por medio de homogenizador de alta presión en 5 - 6 ciclos, presión de 80.000 kPa. Se enfrió a 30 °C la dispersión surgida, bajo agitación homogénea.

- 40 Se calentaron las fases 3 y 4 hasta 30 °C en cada caso en recipientes separados bajo agitación homogénea. A continuación se añadió la fase 4 a la fase 3 y después de ello se homogeneizó con Ultra Turrax (10.000 rpm). Bajo agitación suave se enfrió a 30 °C la dispersión surgida. Después se añadió una dispersión de las fases 1 y 2

altamente viscosa. Después se homogeneizó la mezcla a 30 °C con Ultra Turrax (12.000 rpm) por el tiempo necesario para que se presentara una estructura homogénea. La formulación final así elaborada pudo ser aplicada directamente.

Ejemplo de comparación A

5 Para poder ejecutar una determinación comparativa del factor protector contra la luz (LSF), se elaboró una composición convencional que exhibía el mismo principio activo en la misma concentración, que la descrita anteriormente en el Ejemplo de realización J. Aquí la composición convencional exhibía los siguientes ingredientes:

Ingredientes de la fase 1:

1,50 % en peso de PEG-20 estearato

10 5,00 % en peso de octocrileno

0,25 % en peso de escualano

1,00 % en peso de glicerina

15,00 % en peso de alquil benzoato C₁₂₋₁₅

8,00 % en peso de dióxido de titanio

15 0,10 % en peso de carbómero

0,10 % en peso de carbómero de sodio

Ingredientes de la fase 2:

0,10 % en peso de goma de xantano

4,15 % en peso de pentilen glicol

20 hasta 100,0 % en peso de agua

Bajo agitación uniforme, se calentaron a 80 °C los ingredientes de la fase 1 hasta que todos los principios activos estuvieron disueltos. Así mismo se calentó a 80 °C la fase 2 en un recipiente separado bajo agitación. A continuación se añadió la fase 2 a la fase 1, se mezcló brevemente y después de ello se homogeneizó por medio de Ultra Turrax a 15.000 rpm. Bajo agitación suave se enfrió a 30 °C la dispersión surgida. Después de ello se

25 homogeneizó la mezcla a 30° mediante Ultra Turrax (15000 ppm) por el tiempo necesario para que se presentara una estructura homogénea.

Ejemplo de referencia K

Producción de una formulación final para la aplicación contra garrapatas, con el principio activo icaridina

Ingredientes de la fase 1:

30 3,00 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada

10,00 % en peso de icaridina

Ingredientes de la fase 2:

1,80 % en peso de pentilen glicol

19,00 % en peso de agua

35 Ingredientes de la fase 3:

5,00 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico

0,10 % en peso de carbómero

0,10 % en peso de carbómero de sodio

0,10 % en peso de deshidrogoma de xantano

Ingredientes de la fase 4:

3,50 % en peso de pentilen glicol

hasta 100,0 % en peso de agua

5 Bajo agitación uniforme, se calentaron a 80 °C los ingredientes de la fase 1, hasta que todos los ingredientes estuvieron disueltos así mismo, se calentó la fase 2 en un recipiente separado bajo agitación. a continuación se añadió la fase 2 a la fase 1, se mezcló brevemente después de ello se homogeneizó mediante Ultra Turrax a 18.000 rpm. La preemulsión que resultó de aquí fue convertida en una dispersión fina, por medio de homogenizador de alta presión en 2-3 ciclos a presión de 60.000 kPa. Se enfrió a 30 °C bajo agitación homogénea la dispersión surgida.

10 Se calentaron a 30 °C bajo agitación homogénea las fases 3 y 4 en cada caso en un recipiente separado. A continuación se añadió la fase 4 a la fase 3 y se homogeneizó con Ultra Turrax (12.000 rpm). Bajo agitación suave se enfrió a 30 °C la dispersión surgida. Después de ello se añadió la dispersión de las fases 1 y 2 altamente viscosa. A continuación se homogeneizó a 30 °C la mezcla mediante Ultra Turrax (11.000 rpm) por el tiempo necesario para que se presentara una estructura homogénea. La formulación final así elaborada pudo ser aplicada
15 directamente.

Ejemplo de comparación B

Para poder realizar una determinación comparativa de la eficacia contra garrapatas de la composición descrita anteriormente según el Ejemplo de referencia K, se elaboró una composición convencional que, como el ejemplo K, exhibía el mismo principio activo en la misma concentración.

20 Ingredientes de la fase 1:

3,00 % en peso de Poligliceril-3 poliricenooleato

10,00 % en peso de icaridina

5,00 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico

0,10 % en peso de carbómero

25 0,10 % en peso de carbómero de sodio

0,10 % en peso de deshidrogoma de xantano

Ingredientes de la fase 2:

5,00 % en peso de pentilen glicol

hasta 100,0 % en peso de agua

30 Para la producción de esta composición convencional tipo crema, se calentaron a 80 °C los ingredientes de la fase 1 bajo agitación homogénea hasta que todos los ingredientes estuvieron disueltos. Así mismo se calentó a 80 °C la fase 2 bajo agitación en un recipiente separado. A continuación se añadió la fase 2 a la fase 1, se mezcló brevemente y después de ello se homogeneizó con Ultra Turrax a 18.000 rpm. Bajo ligera agitación se enfrió a 30 °C la dispersión surgida. Después de ello se homogeneizó la mezcla a 30 °C mediante Ultra Turrax (12.000 rpm)
35 por el tiempo necesario para que se presentara una estructura homogénea tipo crema.

Ejemplo de referencia L

Producción de una formulación final para la aplicación contra piojos con el principio activo Permethrin

Ingredientes de la fase 1:

2,00 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada

40 0,40 % en peso de Permethrin

Ingredientes de la fase 2:

1,80 % en peso de pentilen glicol

19,00 % en peso de agua

Ingredientes de la fase 3:

5,00 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico

0,06 % en peso de carbómero

5 0,06 % en peso de carbómero de sodio

0,05 % en peso de deshidrogoma de xantano

Ingredientes de la fase 4:

3,50 % en peso de pentilen glicol

hasta 100,0 % en peso de agua

10 Bajo agitación uniforme, se calentaron a 80 °C los ingredientes de la fase 1 hasta que todos los principios activos estuvieron disueltos. Así mismo se calentó a 80 °C la fase 2 bajo agitación en un recipiente separado. A continuación se añadió la fase 2 a la fase 1, se mezcló brevemente y después de ello se homogeneizó por medio de Ultra Turrax a 9.000 rpm. La preemulsión que resultó de aquí fue convertida en una dispersión fina, por medio de homogenizador de alta presión en 3 - 5 ciclos, presión de 80.000 kPa. Se calentó a 30 °C bajo agitación homogénea la dispersión surgida.

15 Se calentaron hasta 30 °C bajo agitación homogénea las fases 3 y 4, en cada caso en un recipiente separado. A continuación se añadió la fase 4 a la fase 3 y se homogeneizó con Ultra Turrax (9.000 rpm). Bajo agitación suave se enfrió a 30 °C la dispersión surgida. Después de ello se añadió la dispersión de las fases 1 y 2 altamente viscosa. Después de ello se homogeneizó a 30 °C mediante Ultra Turrax (9.000 rpm) por el tiempo necesario para que se presentara una estructura homogénea. La formulación final así elaborada pudo ser aplicada directamente.

20

Ejemplo de referencia M

Producción de una formulación final para la aplicación para Rosácea con el principio activo vitamina K

Ingredientes de la fase 1:

1,50 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada

25 5,00 % en peso de vitamina K

0,20 % en peso de escualano

0,10 % en peso de cera de salvado de arroz

1,00 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico

0,25 % en peso de feniletanol

30 Ingredientes de la fase 2:

18,00 % en peso de agua

Ingredientes de la fase 3:

5,00 % en peso de triglicérido caprílico/cáprico

0,10 % en peso de carbómero

35 0,10 % en peso de carbómero de sodio

0,20 % en peso de hidroetilcelulosa

Ingredientes de la fase 4:

3,50 % en peso de pentilen glicol

hasta 100,0 % en peso de agua

5 Bajo agitación uniforme, se calentaron a 75 °C los ingredientes de la fase 1 hasta que todos los ingredientes estuvieron disueltos. Así mismo se calentó a 75 °C bajo agitación la fase 2 en un recipiente separado. A continuación se añadió la fase 2 a la fase 1, se mezcló brevemente y después de ello se homogeneizó con Ultra Turrax a 15.000 rpm. La preemulsión que resultó de aquí fue convertida en una dispersión fina, por medio de homogenizador de alta presión en 3 - 4 ciclos, presión de 80.000 kPa. Se enfrió a 30 °C bajo agitación homogénea la dispersión surgida.

10 Se calentaron a 30 °C bajo agitación homogénea las fases 3 y 4, en cada caso en un recipiente separado. A continuación se añadió la fase 4 a la fase 3 y después de ello se homogeneizó con Ultra Turrax (12.000 rpm). Bajo agitación suave se enfrió a 30 °C la mezcla surgida. Después de ello se añadió la dispersión de las fases 1 y 2 altamente viscosa. A continuación se homogeneizó a 30° C la mezcla con Ultra Turrax (10.000 rpm) por el tiempo necesario para que se presentara una estructura homogénea. La formulación final así elaborada pudo ser empleada directamente.

Evidencia de la eficacia de la formulación final descrita en el ejemplo de referencia G para ataque de herpes

15 10 personas objeto de ensayo (6 femeninas, 4 masculinas) en una edad entre 25 años y 55 años, que sufrían todas desde hace por lo menos dos años de infecciones por herpes que ocurrían de manera irregular, en particular en la zona de los labios y debajo de la nariz, fueron tratadas en el punto culminante de la infección de herpes con la formulación final según el ejemplo de referencia G. Todas las personas objeto de ensayo se lamentaron por un lado de una fuerte picazón y por otro lado de dolor .

20 En una primera serie de ensayos las personas objeto de ensayo fueron tratadas con una pomada corriente que contenía el principio activo hipericina en la concentración correspondiente con el ejemplo de referencia G. El número de aplicaciones diarias de la pomada corriente fue dejado a las personas objeto de ensayo.

Antes del comienzo de la aplicación, después de dos días, después de cuatro días y después de ocho días, mediante una apreciación subjetiva se calificó y registró el grado de ataque de herpes y los efectos secundarios asociados con él. Para ello fueron base las siguientes calificaciones:

25 0 = ningún ataque reconocible de herpes

1 = ataque apenas reconocible de herpes

2 = ligero ataque de herpes

3 = ataque medio de herpes

4 = ataque fuerte de herpes

30 5 = ataque muy fuerte de herpes

Además se determinó el tiempo en días para la curación del ataque agudo de herpes, en el que para ello por lo menos tuvo que haberse asignado una nota de 1.

En las siguientes tablas se reproducen los resultados de esta serie de ensayos.

Pomada corriente que contiene hipericina

No de personas objeto de ensayo/género	Antes del comienzo	del	Después de 2 días	Después de 4 días	Después de 8 días	Días antes de curación
1 / m	5		5	4	3	20
2 / m	5		4	3	2	17
3 / m	5		5	4	3	24
4 / m	4		4	3	2	14
5 / f	4		4	3	2	8
6 / f	3		2	3	2	7
7 / f	5		5	4	2	10

8 / f	4	4	3	2	7
9 / f	5	4	3	1	5
10 / f	5	4	4	3	21

5 Las personas objeto de ensayo elegidas anteriormente fueron contratadas para una segunda serie de ensayos, cuando ellos sufrieron nuevamente de un ataque agudo de herpes. Para ello, el tiempo entre la primera serie de ensayos y la segunda serie de ensayos, dependiendo de la persona objeto de ensayo, varió entre tres meses y nueve meses.

En la segunda serie de ensayos las personas objeto de ensayo fueron tratadas con la composición especificada en el ejemplo de referencia G, en la que se dejó a las personas objeto de ensayo, determinar el número de las aplicaciones diarias de la composición según el ejemplo de referencia G.

10 La evaluación de esta segunda serie de ensayos ocurrió de manera análoga a la evaluación de la primera serie de ensayos y es reproducida en la siguiente tabla. Para ello, se resalta que el número de personas objeto de ensayo de la primera serie ensayos es idéntico al número de las personas objeto de ensayo de la segunda serie de ensayos.

Composición según el ejemplo de referencia G

No de personas objeto de ensayo/género	Antes del comienzo	del	Después de 2 días	Después de 4 días	Después de 8 días	Días antes de curación
1 / m	5		4	3	1	10
2 / m	5		3	2	1	8
3 / m	4		3	3	1	8
4 / m	5		3	2	1	6
5 / f	4		3	2	1	5
6 / f	4		3	2	0	0
7 / f	5		4	3	1	3
8 / f	5		4	2	0	0
9 / f	4		3	2	0	0
10 / f	4		2	2	1	2

15 La comparación de las dos tablas reproducidas anteriormente prueba indudablemente la superioridad de la composición según el ejemplo de referencia G en comparación con la pomada corriente. En particular, de acuerdo con todas las personas objeto de ensayo reportadas, prueba que en particular ya después de las aplicaciones disminuyeron claramente la picazón y el dolor, lo cual no fue el caso con la pomada corriente.

Determinación del factor de protección contra la luz de la composición según el ejemplo de realización J

20 Para la determinación del factor de protección contra la luz se recurrió al método de ensayo de factor de protección contra la luz COLIPA. Este método es un método de laboratorio, que requiere una fuente artificial de luz ultravioleta (UV) con potencia definida y conocida. Para la ejecución se induce una serie escalonada de reacciones de eritema retardadas con UV sobre varias áreas de piel de personas objeto de ensayo elegidas.

25 Las personas objeto de ensayo tienen que dirigirse por lo menos por lo menos dos veces al laboratorio de ensayo: en la primera vez son expuestas a las dosificaciones necesarias de UV, en la segunda vez se evalúa el retardo de las reacciones de eritema generado por productos de protección contra el sol, para un diseño experimental idéntico. Mediante aumento gradual de la dosificación de UV se generan diferentes grados de eritema de piel (enrojecimiento como consecuencia de la dilatación de los vasos superficiales), que alcanza un valor máximo

aproximadamente 24 horas después de la exposición a UV. El tiempo de exposición que causa en piel no expuesta un eritema tipo II y III según Fitzpatrick, es por regla general de aproximadamente dos minutos. La dosificación más baja que genera una clara zona de eritema, es la dosis mínima de eritema o MED. La MED para piel no protegida (MED_u; u representa "no protegida") y la MED después de aplicación de un agente protector contra el sol (es decir la MED para piel protegida = MED_p; p representa "protegida") son determinadas simultáneamente en las mismas personas objeto de ensayo. La MED_u y la MED_p pueden ser evaluadas visualmente por evaluadores entrenados o de manera instrumental con un colorímetro. Al respecto, pueden probarse simultáneamente varias preparaciones sobre las mismas personas objeto de ensayo. Se calcula el factor de protección contra la luz de las preparaciones para todas las personas objeto de ensayo sobre la base de la relación de MED_p a MED_u. Una preparación tiene que ser probada sobre por lo menos diez personas objeto de ensayo. Los límites de confianza del factor promedio de protección contra la luz deberían estar +/- 20% dentro del valor promedio, es decir cuando el factor promedio de protección contra la luz es de 10, los límites de confianza calculados deberían estar por encima de 8 o bien por debajo de 12. En caso de que este no sea el caso, tienen que realizarse evaluaciones sobre otras personas objeto de ensayo, hasta satisfacer los criterios estadísticos o se usan 20 personas objeto de ensayo. El valor promedio de protección contra la luz de una preparación es calculado a partir de los resultados de todas las personas objeto de ensayo.

El método de prueba de factor de protección contra la luz de COLIPA describe además un método estandarizado para la aplicación y distribución de agentes de protección contra la luz sobre las superficies de prueba, puesto que esta fase de la prueba fue identificada como una fuente esencial de errores experimentales. En todas las pruebas deberían emplearse de manera correspondiente a los valores esperados de protección contra la luz de las recetas de prueba, una preparación estándar según COLIPA con correspondiente mayor o menor factor de protección contra la luz.

En las personas objeto de ensayo ocurre una investigación del área de prueba desde la línea inferior del omóplato hasta la altura de la cintura. Sobre la espalda de cada persona objeto de ensayo se determina a manera de indicación quemadura por sol, bronceamiento por sol, cicatrices, lesiones de la piel o pigmentación irregular. Cuando según opinión del investigador está presente de manera significativa uno de estos eventos, se excluye del estudio la persona objeto de ensayo. La investigación fue ejecutada sobre 20 personas objeto de ensayo.

Clasificación de tipos de piel según Fitzpatrick

Los tipos de piel son clasificados de la manera siguiente:

Bronceado de tipo de piel I: ninguno, quemadura por el sol: siempre

Bronceado de tipo de piel II: poco, quemadura por el sol: siempre

Bronceado de tipo de piel III: moderado, quemado por el sol: ocasional

Como fuente de UV se reproduce en el Solar Light Company's 601-300 Multiport Simulator el espectro de una lámpara de arco de xenón mediante filtros particulares en el intervalo con eficacia eritémica (espectro COLIPA) y se aplica sobre la piel. El simulador está dotado con 6 campos de irradiación que pueden emitir simultáneamente diferentes dosificaciones de radiación. Mediante un mecanismo de cierre controlado de manera individual por tiempo o por rendimiento pueden administrarse diferentes dosificaciones de UV y así determinarse una "escalera de luz". El LSF es determinado mediante medición de un campo con producto (por ejemplo crema contra el sol) y un campo vacío (piel no protegida). La irradiación puede ser ejecutada mediante una salida rotatoria de radiación tanto en actividad como también en reposo.

Para establecer el poder inherente de reacción a la radiación UV de cada persona objeto de ensayo, se aplica una serie con 6 irradiaciones UV 24 horas antes de la investigación verdadera. Cada campo de irradiación tiene 1 cm de diámetro. Los intervalos de tiempo son elegidos como serie geométrica, en la que la duración de la irradiación es prolongada con cada campo en 25 %. Las áreas irradiadas son evaluadas 16-24 horas después de la exposición a UV y se determina la MED_u (MED de la piel no protegida). La MED (dosificación mínima de eritema) sirve como indicador para la dosificación que va a ser aplicada para la investigación de factor protector contra la luz (investigación de LSF). Se define la MED como la energía por irradiación que es necesaria para generar un enrojecimiento leve de la piel, sin embargo indudablemente perceptible con bordes agudos. En esta investigación las dosificaciones de radiación fueron registradas de manera temporal.

Se determinó la LSF para la composición según el ejemplo de ejecución J en comparación con la LSF de la composición según el ejemplo de comparación A en posiciones unívocas sobre la espalda de las personas objeto de ensayo (n = 20). La determinación de las posiciones fue realizada como sigue:

- marcación del área total de prueba

- marcación de las áreas individuales de prueba en 35 cm², en cada caso para ambos ejemplos de ejecución mencionados anteriormente que van ser comparados.

5 Sobre cada campo de prueba se aplica la respectiva composición (ejemplo de ejecución J o ejemplo de comparación A) con una cantidad de 2 mg/cm² ± 0,02. Después de la aplicación se espera por un intervalo de aproximadamente 15 minutos como tiempo de acción antes de la irradiación con UV.

Una vez transcurrido el tiempo de acción se irradia primero un área no protegida sobre la espalda de la persona objeto de ensayo. A continuación se repite la prueba sobre el área tratada con la respectiva composición.

10 Se repite el ensayo sobre una segunda área de prueba 2 h después de la aplicación del producto. Los campos de prueba son tratados con una serie de unidades de radiación UV de diferente intensidad. El verdadero tiempo de exposición es elegido mediante los MED antes determinados de las personas del ensayo y el LSF supuesto del producto. Más exactamente, el MED es multiplicado con el LSF supuesto el producto, de lo cual resulta el tiempo de irradiación. Como dosificación UV se elige una serie geométrica de 25 %. Después de concluida la irradiación se marca la posición del campo de prueba. Se le pide a cada persona objeto de ensayo que cubra la totalidad del área de prueba, para protección antes de otra irradiación con UV.

15 La evaluación de los campos de prueba tratados e irradiados fue hecha 20-24 horas después de la exposición a UV, mediante personal calificado.

En la siguiente tabla se indican los valores LSF individuales y promedio, para la composición según el ejemplo de ejecución J y la composición según el ejemplo de comparación A.

Ejemplo de sol

Muestra investigada	Irradiación de después de un tiempo de acción de	Valor promedio de LSF	Desviación estándar
Ejemplo de ejecución J	15 min.	23,6	2,3
Ejemplo de ejecución J	120 min.	21,2	4,6
Ejemplo de comparación A de	15 min.	13,7	4,5
Ejemplo de comparación A de	120 min.	9,8	5,9

20 En relación con la medición ejecutada se menciona que el alto factor de protección contra la luz de la composición según el ejemplo de ejecución J, aún estaba presente después de un tiempo de acción de 120 minutos, lo cual no fue el caso en la composición según el ejemplo de comparación A. De aquí se concluye que, debido a la estructura especial de la composición según el ejemplo de ejecución J, ésta se halla ubicada de manera estable en la capa córnea, lo cual no fue el caso para la composición según el ejemplo de comparación A. Aquí, el LSF cayó drásticamente de 13,7 a 9,8.

25 Evidencia de la eficacia de la formulación final descrita en el ejemplo de referencia K para impedir la contaminación con garrapatas

30 Para comprobar la eficacia de la composición según el ejemplo de referencia K en comparación con la composición convencional según el ejemplo de comparación B, se rasuró completamente por su lado izquierdo y su lado derecho un cerdo doméstico vivo narcotizado del género Sus Scrofa Domestica (edad 2 ½ años). Los dos flancos del cerdo fueron delimitados uno de otro a lo largo de la columna vertebral mediante una cinta adhesiva de 3 cm de ancho con adhesivo por ambos lados, para impedir la migración de las garrapatas de un flanco del cerdo al otro flanco del cerdo. El resto de los bordes de los flancos del cerdo fueron así mismo dotados de esta cinta adhesiva.

35 Después de asegurar el cerdo anestesiado en posición erguida se aplicó sobre un flanco del cerdo (superficie de aproximadamente 500 cm²) la composición según el ejemplo de referencia K y sobre el otro flanco del cerdo (superficie de aproximadamente 500 cm²) la composición según el ejemplo de comparación B en cada caso en una concentración de 1 g/10 cm² y se extendieron simultáneamente sobre las superficies. Después de un tiempo de acción de 10 minutos se pobló cada flanco del cerdo con una población de garrapatas en el mismo estado de desarrollo y el mismo número de garrapatas (en cada caso 20 garrapatas).

5 Se estableció el número de garrapatas en cada flanco del cerdo después de un tiempo de cuatro horas después de la colonización. En esto se encontraron diferencias sobre cuantas garrapatas se habían aferrado y cuantas garrapatas colonizaron sin mordedura aún cada flanco del cerdo. Además se contaron las garrapatas que habían migrado, que estaban fijas en la cinta adhesiva. Además se comprobó microscópicamente si después de cuatro horas las garrapatas aún vivían.

En la siguiente tabla se reproducen los resultados de esta investigación:

	Composición según el ejemplo de referencia K	Composición según el ejemplo de comparación B
Número inicial de garrapatas	20	20
Número de garrapatas sin mordedura	6	1
	Composición según el ejemplo de referencia K	Composición según el ejemplo de comparación B
Número de garrapatas con mordedura	8	16
Garrapatas que migraron	6	3
Garrapatas muertas (en total)	16	8

10 La comparación de la tabla previamente representada prueba de manera clara la superioridad de la composición según el ejemplo de referencia K en comparación con la composición corriente según el ejemplo de comparación B. En particular la circunstancia de que sólo ocho garrapatas habían anclado en la piel y que pudo establecerse un número esencialmente alto de garrapatas muertas, prueban que la composición según el ejemplo de referencia K es altamente eficaz.

15 Para la fosfatidilcolina hidrogenada usada en los ejemplos A a M, se sostiene que éstos exhiben una concentración de fosfatidilcolina hidrogenada de 93 ± 3 % en peso y que el radical acilo consiste en hasta 85 % en peso de ácido esteárico y hasta 14 % en peso de ácido palmítico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición cosmética o farmacéutica para aplicación tópica, que presenta una fase exterior hidrofílica, por lo menos un principio activo cosmético que contiene un filtro protector contra la luz así como por lo menos una sustancia vehículo para el principio activo, en la que la sustancia vehículo contiene un fosfolípido hidrogenado, el cual presenta por lo menos un 60 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada, y la sustancia vehículo forma tales estructuras y con ello la composición presenta estas estructuras que incluyen por lo menos dos capas de doble membrana laminares dispuestas una sobre otra en forma de sándwich, en donde entre capas adyacentes de doble membrana alineadas mutuamente de manera paralela, está dispuesta en cada caso una capa de una fase interior, caracterizada porque,
- 10 a) el principio activo está distribuido en la capa de doble membrana y en la capa de la fase interior, de modo que
- b) la capa de la fase interior contiene al principio activo en un intervalo de concentración entre el 15 % en peso y el 85 % en peso y la capa de doble membrana contiene el principio activo en una concentración entre el 85 % en peso y el 15 % en peso, referido en cada caso a la concentración total de principio activo, y
- 15 c) la fase exterior presenta una concentración de principio activo entre el 0 % en peso y el 2 % en peso, referida a la concentración total de principio activo en la composición.
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la fase interior contiene al principio activo en un intervalo de concentración entre el 25 % en peso y el 75 % en peso, y la capa de doble membrana contiene el principio activo en un intervalo de concentración entre el 75 % en peso y el 25 % en peso, referida en cada caso a la concentración total de principio activo.
- 20 3. Composición según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque la concentración del principio activo en la fase interior y en la capa de doble membrana son diferentes.
4. Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque la fase exterior presenta el principio activo en una concentración entre el 0 % en peso y el 1 % en peso, referida a la concentración total de principio activo.
- 25 5. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición contiene un principio activo hidrófobo y porque el principio activo está dispuesto en hasta por lo menos el 70 % en peso, referido a la concentración total de principio activo, dentro de la capa de doble membrana.
6. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición contiene un principio activo hidrofílico y porque el principio activo está dispuesto en hasta por lo menos el 70 % en peso, referido a la concentración total de principio activo, dentro de la fase interior.
- 30 7. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el principio activo está anclado dentro de la composición por medio de un compuesto lipofílico a o en la capa de doble membrana.
8. Composición según la reivindicación 7, caracterizada porque el compuesto lipofílico está incluido en la capa de doble membrana y el principio activo que está anclado con ella está dispuesto dentro de la fase interior.
- 35 9. Composición según las reivindicaciones 7 u 8, caracterizada porque el compuesto lipofílico fija al principio activo mediante interacciones intermoleculares, en particular mediante enlaces de puente de hidrógeno o mediante fuerzas de van-der-Waals.
10. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la fase interior y/o la fase exterior son líquidos.
- 40 11. Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque la fase interior y la fase exterior en cada caso son un líquido, en particular agua.
12. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición contiene como principio activo por lo menos un principio activo con efecto local o sistémico.
- 45 13. Composición según la reivindicación 12, caracterizada porque el principio activo incluye adicionalmente un principio activo farmacéutico que es elegido de entre el grupo que incluye analgésicos, antireumáticos, antialérgicos, antibióticos, antimicóticos, antiflogísticos, balneoterapéuticos, principios activos corticoides, antisépticos, principios activos estimulantes del flujo sanguíneo, sedantes, anestésicos, espasmolíticos y agentes para tratamiento de heridas, en cada caso solos o en mezcla.
14. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el filtro protector contra la luz es un filtro protector contra el sol.

15. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el filtro protector contra la luz es elegido de entre el grupo que incluye PABA y derivados del mismo, octil dimetil PABA, homosalato, oxibenzona BEMT, p-metoxicinamato, etilhexil triazona, octocrileno, 3-benzofenona, 4-benzofenona, 9-benzofenona, dietilamino-hidroxibenzoilhexilbenzoato, drometrizol trisiloxano, 4-metilbenciliden alcanfor, 3-benciliden alcanfor, octilsalicilato, metilen bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol y bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina, etilhexilmetoxicinamato, dietilhexil butamido triazona, ácido fenilbencimidazol sulfónico, butil metoxidibenzoilmetano, dietilamino hidroxibenzoil hexil benzoato, fenil dibencimidazol tetrasulfonato de disodio y ácido tereftaliliden dialcanfor sulfónico.
16. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el principio activo comprende adicionalmente un principio activo cosmético que es elegido de entre el grupo que comprende aceites, grasas, ceras, antioxidantes, péptidos, proteínas, aminoácidos, derivados de aminoácidos, agentes de bronceado, vitaminas, pro-vitaminas, ácidos de frutas, sustancias humectantes, partes de plantas y extractos de plantas, urea, glucanos, derivados de glucanos, compuestos organometálicos y compuestos metálicos inorgánicos.
17. Composición según la reivindicación 16, caracterizada porque la composición presenta como aceite, aceite de cardamina, aceite de aguacate, aceite de coco, aceite de jojoba, aceite de germen de trigo, aceite de nuez de macadamia, aceite de albaricoque, aceite de cáñamo, aceite de linaza, aceite de sésamo, aceite de girasol, aceite de cacahuete, aceite de romero, aceite de manzanilla, aceite de salvia, aceite de caléndula, aceite de lavanda, aceite de hierba de San Juan, aceite de toronjil, aceite de espino falso, aceite de árbol de té, aceite de madera de cedro, aceite de ciprés, aceite de onagra, aceite de semilla de grosella, aceite de borraja, aceite de escaramujo, aceite de soja, aceite de pescado, aceite de almendra, aceite de oliva y/o componentes de estos aceites .
18. Composición según las reivindicaciones 16 o 17, caracterizada porque el aceite o bien componente de aceite están presentes en la composición en una concentración entre el 0,5 % en peso y el 40 % en peso, referida a la composición lista para el uso .
19. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición contiene como principios activos cosméticos para el cuidado manteca de karité, ceramidas, en particular ceramida-3, mantequilla de cupuacu, escualano y/o triglicéridos, en particular triglicéridos C₈-C₂₄ saturados de cadena media.
20. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición contiene un principio activo antiinflamatorio que es elegido de entre el grupo que incluye ácido ursólico, esterol de soja, ácido 18-beta-glicerretinoico, gamma-orizanol, ácido ferúlico, avenantramida y derivados de los principios activos antiinflamatorios previamente mencionados.
21. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición presenta el principio activo en una concentración entre el 0,01 % en peso y el 35 % en peso, preferiblemente entre el 0,1 % en peso y el 15 % en peso, referida a la composición lista para el uso.
22. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición presenta la sustancia vehículo en una concentración entre el 0,5 % en peso y el 30 % en peso, preferiblemente entre el 0,7 % en peso y el 10 % en peso, referida a la composición lista para el uso.
23. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el fosfolípido hidrogenado posee una temperatura de transición de fases por encima de 30 °C y por debajo de 70 °C.
24. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición presenta la fase exterior y la fase interior en una concentración total entre el 5 % y el 90 %, referida al peso de la composición lista para el uso.
25. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición contiene además por lo menos un alcohol, en particular un alcohol polivalente.
26. Composición según la reivindicación 25, caracterizada porque la composición presenta como alcohol feniletanol, pentilenglicol, caprilil glicol, decilen glicol y/o glicerina.
27. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición presenta una N-acil-etanolamina en una concentración entre el 0,01 % en peso y el 10 % en peso, preferiblemente entre el 0,1 % en peso y el 3 % en peso, referida a la composición lista para el uso.
28. Composición según la reivindicación 27, caracterizada porque el radical acilo de la N-acil-etanolamina es un radical acilo C₁-C₂₄.
29. Composición según las reivindicaciones 27 o 28, caracterizada porque la N-acil-etanolamina es elegida de

entre el grupo que incluye N-acetil-etanolamina, N-oleil-etanolamina, N-linolenil-etanolamina, N-cocoil-etanolamina y N-palmitoil-etanolamina.

30. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición presenta además por lo menos un agente conservante, un antioxidante, un espesante y/o un formador de gel.

5 31. Composición según la reivindicación 30, caracterizada porque la composición presenta como agente espesante o como formador de gel un coloide natural o un hidrocoloide natural y/o un coloide sintético o un hidrocoloide sintético.

32. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición presenta en cada caso entre

10 el 0,5 % en peso y el 7 % en peso de fosfatidilcolina hidrogenada,

el 0,5 % en peso y el 10 % en peso de mantequilla cupuacu

el 0,5 % en peso y el 15 % en peso de manteca de karité

el 0,001 % en peso y el 3 % en peso de ceramida

el 0,1 % en peso y el 5 % en peso del coloide o hidrocoloide

15 el 2 % en peso y el 42 % en peso del aceite o componente de aceite

el 0,01 % en peso y el 5 % en peso del principio activo

el 0 % en peso y el 10 % en peso de otros aditivos y

el 5 % en peso y el 96 % en peso de agua.

20 33. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición está formulada como composición que puede ser aplicada por vía tópica y presenta una viscosidad a 20 °C entre 2.000 mPas y 40.000 mPas, preferiblemente entre 12.000 mPas y 25.000 mPas.

34. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición posee un valor de pH entre 4,0 y 7,6.

25 35. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición presenta la capa de doble membrana en una concentración entre el 10 % y el 95 %, preferiblemente entre el 30 % y el 95 %, referida al peso de la sustancia vehículo presente en la composición.

36. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición contiene una estructura, que incluye entre 2 y 15 capas de doble membrana laminares dispuestas una sobre otra en forma de sándwich.

30 37. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque cada doble membrana individual presenta un espesor entre 4 nm y 20 nm, preferiblemente entre 4 nm y 8 nm.

38. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la capa de la fase interior dispuesta entre capas adyacentes de doble membrana presenta un espesor entre 2 nm y 10 nm.

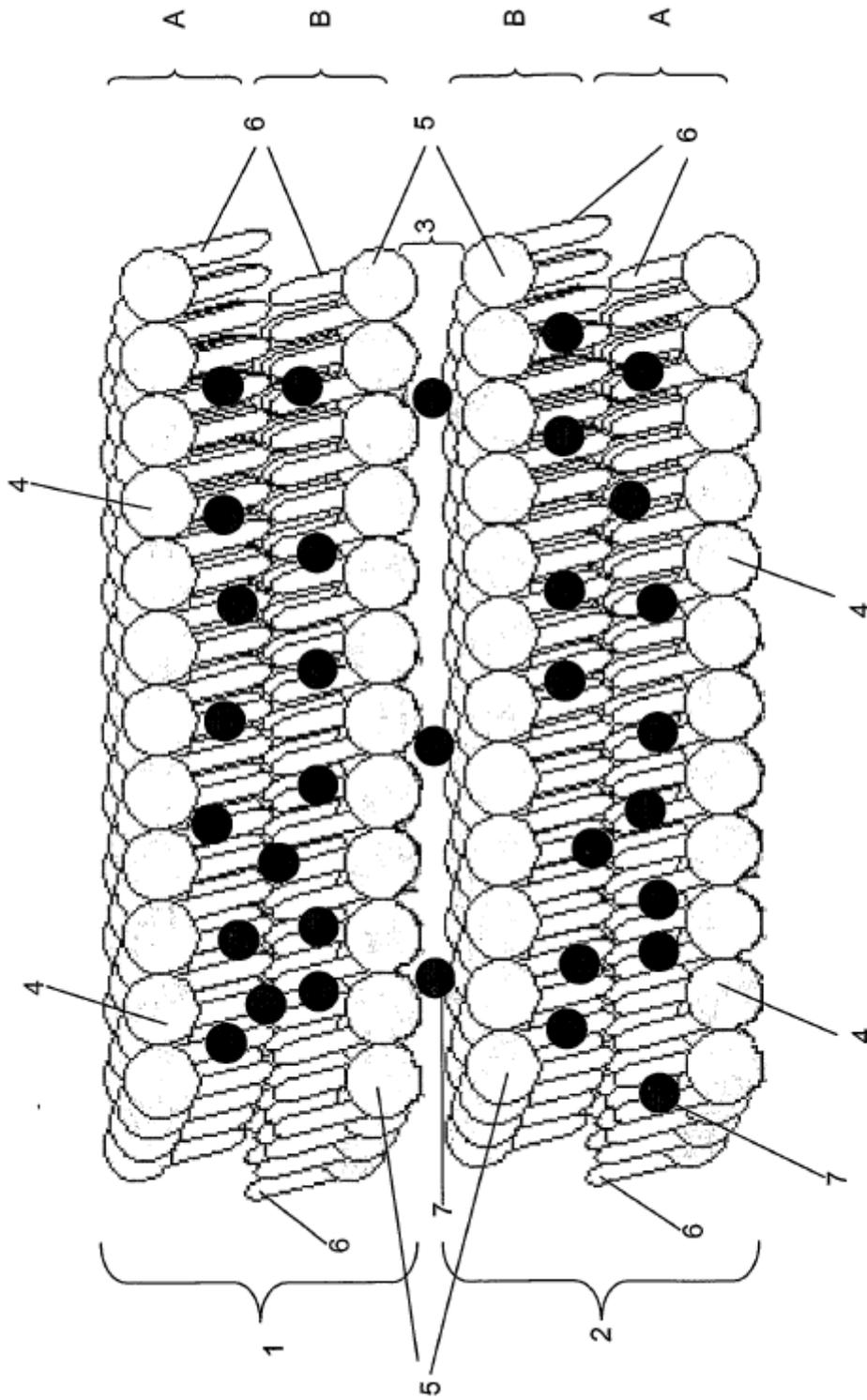


Figura 1

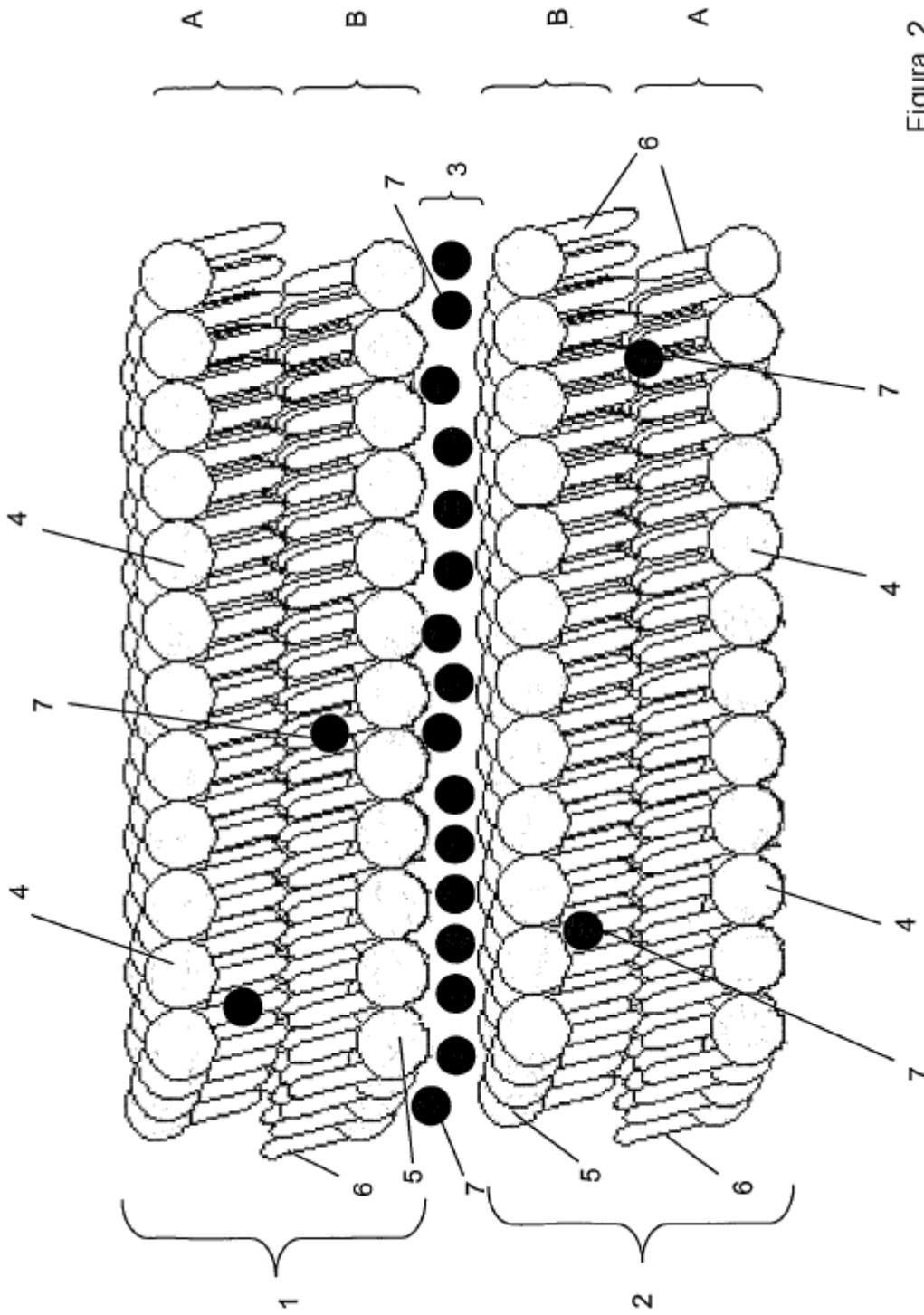


Figura 2

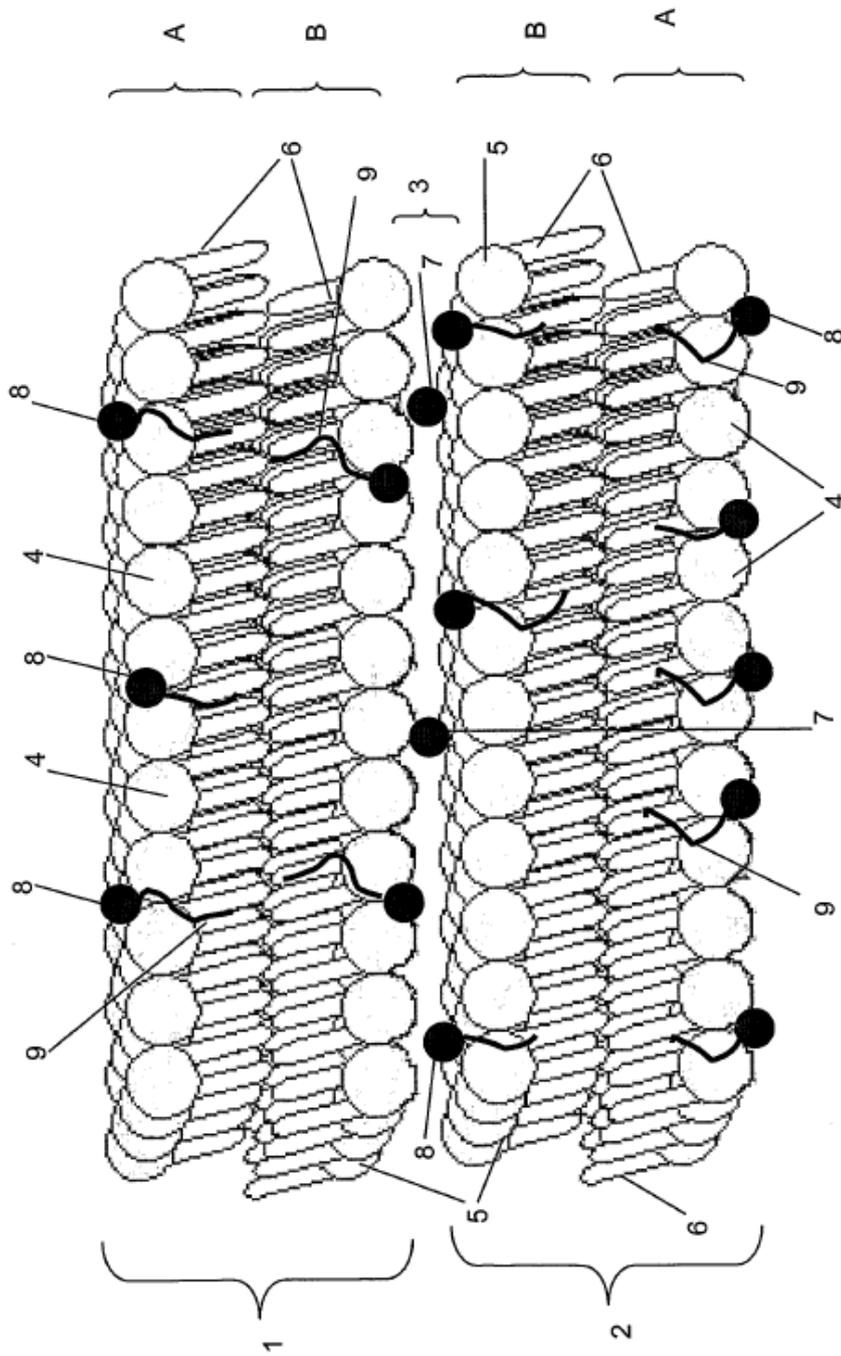


Figura 3