

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 561**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 33/06** (2006.01)

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2009 PCT/FR2009/000586**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2009 WO09150324**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2009 E 09761875 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 2288342**

54 Título: **Sistema a base de magnesio y su uso en cosmética**

30 Prioridad:

**20.05.2008 FR 0802702**

**30.07.2008 FR 0804349**

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

**10.11.2017**

73 Titular/es:

**Fabienne Joanny (100.0%)  
230 Rue du Faubourg Saint-Honoré  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**JOANNY, FABIENNE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 641 561 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

Sistema a base de magnesio y su uso en cosmética

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a un nuevo sistema a base de magnesio y a su uso en cosmética para el cuidado y la salud de la piel y de las faneras, especialmente frente al estrés de la piel, comprendiendo dicho sistema una preparación oral que contiene una fuente de magnesio, por una parte, y una preparación tópica que contiene igualmente una fuente de magnesio, por otra parte.

**Antecedentes**

10 De las solicitudes de patentes US 2005/220865, US 2006/217385, US 2005/266082 y US 2004/156896, se conocen composiciones farmacéuticas orales, en general comprimidos, que comprenden las siguientes sustancias: magnesio o derivado de magnesio, hidroxipropilcelulosa, lactosa, sílice coloidal y behenato de glicerilo seleccionadas de una lista de posibles agentes. Ninguno de estos documentos ha previsto sin embargo composiciones para administración oral que comprendan el conjunto de estos agentes en las cantidades especificadas según la invención y una combinación con una forma tópica.

15 En el organismo, el magnesio desempeña bajo la forma iónica  $Mg^{2+}$  un papel importante en numerosas reacciones bioquímicas. Actúa como un cofactor esencial en todas las reacciones del metabolismo energético que implican el trifosfato de adenosina (ATP). Además, es necesario en la interacción entre actina y miosina, en la base de la contracción muscular. Es igualmente necesario para la síntesis de las fibras musculares. En el hombre, el magnesio es, después del calcio y el fósforo, el mineral más abundante en el organismo. Menos del 1 % del magnesio total se encuentra en el suero, aproximadamente 60 % se encuentra en la trama mineral del hueso, el 30 % se encuentra intracelularmente en los músculos, el resto se encuentra intracelularmente en los otros tejidos blandos.

20 A nivel celular, el magnesio participa en los cambios iónicos transmembranales de los cationes. Se sabe en particular de los artículos de DENDA, M., Adv. Drug Deliv. Rev., 2002 Nov., 1; 54 Supl. 1: S123-130 y DENDA M. et al., J. Invest. Dermatol., 2002 Jan., 118(1): 65-72, que el magnesio actúa en estrecha asociación con el sodio, el potasio y el calcio, con los cuales debe permanecer en equilibrio en el organismo: en efecto, para estar sana, la célula debe poder ejercer fácilmente cambios de carga iónica; los cationes  $Ca^{2+}$  y  $Mg^{2+}$  despolarizan la célula entrando en ella; los cationes  $Na^+$  y  $K^+$  polarizan la célula saliendo de ella y restablecen así la vuelta de la célula a su estado inicial.

25 El magnesio es un cofactor indispensable para el funcionamiento de las diferentes bombas de membrana dependientes de ( $Ca^{2+}$  y  $Mg^{2+}$ ). Un déficit de magnesio intracelular puede contribuir al bloqueo de las diferentes bombas reticulares y por lo tanto inhibir la salida del calcio. Por lo tanto, al nivel de las fibras musculares, el aumento del calcio libre intramioplásmico es responsable de las contracturas espontáneas, el agotamiento de las reservas de ATP y al final de lesiones tisulares.

30 Se sabe en particular que el magnesio administrado por vía oral, con respecto a sus efectos polivalentes, especialmente sobre los síntomas asociados con síndromes de exceso de trabajo y de fatiga, es ampliamente utilizado, solo o en combinación, para responder a diversos estados de estrés:

- estrés ligado a la fatiga, al exceso de trabajo, al deporte intensivo,
- trastornos del sueño, insomnios, ansiedad, y
- dejar de fumar, abstinencia de alcohol.

35 Además, estudios clínicos han demostrado la eficacia de las sales de magnesio en el tratamiento o la prevención de diferentes situaciones patológicas:

- síntomas asociados con la menopausia o con el síndrome premenstrual (eficacia mejorada en combinación con la vitamina B6)
- prevención del infarto de miocardio, tratamiento complementario de las arritmias y de la hipertensión, y
- 45 • otros sectores (prevención de la diabetes y de la osteoporosis, apoyo del esfuerzo muscular, mejora del rendimiento físico).

Estas situaciones patológicas se producen muy a menudo en los casos de deficiencia de magnesio.

50 Además, se sabe, especialmente de los documentos de patente EP 0542979 B y WO 2004/105778 A, que el magnesio administrado por vía oral es útil en cosmética especialmente para luchar contra las manifestaciones del estrés de la piel y las de la fatiga de la piel.

En la publicación WO 2005/049053 A, se ha propuesto para luchar contra la disfunción sexual el uso de comprimidos, cápsulas, preparaciones inyectables o preparaciones tópicas que contienen magnesio. Este documento no describe ni sugiere la combinación de un comprimido con una preparación de uso tópico.

5 La patente concedida US 5898037 A propone para el tratamiento del acné, de la artritis, de la enfermedad periodontal, de enfermedades oftálmicas tales como la conjuntivitis, de las hemorroides, de las infecciones e inflamaciones vaginales, preparaciones a base de magnesio. Esta patente menciona (i) la administración de una preparación tópica que contiene Mg y (ii) para completar el efecto de ésta, la administración de una preparación oral que también contiene Mg (véase la columna 3, líneas 11-13 y 30-32, por una parte, y la columna 8 líneas 58-67, por otra parte). El inconveniente de la preparación oral complementaria reside en el hecho de que debe proporcionar 10 300 a 900 mg/día de magnesio, una cantidad enorme con respecto al artículo de ROTH P. et al., 'Intestinal Absorption of Magnesium in Man', International Journal of Applied Radiation and Isotopes, 1979: 30, 523-526, que señala que por la administración oral del isótopo  $^{26}\text{Mg}$  en el hombre, la biodisponibilidad, expresada en la forma de porcentaje de magnesio absorbido con respecto a la cantidad ponderal de magnesio administrada, disminuye cuando aumenta la dosis de magnesio. Además, dicha patente no describe ni sugiere la característica de la presente 15 invención, a saber, que la preparación oral es de liberación prolongada y continua.

Se sabe también que el magnesio, administrado por vía tópica, actúa igualmente sobre el estrés y la fatiga de la piel, por una parte, y la regeneración de la barrera cutánea, lo que mejora la hidratación de la piel, por otra parte.

Ahora bien, se acaba de constatar, por una parte, que la administración oral de magnesio no permite un aporte suficiente de iones  $\text{Mg}^{2+}$  a nivel de las capas más externas de la epidermis, tales como la capa córnea (estrato 20 córneo) y, por otra parte, que la administración de magnesio por vía tópica no permite un aporte suficiente de iones  $\text{Mg}^{2+}$  a nivel de las capas internas de la piel, especialmente la hipodermis y la parte interna de la dermis cuando el estrato córneo es deficiente en Mg. Se trata de un desequilibrio biológico al que la presente invención se propone poner remedio.

Fin de la invención

25 Según la invención se propone proporcionar una nueva solución técnica para resolver el problema que se plantea, de la irrigación de la piel con iones  $\text{Mg}^{2+}$  en todo su espesor, por una parte, y para favorecer la asimilación por el conjunto de la piel del magnesio de origen tópico, que en general está detenido por el estrato córneo (se quiere aquí, según expresión de los expertos en la técnica: "impulsar" al Mg tópico), por otra parte.

Objetivo de la invención

30 Este objetivo se ha logrado a través de la combinación, no sugerida ni descrita en la técnica anterior, de una administración de una preparación oral en forma de comprimido, que contiene una fuente de magnesio con una administración de una preparación tópica que contiene magnesio, con el fin de tener a nivel de la piel (i) la dualidad de los efectos 'interno/externo' (o 'dentro/fuera') de las preparaciones oral y tópica.

35 Según un primer aspecto de la invención, se propone un sistema a base de magnesio, que se puede utilizar para el cuidado de la piel, que se caracteriza porque comprende:

- (a) una primera fuente de magnesio en una preparación oral, bajo la forma de un comprimido de liberación progresiva, proporcionando dicha fuente iones  $\text{Mg}^{2+}$  al organismo, presentando la forma de comprimido *in vitro* después de 2 h en un medio de HCl 0,1 N, una tasa de disolución ( $\delta$ ) del magnesio que contiene, inferior o igual al 60 %, en peso con respecto al peso total de Mg suministrado por dicha fuente, y
- 40 (b) una segunda fuente de magnesio en una preparación tópica, proporcionando dicha fuente iones  $\text{Mg}^{2+}$  a nivel de la piel.

Según un segundo aspecto de la invención, se propone un estuche de cuidados, estando caracterizado dicho estuche en que contiene dicha preparación oral y dicha preparación tópica de dicho sistema.

45 Según un tercer aspecto de la invención, se propone un nuevo uso del sistema de la invención para el cuidado de la piel frente al estrés, la fatiga y las deficiencias de la barrera cutánea, especialmente en lo que concierne a la hidratación.

En resumen, el sistema según la invención actúa como cosmético. Está destinado más particularmente (a) para la hidratación de la piel, y (b) para tratar o prevenir el estrés de la piel.

### Descripción detallada de la invención

50 A. Las fuentes de magnesio

Las fuentes de magnesio útiles según la invención, que son idénticas o diferentes, son cada una un derivado fisiológicamente aceptable de magnesio. En lo que se refiere a la preparación tópica, dicho derivado de magnesio fisiológicamente aceptable se selecciona entre el conjunto constituido por

- (α) el óxido de magnesio, MgO,
- (β) las sales de Mg con ácidos inorgánicos,
- (γ) las sales de Mg con ácidos orgánicos,
- (δ) los hidratos de dichas sales inorgánicas y orgánicas, y

5 (ε) sus mezclas.

Entre los ácidos inorgánicos que se pueden utilizar para la obtención de las sales (β) se pueden citar HCl y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Entre los ácidos orgánicos que se pueden utilizar para la obtención de las sales (γ), se pueden señalar:

- los ácidos simples, tales como, especialmente el ácido acético, el ácido propiónico, y el ácido isobutírico (o ácido 2-metil-2-propiónico),

10 - los poliácidos tales como especialmente el ácido oxálico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido malónico, el ácido citracónico (o ácido 2-metil-2-butenodioico),

- los hidroxiaácidos, tales como, especialmente el ácido málico, el ácido cítrico, el ácido tartárico, el ácido láctico, el ácido salicílico, el ácido vanílico, el ácido glucónico, el ácido glucurónico, el ácido glicerofosfórico, el ácido mandélico y el ácido citramálico (o ácido 2-hidroxi-2-metilbutanodioico)

15 - los aminoácidos naturales o no naturales, tales como especialmente el ácido aspártico, el ácido glutámico, la asparagina, la lisina, el ácido pídólico (otras nomenclaturas: ácido piroglutámico o 5-oxo-L-prolina), el ácido piridin-2-carboxílico, el ácido piridin-3-carboxílico, el ácido piridin-4-carboxílico, el ácido aminobutanodioico y el ácido orótico.

Los hidratos (δ) comprenden especialmente los hidratos de MgCl<sub>2</sub> de la fórmula (I):



20 en la que n es un número entero o fraccionario que tiene un valor de 1 a 6 (preferiblemente de 1 a 9/2).

Entre las mezclas (ε) que son adecuadas, se puede mencionar el magnesio marino. Se trata de una mezcla de origen marino que contiene al menos 70 % en peso de sales inorgánicas de Mg. La principal producción de magnesio marino proviene de la explotación del Mar Muerto.

25 Para las formas tópicas, se recomienda ventajosamente recurrir a las fuentes (β)-(ε). De una manera general, para dichas formas tópicas, se recomienda más particularmente MgCl<sub>2</sub>, los hidratos MgCl<sub>2</sub>·n(H<sub>2</sub>O) donde n es un número entero o fraccionario que tiene un valor de 1 a 9/2, el magnesio marino, o una sal de Mg con ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, lisina, ácido pídólico o ácido orótico.

30 En lo que concierne a la preparación oral, dicho derivado fisiológicamente aceptable de magnesio se selecciona entre el conjunto constituido por MgO, MgCl<sub>2</sub>, y los hidratos de la fórmula MgCl<sub>2</sub>·n(H<sub>2</sub>O) donde n es un número entero o fraccionario superior a 0 e inferior o igual a 6. Las sales de Mg con los ácidos orgánicos generalmente no son adecuadas aquí (especialmente cuando se trata de sales de ácidos grasos). En efecto, (a) el porcentaje ponderal del magnesio en estas sales disminuye cuando aumenta la masa molecular, y (b) en consecuencia estas sales conducen a comprimidos de tamaño y de masa demasiado grandes que les hace difíciles de tragar. En efecto, cuando la masa molecular de la fuente de magnesio del comprimido aumenta, el contenido de Mg proporcionado por dicha fuente disminuye. Si el contenido de Mg en MgO es de 60 % en peso, es de 25,5 % en peso en el MgCl<sub>2</sub>, y de 13,7 % en peso en MgCl<sub>2</sub>·9/2(H<sub>2</sub>O). En consecuencia, cuando se utiliza un comprimido, es bastante interesante utilizar una fuente mineral de Mg tal como MgCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>·n(H<sub>2</sub>O) donde n tiene un valor de 1 a 9/2, o el magnesio marino, para limitar las dimensiones de dicho comprimido. La fuente preferida según la invención es un hidrato, a saber, MgCl<sub>2</sub>·9/2H<sub>2</sub>O.

40 B. Las preparaciones orales

Las preparaciones orales según la invención son, como se ha indicado anteriormente, comprimidos de liberación progresiva. Su fuente de Mg aporta una cantidad que representa aproximadamente 90 a 110 partes en peso de Mg.

45 Las preparaciones ventajosas según la invención son comprimidos que presentan *in vitro* después de 2 h en un medio de HCl 0,1 N, una tasa de disolución (δ) del magnesio disuelto comprendida entre 20 % y 60 % en peso con respecto al peso del magnesio aportado por la fuente de magnesio (es decir, 20 % ≤ δ ≤ 60 %) y preferiblemente una tasa de disolución comprendida entre 25 % y 58 % (es decir 25 % ≤ δ ≤ 58 %).

Estas preparaciones orales comprenden:

(I) los comprimidos de una capa (denominados `comprimidos monocapa)

que contienen la totalidad de la fuente de magnesio, y

(II) los comprimidos de dos capas (denominados 'comprimidos bicapa') que comprenden

- (a) una primera capa (o capa o núcleo 'interno') gastroresistente o alojada en una envoltura gastroresistente, conteniendo dicha primera capa 80 a 40 % del magnesio aportado por la fuente de magnesio, y
- (b) una segunda capa (o capa 'externa') que es hidrófila, que se disuelve a nivel del estómago y que contiene 20 a 60 % del magnesio aportado por la fuente de magnesio.

#### C. Preparación oral particularmente preferida

Según la invención, se recomienda muy particularmente una preparación oral del tipo monocapa, que es un comprimido de liberación progresiva, que comprende una matriz que contiene una fuente de magnesio, estando dicha matriz desprovista de un recubrimiento gastroresistente, pero provista de un recubrimiento de protección que ralentiza o frena la disolución del Mg a nivel gástrico. Tal preparación oral está descrita en la solicitud internacional principal presentada el mismo día que la presente solicitud y titulada: 'El uso de una matriz para administración oral de magnesio de liberación prolongada, y la composición que contiene esta matriz'.

En este caso particular, el sistema según la invención contiene como preparación oral, un comprimido, presentándose dicho comprimido bajo la forma de una matriz recubierta para la administración oral de magnesio con liberación progresiva, estando dicha matriz desprovista de un recubrimiento gastroresistente, pero provista de un recubrimiento de protección que ralentiza o frena la disolución del Mg a nivel gástrico, estando constituida dicha matriz de dicha fuente de magnesio (A), de un agente retardante hidrófilo (B1), de un agente retardante hidrófobo (B2), de una carga inerte (C1) que interviene como diluyente y de una carga inerte (C2) que interviene como medio lubricante, que comprende para administrar

- (A) 90 a 110 partes en peso de magnesio que proviene de una fuente seleccionada entre MgO, MgCl<sub>2</sub>, y los hidratos de la fórmula MgCl<sub>2</sub>.n(H<sub>2</sub>O) donde n es un número entero o fraccionario que tiene un valor de 1 a 9/2, y sus mezclas,

los siguientes ingredientes:

(B1) 180 a 190 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa

(B2) 19,8 a 22,2 partes en peso de behenato de glicerilo,

(C1) 10 a 12 partes en peso de lactosa, y

(C2) 10 a 12 partes en peso de sílice coloidal.

Ventajosamente, dicho recubrimiento comprende

- (D) 15 a 75 partes y preferiblemente 15 a 45 partes en peso de una sustancia seleccionada entre goma laca, éteres de celulosa (por ejemplo, HPMC y HPC) y sus mezclas.

Según la invención, la relación ponderal B1/B2 está comprendida entre  $180/22,2 = 8,1/1$  y  $190/19,8 = 9,6/1$ . Ventajosamente, se recomienda que dicha relación ponderal esté comprendida entre  $8,5/1$  y  $9,3/1$ . Preferiblemente, la relación ponderal B1/B2 estará entre  $8,7/1$  y  $9,2/1$ , por ejemplo:  $8,8/1$  o  $9/1$  o incluso  $9,15/1$ .

La lactosa, componente C1, es ventajosamente anhidra. Del mismo modo la sílice coloidal, componente C2, es ventajosamente anhidra. En la práctica, es bastante preferido que en la matriz de la invención la relación ponderal C1/C2 esté cerca de 1/1, y mejor que sea igual a 1/1.

El recubrimiento de la matriz no es gastroresistente. Se trata de un recubrimiento con película que interviene (i) para proteger los componentes de la matriz frente al exterior, especialmente frente a los choques, y sobre todo (ii) para ralentizar la disolución del Mg en la fase 'gástrica'. Este recubrimiento con película puede ser realizado en una sola capa, dos capas, o incluso tres capas. Para limitar los costes de fabricación, es posible que sea monocapa. Sin embargo, se recomienda ventajosamente un recubrimiento de dos capas para controlar mejor la disolución del Mg. El recubrimiento de la matriz representa en general 15 a 75 partes en peso (es decir, aproximadamente 1,3 a 7,5 % en peso con respecto al peso de la matriz), y preferiblemente 15 a 70 partes en peso y mejor 15 a 45 partes en peso, para 90 a 110 partes en peso de Mg.

Las sustancias recomendadas aquí para el recubrimiento son la goma laca, y los éteres de celulosa filmógenos tales como las alquilcelulosas, a saber, más particularmente las mezclas de HPMC y de hidroxipropilcelulosa (HPC) comercializadas especialmente bajo las nomenclaturas de NUTRATERIC® y OPADRY®. Se puede considerar igualmente un recubrimiento constituido por una primera capa de goma laca y una capa externa hecha de una mezcla de alquilcelulosas.

En la práctica, se propone un recubrimiento que es

- (a) un recubrimiento de película monocapa de goma laca (utilizada al 50 % en peso en etanol, siendo eliminado el disolvente durante el recubrimiento de película), o
- (b) un recubrimiento de película de dos capas, comprendiendo cada capa una sustancia seleccionada entre goma laca, éteres de celulosa (por ejemplo, HPMC y HPC) y sus mezclas.

5 Cuando se utiliza un recubrimiento de dos capas, la primera capa (o capa interna) representa en general 0,5 a 4 % en peso con respecto al peso de la matriz, y la segunda capa (o capa externa) representa en general 0,5 a 3,5 % en peso con respecto al peso de dicha matriz, representando el conjunto de dichas dos capas 1,3 a 7,5 % en peso con respecto al peso de dicha matriz.

10 La cinética de disolución de dicho comprimido, determinada por medio de un sistema de disolución que comprende primero el tratamiento del comprimido que constituye la preparación oral en un medio [en particular 900 ml, a 40 °C según el método propuesto en la Farmacopea de Estados Unidos] de HCl 0,1 N de T = 0 a T = 2 h, después el tratamiento en un tampón [en particular 900 ml, a 40 °C] a pH 6,8 de T = 2 h a T = 8 h, tiene una tasa de disolución ( $\bar{\delta}$ ) de Mg con respecto al Mg administrado, tal como

- a T = 2 h, se tiene:  $\bar{\delta} \leq 60 \%$ , más precisamente:  $20 \% \leq \bar{\delta} \leq 60 \%$ , y preferiblemente:  $25 \% \leq \bar{\delta} \leq 58 \%$ ;
- 15 • a T = 4 h, se tiene:  $\bar{\delta} \leq 85 \%$ , más precisamente:  $40 \% \leq \bar{\delta} \leq 85 \%$ , y preferiblemente:  $45 \% \leq \bar{\delta} \leq 82 \%$ ;
- a T = 6 h, se tiene:  $\bar{\delta} \leq 98 \%$ , más precisamente:  $60 \% \leq \bar{\delta} \leq 98 \%$ , y preferiblemente  $80 \% \leq \bar{\delta} \leq 95 \%$ ; y
- a T = 8 h, se tiene:  $\bar{\delta} \leq 100 \%$ , más precisamente:  $90 \% \leq \bar{\delta} \leq 100 \%$ , y preferiblemente  $95 \% \leq \bar{\delta} \leq 99,9 \%$ .

20 En esta técnica de evaluación de la cinética de disolución, los contenidos de Mg liberado se determinan por complexometría con EDTA. La cinética de disolución puede ser determinada a una temperatura de 15 a 40 °C, especialmente a temperatura ambiente (15-25 °C). Sin embargo, como los componentes de la preparación oral y los comprimidos que constituyen son productos que no se degradan en el almacenamiento durante varios meses a 40 °C, se ha mantenido dicha temperatura de 40 °C para apreciar dicha cinética con el fin de situarse en las condiciones de temperatura próximas a la del interior del cuerpo humano.

#### D. Las preparaciones tópicas

25 Las preparaciones tópicas que se pueden utilizar según la invención comprenden especialmente cremas, geles, pomadas, leches, soluciones acuosas, soluciones hidroalcohólicas y composiciones para nebulización. Por ejemplo, se puede utilizar una preparación tópica seleccionada especialmente entre:

- gel translúcido hidratante,
- fluido desmaquillante,
- 30 • gel de ducha relajante,
- champú de uso frecuente de pH neutro,
- leche calmante
- gel-crema calmante,
- espuma purificante
- 35 • crema regenerante, y
- leche anti-edad.

En la práctica, la fuente de magnesio de tal preparación tópica contiene ventajosamente un contenido de 0,5 a 4 % en peso de Mg, y preferiblemente 0,8 a 2 % en peso de Mg con respecto al peso total de dicha preparación tópica.

#### E. Ensayos

40 El sistema según la invención es particularmente útil como cosmético (i) para la hidratación de la piel, y/o (ii) tratar o prevenir el estrés de la piel. El interés cosmético del Mg aportado por este sistema a nivel de la piel puede ser apreciado por:

- la medida de la impedancia eléctrica de la piel (expresada en  $\Omega$ ) o su inversa, la conductancia (expresada en S), siendo la tasa de hidratación de la piel inversamente proporcional a la impedancia y proporcional a la conductancia,
- 45 véase a este efecto los métodos descritos por KALIA Y. et al., Biophys. J. 1996; 71(5): 2692-2700, KALIA Y. et al., J.

Pharm. Sci. 1998; 87 (12): 1508-1811, CURDY C. et al., AAPS Pharm. Sci. 2000; 2(3): E23, y CLAR E. J. et al., J. Cosm. Chem. 1975; 26: 337-357; y/o

- el análisis de explantes de piel humana mantenidos en supervivencia.

#### F. Pauta posológica

- 5 En lo que concierne a la pauta posológica, se recomienda para los comprimidos citados anteriormente la toma diaria de un comprimido que contiene 50 o 100 mg de magnesio (por la mañana), o mejor la toma diaria de dos comprimidos que contienen cada uno 50 mg de magnesio (uno por la mañana, el otro por la tarde).

10 Para las preparaciones tópicas, se recomienda (i) la aplicación por masaje de un gel, una o dos veces al día, a razón de 0,2 a 0,8 cm<sup>3</sup> de gel para una superficie de piel de 2 cm<sup>2</sup> por aplicación, o la aplicación de una pulverización que contiene 0,8 a 2 % en peso de Mg con respecto al peso total de dicha preparación tópica, dos veces al día.

#### G. Estuche de cuidados

Es ventajoso para satisfacer al usuario y asegurar la regularidad del tratamiento, presentar en un mismo acondicionamiento, un estuche, neceser, kit o caja de cuidados que contiene una preparación oral y una preparación tópica conformes al sistema según la invención.

#### 15 H. Conclusiones

El sistema según la invención actúa sobre la piel y las faneras, especialmente a nivel del cabello, según un aspecto dual. Más precisamente ejerce sobre la piel

20 (1°) una acción por vía externa (i) favorable sobre la miorelajación y el refuerzo de la barrera cutánea (este refuerzo se traduce en un aumento de la hidratación de la piel), y (ii) calmante sobre la piel; y (2°) una acción por vía interna favorable sobre la miorelajación, útil contra las manifestaciones del estrés, reparadora, anti-inflamatoria y antioxidante (especialmente frente a los radicales libres de origen exterior o generados por el organismo).

Además, el sistema según la invención tiene un efecto equilibrante (equilibrio iónico) en el espesor de la piel, por vía interna y externa.

25 Según la invención, la preparación oral, que está ventajosamente en la forma de comprimido de liberación progresiva, "refuerza" la preparación tópica.

#### I. Ejemplos

Otras ventajas y características de la invención se comprenderán mejor con la lectura de los siguientes ejemplos de realización. Bien entendido que el conjunto de estos ejemplos no es limitativo, sino que se da a modo de ilustración.

##### Ejemplo 1

30 (a) Comprimidos [corresponden al Ejemplo 5 de la solicitud principal]

Se han preparado comprimidos monocapa de liberación progresiva, dosificados a 100 mg de magnesio cada uno y teniendo la siguiente formulación (siendo la relación ponderal B1/B2 de 9,15/1), donde la abreviatura "Cantidad/comprimido" se refiere a la cantidad por comprimido.

Constituyentes	Cantidad/comprimido (mg)
Núcleo:	
MgCl <sub>2</sub> .9/2H <sub>2</sub> O	725,0
HPMC	183,0
Behenato de mono-di-glicérido	20,0
Lactosa anhidra	11,0
Sílice coloidal anhidra	11,0
Recubrimiento de película:	
Primera capa: goma laca	19,8
Segunda capa (externa): mezcla de HPMC/HPC 1/4 p/p	19,8
Total:	989,60

##### (b) Gel

35 Se prepara un gel a partir de una composición acuosa que contiene sílice coloidal hidrófila y 4 % en peso de pidolato de magnesio. Este gel tiene la ventaja de no contener sustancias que puedan interferir en el marco de los ensayos

comparativos (tales como polioles que intervienen como promotores de la permeación, vitamina E, protector solar, etc.).

(C) Acondicionamiento y pauta posológica

- 5 Se acondiciona la preparación oral (a) en forma de comprimido retardado y la preparación tópica (b) en un mismo estuche, siendo la pauta posológica de 1 comprimido al día (la toma se hace por la mañana) y dos aplicaciones del gel al día (una por la mañana y otra por la tarde).

Ejemplo 2

- 10 Se procede como se ha indicado en el ejemplo 1 anterior, con la diferencia de (1º) que se preparan en la etapa (a) comprimidos monocapa de liberación progresiva dosificados cada uno a 50 mg de magnesio, y (2º) que en la etapa (c) se administran dos de estos comprimidos dosificados a 50 mg al día (uno por la mañana, el otro por la tarde).

Ejemplos 3 y 4

(a) Comprimidos

- 15 Se procede como se ha indicado en el ejemplo 1 (a) para preparar comprimidos monocapa de liberación progresiva dosificados cada uno a 100 mg de magnesio y, respectivamente, en el ejemplo 2 (a) para preparar comprimidos de liberación progresiva dosificados cada uno a 50 mg de magnesio.

(b) Pulverización

Como preparación tópica, se recurre a una pulverización reafirmante que tiene la siguiente formulación:

Componente	% (p/p)
Propilenglicol	2,30
Edetato tetrasódico	0,20
Extracto de manzana	0,25
Extracto de azufaifa (fruta de azufaifa)	0,15
Extracto de azufaifa polietoxilado	0,20
Glicéridos de nuez de macadamia polietoxilados	0,08
Aceite de palma	0,03
Poliacrilato de sodio	0,02
Vitamina E y conservante	0,06
Fragancia	1,00
Orotato de magnesio	1,75
Agua desmineralizada	c.s.p. 100

(c) Acondicionamiento y pauta posológica

El acondicionamiento y la pauta posológica son los indicados en los ejemplos 1(c) y 2(c), respectivamente.

- 20 Ejemplos 5 y 6

Se procede como se ha indicado antes en los ejemplos 3 y 4, respectivamente, utilizando, como composición tópica, una crema fluida que tiene la siguiente formulación:

Componente	% (p/p)
Propilenglicol	2,00
Hialuronato de sodio	5,00
Ciclometicona	5,00
Mezcla de dimeticona/triloxano/ceteth-10/laureth-4	3,80
Mezcla de ciclometicona/dimeticonol	3,50
Aceite de argán	2,50
3-Hidroxi-L-prolina (al 20 % p/v en H <sub>2</sub> O)	2,00
Extracto de avena (oat kernel extract)	1,00
Hidrolizado de gluten de trigo	1,00
Polisorbato 20	1,00
Carbómero (CARBOPOL ULTREZ® 10)	0,75

## ES 2 641 561 T3

Componente	% (p/p)
Acetato de bencilo	0,60
Metoxicinamato de octilo	0,50
Pidolato de magnesio	1,50
Agua desmineralizada	c.s.p. 100

### Ejemplos 7 y 8

Se procede como se ha indicado antes en los ejemplos 3 y 4, utilizando, como composición tópica, una espuma purificante con ghasoul.

### Ejemplo 9

#### 5 (a) Comprimidos [que corresponden al Ejemplo 10 de la solicitud principal]

Se han preparado comprimidos monocapa, de liberación progresiva, dosificados a 50 mg de magnesio cada uno y que tienen la siguiente formulación (siendo la relación ponderal B1/B2 de 9,15/1).

Constituyentes	Cantidad/comprimido (mg)
<b>Núcleo:</b>	
MgCl <sub>2</sub> .9/2H <sub>2</sub> O	362,50
HPMC	91,50
Behenato de mono-di-glicérido	10,0
Lactosa anhidra	5,50
Sílice coloidal anhidra	5,50
<b>Recubrimiento de película 1:</b>	
Goma laca (OPAGLOS® NA715G, producto comercializado por la Compañía COLORCON)	1,3 a 2,2 % *
<b>Recubrimiento de película 2:</b>	
Mezcla de HPMC/HPC 1/3 p/p (OPADRY® VMS, producto comercializado por la Compañía COLORCON)	1,1 a 1,6 % *
Amarillo 20A38069	0,008

Nota (\*): porcentaje en peso con respecto al peso del comprimido desnudo.

#### (b) Gel

Se recurre al gel del ejemplo 1b.

#### 10 (c) Acondicionamiento y pauta posológica

Se acondicionan la preparación oral (a) bajo la forma de comprimido retardado y la preparación tópica (b) en un mismo estuche, siendo la pauta posológica diaria de 2 comprimidos que contienen cada uno 50 mg de Mg (una toma por la mañana y una toma por la tarde) y dos aplicaciones del gel al día (una por la mañana y otra por la tarde).

### Ejemplo 10

#### 15 (a) Comprimidos [que corresponden al Ejemplo 11 de la solicitud principal]

Se han preparado comprimidos monocapa (dosificados a 50 mg de magnesio), de liberación progresiva, y que tienen la siguiente formulación (siendo la relación ponderal B1/B2 de 9,15/1).

Constituyentes	Cantidad/comprimido (mg)
<b>Núcleo:</b>	
MgCl <sub>2</sub> .9/2H <sub>2</sub> O	362,50
HPMC	91,50
Behenato de mono-di-glicérido	10,00
Lactosa anhidra	5,50
Sílice coloidal anhidra	5,50
<b>Recubrimiento de película:</b>	
Goma laca (OPAGLOS® NA715G, producto comercializado por la Compañía COLORCON)	1,7 % *

## ES 2 641 561 T3

Constituyentes Cantidad/comprimido (mg)

Nota (\*): porcentaje en peso con respecto al peso del comprimido desnudo.

(b) Gel

Se recurre al gel del ejemplo 1b.

(c) Acondicionamiento y pauta posológica

- 5 Se acondiciona la preparación oral (a) en forma de comprimido retardado y la preparación tópica (b) en un mismo estuche, siendo la pauta posológica diaria de 2 comprimidos que contienen cada uno 50 mg de Mg (una toma por la mañana y una toma por la tarde) y dos aplicaciones del gel al día (una por la mañana y otra por la tarde).

Ejemplo 11

(a) Comprimidos [que corresponden al Ejemplo 12 de la solicitud principal]

Se han preparado comprimidos que tienen la siguiente formulación (siendo la relación ponderal B1/B2 de 9,15/1).

Constituyentes	Cantidad/comprimido (mg)
Núcleo:	
MgCl <sub>2</sub> .9/2H <sub>2</sub> O	362,50
HPMC	91,50
Behenato de mono-di-glicérido	10,00
Lactosa anhidra	5,50
Sílice coloidal anhidra	5,50
Recubrimiento de película 1:	
Goma laca (OPAGLOS® NA715G, producto comercializado por la Compañía COLORCON)	1,7 % *
Recubrimiento de película 2:	
Mezcla de HPMC/HPC 1/3 p/p (OPADRY® VMS, producto comercializado por la Compañía COLORCON)	0,5 % *

Nota (\*): porcentaje en peso con respecto al peso del comprimido desnudo.

10 (b) Gel

Se recurre al gel del ejemplo 1b.

(c) Acondicionamiento y pauta posológica

- 15 Se acondiciona la preparación oral (a) en la forma de comprimido de liberación progresiva y la preparación tópica (b) en un mismo estuche, siendo la pauta posológica diaria de 2 comprimidos que contienen cada uno 50 mg de Mg (una toma por la mañana y una toma por la tarde) y dos aplicaciones del gel al día (una por la mañana y otra por la tarde).

Ejemplo 12

(a) Comprimidos

- 20 Se prepararon comprimidos de dos capas, de liberación progresiva, dosificados a 100 mg de magnesio y que contienen en su capa interna (el núcleo) gastrorresistente 450 mg de MgCl<sub>2</sub>.9/2H<sub>2</sub>O (es decir aproximadamente 62 mg de Mg), y en su capa externa hidrófila de liberación a nivel gástrico 275 mg de MgCl<sub>2</sub>.9/2H<sub>2</sub>O (es decir aproximadamente 38 mg de Mg). Después de 2 h en HCl 0,1 N, se tiene una tasa de disolución δ del orden de 38 %.

(b) Gel

Se recurre al gel del ejemplo 1b.

25 (c) Acondicionamiento y pauta posológica

Se acondicionan la preparación oral (a) en la forma de comprimido de liberación progresiva y la preparación tópica (b) en un mismo estuche, siendo la pauta posológica diaria de 1 comprimido que contiene 100 mg de Mg (una toma por la mañana) y dos aplicaciones del gel al día (una por la mañana y otra por la tarde).

## REIVINDICACIONES

1. Sistema a base de magnesio, utilizable para el cuidado de la piel, caracterizado porque comprende:
- 5 (a) una primera fuente de magnesio en una preparación oral, bajo la forma de un comprimido de liberación prolongada y continua, proporcionando dicha fuente iones  $Mg^{2+}$  al organismo, presentando la forma de comprimido *in vitro* después de 2 h en un medio de HCl 0,1 N, una tasa de disolución ( $\delta$ ) del magnesio que contiene, (i) superior o igual al 20 % y (ii) inferior o igual al 60 %, en peso con respecto al peso total de Mg aportado por dicha fuente, y
- (b) una segunda fuente de magnesio en una preparación tópica, proporcionando dicha fuente iones  $Mg^{2+}$  a nivel de la piel.
- 10 2. El sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha preparación oral de liberación prolongada y continua es
- (I) un comprimido monocapa que contiene la totalidad de la fuente de magnesio, o
- (II) un comprimido bicapa que comprende
- 15 (a) una primera capa gastrorresistente, o alojada en una envoltura gastrorresistente, conteniendo dicha primera capa 80 a 40 % del magnesio aportado por la fuente de magnesio, y
- (b) una segunda capa que es hidrófila, que rodea a dicha primera capa, se disuelve a nivel del estómago y contiene 20 a 60 % del magnesio aportado por la fuente de magnesio.
- 20 3. El sistema según la reivindicación 2, caracterizado porque el comprimido monocapa de liberación prolongada y continua, comprende una matriz provista de un recubrimiento de protección no gastrorresistente que ralentiza o frena la disolución del Mg a nivel gástrico, estando constituida dicha matriz de dicha fuente magnesio (A), de un agente retardante hidrófilo (B1), de un agente retardante hidrófobo (B2), de una carga inerte (C1) que interviene como un diluyente y de una carga inerte (C2) que interviene como medio lubricante.
4. El sistema según la reivindicación 3, caracterizado porque dicho comprimido comprende, para la administración oral de magnesio, con liberación prolongada y continua,
- 25 • una matriz que forma un núcleo que comprende en mezcla:
- (A) 90 a 110 partes en peso de magnesio que proviene de una fuente seleccionada entre  $MgO$ ,  $MgCl_2$ , y los hidratos de la fórmula  $MgCl_2 \cdot n(H_2O)$ , donde n es un número entero o fraccionario que tiene un valor de 1 a 6 y preferiblemente 1 a 9/2, y sus mezclas,
- (B1) 180 a 190 partes en peso de hidroxipropilmetilcelulosa
- 30 (B2) 19,8 a 22,2 partes en peso de behenato de glicerilo,
- (C1) 10 a 12 partes en peso de lactosa, y
- (C2) 10 a 12 partes en peso de sílice coloidal, y
- un recubrimiento de protección que ralentiza la liberación del magnesio a nivel gástrico, que no es gastrorresistente.
- 35 5. El sistema según la reivindicación 4, caracterizado porque dicho recubrimiento comprende
- (D) 15 a 75 partes y preferiblemente 15 a 45 partes en peso de una sustancia seleccionada entre goma laca, éteres de celulosa (especialmente HPMC y HPC) y sus mezclas.
6. El sistema de la reivindicación 1, caracterizado porque la fuente de magnesio de la preparación tópica es un derivado fisiológicamente aceptable de magnesio seleccionado del grupo constituido por
- 40 (α) el óxido de magnesio,  $MgO$ ,
- (β) las sales de Mg con ácidos inorgánicos,
- (γ) las sales de Mg con ácidos orgánicos,
- (δ) los hidratos de dichas sales inorgánicas y orgánicas, y
- (ε) sus mezclas.

7. El sistema según la reivindicación 1, caracterizado porque la fuente de magnesio de la preparación oral se selecciona del grupo constituido por MgO, MgCl<sub>2</sub>, los hidratos MgCl<sub>2</sub>.n(H<sub>2</sub>O) donde n es un número entero o fraccionario que tiene un valor de 1 a 9/2, el magnesio marino, o una sal de Mg con ácido aspártico, ácido glutámico, asparagina, lisina, ácido pídólico o ácido orótico.
- 5 8. Un sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la preparación oral presenta una tasa de disolución ( $\delta$ ) del Mg administrado, determinada en primer lugar por el tratamiento en un medio de HCl 0,1 N (900 ml; 40 °C) de T = 0 a T = 2 h seguido por tratamiento en un tampón (900 ml, a 40 °C) a pH 6,8 de T = 2 h a T = 8 h, tal como
- a T = 2 h, se tiene:  $\delta \leq 60 \%$ , más precisamente:  $20 \% \leq \delta \leq 60 \%$ , y preferiblemente:  $25 \% \leq \delta \leq 58 \%$ ;
- 10
- a T = 4 h, se tiene:  $\delta \leq 85 \%$ , más precisamente:  $40 \% \leq \delta \leq 85 \%$ , y preferiblemente:  $45 \% \leq \delta \leq 82 \%$ ;
  - a T = 6 h, se tiene:  $\delta \leq 98 \%$ , más precisamente:  $60 \% \leq \delta \leq 98 \%$ , y preferiblemente  $80 \% \leq \delta \leq 95 \%$ ; y
  - a T = 8 h, se tiene:  $\delta \leq 100 \%$ , más precisamente:  $90 \% \leq \delta \leq 100 \%$ , y preferiblemente  $95 \% \leq \delta \leq 99,9 \%$ .
9. El uso del sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, como un medio cosmético
- (i) para la hidratación de la piel o
- 15
- (ii) para tratar o prevenir el estrés de la piel.
10. Un sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, como un medio cosmético frente al estrés, la fatiga y las deficiencias de la barrera cutánea, especialmente en lo que concierne a la hidratación del estrato córneo.
11. Estuche de cuidados, caracterizado porque contiene dicha preparación oral y dicha preparación tópica del sistema según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.