

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 387**

51 Int. Cl.:

A61K 8/14 (2006.01)

A61K 8/55 (2006.01)

A61K 8/37 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2006 PCT/EP2006/002957**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.10.2006 WO06103091**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2006 E 06723917 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 1863435**

54 Título: **Administración mejorada de agentes de beneficio de la piel**

30 Prioridad:

31.03.2005 IN MU03872005
19.07.2005 GB 0514714

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.05.2017

73 Titular/es:

UNILEVER N.V. (100.0%)
Weena 455
3013 AL Rotterdam, NL

72 Inventor/es:

BANDYOPADHYAY, PRASUN y
BANDYOPADHYAY, PUNAM

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 613 387 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

Administración mejorada de agentes de beneficio de la piel

5 Campo técnico

La invención se refiere a un sistema para la administración mejorada de agentes de beneficio de la piel, más particularmente, a una provesícula para la administración mejorada a la piel de agentes bloqueantes de UV o aclarantes de la piel. La invención también se refiere a una composición cosmética que comprende el sistema de administración de la invención.

Antecedentes y técnica anterior

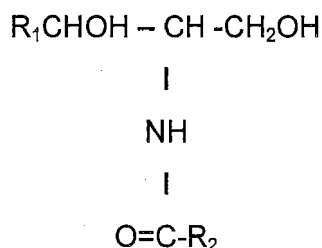
Los liposomas se conocen desde la década de 1960 y se notifica que se usan en diversas aplicaciones. Los liposomas son pequeños microencapsulados formados a partir de determinadas moléculas activas de superficie, lo más comúnmente fosfolípidos, que en medios acuosos se disponen por sí mismas en una membrana de dos capas que define una vesícula cerrada microscópica. Se sabe que los liposomas tienen una buena capacidad de penetración a través de la piel y por tanto se emplean para administrar agentes activos por vía transdérmica. Se han aprovechado en una gran magnitud en el campo de la administración transdérmica y dirigida de fármacos y agentes terapéuticos en el campo de la medicina. Los liposomas, en el pasado reciente, se han usado también en formulaciones cosméticas tales como cremas para la piel.

El documento WO 95/35095 (Yissum Research Development Company of the Hebrew University of Jerusalem) describe una composición médica o cosmética para aplicación tópica a la piel que comprende un fosfolípido, un alcohol alifático inferior de dos a cuatro átomos de carbono y opcionalmente un glicol y al menos el 20% de agua. Esta publicación enseña la administración de principios activos que pueden tener propiedades médicas o beneficios cosméticos como antienvjecimiento, bronceado, entre otros.

El documento US 2002/0012647 (Cannell *et al*) describe una composición que comprende al menos un fosfolípido orgánico que puede formar bicapas en disolución acuosa, al menos un tensioactivo anfótero presente en una cantidad mayor que el fosfolípido y al menos un tensioactivo no iónico presente en una cantidad mayor que el fosfolípido, en la que las cantidades combinadas de los componentes esenciales es tal que permiten que al menos un componente insoluble en agua seleccionado de ceras, polímeros insolubles en agua no neutralizados y parcialmente neutralizados, resinas y látex se incorpore en una disolución acuosa.

El documento US 6.497.888 (Morancais *et al*) describe un proceso, una composición y un kit para limitar la penetración en la piel y/u otras fibras queratinosas de al menos un agente cosmética y/o farmacéuticamente activo. La composición comprende junto con la composición de base una cantidad eficaz de una dispersión de vesículas en un medio, comprendiendo las vesículas al menos una ceramida de fórmula:

40



en la que R₁ se elige de grupos alquilo C₁ - C₃₂ saturados e insaturados, lineales y ramificados y R₂ se elige de grupos alquilo C₁ a C₅₀ saturados e insaturados, lineales y ramificados.

45

Aunque se han descrito muchos métodos y composiciones para la penetración de agentes activos de cuidado de la piel y beneficio de la piel a través de liposomas, existe la necesidad de desarrollar métodos y composiciones mejores y más eficaces para lograr estos fines. Por tanto un objeto de la invención es proporcionar una composición que proporciona una administración mejorada a la piel de agentes de beneficio de la piel. Otro objeto de la invención es proporcionar una composición que al tiempo que proporciona una administración mejorada a la piel de agentes de beneficio de la piel, es estable en virtud de estar encapsulada en el sistema de administración de la composición cosmética.

50

Sumario de la invención

55

Por tanto según un aspecto de la invención se proporciona una provesícula para la administración mejorada de agentes de beneficio de la piel a través de la formación de una fase vesicular en presencia de agua en productos cosméticos aplicados por vía tópica, según la reivindicación 1.

Según otro aspecto de la invención se proporciona una composición cosmética para la administración mejorada de agentes de beneficio de la piel que comprende la prove­sícula de la invención y agua de manera que la razón en peso de agua con respecto a prove­sícula es de al menos 1:1.

5 Según aún otro aspecto de la invención se proporciona un proceso para la preparación de la prove­sícula de la invención que comprende las etapas de:

10 (i) preparar una suspensión de dicho agente de beneficio, dicho fosfolípido, dicho mono-, di- o tri-éster de glicerol y dicho éster propílico o butílico de cadena lineal o ramificada de ácido graso C₁₄ a C₁₈ en un disolvente no acuoso;

(ii) mezclar dicha suspensión con la base cosméticamente aceptable para formar una mezcla; y

15 (iii) separar el disolvente no acuoso de dicha mezcla para formar una prove­sícula granular.

Descripción detallada de la invención

El primer aspecto de la invención proporciona una prove­sícula para la administración mejorada de agentes de beneficio de la piel a través de la formación de una fase vesicular en presencia de agua en productos cosméticos aplicados por vía tópica. Por "prove­sícula" quiere decirse un conjunto de lípidos en un sistema portador, que en presencia de agua proporciona espontáneamente una fase vesicular. La prove­sícula comprende el agente de beneficio que va a administrarse, un fosfolípido, un mono-, di- o tri-éster de glicerol y un éster propílico o butílico de cadena lineal o ramificada de ácido graso C₁₄ a C₁₈ y una base cosméticamente aceptable. El agente de beneficio que va a administrarse puede ser un agente de beneficio hidrófobo o hidrófilo, preferiblemente un agente aclarante de la piel, un filtro solar o un agente bloqueante de UV. Un ejemplo adecuado de un agente aclarante de la piel que se administra mediante la prove­sícula de la invención es niacinamida y un filtro solar o agente bloqueante de UV adecuado es p-metoxicinamato de 2-etilhexilo (Parsol™ MCX) o butilmetoxidibenzoilmetano (Parsol™ 1789). Estos agentes de beneficio de la piel están presentes en una cantidad en el intervalo del 0,1 al 40% en peso de la prove­sícula.

30 El fosfolípido

El fosfolípido de la invención se deriva de una lecitina, que podría ser de cualquier fuente, preferiblemente de lecitina de soja. Se prefiere que la lecitina comprenda al menos el 32% de fosfolípido. El fosfolípido está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo del 0,5 al 50% en peso de la prove­sícula.

Mono-, di- o tri-éster de glicerol

Otro componente esencial de la prove­sícula de la invención es un mono-, di- o tri-éster de glicerol, preferiblemente un monoéster de glicerol. El glicerol está preferiblemente esterificado con un ácido graso que tiene de 14 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 16 a 18 átomos de carbono que puede estar saturado o insaturado. Por tanto los ésteres de glicerol preferidos son monoestearato de glicerol, monooleato de glicerol o monopalmitato de glicerol de los cuales el monoestearato de glicerol es el más preferido. El mono-, di- o tri-éster de glicerol está presente en una cantidad en el intervalo del 2 al 25% en peso de la prove­sícula.

45 Éster propílico o butílico de ácido graso C₁₄ a C₁₈

La prove­sícula de la invención comprende un éster propílico o butílico de cadena lineal o ramificada de ácido graso C₁₄ a C₁₈, preferiblemente un éster isopropílico de ácido graso C₁₄ a C₁₈. Los compuestos que se prefieren más incluyen miristato de isopropilo, éster isopropílico de ácido 12-hidroxiesteárico hidrogenado o palmitato de isopropilo, de los cuales el éster isopropílico de ácido 12-hidroxiesteárico hidrogenado es el compuesto más altamente preferido. El éster propílico o butílico de ácido graso C₁₄ a C₁₈ está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo del 0,5 al 15% en peso de la prove­sícula.

55 Base cosméticamente aceptable

La prove­sícula de la invención comprende una base cosméticamente aceptable. Una base cosméticamente aceptable es un material sólido (a temperatura ambiental) sobre el que se depositan los otros componentes. Dicha base cosméticamente aceptable se elige de glucosa, sorbitol, talco o ácido esteárico. La base cosméticamente aceptable está presente en una cantidad en el intervalo del 30 al 96% en peso de la prove­sícula.

Esterol

65 La prove­sícula de la invención comprende opcionalmente un estero­l. Se ha observado que la inclusión del estero­l en la prove­sícula de la invención mejora la estabilidad de la prove­sícula. El estero­l puede ser un fitoestero­l o un colesterol, preferiblemente un colesterol. Cuando está presente, el estero­l está presente preferiblemente en una

cantidad en el intervalo del 0,1 al 8% en peso de la provesícula.

Proceso para la preparación de la provesícula

5 El proceso para la preparación de la provesícula de la invención comprende las etapas de:

(i) preparar una suspensión del agente de beneficio, el fosfolípido, el mono-, di- o tri-éster de glicerol y dicho éster propílico o butílico de cadena lineal o ramificada de ácido graso C₁₄ a C₁₈ en un disolvente no acuoso;

10 (ii) mezclar dicha suspensión con la base cosméticamente aceptable para formar una mezcla; y

(iii) separar el disolvente no acuoso de dicha mezcla para formar una provesícula granular.

15 La suspensión se prepara preferiblemente a una temperatura mayor de 40°C. El disolvente no acuoso es preferiblemente un alcohol de cadena lineal o ramificada con una longitud de cadena de carbono de 1 a 4, de los cuales el etanol es el disolvente más preferido. El disolvente no acuoso está presente preferiblemente en una cantidad en el intervalo del 5 al 40%, más preferiblemente del 10 al 30% en peso de la suspensión. El disolvente no acuoso se separa de la mezcla mediante secado preferiblemente a vacío.

20 Composición cosmética

25 Una composición cosmética según la invención comprende la provesícula de la invención y agua de manera que la razón en peso de agua con respecto a provesícula es de al menos 1:1, preferiblemente al menos 4:1. La composición cosmética puede comprender opcionalmente otros agentes de beneficio cosméticos por ejemplo uno o más de emolientes, humectantes o espesantes. La composición cosmética de la invención se prepara mezclando la provesícula de la invención con el agua y los otros componentes opcionales, si están presentes. La provesícula se añade preferiblemente a la composición al final del mezclado, preferiblemente a baja cizalladura. La temperatura a la que se lleva a cabo este proceso está preferiblemente en el intervalo de 50 a 70°C.

30 La composición cosmética también puede comprender otros componentes para actuar como diluyente, dispersante o portador para otros materiales presentes en la composición, para facilitar su distribución cuando se aplica la composición a la piel.

35 Estos materiales adicionales, distintos de agua, pueden incluir polvos, espesantes, humectantes, disolventes y emolientes líquidos o sólidos. Se proporcionan ejemplos de cada uno de estos tipos de materiales adicionales, que pueden usarse individualmente o como mezclas, a continuación en el presente documento.

40 Los emolientes se ilustran mediante pero no se limitan a alcohol estearílico, monorricinoleato de glicerilo, aceite de visón, alcohol cetílico, isoestearato de isopropilo, ácido esteárico, palmitato de isobutilo, estearato de isocetilo, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, octadecan-2-ol, alcohol isocetílico, alcohol eicosanílico, alcohol behenílico, palmitato de cetilo, aceites de silicona tales como dimetilpolisiloxano, sebacato de di-n-butilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, estearato de butilo, polietilenglicol, trietilenglicol, lanolina, manteca de cacao, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de palmiste, aceite de colza, aceite de cártamo, aceite de onagra, aceite de soja, aceite de semilla de girasol, aceite de aguacate, aceite de semilla de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de ricino, alcoholes de lanolina acetilados, vaselina de petróleo, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoesteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, oleato de decilo y miristato de miristilo.

50 Los propelentes se ilustran mediante pero no se limitan a propano, butano, isobutano, dimetil éter, dióxido de carbono y óxido nitroso.

Los disolventes se ilustran mediante pero no se limitan a alcohol etílico, isopropanol, acetona, monoetil éter de etilenglicol, monobutil éter de dietilenglicol y monoetil éter de dietilenglicol.

55 Los polvos se ilustran mediante pero no se limitan a creta, talco, tierra de Fuller, caolín, almidón, gomas, sílice coloidal, poliácido de sodio, esmectitas de tetraalquil y/o trialkilammonio, silicato de aluminio y magnesio modificado químicamente, arcilla montmorillonita modificada orgánicamente, silicato de aluminio hidratado, sílice pirogénica, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa de sodio y monoestearato de etilenglicol.

60 Estos materiales adicionales están presentes preferiblemente a desde el 10 hasta el 99,9%, preferiblemente desde el 50 hasta el 99% en peso de la composición cosmética y, en ausencia de otros adyuvantes cosméticos, pueden formar el resto de la composición.

Agentes de beneficio de la piel opcionales

65 Pueden incluirse ventajosamente agentes aclarantes de la piel en la composición para proporcionar efectos de

aclaramiento de la piel, distintos de los proporcionados a través de la provésicula de la invención. Estos pueden incluir vitamina B6, vitamina C, vitamina A o sus precursores y mezclas. Una vitamina adicional especialmente preferida es vitamina B6. Otros agentes activos aclarantes de la piel conocidos en la técnica también pueden emplearse en la invención. Los ejemplos no limitativos de agentes activos aclarantes de la piel útiles en el presente documento incluyen extracto de aloe, lactato de amonio, ácido azelaico, ácido kójico, ácido láctico, ácido linoleico, ascorbilfosfato de magnesio, ácido 5-octanoilsalicílico, derivados de 2,4-resorcinol, derivados de 3,5-resorcinol, ácido salicílico, derivados de 3,4,5-trihidroxibencilo y mezclas de los mismos. La composición comprende preferiblemente desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 10%, más preferiblemente desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 5% en peso, de un componente de aclaramiento de la piel.

La composición de la invención puede incluir una cantidad eficaz de un filtro solar o un agente bloqueante solar, distinto del proporcionado a través de la provésicula de la invención. Pueden emplearse adecuadamente en la composición bloqueantes solares/filtros solares orgánicos e inorgánicos. Los agentes de filtro solar orgánicos adecuados incluyen p-metoxicinamato de 2-etilhexilo, butilmetoxidibenzoilmetano, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, ácido octildimetil-p-aminobenzoico y mezclas de los mismos. Puede usarse una cantidad segura y eficaz de filtro solar en las composiciones útiles en la invención sujeto. La composición comprende preferiblemente desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 10%, más preferiblemente desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 5% en peso, de un agente de filtro solar.

También se usan preferiblemente bloqueantes solares inorgánicos en la presente invención. Estos incluyen, por ejemplo, óxido de zinc, óxido de hierro, sílice, tal como sílice pirogénica, y dióxido de titanio. Dióxido de titanio ultrafino en cualquiera de sus dos formas, concretamente dióxido de titanio dispersable en agua y dióxido de titanio dispersable en aceite es especialmente adecuado para la invención. El dióxido de titanio dispersable en agua es dióxido de titanio ultrafino, cuyas partículas no están recubiertas o las cuales están recubiertas con un material para conferir una propiedad de superficie hidrófila a las partículas. Los ejemplos de tales materiales incluyen óxido de aluminio y silicato de aluminio. El dióxido de titanio dispersable en aceite es dióxido de titanio ultrafino, cuyas partículas presentan una propiedad de superficie hidrófoba, y que, para este fin, pueden recubrirse con jabones de metal tales como estearato de aluminio, laurato de aluminio o estearato de zinc, o con compuestos de organosilicona.

Por "dióxido de titanio ultrafino" quiere decirse partículas de dióxido de titanio que tienen un tamaño de partícula promedio de menos de 100 nm, preferiblemente 70 nm o menos, más preferiblemente desde 10 hasta 40 nm y lo más preferiblemente desde 15 hasta 25 nm.

El dióxido de titanio ultrafino es el agente bloqueante solar inorgánico preferido. La cantidad total de bloqueante solar que se incorpora preferiblemente en la composición según la invención es de desde el 0,1 hasta el 5% en peso de la composición.

Componentes cosméticos opcionales

Las composiciones de la presente invención pueden comprender una amplia gama de otros componentes opcionales. El CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, segunda edición, 1992, que se incorpora como referencia en el presente documento en su totalidad, describe una amplia variedad de componentes cosméticos y farmacéuticos no limitativos comúnmente usados en la industria del cuidado de la piel, que son adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención. Los ejemplos incluyen: antioxidantes; aglutinantes; aditivos biológicos; agentes tamponantes; colorantes; espesantes; polímeros; astringentes; fragancia; humectantes; agentes opacificantes; acondicionadores; agentes exfoliantes; agentes de ajuste del pH; conservantes; extractos naturales; aceites esenciales; compuestos refrescantes de la piel; agentes calmantes de la piel y agentes cicatrizantes de la piel.

La invención se ilustrará ahora con los siguientes ejemplos no limitativos y figuras, en las que:

la figura 1 es una imagen de microscopía electrónica de transmisión a un aumento de 80 K de las provésiculas presentes en la crema preparada como ejemplo 17; y

la figura 2 es una imagen de microscopía electrónica de transmisión a un aumento de 80 K de la fase vesicular obtenida mediante la adición de las provésiculas de la invención a agua.

Ejemplos

Las vesículas enumeradas en la tabla 1 se prepararon según el procedimiento detallado a continuación. Los ejemplos comparativos 1-10 están fuera del alcance de la invención. Los ejemplos 11-15 son según la invención.

Los materiales (lecitina, el agente de beneficio niacinamida (1 gramo), los ésteres y el estero) enumerados en cada ejemplo se colocaron en un vaso de precipitados y se mezclaron con el etanol hasta obtener una mezcla homogénea. Entonces se pulverizó la mezcla sobre ácido esteárico tras lo cual se secó a vacío durante 5 horas para

preparar las provesículas. Se determinó la eficacia de encapsulación de la niacinamida tal como sigue.

Eficacia de encapsulación de niacinamida

- 5 Se dispersó cada muestra de provesícula en solución salina tamponada con fosfato (PBS de pH 7,4) agitando durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se midió el contenido en niacinamida total de la dispersión (A) mediante HPLC. Se centrifugó parte de la dispersión varias veces hasta que se separó todo el material sólido. Se inyectó el sobrenadante en una columna de HPLC para medir el contenido en niacinamida no encapsulado (B). Se determinó la eficacia de encapsulación (EE) mediante $EE\% = (A - B) / A * 100$

10

Tabla 1

Ejemplo n.º	Lecitina de soja (gramos)	Tipo de tensioactivo	Tensioactivo (gramos)	Thatmat (gramos)	Etanol (gramos)	Ácido esteárico (gramos)	Esterol (gramos)	EE%
1 (Comparativo)	5	-	-	-	3	10	0,5	8
2 (Comparativo)	10	-	-	-	5	15	1,0	15
3 (Comparativo)	5	Span-60	4	-	3	10	0,5	10
4 (Comparativo)	10	Span-60	6	-	5	15	1	17
5 (Comparativo)	5	BDHA	0,5	-	3	10	0,5	5
6 (Comparativo)	10	BDHA	2	-	5	15	1,0	12
7 (Comparativo)	5	DHP+ CTAB	0,5+ 0,2	-	3	10	0,5	10
8 (Comparativo)	10	DHP+ CTAB	2+ 1	-	5	15	1,0	20
9 (Comparativo)	5	GMS	2	-	3	10	0,5	18
10 (Comparativo)	5	-	-	2	3	10	0,5	15
11	5	GMS	2	2	3	10	-	40
12	5	GMS	2	1	3	10	0,5	55
13	10	GMS	8	3	5	15	1,0	60
14	5	GMO	2	1	3	10	0,5	45
15	10	GMO	8	3	5	15	1	50

Thatmat: Éster isopropílico de ácido 12-hidroxiesteárico

- 15 BDHA: Cloruro de bencildimetilhexadecilamonio

DHP: Fosfato de di-hexadecilo

GMS: Monoestearato de glicerol

20

GMO Monooleato de glicerol

Span-60: Monoestearato de sorbitano (de SD Fine chemicals)

- 25 CTAB: Bromuro de cetiltrimetilamonio

Los datos en la tabla 1 indican que los ejemplos fuera del alcance de la invención (ejemplos comparativos 1 a 10) tienen malas eficacias de encapsulación, en el intervalo del 5 al 20%. Sin embargo, una provesícula preparada según la invención (ejemplo 11) proporciona una eficacia de encapsulación muy alta del 40% que presenta comportamiento sinérgico en comparación con las eficacias de encapsulación obtenidas cuando se preparan provesículas con cada uno de los componentes tomados individualmente (ejemplos comparativos 9 y 10). La eficacia de encapsulación se mejora adicionalmente mediante la inclusión del componente opcional que es esterol (ejemplo 12). Los ejemplos 13 a 15 son otros ejemplos dentro del alcance de la invención que presentan eficacias de encapsulación muy altas.

35

Composiciones cosméticas

Se prepararon composiciones cosméticas sin (ejemplo comparativo 16) y con la provesícula (ejemplo 17) de la invención y las composiciones se resumen en la tabla 2. La composición de la provesícula tal como se usa en el ejemplo 17 se facilita en la tabla 3.

40

Tabla 2

Componentes	Ejemplo comparativo 16 (% en peso)	Ejemplo 17 (% en peso)
Ácido esteárico	10,0	2,0 y 8% restante a través de provesícula
Glicerina	1,0	1,0
Hidróxido de potasio	0,6	0,6
Conservantes, metil y propilparabeno	0,3	0,3
Otros componentes minoritarios	1,8	1,8
Niacinamida	1,0	A través de provesícula
Parsol™ MCX	0,75	A través de provesícula
Parsol™ 1789	0,4	A través de provesícula
Provesícula	No incluida	Incluida
Agua	Hasta 100	Hasta 100

Tabla 3

Componentes de la provesícula	% en peso de la composición cosmética
Lecitina	1,2
Thatmat	0,2
GMS	1,0
Colesterol	0,2
Ácido esteárico	8,0
Niacinamida	1,0
Parsol™ MCX	0,75
Parsol™ 1789	0,40
CTAB	0,2
Acetato de tocoferol	0,001
Total	12,951

- 5 Se realizó un experimento en célula de difusión de Franz usando un modelo de piel de lomo de cerdo para comparar la cantidad de niacinamida presente en la piel tras la aplicación de las composiciones cosméticas del ejemplo comparativo 16 y el ejemplo 17. El experimento en célula de difusión de Franz se describe a continuación.

Experimento en célula de difusión de Franz

- 10 Se usó piel de lomo de cerdo como piel modelo para los estudios. Se tomó piel de lomo de cerdo recién disponible y se separó la epidermis de la dermis al tiempo que se mantenía el estrato córneo intacto. Se lavó exhaustivamente la epidermis con solución salina tamponada con fosfato (PBS de pH 7,4). Se colocó entre un compartimento donador y uno receptor. Se llenó el compartimento receptor con PBS y se mantuvo la temperatura del receptor a
- 15 aproximadamente 32°C. Se aplicó el ejemplo (aproximadamente 200 mg) sobre el lado donador de la piel. Tras tres horas, se recogió la disolución del receptor (W). Se lavó el lado donador de la piel cinco veces con 5 ml de PBS (X). Se cortó la piel en pequeños trozos y se lavaron cuatro veces con 5 ml de PBS (Y) y se empaparon durante la noche en PBS y metanol (Z). Se analizaron las muestras W-Z para determinar el contenido en niacinamida mediante HPLC.

- 20 El análisis indicó que el contenido en niacinamida permeada para el ejemplo comparativo 16, es decir la suma del contenido en niacinamida de las muestras W y Z, expresado como un porcentaje de la cantidad total de niacinamida (W+X+Y+Z) era del 5% mientras que el del ejemplo 17 dio un contenido en niacinamida de aproximadamente el 20%. La invención proporciona por tanto una composición que proporciona la administración mejorada a la piel de
- 25 agentes de beneficio de la piel.

En la figura 1 se muestra una fotografía de microscopía electrónica de transmisión (TEM) a un aumento de 80 K de las provesículas presentes en el ejemplo 17, que indica claramente la fase vesicular con un diámetro promedio de

aproximadamente 300 nm. En la figura 2 se proporcionan evidencias de que esta fase vesicular puede prepararse también mediante la adición de las provesículas a agua (también TEM a un aumento de 80 K).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Provesícula para la administración mejorada de agentes de beneficio de la piel a través de la formación de una fase vesicular en presencia de agua en productos cosméticos aplicados por vía tópica, comprendiendo dicha provesícula:
- (i) el agente de beneficio que va a administrarse,
 - 10 (ii) un fosfolípido,
 - (iii) un mono-, di- o tri-éster de glicerol,
 - (iv) un éster propílico o butílico de cadena lineal o ramificada de ácido graso C₁₄ a C₁₈, y
 - 15 (v) una base cosméticamente aceptable;
- en la que dicha base cosméticamente aceptable se elige de glucosa, sorbitol, talco o ácido esteárico y en la que se depositan los componentes (i) a (iv), y
- 20 en la que una provesícula es un conjunto de lípidos en un sistema portador que en presencia de agua proporciona espontáneamente una fase vesicular, estando el sistema portador en forma de una base cosméticamente aceptable, en la que la base cosméticamente aceptable está presente en una cantidad en el intervalo del 30 al 96% en peso de la provesícula.
- 25 2. Provesícula según la reivindicación 1, en la que el fosfolípido se deriva de lecitina.
3. Provesícula según la reivindicación 2, en la que la lecitina es lecitina de soja.
4. Provesícula según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un éster de ácido graso C₁₆ a C₁₈ saturado o insaturado de glicerol.
- 30 5. Provesícula según la reivindicación 4, en la que el éster de ácido graso es monoestearato de glicerol.
6. Provesícula según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende miristato de isopropilo, éster isopropílico de ácido 12-hidroxiesteárico o palmitato de isopropilo.
- 35 7. Provesícula según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho agente de beneficio de la piel es un agente aclarante de la piel, un filtro solar o un agente bloqueante de UV.
- 40 8. Provesícula según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un esteroil.
9. Provesícula según la reivindicación 8, en la que dicho esteroil es colesterol.
10. Provesícula según la reivindicación 8 ó 9, en la que dicho esteroil está presente en una cantidad en el intervalo del 0,1 - 8% en peso de la provesícula.
- 45 11. Provesícula según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho fosfolípido está presente en una cantidad en el intervalo del 0,5 - 50% en peso de la provesícula.
- 50 12. Provesícula según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho mono-, di- o tri-éster de glicerol está presente en una cantidad en el intervalo del 2 - 25% en peso de la provesícula.
13. Provesícula según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho éster propílico o butílico de cadena lineal o ramificada de ácido graso C₁₄ a C₁₈ está presente en una cantidad en el intervalo del 0,5 - 15% en peso de la provesícula.
- 55 14. Proceso para la preparación de una provesícula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende las etapas de:
- 60 (i) preparar una suspensión de dicho agente de beneficio, dicho fosfolípido, dicho mono-, di o tri-éster de glicerol y dicho éster propílico o butílico de cadena lineal o ramificada de ácido graso C₁₄ a C₁₈ en un disolvente no acuoso;
 - (ii) mezclar dicha suspensión con la base cosméticamente aceptable para formar una mezcla; y
 - 65 (iii) separar el disolvente no acuoso de dicha mezcla para formar una provesícula granular.

15. Proceso según la reivindicación 14, en el que el disolvente no acuoso es etanol.

16. Proceso según la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en el que el disolvente no acuoso en dicha suspensión está presente en una cantidad en el intervalo del 10 - 30% en peso.

Fig.1.

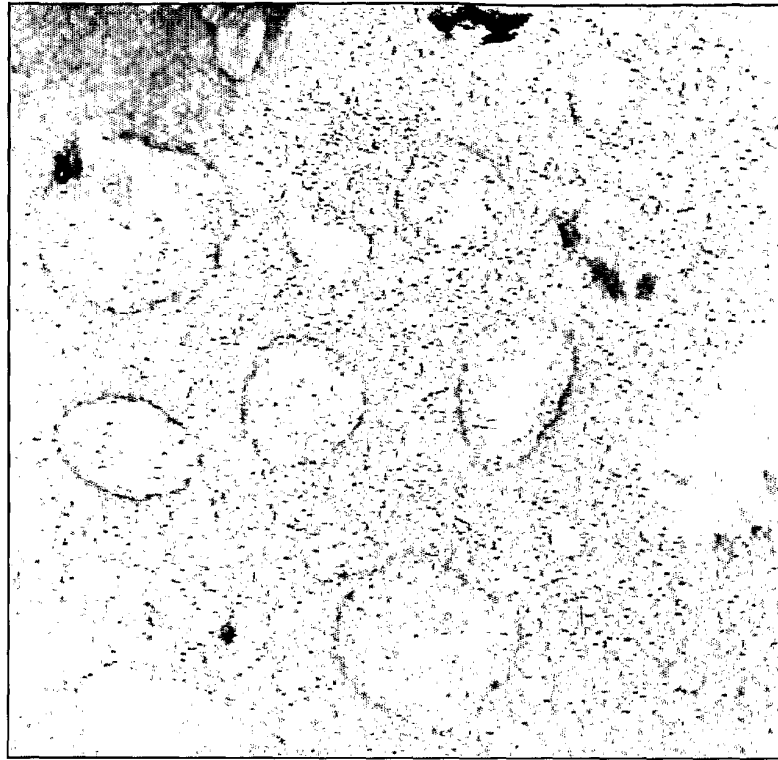


Fig.2.

