(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 606 903**

(51) Int. CI.:

A61K 8/14 (2006.01)
A61K 8/65 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2010 E 10157504 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2324813**

(54) Título: **Base cosmética que comprende liposoma modificado con colágeno**

(30) Prioridad:

02.10.2009 JP 2009230825

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.03.2017

(73) Titular/es:

FAITH, INC. (100.0%)
3-2, Tokuicho 2-chome, Chuoh-ku
Osaka-shi, Osaka 540-0025, JP

(72) Inventor/es:

KOJIMA, TSUYOSHI;
KOJIMA, SHINICHI;
YOSHIKAWA, HIROYUKI;
KAZUMORI, TOMOMI;
KANEKO, TERUHISA y
KAISE, CHIHIRO

(74) Agente/Representante:

SERRAT VIÑAS, Sara

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

Base cosmética que comprende liposoma modificado con colágeno

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a una base cosmética que comprende un liposoma modificado con colágeno y a un producto cosmético para la piel que contiene la base cosmética.

2. Descripción de la técnica relacionada

El colágeno es una familia de proteínas fibrosas que constituyen nuestro cuerpo y es el componente principal de la dermis del tejido cutáneo. El colágeno en la piel normal sirve como estructura de soporte de la piel y soporta de manera adecuada la epidermis, lo que hace a la piel elástica y resiliente. El colágeno tiene una estructura de triple hélice, y esta forma estructural proporciona una capacidad de retención de humedad muy alta y permite una gran cantidad de agua unida.

Se han desarrollado diversos productos cosméticos para la piel, complementos y otros productos, con la esperanza de que la alta capacidad de retención de humedad del colágeno proporcione un alto efecto hidratante. Sin embargo, el peso molecular promedio del colágeno es muy grande (de aproximadamente 200 mil a aproximadamente 400 mil). Por tanto, para mejorar la solubilidad en preparaciones y la permeabilidad en la piel, se usa gelatina producida mediante tratamiento térmico de colágeno para mejorar la solubilidad, o gelatina de bajo peso molecular (denominada colágeno hidrolizado) producida mediante el corte químico y/o enzimático de tal gelatina.

Referencias de la técnica anterior

[Documento no de patente 1] Takada, M., Yuzuriha, T., Katayama, K., Iwamoto y K., Sunamoto, J., Biochim. Biophys. Acta, 802, 237 (1984).

[Documento no de patente 2] Sunamoto, J., Iwamoto, K., Takada, M., Yuzuriha, T., y Katayama, K., en Polymers in Medicine; Chiellini, E., Giusti, P.A., Eds. Plenum Publishing Co. Nueva York, 1984, pág. 157.

[Documento no de patente 3] Moellerfeld, J., Prass, W., Ringsdorf, H., Hamazaki, H., Sunamoto, J., J. Biochim. Biophys. Acta, 857, 265 (1986).

[Documento no de patente 4] Sunamoto, J., Sato, T., Taguchi, T., Hamazaki, H., Macromolecules, 25, 5567 (1992).

[Documento no de patente 5] Martinez del Pozo, A., Oñaderra, M., Laynez, J. y Gavilanes, J. G., Matrix: Collagen and related research, 9, 405 (1989)

[Documento no de patente 6] Elron-Gross, I., Glucksam, Y., Melikhov, D. y Margalit, R., Biochim. Biophys. Acta, 1778, 931 (2008).

[Documento no de patente 7] Yerushalmi, N., y Margalit, R., Biochim. Biophys. Acta, 1189, 13 (1994).

[Documento no de patente 8] Pajean, M., y Herbage, D., Int. J. Pharm., 91, 209 (1993).

[Documento de patente 1] Margalit, R., “Method of binding collagen recognizing substances to liposomes”, Patente estadounidense 5.846.561 (8 de diciembre de 1998).

[Documento de patente 2] Kaise, C., Kaneko, A. y Uemura, S., documento JP 2005 179313 (7 de julio de 2005).

[Documento de patente 3] Huc, A., Buffevant, C. y Herbage, D., “Stabilisation process for hydrated lipid lamellar phases”, publicación GB n.º 2.226.002 (20 de junio de 1990).

[Documento de patente 4] Redlinger, R., “Moisturizing skin cream”, patente estadounidense 6.146.650 (14 de noviembre de 2000).

Del Pozo *et al.* notifican que las fibrillas de colágeno de tipo I interactúan con vesículas de fosfatidilcolina y fosfatidilglicerol y que la extensión de la fibrilogénesis del colágeno se modifica mediante las vesículas de fosfolípidos. Elron-Gross *et al.* notifican que liposomas que portan colágeno sobre su superficie pueden encapsular diclofenaco. Yerushalmi *et al.* investigaron la capacidad de liposomas modificados mediante colágeno que se anda covalentemente a su superficie, para ser bioadhesivos y para actuar como portadores de fármacos de liberación sostenida. Pajean y Herbage investigaron el efecto del colágeno sobre la permeabilidad de los liposomas. El

documento US 5846561 da a conocer que sustancias de reconocimiento, incluyendo colágeno, se han unido covalentemente a superficies liposómicas y se han utilizado para unir liposomas sobre un sitio diana de la matriz extracelular (ECM) o celular. El documento JP 2005-179313 da a conocer el método para producir el agente de base para el producto cosmético para la piel que comprende, añadir el principio activo para la piel a una fase oleosa y/o una fase acuosa, calentar para fundir los fosfolípidos que forman el esqueleto del liposoma y un componente soluble en aceite que se convierte en un agente estabilizante de membrana para ajustar la fase oleosa, añadir una disolución acuosa de azúcar a alta concentración a una temperatura mayor o igual que la de transición de fase de la membrana del liposoma a la parte de fase oleosa gota a gota mientras se agita para formar un cristal líquido lamelar, añadir además la fase acuosa a una temperatura mayor o igual que la de transición de fase de la membrana del liposoma con agitación para preparar la disolución acuosa del liposoma que contiene el principio activo para la piel y después liofilizar la disolución acuosa del liposoma. El documento GB 2226002 da a conocer un procedimiento de estabilización para fases lamelares lipídicas hidratadas, por ejemplo liposomas, que se caracteriza porque el soporte estabilizante es en forma de una disolución que contiene una mezcla de atelocolágeno y glicosaminoglicanos, donde la proporción relativa de los glicosaminoglicanos se encuentra preferiblemente entre el 18 y el 25% en peso del acetocolágeno. El documento US 6146650 da a conocer una crema para la piel hidratante que emplea liposomas para administrar nutrientes, tales como colágeno, a una profundidad de la piel adecuada.

Los documentos no de patente 1-4 describen que pueden prepararse liposomas recubiertos con polisacáridos modificados con grupo hidrófobo, uniendo químicamente colesterol hidrófobo o grupos alquilo de cadena larga hidrófobos a polisacáridos tales como pululano, y mezclando los polisacáridos modificados con grupo hidrófobo resultantes con liposomas. En el procedimiento anterior, los grupos hidrófobos se unen espontáneamente a las membranas de los liposomas. Con la técnica anterior, se evita la fuga del contenido de los liposomas, de modo que los liposomas se estabilizan. Además, los recubrimientos permiten que los liposomas se estabilicen en sangre. Sin embargo, la técnica descrita en estos documentos no es aplicable al colágeno. Esto se debe a que, puesto que debe usarse una etapa de calentamiento para introducir grupos hidrófobos en las moléculas de colágeno, se destruye su estructura de triple hélice. Además, el método de recubrimiento y el objeto del recubrimiento son diferentes de los de la invención. Por tanto, estos documentos se consideran referencias a la técnica anterior en lo que respecta al recubrimiento de un liposoma con un material polimérico, pero obviamente son diferentes de la presente invención en sus objetos y técnicas de recubrimiento.

Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es mejorar de la afinidad del colágeno a la piel y su persistencia en la piel sin destruir la estructura de triple hélice inherente en el colágeno, para mejorar de ese modo su capacidad para retener la humedad de la piel y aumentar la cantidad de agua unida cuando tal colágeno se usa como producto cosmético para la piel. El colágeno puede ejercer de ese modo su efecto de retención de humedad más eficazmente.

Los presentes inventores han realizado estudios extensos y han encontrado que el objeto anterior puede lograrse usando un liposoma modificado con colágeno preparado adsorbiendo colágeno soluble en agua que conserva su estructura de triple hélice sobre la superficie de un liposoma, que tiene una estructura de bicapa similar a la estructura de los lípidos intercelulares del estrato córneo. Por tanto, se ha completado la invención.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a los siguientes aspectos:

(1) Una base cosmética que comprende una dispersión acuosa de un liposoma modificado con colágeno, en la que un colágeno soluble en agua que tiene una estructura de triple hélice, controlado para tener una carga positiva o negativa, se adsorbe sobre una superficie de liposoma con una carga de superficie controlada para tener una carga opuesta a la carga del colágeno soluble en agua.

(2) La base cosmética según (1), que comprende además ácido hialurónico y/o elastina hidrolizada.

(3) La base cosmética según (1) ó (2), en la que el colágeno soluble en agua que tiene la estructura de triple hélice es atelocolágeno.

(4) Uso cosmético de una base cosmética según (1) a (3) para promover la absorción de colágeno en el estrato córneo de la piel.

(5) Un método para producir una base cosmética, comprendiendo el método:

preparar una dispersión acuosa de un liposoma con una carga de superficie que tiene una carga positiva;

preparar un colágeno soluble en agua que tiene una estructura de triple hélice, en que el colágeno soluble en agua tiene una carga opuesta a la del liposoma; e introducir el colágeno soluble en agua en la dispersión acuosa de un liposoma para producir una dispersión acuosa de un liposoma modificado con colágeno.

En la presente invención, el liposoma modificado con colágeno no se somete a tratamiento químico u otro tratamiento para mejorar la solubilidad y la capacidad de dispersión en agua y se prepara adsorbiendo colágeno soluble en agua, que conserva su estructura de triple hélice original, sobre un liposoma. El uso del colágeno que tiene alta capacidad de retención de humedad puede proporcionar productos cosméticos que tienen alto efecto de retención de humedad sobre la piel.

Generalmente, cuando coexiste colágeno soluble en agua con ácido hialurónico, se forma un complejo debido a sus estados cargados. En ese caso, la disolución se vuelve no uniforme y no se ejercen completamente sus funciones de retención de agua originales. Sin embargo, según la presente invención, el colágeno soluble en agua se adsorbe sobre un liposoma que tiene una carga de superficie controlada, de modo que puede estabilizarse la estructura del colágeno soluble en agua. Por tanto, puede obtenerse una composición uniforme y estable sin la formación del complejo anterior incluso bajo la coexistencia con ácido hialurónico o elastina hidrolizada.

Para mantener la estructura de triple hélice del colágeno incluido en formulaciones que contienen agua libre, tales como disoluciones acuosas, geles y emulsiones, las formulaciones se fabrican y se almacenan a una temperatura igual o menor que la temperatura de desnaturalización del colágeno (de 20 a 30ºC para peces, de 36 a 38ºC para mamíferos) para mantener la estructura de triple hélice. Cuando tal formulación se liofiliza, la cantidad del agua libre puede reducirse hasta el 0%, y la estructura de triple hélice puede mantenerse así a una temperatura igual o mayor que la temperatura de desnaturalización. Antes de usar la composición liofilizada, se le añade una disolución acuosa para dispersar la composición liofilizada, y se aplica la dispersión a la piel. Entonces se almacena la dispersión y se mantiene a una temperatura igual o menor que la temperatura de desnaturalización. Incluso en la formulación de tal tipo de preparación antes del uso, puede estabilizarse la estructura de triple hélice del colágeno. Cuando está presente agua libre, se destruye la estructura de triple hélice del colágeno a la temperatura de desnaturalización o mayor y se forma gelatina. Sin embargo, incluso cuando está presente agua, no se destruye la estructura de triple hélice a la temperatura de desnaturalización o mayor siempre que el agua sea agua unida.

Descripción detallada de la realización preferida

Se prepara un liposoma modificado con colágeno usado en una base cosmética de la presente invención sometiendo un liposoma, que tiene una carga de superficie controlada, a tratamiento de superficie, más específicamente adsorbiendo colágeno soluble en agua sobre el liposoma.

Para proporcionar una carga de superficie positiva a un liposoma, se añade fosfatidiletanolamina cargada positivamente, una sal de amonio de dialquil éter cargada positivamente, o similar, a fosfatidilcolina (que tiene una carga de superficie neutra), que es el componente principal de la membrana del liposoma. De ese modo se obtiene un liposoma cargado positivamente.

Para proporcionar una carga de superficie negativa a un liposoma, se añade fosfato de dicetilo cargado negativamente, fosfatidilinositol cargado negativamente, fosfatidilglicerol cargado negativamente, ácido fosfatídico cargado negativamente, o similar, a fosfatidilcolina (que tiene una carga de superficie neutra), que es el componente principal de la membrana del liposoma. De ese modo se obtiene un liposoma cargado negativamente.

Para controlar la carga del colágeno soluble en agua que va a adsorberse sobre la superficie del liposoma, se usa tratamiento enzimático para proporcionar colágeno cargado positivamente y se usa tratamiento alcalino para proporcionar colágeno cargado negativamente.

El peso molecular promedio del liposoma puede seleccionarse adecuadamente de entre aproximadamente 10,000 y aproximadamente 3.000.000.

El colágeno soluble en agua puede adsorberse sobre la superficie del liposoma a una razón molar de liposoma:colágeno = de 1:0,01 a 1:100 y preferiblemente de 1:0,1 a 1:10.

El colágeno soluble en agua usado en la presente invención no se somete a tratamiento químico u otro tratamiento para mejorar la solubilidad y la capacidad de dispersión en agua y conserva la estructura de triple hélice. El peso molecular del colágeno soluble en agua es preferiblemente de aproximadamente 200 mil a aproximadamente 400 mil. Es más preferido el atelocolágeno obtenido retirando telopéptidos en ambos extremos de las moléculas de colágeno para eliminar una reacción alérgica inducida por telopéptidos, la cual, sin embargo, sólo se produce en raras ocasiones.

Generalmente, para evitar complicaciones de fabricación y almacenamiento y para mejorar la solubilidad en agua, en muchos casos se usa gelatina tratada con calor o colágeno de bajo peso molecular preparado cortando moléculas de colágeno sin tratar usando tratamiento químico o enzimático para reducir su peso molecular original. Sin embargo, el colágeno soluble en agua usado en la presente invención es colágeno sin tratar que conserva su estructura de triple hélice original y por tanto, tiene alta capacidad de retención de humedad.

El liposoma usado en la presente invención es una vesícula cerrada compuesta por una monocapa o múltiples capas de bicapa de fosfolípidos. Este liposoma se obtiene mezclando el fosfolípido con agua y tiene alta afinidad por las células. Los ejemplos del material de base para formar la membrana del liposoma incluyen: fosfolípidos naturales y sintéticos tales como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, lisofosfatidilcolina, esfingomielina, lecitina de yema de huevo, lecitina de soja y productos hidrogenados de los mismos; colesteroles, tales como colesterol y ésteres alquílicos de los mismos; fitoesteroles y ésteres alquílicos de los mismos; gliceroglicolípidos; acilglucósidos, tales como cetilgalactósido; fosfato de diacetilo; tensioactivos sintéticos de tipo dialquilo; N-acil-esfingosina y un sulfato de la misma; N-acil-glicoesfingolípido; N-acil superior-glutationes; y mezclas de dos o más de los mismos. Si es necesario, puede añadirse un polialcohol, un alcohol superior, un ácido graso superior o similar, para estabilizar el liposoma o para mejorar la temperatura de transición de fase del mismo.

El liposoma puede contener un componente medicinal hidrófilo y/o un componente medicinal lipófilo. Los ejemplos de componentes medicinales hidrófilos y lipófilos incluyen antioxidantes, agentes antibacterianos, agentes antiinflamatorios, activadores de la circulación sanguínea, agentes blanqueantes, acondicionadores de la piel, agentes antienvejecimiento, hidratantes, hormonas, vitaminas, agentes colorantes y proteínas.

Los ejemplos del método de fabricación del liposoma incluyen, un método por ultrasonidos, método de inyección de etanol, método de eliminación de ácido cólico, método de evaporación en fase inversa, método mediante extrusora y método mediante microfluidizador.

Cuando también está presente ácido hialurónico y/o elastina hidrolizada, que tienen un efecto de retención de humedad alto, puede producirse un producto cosmético hidratante de alta funcionalidad que tiene alta capacidad de retención de humedad, y esto permite el control de las arrugas producidas por la piel seca y la renovación de la piel.

La elastina, así como el colágeno, es una proteína importante encontrada en tejidos conectivos tales como ligamento nucal, vasos sanguíneos y piel, pero es casi insoluble en agua. En la presente invención, la elastina hidrolizada se obtiene sometiendo al ligamento nucal o similar, a tratamiento enzimático o a tratamiento con ácido oxálico para mejorar la solubilidad en agua.

En la presente invención, pueden usarse una base cosmética que contiene el liposoma modificado con colágeno descrito anteriormente o una mezcla del liposoma modificado con colágeno, ácido hialurónico y/o elastina hidrolizada para un producto cosmético para la piel.

No se impone ninguna limitación particular sobre el producto cosmético para la piel. Los ejemplos de producto cosmético para la piel incluyen: productos cosméticos para el cuidado facial tales como esencias, lociones lechosas, cremas, lociones para la piel, paquetes, limpiadores faciales, cremas de masaje; productos cosméticos de maquillaje que incluyen bases líquidas, bases emulsionadas y bases en polvo; y productos cosméticos para el cuerpo.

En el producto cosmético para la piel, la cantidad de referencia del liposoma modificado con colágeno en el producto cosmético para la piel es del 0,001 al 10% en peso y preferiblemente del 0,01 al 5% en peso.

En el producto cosmético para la piel, la razón de la cantidad del liposoma modificado con colágeno y la cantidad total de ácido hialurónico y/o elastina hidrolizada puede ajustarse libremente. Sin embargo, la razón de la cantidad total de ácido hialurónico y/o elastina hidrolizada con respecto a la cantidad del producto cosmético para la piel es preferiblemente del 0,001 al 10% en peso y más preferiblemente del 0,005 al 1% en peso. Cuando la cantidad total excede el intervalo anterior, se deteriora la capacidad de dispersión en agua. Esto puede afectar de manera adversa a la estabilidad (por ejemplo, separación, decoloración o cambio en olor) y a las propiedades sensoriales del producto cosmético para la piel.

Además de los componentes esenciales descritos anteriormente, puede seleccionarse y añadirse adecuadamente cualquiera de los componentes añadidos generalmente a productos cosméticos siempre que los efectos de la presente invención no se vean afectados. Los ejemplos de tales componentes incluyen grasas y aceites, hidrocarburos, ceras, ácidos grasos, ésteres sintéticos, alcoholes, polvos, tensioactivos, espesantes, compuestos poliméricos, agentes gelificantes, absorbentes de UV, agentes dispersantes de UV, antioxidantes, agentes colorantes, pigmentos, conservantes, perfumes, medicamentos y agua.

Los ejemplos de grasas y aceites incluyen aceite de jojoba, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de coco, aceite de palma, manteca de cacao, aceite de visón y aceite de tortuga.

Los ejemplos de hidrocarburos incluyen parafina líquida, vaselina, cera microcristalina y escualano.

Los ejemplos de ceras incluyen cera de abejas, lanolina, cera de carnauba y cera de candelilla.

Los ejemplos de ácidos grasos incluyen ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido isoesteárico y ácido láurico.

Los ejemplos de ésteres sintéticos incluyen miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, oleato de butilo, miristato de miristilo, miristato de octildodecilo, monoestearato de propilenglicol, lactato de miristilo y malato de isoestearilo.

La razón de la cantidad total de grasas y aceites, hidrocarburos, ceras, ácidos grasos y ésteres sintéticos con respecto a la cantidad del producto cosmético para la piel es generalmente del 0 al 30% p/p.

Los ejemplos de alcoholes incluyen etanol, 1,3-butilenglicol, propilenglicol, alcohol laurílico, cetanol, alcohol estearílico y alcohol oleílico. Los alcoholes se añaden al producto cosmético para la piel a una razón del 0 al 25% p/p.

Los ejemplos de tensioactivos incluyen ésteres de ácidos grasos de poliglicerina, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietilen-sorbitano, alquil éteres de polioxietileno, monoetanolamidas de ácido graso de aceite de coco , aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, laurilsulfato de sodio, piroglutamato-isoestearato de polioxietilenglicerilo, alquilbencensulfonatos de sodio, estearil éteres de polioxietileno, sulfosuccinatos de dialquilo, bromuro de cetilpiridinio, cloruro de n-octadeciltrimetilamonio, fosfatos de monoalquilo, N-acilsulfamato, N-acilglutamina, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, monoestearato de sorbitano de polioxietileno, lauril éter sulfato de sodio de polioxietileno, lanolina hidrogenada de polioxietileno y ésteres de azúcares. Generalmente, los tensioactivos se añaden al producto cosmético para la piel a una razón del 0 al 10% p/p.

Los ejemplos de espesantes incluyen polímeros de carboxivinilo, metilpolisiloxano, dextrano, carboximetilcelulosa, carragenano e hidroxipropilmetilcelulosa. Generalmente, los espesantes se añaden al producto cosmético para la piel a una razón del 0 al 5% p/p.

Los ejemplos de hidratantes incluyen glicerina, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, ácido piroglutámico, ácido acetilglutámico y procianidina. Generalmente, los hidratantes se añaden al producto cosmético para la piel a una razón del 0 al 25%.

Los ejemplos de conservantes incluyen: ácido benzoico, ácido salicílico, ácido dehidroxiacético y sales de los mismos; fenoles tales como éster del ácido p-oxibenzoico; triclosán; y halocarbono. Generalmente, los conservantes se añaden al producto cosmético para la piel a una razón del 0 al 0,3% p/p.

Pueden usarse cualquiera de los perfumes usados generalmente en productos cosméticos.

Los ejemplos de pigmentos incluyen óxido de hierro, dióxido de titanio, óxido de zinc, caolín y talco. Generalmente, los pigmentos se añaden al producto cosmético para la piel a una razón del 0 al 5% p/p.

Los ejemplos de medicamentos incluyen aceites de germen de trigo, vitamina A, vitamina B2, vitamina E, ácido ascórbico-2-fosfato de magnesio, ácido ascórbico-2-fosfato de sodio, alcohol D-pantotenílico, glicirricinato de dipotasio, glutatión, absorbentes de UV, agentes quelantes, extractos de plantas y extractos/metabolitos microbianos. Generalmente, los medicamentos se añaden al producto cosmético para la piel a una razón del 0 al 5% p/p.

Los ejemplos de agua incluyen agua corriente, agua mineral, agua salada, agua de mar, agua de mar profunda, agua ultrapura, agua de hielo polar, agua que contiene minerales y agua purificada. El agua se añade a cualquier razón.

En la presente invención, el agua de mar profunda es agua adecuada, limpia y a baja temperatura que contiene diversas sales nutritivas y se obtiene a partir de una capa de agua de mar de superficie sedimentada. El agua de mar profunda se toma de un área de mar de entre 1.000 y 4.000 m y preferiblemente de entre 2,000 y 3,000 m a una profundidad de 250 a 500 m y preferiblemente de 300 a 400 m.

Puesto que el agua de mar profunda contiene diversos minerales, su capacidad de retención de humedad y su permeabilidad son excelentes. Por tanto, el agua de mar profunda puede facilitar la penetración en la piel de los principios activos contenidos en el producto cosmético.

El producto cosmético para la piel de la presente invención puede adoptar cualquier forma tal como un sistema solubilizado, un sistema de emulsión o un sistema de dispersión.

En la presente invención, la base cosmética y el producto cosmético para la piel descritos anteriormente pueden liofilizarse para almacenarlos a una temperatura igual a o mayor que la temperatura de desnaturalización del colágeno. En el proceso de liofilización, el cambio de fase se produce sobre la línea de equilibrio sólido-líquido a una presión igual o menor que la presión en el punto triple, y la humedad se vaporiza directamente de su fase sólida (hielo) mediante sublimación, de modo que se elimina la humedad, es decir, se seca. El proceso de secado por deshidratación mediante sublimación se refiere a liofilización a vacío. Con este proceso, pueden estabilizarse los

principios activos que se desnaturalizan fácilmente por la temperatura en presencia de agua. En la presente invención, una disolución acuosa del liposoma modificado con colágeno se liofiliza para preparar una preparación sólida de la que se ha eliminado la humedad. Cuando se usa la preparación, se le añade una disolución acuosa y se agita para obtener una dispersión uniforme del liposoma modificado con colágeno. Tras aplicarse a una zona determinada de la cara, se almacena la dispersión a 20ºC o menos. De esta forma, el colágeno que tiene la estructura de triple hélice puede administrarse de manera estable y el colágeno puede absorberse en el estrato córneo de la piel a medida que el liposoma penetra en la piel.

A continuación se muestran ejemplos y ejemplos de prueba de la presente invención.

Sin embargo, la presente invención no se limita a los ejemplos.

Ejemplo 1

Disolución acuosa de liposoma modificado con colágeno soluble en agua

Se preparó una disolución acuosa de un liposoma que contenía lecitina de yema de huevo (0,9% en peso) mediante el método mediante extrusora (M. J. Hope, M. B. Bally, G. Webb, y P. R. Cullis, Biochim. Biophys. Acta, vol. 812, 55(1985)). La membrana del liposoma preparada incluía lecitina de yema de huevo : colesterol : fosfato de diacetilo = 4:4:2 (en razón molar), tenía un pH de 7,0 y estaba cargada negativamente. El peso molecular promedio del liposoma era de aproximadamente 500 mil a aproximadamente un millón. Se mezclaron la disolución acuosa preparada del liposoma y una disolución acuosa a pH neutro al 0,5% en peso de atelocolágeno cargado positivamente a 18ºC a una razón de 1:5. Más específicamente, se añadió la disolución acuosa de atelocolágeno que tenía un peso molecular de aproximadamente 300 mil gota a gota a la disolución acuosa del liposoma con agitación. Se agitó la mezcla durante una hora usando un aparato de dispersión para obtener una disolución acuosa del liposoma modificado con el colágeno soluble en agua. Se almacenó la disolución acuosa obtenida a 5ºC.

Ejemplo 2

Disolución acuosa de liposoma modificado con colágeno soluble en agua

Se preparó una disolución acuosa de un liposoma que contenía lecitina de yema de huevo (1,2% en peso) mediante el método mediante extrusora (M. J. Hope, M. B. Bally, G. Webb, y P. R. Cullis, Biochim. Biophys. Acta, vol. 812, 55(1985)). La membrana del liposoma preparada incluía lecitina de yema de huevo : colesterol: fosfatidiletanolamina = 4:4:2 (en razón molar), tenía un pH de 7,0 y estaba cargada positivamente. El peso molecular promedio del liposoma era de aproximadamente 500 mil a aproximadamente un millón. Se mezclaron la disolución acuosa preparada del liposoma y una disolución acuosa a pH neutro al 0,5% en peso de atelocolágeno cargado negativamente, que tenía un peso molecular de aproximadamente 300 mil, a 18ºC a una razón de 2:5. Más específicamente, se añadió la disolución acuosa de atelocolágeno gota a gota a la disolución acuosa del liposoma con agitación. Se agitó la mezcla durante una hora usando un aparato de dispersión para obtener una disolución acuosa del liposoma modificado con el colágeno soluble en agua. Se almacenó la disolución acuosa obtenida a 5ºC.

Ejemplo 3

Preparación liofilizada que comprende liposoma de superficie modificada con colágeno soluble en agua, ácido hialurónico y elastina hidrolizada

Se añadieron 10 partes en peso de una disolución acuosa al 0,5% en peso de hialuronato de sodio a 17ºC gota a gota a 40 partes en peso de la disolución acuosa del liposoma de superficie modificada con el colágeno soluble en agua obtenida en el ejemplo 1. Después, se añadieron 50 partes en peso de una disolución acuosa al 0,1% en peso de elastina hidrolizada gota a gota a la mezcla, y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura de 17ºC durante 30 minutos. Se disolvieron 10 partes en peso de manitol en 90 partes en peso de la disolución preparada con agitación. Se liofilizó la disolución resultante para dar una composición liofilizada. Se añadió agua a la composición para dar una disolución acuosa que comprendía el liposoma de superficie modificada con el colágeno soluble en agua, ácido hialurónico y elastina hidrolizada. No se encontró el precipitado de complejo de colágeno e hialuronato de sodio, que se observa generalmente.

Se observó la estabilidad de la estructura de triple hélice del colágeno soluble en agua en la composición liofilizada después del almacenamiento durante un mes a 45ºC. Se determinó la estabilidad de la estructura de triple hélice usando electroforesis en gel de poliacrilamida con SDS. Además de esto, también se determinó la estabilidad de la estructura de triple hélice comparando la viscosidad de una muestra preparada usando la composición liofilizada con la viscosidad de la misma muestra almacenada a una temperatura igual a o menor que la temperatura de desnaturalización (cuando se destruye la estructura de triple hélice, la viscosidad disminuye).

Tabla 1

	3 horas después	14 horas después	30 días después
Disolución acuosa del ejemplo 1	x	x	x
Composición liofilizada del ejemplo 3	○	○	○
Cruz: Estructura de triple hélice no observada / Círculo: Estructura de triple hélice observada			

Como puede observarse a partir de los resultados mostrados en la tabla 1, la estabilidad de la composición liofilizada obviamente fue mejor y satisfactoria como producto.

Ejemplo 4

Esencia que contiene liposoma de superficie modificada con colágeno soluble en agua

Se preparó una esencia de liposoma que comprendía lecitina de yema de huevo (1,5% en peso), colesterol (0,3% en peso), fosfato de diacetilo (0,2% en peso), ácido oleico (0,5% en peso), alcohol estearílico (0,3% en peso), estearato de glicerina (2,0% en peso), arginina (0,7% en peso), 1,3-butilenglicol (5% en peso), dipropilenglicol (2% en peso), glicerina (3% en peso), aceite de maíz (1,5% en peso), aceite de aguacate (1% en peso), oleato de poliglicerilo-5 (0,5% en peso) y agua purificada (suficiente para obtener el 100% en peso) usando un método de LLC (T. Kaneko y H. Sagitani, Colloids & Surfaces, vol. 69, 125 (1992)). Se añadieron 10 partes en peso de una disolución acuosa al 0,5% en peso de atelocolágeno cargado positivamente gota a gota a 80 partes en peso de la esencia a 15ºC, y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Entonces se añadieron 10 partes en peso de hialuronato de sodio al 0,5% gota a gota a la mezcla con agitación, y se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos para dar la esencia objetivo. La esencia se observó en un microscopio, y no se encontró el complejo de colágeno e hialuronato de sodio que se observa generalmente.

Ejemplo de prueba 1

Prueba de capacidad de absorción de colágeno en el estrato córneo

Se sometió a prueba la capacidad de absorción del colágeno en el estrato córneo de piel humana usando la disolución acuosa del liposoma de superficie modificada con el colágeno soluble en agua que se obtuvo en el ejemplo 1 y una disolución acuosa de colágeno que tenía la misma concentración que la de la disolución acuosa anterior (0,083% en peso). El número de sujetos n fue de 8. Se aplicó cada muestra a la parte interna del brazo tratada con una disolución de acetona-éter (1/1) y se cubrió la zona aplicada con un parche. Se recogieron muestras de mediciones 15 horas después de la aplicación.

Método de cuantificación de la cantidad de colágeno absorbida en el estrato córneo: 15 horas después de la aplicación, se limpió la muestra aplicada que permanecía sobre la piel usando agua purificada y etanol, y se recogió el estrato córneo usando un método de separación con cinta adhesiva (se recogieron capas de la segunda a la quinta, capas de la sexta a la décima y capas de la undécima a la decimoquinta y se usaron como muestras de mediciones). Se eliminó la primera de las cintas recogidas y se usaron las cintas segunda y posteriores como muestras de mediciones. Se extrajeron los componentes solubles en agua en las cintas recogidas y se midieron las cantidades de hidroxiprolina en los componentes solubles en agua. Se calcularon las cantidades de absorción en lo que se refiere al colágeno (se usó como blanco la cantidad de hidroxiprolina en una zona de control no aplicada).

Tabla 2

	Capas de la segunda a la quinta	Capas de la sexta a la décima	Capas de la undécima a la decimoquinta
Liposoma modificado con colágeno	0,0200%	0,0100%	0,0024%
Disolución acuosa de colágeno	0,0033%	0,0002%	No detectable

Como puede observarse a partir de los resultados mostrados en la tabla 2, casi no se absorbió colágeno en forma de disolución acuosa en el estrato córneo. Sin embargo, se facilitó la absorción en el estrato córneo adsorbiendo colágeno sobre el liposoma.

Ejemplo de prueba 2

Prueba de capacidad de retención de humedad de la disolución acuosa del ejemplo 2

Las condiciones experimentales son tal como sigue.

(Condiciones experimentales)

Se trató la parte interna del brazo con una disolución de SDS para formar piel seca, áspera. Dos días después del tratamiento, se inició la medición. Más específicamente, se aplicó la disolución acuosa del ejemplo 2 una vez por la mañana y una vez por la noche.

El número de sujetos fue de 6, y se dejó que los sujetos permanecieran en una habitación a una temperatura controlada de 20 ± 1ºC y una humedad controlada de 40 ± HR del 5% durante 30 minutos. Se midieron entonces las cantidades de agua en su estrato córneo. En la tabla 3 se muestran los resultados de la medición. Aparato de medición: higrómetro de superficie de la piel [SKICON-200] (se midió la cantidad de agua en el estrato córneo en unidades de μS).

Tabla 3

	Al inicio de la prueba	2 semanas después	4 semanas después
Control	11	12,7	14,9
Disolución acuosa del ejemplo 2	10,3	18,6	22,3
Áreas no cubiertas por medios de control			

Como puede observarse a partir de la tabla 3, el efecto de mejora de la piel seca de la disolución acuosa del ejemplo 2 fue mayor que el del control.

Ejemplo de prueba 3

Efecto de recuperación de resiliencia de la piel de la esencia del ejemplo 4

Las condiciones experimentales son tal como sigue.

(Condiciones experimentales)

Se trató la parte interna del brazo con acetona-éter (1/1) (se trató dos veces en un intervalo de 3 días) para formar piel seca, áspera. Al día siguiente, se inició la medición. Más específicamente, se aplicó la esencia del ejemplo 4 una vez por la mañana y una vez por la noche. El número de sujetos fue de 8, y se dejó que los sujetos permanecieran en una habitación a una temperatura controlada de 20 ± 1ºC y una humedad controlada de 40 ± HR del 5% durante 60 minutos o más. Se midieron entonces las viscosidades de su piel. En la tabla 4 se muestran los resultados. Aparato de medición: Torquímetro dérmico (producto de Dia-Stron). El valor de DTM más próximo (Ur/Ue) a 1, el mayor de la viscosidad de la piel y la mejor recuperación.

Tabla 4

	Al inicio de la prueba	3 semanas después	6 semanas después
Control	0,183	0,196	0,230
Esencia del ejemplo 4	0,179	0,233	0,268
Areas no cubiertas por medios de control			

Como puede observarse a partir de la tabla 4, la esencia del ejemplo 4 puede recuperar la resiliencia más rápido que el control con una diferencia significativa.

En la base cosmética de la presente invención, puede conservarse la estructura de colágeno soluble en agua. Incluso en presencia de ácido hialurónico y elastina hidrolizada, no se forma un complejo. Por tanto, puede proporcionarse un producto cosmético para la piel preferible.

REIVINDICACIONES

1. Base cosmética que comprende una dispersión acuosa de un liposoma modificado con colágeno, en la que un colágeno soluble en agua que tiene una estructura de triple hélice, controlado para tener una carga positiva o negativa se adsorbe sobre una superficie de liposoma con una carga de superficie controlada para tener una carga opuesta a la carga del colágeno soluble en agua.

2. Base cosmética según la reivindicación 1, que comprende además ácido hialurónico y/o una elastina hidrolizada.

3. Base cosmética según la reivindicación 1 ó 2, en la que el colágeno soluble en agua que tiene la estructura de triple hélice es atelocolágeno.

4. Uso cosmético de una base cosmética según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para promover la absorción de colágeno en el estrato córneo de la piel.

5. Método para producir una base cosmética, comprendiendo el método:

preparar una dispersión acuosa de un liposoma con una carga de superficie que tiene una carga positiva o negativa;

preparar un colágeno soluble en agua que tiene una estructura de triple hélice, en que el colágeno soluble en agua tiene una carga opuesta a la del liposoma; e

introducir el colágeno soluble en agua en la dispersión acuosa de un liposoma para producir una dispersión acuosa de un liposoma modificado con colágeno.