

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 650 724**

51 Int. Cl.:

A61K 8/34 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61K 8/60 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.10.2012 PCT/FR2012/052403**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.04.2013 WO13057455**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2012 E 12787787 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2768583**

54 Título: **Composición cosmética o dermatológica que comprende vesículas de polipentósido de alquilo, y su método de preparación**

30 Prioridad:

20.10.2011 FR 1159507

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

22.01.2018

73 Titular/es:

**LVMH RECHERCHE (100.0%)
185 avenue de Verdun
45800 St. Jean de Braye, FR**

72 Inventor/es:

**PICHOT, ANGÉLIQUE;
ALARD, VALÉRIE;
POUGET, THIERRY;
SCATTARELLI, DOMINIQUE;
ERNENWEIN, CÉDRIC y
ESTRINE, BORIS**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 650 724 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición cosmética o dermatológica que comprende vesículas de polipentósido de alquilo, y su método de preparación

5 La presente invención tiene como objeto una composición cosmética o dermatológica que comprende un alcohol, un agente tensioactivo y un polipentósido de alquilo. La invención también se refiere a un método de preparación de una composición de este tipo.

10 Los poliglicósidos de alquilo son moléculas anfifílicas formadas por una parte hidrófila constituida por una osa injertada a una parte lipófila constituida por un radical alquilo. Estos compuestos pueden formar, en fase acuosa y en ciertas condiciones, vesículas.

15 El documento DE 19634374-A1 describe dispersiones de vesículas formadas con poliglicósidos de alquilo (abreviado APG) de fórmula (1):



20 en la que R es un radical alifático lineal que tiene de 12 a 22 átomos de carbono, G representa una osa o un oligósido, y el grado de polimerización n del azúcar está comprendido entre 1 y 2. Estas vesículas se preparan a partir de la mezcla de la osa o del oligósido (producto A) con un alcohol graso lineal de 12 a 22 átomos de carbono (producto B) con una proporción de masa A/B que varía de 10/1 a 1/2. La osa es de preferencia glucosa.

25 La solicitud de patente francesa FR 10 01755 depositada el 23 de abril de 2010 y no publicada en ese momento, divulga los polipentósidos de alquilo de fórmula (2) :



30 en la que R es un radical alquilo alifático lineal o ramificado, con o sin insaturación, X es una xilosa y n está comprendido entre 1 y 1,5. De acuerdo con la enseñanza de este documento, estos poliglicósidos de alquilo presentan la ventaja de poder formar vesículas en composiciones cuya fase continua está constituida por agua, pero además en composiciones cuya fase continua es una fase oleosa.

35 Sin embargo la Solicitante ha podido observar que ciertos polipentósidos de alquilo presentan el inconveniente de cristalizar en el transcurso del tiempo cuando se dispersan en composiciones cosméticas o dermatológicas de fase continua acuosa.

40 La Solicitante también ha podido observar que la fórmula de las vesículas formadas a partir de ciertos polipentósidos de alquilo no es estable en el transcurso del tiempo durante su incorporación en una composición cosmética por formulación en una mezcla de aceite, agua y agente gelificante pero también por simple dilución en agua. Sin embargo el mantenimiento de la integridad de la estructura de las vesículas es indispensable a la vez para conservar la textura y las propiedades organolépticas de la composición, y para conservar los agentes activos opcionales que portan las vesículas.

45 La formulación de las composiciones de fase continua acuosa por lo tanto se debe optimizar para impedir la cristalización de los polipentósidos de alquilo y mantener la integridad de las vesículas, a la vez que se conservan las condiciones que permiten a los polipentósidos de alquilo formar vesículas en la fase acuosa.

50 Los inventores han puesto en evidencia que en medio acuoso, es indispensable seleccionar la naturaleza de los polipentósidos de alquilo aptos para formar vesículas e incorporarles compuestos con el fin de evitar cualquier inestabilidad en el transcurso del tiempo, traduciéndose por ejemplo por la cristalización de polipentósidos.

55 Este resultado se obtuvo con la ayuda de la composición de la invención que comprende, además de un polipentósido de alquilo en particular, al menos un tensioactivo en particular y al menos un disolvente en particular.

Se ha puesto en evidencia que para obtener una composición estable cuya fase continua sea acuosa y que comprenda vesículas a base de polipentósidos de alquilo, es necesario añadir a la fase continua acuosa al menos un tensioactivo de HLB inferior a 10, así como un alcohol que comprenda de 1 a 5 átomos de carbono.

60 Los inventores también han demostrado que las composiciones de la invención, una vez aplicadas en la piel, permiten mejorar de forma significativa la penetración cutánea de los agentes activos encapsulados en las vesículas.

65 Por lo tanto, la presente invención tiene como objeto una composición cosmética o dermatológica que comprende al menos un agente activo cosmético o dermatológico y al menos una fase acuosa continua en la que se dispersan vesículas,

- dichas vesículas comprenden al menos un polipentósido de alquilo obtenido por reacción de una pentosa y de al menos un primer y segundo alcoholes grasos que comprenden independientemente el uno del otro un número de átomos de carbono que varía de 8 a 12, pudiendo ser cada uno de estos alcoholes grasos saturado o insaturado, lineal o ramificado, teniendo dicho polipentósido un grado de polimerización medio inferior o igual a 2, y
- dicha composición que comprende además al menos un tensioactivo de HLB inferior a 10, y al menos un alcohol que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.

Las moléculas anfífilas - en particular los poliglicósidos de alquilo - que están formados por una cabeza hidrófila unida a un grupo lipófilo - se organizan en bicapa (o doble capa) en presencia de agua.

Por « vesículas » se hace referencia a agregados supra moleculares esencialmente esféricos, de tamaño micrométrico o sub-micrométrico (generalmente de 0,1 a 10 µm), constituidos por varias capas de moléculas anfífilas. En ocasiones también se hace referencia a « liposoma » por analogía de estructura, aunque las moléculas anfífilas que constituyen las vesículas de la invención no sean lípidos.

Las vesículas pueden ser multilaminares (MLV abreviado) cuando están constituidas por un apilamiento de varias dobles capas de moléculas anfífilas, o unilaminares (abreviado ULV) cuando están constituidas por una sola doble capa. Las vesículas multilaminares comprenden en el interior de su estructura varios compartimentos acuosos, localizados entre las bicapas y en el núcleo, mientras que las vesículas unilaminares contienen uno solo en su centro.

Las vesículas de la invención son de forma ventajosa multilaminares. Se pueden observar por microscopia electrónica después de criofractura.

Por vesícula "estable", se hace referencia a una vesícula cuyo tamaño medio en el transcurso de un almacenamiento a una temperatura comprendida entre 4 °C y 50 °C, durante un período de tiempo de al menos 30 días, de preferencia de al menos 90 días a 4 °C, es constante.

Por "diluable", se hace referencia a la posibilidad de diluir las vesículas en agua con un factor de dilución que varía de 1 a 30 veces, y que varía de preferencia de 2 a 100 veces sin modificar sustancialmente la forma y el tamaño de las vesículas.

La pentosa se puede elegir entre xilosa, arabinosa, ribosa o xilulosa, en su forma isomérica alfa o beta, de la serie L o D, y en su forma furanósica o piranósica.

De acuerdo con un modo de realización, la pentosa es xilosa, en forma isomérica alfa o beta, de la serie L o D. Es preferente de la D-xilosa.

El grado de polimerización medio de la pentosa es inferior o igual a 2, de preferencia está comprendido entre 1 y 1,8, de preferencia está incluso comprendido entre 1,3 y 1,6, y de forma más preferente varía de 1,4 a 1,6, y de forma ventajosa es aproximadamente igual a 1,5.

El polipentósido de alquilo se obtiene por reacción de una pentosa y de al menos un primero y un segundo alcohol graso que comprenden independientemente el uno del otro un número de átomos de carbono que varía de 8 a 12, de preferencia que varía de 8 a 10. Por « alcohol graso » se hace referencia a un alcohol que comprende de 8 a 12 átomos de carbono, siendo dicho alcohol alifático (es decir, no aromático que no comprende dobles enlaces carbono-carbono conjugados que proporcionan una aromaticidad) y que comprende un grupo funcional -OH.

El primer y el segundo alcohol graso son diferentes. De preferencia tienen un número de átomos de carbono diferente. Los dos alcoholes grasos son de preferencia lineales y saturados.

El primer alcohol graso es saturado o insaturado, lineal o ramificado, y comprende un número de átomos de carbono que varía de 10 a 12. El primer alcohol graso es de preferencia lineal saturado y comprende por ejemplo 10, 11 o 12 átomos de carbono, de preferencia 10 átomos de carbono. Es preferente el decanol-1.

El segundo o alcohol graso es de preferencia saturado o insaturado, lineal o ramificado, y comprende un número de átomos de carbono que varía de 8 a 9. De preferencia es lineal saturado y comprende 8 átomos de carbono. Es preferente el octanol-1.

De acuerdo con un modo de realización, el primer alcohol graso es lineal saturado y comprende de 10 a 12 átomos de carbono, y/o el segundo alcohol graso es lineal saturado y comprende 8 o 9 átomos de carbono. De preferencia, el primer alcohol graso es el decanol-1 y/o el segundo alcohol graso es el octanol-1.

La proporción de masa entre el primer y segundo alcohol graso está comprendida de forma ventajosa entre 80/20 y 99/1, de preferencia está comprendida entre 85/15 y 95/5, en particular es del orden de 90/10.

Un polipentósido de alquilo preferente se obtiene a partir de la D-xilosa, del decanol-1 y del octanol-1, y la proporción entre el decanol-1 y el octanol-1 está comprendida entre 80/20 y 99/1, de preferencia está comprendida entre 85/15 y 95/5, de manera incluso preferente es aproximadamente igual a 90/10.

5 La composición de la invención comprende de forma ventajosa de un 0,01 a un 20 % en peso total de polipentósido de alquilo, de preferencia de un 0,1 a un 10 % en peso de polipentósido de alquilo, y de manera incluso preferente de un 0,1 a un 5 % en peso de polipentósido de alquilo.

10 El alcohol comprende de forma ventajosa de 1 a 5 átomos de carbono; de preferencia es alifático (es decir, cíclico o acíclico, saturado o insaturado, y no aromático), y se elige entre mono-alcoholes y dioles.

De preferencia el mono-alcohol se elige entre etanol, butanol-1 y pentanol-1. El diol puede ser 2,3-butilenglicol o propano-1,2-diol (también denominado propilenglicol).

15 La composición comprender de forma ventajosa de un 0,01 a un 5 % en peso, y de preferencia de un 0,1 a un 1 % en peso de alcohol.

Una proporción de masa [polipentósido de alquilo/alcohol] comprendida entre 1 y 9 es preferente, de preferencia comprendida entre 6 y 8.

20 El tensioactivo tiene un valor de HLB comprendido de forma ventajosa entre al menos 5 y 10. El valor del Equilibrio-Hidrófilo-Lipófilo (HLB) de un tensioactivo no iónico se puede obtener mediante cálculo de acuerdo con el método de Griffin (Griffin WC: "Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants", Journal of the Society of Cosmetic Chemists 5 (1954): 259).

25 De forma ventajosa el tensioactivo es un tensioactivo no iónico.

30 Como tensioactivo de HLB inferior o igual a 10 son preferentes los ésteres de sorbitán y de un ácido graso alifático no hidroxilado tal como monolaurato de sorbitán, mono-oleato de sorbitán, mono-estearato de sorbitán, tri-oleato de sorbitán, tri-estearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, y los ésteres de sorbitán poco etoxilados tales como POE(2) estearato de sorbitán.

35 Por ácido graso alifático se hace referencia a un ácido carboxílico, de preferencia monocarboxílico, de preferencia alifático (no aromático), cíclico o acíclico, saturado o insaturados, lineal o ramificado. Es preferente un ácido monocarboxílico lineal y saturado.

De acuerdo con un modo de realización preferente, se utiliza monolaurato de sorbitán.

40 La composición comprende de forma ventajosa de un 0,01 a un 6 % en peso, y de preferencia de un 0,1 a un 2 % en peso de dicho tensioactivo.

Por lo tanto es preferente una proporción de masa [polipentósido de alquilo/tensioactivo] comprendida entre 1 Y 5, de preferencia comprendida entre 2 y 4.

45 De acuerdo con una realización particularmente preferente de la invención, la composición comprende monolaurato de sorbitán, etanol y un polipentósido de alquilo obtenido por reacción de D-xilosa, 1-decanol y 1-octanol, teniendo dicho polipentósido un grado de polimerización medio comprendido entre 1,4 y 1,6.

50 De acuerdo con una realización preferente, la proporción de masa [polipentósido de alquilo/etanol] está comprendida entre 6 y 8.

De acuerdo con otra realización preferente, la proporción de masa [polipentósido de alquilo/monolaurato de sorbitán] está comprendida entre 2 y 4.

55 Los inventores desvelaron que una composición de acuerdo con la invención permite mejorar de forma significativa la penetración cutánea de agentes activos encapsulados en las vesículas dispersas en la composición, una vez que ésta se ha aplicado sobre la piel del cuerpo o de la cara.

60 Por lo tanto la invención es particularmente útil en el campo de la cosmética y de la dermatología con el fin de capsular agentes activos.

Por lo tanto el agente activo cosmético o dermatológico está al menos parcialmente encapsulado en las vesículas dispersas en fase acuosa de la composición de la invención.

65 Estas vesículas pueden contener en las dobles capas, entre las dobles capas y/o en sus núcleos una fase acuosa o no acuosa que puede contener uno o varios agentes activos solubilizados o dispersos.

La composición de la invención comprende al menos un agente activo cosmético o dermatológico, que puede estar en forma de moléculas purificadas y/o extractos, en particular extractos vegetales, que presentan efectos cosméticos o dermatológicos.

5 El agente cosmético o dermatológico se puede elegir de forma ventajosa entre los compuestos que tienen una actividad anti-envejecimiento, para prevenir o retrasar la aparición de signos del envejecimiento cutáneo o para
 10 que tienen una actividad hidratante; los que tienen una actividad calmante, tranquilizante, relajante o anti-inflamatoria; los que tienen una actividad estimulante de la microcirculación cutánea para mejorar la luminosidad de la tez, en particular de la cara; los que tienen una actividad reguladora del sebo para el cuidado de las pieles grasas; los destinados a limpiar o purificar la piel; los que tienen una actividad anti-radicalaria, y una cualquiera de sus mezclas. Los agentes activos se pueden elegir por ejemplo entre:

- 15 - vitaminas, tales como la vitamina A, E o C,
 - anti-inflamatorios tales como extractos de plantas, alfa-bisabolol, pantenol, alfa-tocoferol,
 - agentes anti-edad tales como retinol, adenosina,
 - agentes autobronceadores tales como dihidroxiacetona (DHA), eritrolosa,
 20 - agentes despigmentantes tales como ácido kójico, ácido cumárico o arbutina,
 - agentes activos adelgazantes tales como cafeína,
 - filtros UV tales como derivados de benzofenona, ésteres de ácidos cinámicos, ésteres de ácido salicílico, 3-benciliden alcanfor, derivados de triazina,
 - antioxidantes tales como ácido ascórbico y sus derivados, ácido cítrico y sus derivados, ácido glutámico, les glutamatos y sus derivados, ácido láctico y sus derivados, ácido tártrico y sus derivados, bioflavonoides,
 25 - agentes hidratantes tales como glicerol, sorbitol, colágeno, pro-colágeno, gelatina, áloe vera, ácido hialurónico, urea, propanodiol, butilenglicol, diglicerina.

30 La composición de fase acuosa continua de la invención puede estar en forma de una solución acuosa o hidro-alcohólica, una dispersión, un gel acuoso o hidro-alcohólico, o incluso una emulsión de aceite en agua (H/E), para su aplicación sobre la piel del cuerpo o de la cara.

35 Se puede presentar en forma de cremas, leches, pomadas, ungüentos, geles o lociones, o incluso productos de maquillaje.

La composición puede contener además un agente gelificante de la fase acuosa. Por agente gelificante de la fase acuosa se hace referencia a un compuesto que aumenta la viscosidad.

40 Los agentes gelificantes incluyen, pero no se limitan a, polímeros de origen natural tales como goma de algarroba, alginato de sodio, agar, goma de xantano (Rhodicare XC), almidones, derivados de celulosa (por ejemplo hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa), polímeros carboxivinílicos, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico polímeros acrílicos, polímeros de ácido metacrílico, polímeros de ácido de acetato de polivinilo, polímeros de cloruro de vinilo, viniliden polímeros del cloruro y análogos. Opcionalmente, también se conciben mezclas de los compuestos mencionados anteriormente.

45 También son útiles agentes gelificantes tales como i) polímeros de ácido acrílico reticulados, en particular los copolímeros del ácido acrílico y del acrilato de alquilo reticulados con un éter de alilo de pentaetitol o de sacarosa (Crosopolímero de acrilato/acrilato de alquilo C10-C30), tales como los comercializados con la marca Pemulene (TR1 o TR2), y ii) polímeros carboxivinílicos tales como los comercializados con la marca Carbopol.

50 El agente gelificante está opcionalmente presente en la composición en una cantidad de aproximadamente un 0,1 % a un 5,0 % en peso del peso de la composición. En una forma de realización, el agente gelificante representa aproximadamente un 1 % en peso de la composición cosmética.

55 De forma ventajosa, la composición de la invención comprende además al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista cosmético o dermatológico que se puede elegir entre pigmentos, colorantes, polímeros, agentes tensioactivos, agentes de reología, perfumes, electrolitos, ajustadores del pH, agentes antioxidantes, conservantes, y una cualquiera de sus mezclas.

60 Otro objeto de la invención se refiere a un método de preparación de la composición de la invención que comprende las siguientes etapas:

- la preparación de una fase acuosa que comprende de forma ventajosa el agente activo cosmético o dermatológico que se desea encapsular al menos parcialmente en las vesículas, seguido de,
 65 - la dispersión del polipentósido de alquilo en dicha fase acuosa, aportando energía en particular en forma de un cizallamiento que permite la formación de vesículas a temperatura ambiente o a una temperatura superior pero

de preferencia inferior a 100 °C, de preferencia inferior a 80 °C,

estando dicho método caracterizado por que cada uno del alcohol y el agente tensioactivo de HLB inferior a 10 tal como se ha descrito anteriormente se añaden parcial o totalmente, indistintamente ya sea en la fase acuosa, ya sea en mezcla con el polipentósido de alquilo para su dispersión en dicha fase acuosa.

De preferencia se eligen mezcladoras de bajo cizallamiento tales como agitadores pendulares provistos de una o varias hélices o de un ancla, agitadores de doble rotación provistos de una agitación central con una o varias hélices y una agitación periférica provistos de una o varias palas raspadoras que se ajustan a la forma del reactor o incluso además artesas mecánicas y mezcladoras. La velocidad de rotación de estas mezcladoras es de preferencia superior o igual a 500 vueltas/minuto.

Otro objeto de la presente invención se refiere a un método de cuidado cosmético que comprende la aplicación sobre la piel de al menos una parte del cuerpo o de la cara, de una composición tal como se ha descrito anteriormente en particular para mejorar la penetración cutánea de al menos un agente activo cosmético o dermatológico al menos parcialmente encapsulado en vesículas dispersas en la fase continua acuosa de dicha composición.

La invención también se refiere a la composición descrita anteriormente para su utilización en el tratamiento dermatológico de enfermedades de la piel.

Incluso de acuerdo con otro objeto, la invención se refiere a la utilización de la combinación i) de vesículas que comprenden al menos un polipentósido de alquilo obtenido por reacción de una pentosa y de al menos un primer y segundo alcoholes grasos que comprenden independientemente el uno del otro un número de átomos de carbono que varía de 8 a 12, pudiendo ser cada uno de estos alcoholes grasos saturado o insaturado, lineal o ramificado, teniendo dicho polipentósido un grado de polimerización medio inferior o igual a 2, e ii) de al menos un tensioactivo de HLB inferior a 10, e iii) de al menos un alcohol que tenga de 1 a 5 átomos de carbono, para mejorar la penetración cutánea de al menos un agente activo cosmético o dermatológico.

La invención tiene incluso como objeto la utilización de la asociación de un alcohol que tenga de 1 a 5 átomos de carbono y de un agente tensioactivo de HLB inferior a 10 para estabilizar las vesículas formadas a partir de polipentósidos que comprenden al menos un polipentósido de alquilo obtenido por reacción de una pentosa y de al menos un primer y segundo alcoholes grasos que comprenden independientemente el uno del otro un número de átomos de carbono que varía de 8 a 12, teniendo dicho polipentósido un grado de polimerización medio inferior o igual a 2, en la fase acuosa de una composición.

La asociación de alcohol y del tensioactivo permite de forma ventajosa estabilizar las vesículas para evitar cualquier cristalización de los polipentósidos, y para que el tamaño y la forma de las vesículas permanezca constante en el transcurso del tiempo en la composición cosmética o dermatológica.

El alcohol y el agente tensioactivo son tal como se ha descrito anteriormente. El alcohol es de preferencia un monoalcohol o un diol, de forma ventajosa etanol.

El agente tensioactivo es de preferencia un éster de sorbitán y un ácido graso alifático no hidroxilado, de forma ventajosa monolaurato de sorbitán.

De acuerdo con una realización particularmente preferente, también se usa etanol y un éster de sorbitán y un alcohol graso no hidroxilado, de forma ventajosa monolaurato de sorbitán, para estabilizar las vesículas formadas a partir de al menos un polipentósido de alquilo obtenido por reacción de D-xilosa, y de al menos dos alcoholes grasos que comprenden un número de átomos de carbono que varía de 8 a 12, de forma ventajosa 1-decanol y 1-octanol, teniendo dicho polipentósido un grado de polimerización medio inferior o igual a 2, de forma ventajosa comprendido entre 1,4 y 1,6.

Las características que se han descrito con respecto a la composición son válidas para describir el método de preparación y la utilización, objetos de la presente invención.

La invención se ilustra con más detalle con los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1 : Composición acuosa de acuerdo con la invención

Preparación

Se preparó una polixilosa de octilo y de decilo aplicando la D-xilosa y una mezcla de alcohol graso en exceso de acuerdo con un método conocido por el experto en la materia tal como el que se describe en los ejemplos 1 y 2 de la solicitud de patente EP 1750834 (AGRO INDUSTRIE RECHERCHES ET DEVELOPPEMENTS).

ES 2 650 724 T3

Se puso en contacto en medio ácido D-Xilosa y una mezcla de alcoholes grasos que comprendía 1-decanol (primer alcohol gras, C10) y 1-octanol (segundo alcohol gras, C8), en una proporción de masa [C10/C8] de 90/10.

5 La polixilosa obtenida - denominada Polixilosa de alquilo (C8/C10) - se utiliza en la composición del presente ejemplo así como en los ejemplos comparativos 2.1 a 2.3.

Las condiciones de preparación se adaptaron con el fin de que la polixilosa de octilo y de decilo presente un grado de polimerización de aproximadamente 1,5.

10 Se preparó una composición en forma de un gel acuoso de la siguiente composición (los porcentajes son en peso).

Fase A	
Cafeína	1,0
Fenoxietanol	1,0
Agua purificada	csp 100
Fase B	
Copolímero de Acrilatos de Sodio	1,0
Poliisobuteno hidrogenado	0,75
Fosfolípidos	0,25
Estearato de Poliglicerilo-10	0,25
Aceite de semillas de girasol (<i>Helianthus Annuus</i>)	0,25
Acetato de tocoferilo	< 0,01
Fase C	
Polixilosa de alquilo (C8/C10)	3,5
Monolaurato de sorbitán	1,0
Etanol	0,5

15 La fase A y la fase B se preparan mezclando los ingredientes que las componen. Las fases A y B se mezclaron hasta obtener una mezcla homogénea. A continuación a esta mezcla se le añadieron los compuestos de la fase C, y se aplicó un cizallamiento a la mezcladora con una horca Rayneri® equipada con una pala de desfloculación a una velocidad de 500 vueltas/min durante 15 minutos permitiendo la formación de vesículas multilaminares. Después de la homogeneización, las vesículas formadas se dispersan en la fase continua de la composición preparada de este modo.

20 Caracterización de las vesículas

Justo después de la preparación de la composición, se observó la presencia de vesículas mediante microscopía electrónica después de congelación y criofractura de una muestra de la composición.

25 El método que se utilizó es el criodecapado que permite realizar una réplica de la estructura observable mediante microscopía electrónica de transmisión. Esta técnica comprende cuatro etapas esenciales:

1. congelación;
2. fractura y "grabado";
- 30 3. sombreado y formación de la réplica;
4. limpieza de la réplica.

35 Por último la visualización de la réplica con la ayuda de un microscopio electrónico de transmisión y análisis visual de las imágenes.

Las imágenes muestran una dispersión homogénea de objetos esféricos o casi esféricos en positivo y negativo y que presentan en el caso de las vesículas multilaminares varias estadias esféricas en la periferia lo que se traduce en el encallamiento de varias capas.

40 La figura 1 es una fotografía que muestra una dispersión de objetos esféricos en el medio de la composición, característicos de la presencia de vesículas multilaminares.

Estudio de estabilidad en el transcurso del tiempo

Las muestras de ensayo de cada composición de la invención se sometieron a diferentes condiciones de luminosidad y de temperatura con el fin de someter a ensayo su estabilidad.

5

Estabilidad de la composición del ejemplo 1 tabla 1)

	4 °C	45 °C	Oscuridad (temperatura ambiente)
T0	gel amarillo pálido, olor característico		
1 mes	Gel estable	Gel estable	Gel estable
1,5 mes			presencia de vesículas en el gel (fig. 1)
15 meses	gel blanco crema, estable	color amarillento, fluido con ligera liberación de agua en la superficie	Gel estable

La composición se almacenó a 4 °C, a 25 °C y a 45 °C durante quince meses y a continuación se observó visualmente y al microscopio óptico (aumento de x10).

10

Se realizaron réplicas de criofracturas y se observaron mediante microscopía electrónica de transmisión sobre muestras de ensayo que no se habían almacenado y sobre muestras de ensayo que se consideraron estables a temperatura ambiente y oscuridad al cabo de 45 días (1,5 meses), de acuerdo con el método que se ha descrito anteriormente.

15

La observación con microscopio óptico permitió verificar la presencia de vesículas en la composición almacenada después de 15 meses de almacenamiento en estas condiciones.

20

En las condiciones de ensayo, la composición de la invención es tan estable como la fórmula de la muestra exenta de fase C que forma las vesículas (ejemplo comparativo 2.4, tabla 2). La adición de la fase C que forman las vesículas en la composición no indujo ningún fenómeno desfavorable con respecto a la estabilidad.

25

Al final, se observa que la preparación de una composición estable en el transcurso del tiempo, que comprende vesículas a base de polipentósido de alquilo, no es posible más que en presencia de la fórmula de un alcohol (etanol en el presente ejemplo) y de un tensioactivo de HLB inferior a 10 (monolaurato de sorbitán en el presente ejemplo).

Estabilidad de la muestra sin vesículas

30

Se preparó la composición de la fórmula que sigue a continuación, que se diferencia de la composición precedente en que no comprende los compuestos de la fase C, y que por lo tanto está exenta de vesículas (los porcentajes se expresan en peso).

Fase A	
Cafeína	1,0
Fenoxietanol	1,0
Agua	csp 100
Fase B	
Copolímero de Acrilatos de Sodio	1,0
Poliisobuteno hidrogenado	0,75
Fosfolípidos	0,25
Estearato de Poliglicerilo-10	0,25
Aceite de semillas de girasol (<i>Helianthus Annuus</i>)	0,25
Acetato de tocoferilo	< 0,01

35

Las muestras de ensayo de la fórmula de muestra se sometieron a diferentes condiciones de luminosidad y de temperatura con el fin de evaluar la estabilidad.

Estabilidad de la fórmula de muestra sin vesículas (tabla 2)

	4 °C	45 °C	Oscuridad (temperatura ambiente)
T0	gel amarillo pálido, olor característico		
14 meses	gel blanco, estable	gel blanco crema, muy ligero con liberación en la superficie, estable	gel amarillo claro, estable

Después de 14 meses en las condiciones que se describen en la tabla, la fórmula de muestra no presenta modificación significativa de su textura. La composición es estable.

5

Ejemplo 2 : Estudio de estabilidad

Ejemplo comparativo 2.1

10 Se preparó una composición acuosa con la fórmula que sigue a continuación. Los porcentajes son en peso.

Fase A	
Cafeína	1,0
Agua	cs 100
Fase B	
Polixilosa de alquilo C8/C10 del ejemplo 1	15,0

La polixilosa de alquilo preparada de acuerdo con el método que se describe en el ejemplo 1 se dispersó en la solución de cafeína preparada anteriormente.

15

Mediante microscopía óptica se verificó la presencia de vesículas.

La composición se puso por una parte en la oscuridad a temperatura ambiente y por otra parte en el horno a 4 °C.

20 El resultado obtenido es el siguiente:

- después de 1 mes a 4 °C : aparición de cristales en la composición.
- después de 3 meses a temperatura ambiente : aparición de cristales en la composición.

25 La composición preparada en este ejemplo comparativo, que no contiene ni alcohol ni tensioactivo de HLB inferior a 10 no es estable en las condiciones de estudio.

Ejemplo comparativo 2.2

30 Se preparó una composición acuosa de la fórmula que sigue a continuación, que se distingue de la de la invención en que no contiene ningún alcohol. Los porcentajes son en peso.

Fase A	
Cafeína	1,0
Agua	cs 100
Fase B	
Polixilosa de alquilo C8/C10 del ejemplo 1	15,0
Monolaurato de sorbitán	1,0

Los compuestos de la fase B se dispersaron en la solución de cafeína (fase A) preparada anteriormente.

35

Mediante microscopía óptica se verificó la presencia de vesículas en la composición cosmética.

La composición se conservó por una parte en la oscuridad a temperatura ambiente y por otra parte en el horno a 4 °C.

40

El resultado obtenido es el siguiente:

- después de 1 mes a 4 °C : aparición de cristales en la composición.
- después de 3 meses a temperatura ambiente : aparición de cristales en la composición.

45

En ausencia de un alcohol, la composición preparada en este ejemplo comparativo, no es estable en las condiciones de estudio.

5 De acuerdo con una variante de este ejemplo comparativo, el monolaurato de sorbitán se sustituyó por el sesquioleato de sorbitán (HLB = 3,7).

También se observó la aparición de cristales en la composición en el transcurso del estudio de estabilidad.

Ejemplo comparativo 2.3

10 Se preparó una composición acuosa de la fórmula que sigue a continuación, que al contrario a la de la invención, no comprende ningún tensioactivo de HLB inferior a 10.

Fase A	
Cafeína	1,0
Agua	cs 100
Crospolímero de Acrilatos/Acrilato de Alquilo C10-30	0,4
Fase B	
Polixilosa de alquilo C8/C10 del ejemplo 1	4,75
Etanol	0,25

15 La fase A se preparó dispersando los polímeros en agua.

Se añadió la fase B, a continuación se homogeneizó la composición acuosa mediante cizallamiento ligero.

Se observó la presencia de fases laminares no vesiculares.

20 En ausencia de co-tensioactivo de HLB inferior a 10, no se observa ninguna vesícula formada en la fase acuosa, al contrario de lo que se observa para la composición de la invención.

Los resultados se resumen en la tabla que sigue a continuación.

INGREDIENTES	Ejemplo 2	Ejemplo comparativo 2.1	Ejemplo comparativo 2.2	Ejemplo comparativo 2.3
Cafeína	1,0			
Agua	cs 100			
Crospolímero de Acrilatos/Acrilato de Alquilo C10-30	0,4	-	-	0,4
Polixilosa de alquilo C8/C10 del ejemplo 1	14,75	15,0	15,0	14,75
Monolaurato de sorbitán	1,0	-	1,0	-
Etanol	0,25	-	-	0,25
después de 1 mes a 4 °C	estable	cristales	cristales	Sin vesículas
después de 3 meses a 20 °C	estable	cristales	cristales	Sin vesículas

Ejemplo 3 : Estudio de penetración cutánea

Objeto del estudio

30 Los agentes activos hidrófilos atraviesan difícilmente el *estrato córneo*, barrera cutánea más lipófila, de lo que surge el interés de su vectorización para favorecer la penetración.

35 El objeto del estudio, realizado *in vitro* sobre piel de oreja de cerdo total congelada, era evaluar la eficacia de las vesículas a base de polipentósidos de alquilo, para mejorar la penetración y la distribución en el seno de las capas superficiales de la piel de los agentes activos distribuidos de forma desigual, en particular debido a su hidrofilia/anfifilia.

Principio

Se midió la difusión de un indicador, cafeína, a través de la piel de la oreja de cerdos descongelada, montadas sobre una celda de difusión de Franz, en condiciones oclusivas.

5 La cafeína se eligió como indicador debido a su hidrofilia que la hace poco apta para pasar la barrera cutánea.

Una celda de difusión de Franz comprende dos compartimentos superpuestos que se comunican a través de la membrana utilizada para el estudio.

10 La piel, utilizada como membrana, se coloca *estrato córneo* orientada hacia la parte alta, entre estos dos compartimentos. La solución acuosa o la composición galénica a someter a ensayo que contiene cafeína se introduce en el compartimento superior en contacto con la piel. Una cierta cantidad de cafeína, disuelta en la solución o la composición, atraviesa la membrana constituida por la piel, a continuación se recoge a nivel del compartimento inferior en una solución denominada receptora. El aparato de recogida recoge una muestra de ensayo de solución receptora a intervalos de tiempos regulares. Las muestras de ensayo se calculan en HPLC con el fin de determinar la cantidad de cafeína que atraviesa la piel. El tratamiento de los datos permite el cálculo de los flujos de cafeína, las genéticas de penetración sobre 40 h así como los rendimientos de absorción en 24 h.

20 **Condiciones de realización**

- Cantidad y modo de aplicación :

25 Después de la descongelación y la selección de las pieles, se determinaron zonas de depósito y se limitaron sobre cada una de estas pieles para que tuvieran una superficie de 9 cm². A continuación, cada composición se depositó, a razón de 2 mg/cm², con la ayuda de una micropipeta y se aplicó utilizando un dedal previamente saturado por las sustancias galénicas.

30 La cinética de penetración se estableció mediante tomas de muestras de 0,2 ml del líquido receptor a 4 h, 8 h, 24 h, 28 h, 32 h y 46 h, con la ayuda de un pipeta de extracción manual. Las muestras de ensayo tomadas se calcularon por HPLC.

35 La penetración cutánea de los agentes activos se utilizó, en el contexto de este estudio, principalmente a título comparativo. Con esta técnica se evaluaron diferentes formulaciones con el objeto de poner en evidencia las que favorecen o limitar la penetración de diversos agentes activos.

- Fórmulas sometidas a ensayo : composición del ejemplo 1 y fórmula de muestra sin vesículas de acuerdo con el ejemplo comparativo 2.4.

40 - Parámetros del estudio:

- *Celda de Franz « Lara Spiral » :*

45 Superficie de exposición de 3,8 cm²
Volumen receptor de 6,5 ml

- *Solución receptora:*

50 Tampón Fosfato 10 mmoles
NaCl 120 mmoles
KCl 2,7 mmoles
Azida de Sodio al 0,1 %
Tensioactivo : Tween 80® al 0,5 %

55 - *Calidad de las pieles :*

Pieles de orejas de cerdos no escaldadas, ni tatuadas, ni marcadas, cortadas en trozos de 3 cm por 3 cm y estiradas en la superficie del compartimento inferior de las celdas de Franz.

60 - *Condiciones de aplicación:*

Deposición aleatoria sobre cada explante de 18 mg de formulación, es decir 0,18 mg de principio activo (dosis correspondiente a una aplicación en condición real de utilización de un producto cosmético).

65 Estudio realizado en condición oclusiva sobre piel total.

- *Número de copias:*

3 celdas de Franz para cada fórmula sometida a ensayo.

5 - *Temperatura y agitación:*

Temperatura media del baño con termostato a 34 °C
Agitación media de 200 rpm

10 - *Aparato de toma de muestras Rainin®*
- *Pipeta de toma de muestras manual Rainin®*

- *Condiciones de los cálculos de HPLC:*

15 *Aparato de cálculo:* Agilent®, CD 017070
Columna de: Columna de HPLC RP18 injertada C18 con protección terminal, columna apolar en fase inversa Lichrospher® 100 RP con protección terminal (125*4) mm, 5 µm
Eluyente : A = H₂O + HClO₄ al 0,1 %
B = Acetonitrilo
20 *Gradiente:* Isocrático 15 % de B
Inyección: 20 µl cada 20 min
Detección: λ_{cafeína} = 270 nm
Caudal: 1 ml/min

25 - *Escala patrón:* puesta en solución de los patrones de 0,5 a 500 ppm en una mezcla de agua/etanol (50/50).

- *Concentración de cafeína.*

30 Para evitar subestimar la absorción cutánea, la concentración de cafeína en el líquido receptor debía ser inferior a un 10 % de la concentración límite de solubilidad.

La concentración límite de solubilidad de la cafeína en el líquido receptor era de 16 mg/ml. La concentración máxima de cafeína recogida en el transcurso del estudio era inferior a 9,9 µg/ml.

35 **Resultados**

Los resultados de cinética de difusión transmembrana se expresaron en forma de histogramas que muestran este rendimiento a 4 H, 24 H, 32 H y 46 H para las dos fórmulas de la figura 2. La fórmula 1 corresponde a la composición del ejemplo 1 de acuerdo con la invención, la fórmula 2 tiene la de la fórmula de muestra sin vesícula descrita en el ejemplo comparativo 2.4. Las barras de los histogramas expresan el rendimiento a diferentes tiempos, de la cafeína que ha penetrado a través de la piel para las dos formulaciones.

45 En cada toma de muestras, se observó un paso transcutáneo más importante de la cafeína en el caso en el que la composición aplicada sobre la piel comprende vesículas a base de polipentósidos de alquilo tales como los que se han definido anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Composición cosmética o dermatológica que comprende al menos un agente activo cosmético o dermatológico y al menos una fase acuosa continua en la que se dispersan vesículas,
- 5
- dichas vesículas comprenden al menos un polipentósido de alquilo obtenido por reacción de una pentosa y de al menos un primer y segundo alcoholes grasos que comprenden independientemente el uno del otro un número de átomos de carbono que varía de 8 a 12, pudiendo ser cada uno de estos alcoholes grasos saturado o insaturado, lineal o ramificado, teniendo dicho polipentósido un grado de polimerización medio inferior o igual a 2,
 - 10 y
 - dicha composición comprende además al menos un tensioactivo de HLB inferior a 10, y al menos un alcohol que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.
2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** la pentosa es D-xilosa.
- 15
3. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** el grado de polimerización medio del polipentósido está comprendido entre 1 y 1,8.
4. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** el primer alcohol graso es lineal saturado y comprende de 10 a 12 átomos de carbono, y/o el segundo alcohol graso es lineal saturado y comprende 8 o 9 átomos de carbono.
- 20
5. Composición de acuerdo con la reivindicación precedente, **caracterizada por que** el primer alcohol graso es decanol-1 y/o el segundo alcohol graso es octanol-1.
- 25
6. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** la proporción de masa entre el primer y el segundo alcohol graso está comprendida entre 80/20 y 99/1.
7. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** comprende de un 0,01 a un 20 % en peso total de polipentósido de alquilo.
- 30
8. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** el alcohol es un mono-alcohol elegido entre etanol, butanol-1 y pentanol-1, o bien un diol elegido entre 2,3-butilenglicol o propano-1,2-diol.
- 35
9. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** el tensioactivo de HLB inferior a 10 es no iónico y se elige entre los ésteres de sorbitán y un ácido graso alifático no hidroxilado, y los ésteres de sorbitán poco etoxilados.
- 40
10. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** el tensioactivo de HLB inferior a 10 se elige entre monolaurato de sorbitán, mono-oleato de sorbitán, mono-estearato de sorbitán, tri-oleato de sorbitán, tri-estearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, y POE(2) estearato de sorbitán.
- 45
11. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** comprende monolaurato de sorbitán, etanol y un polipentósido de alquilo obtenido por reacción de D-xilosa, 1-decanol y 1-octanol, teniendo dicho polipentósido un grado de polimerización medio que varía de 1,4 y 1,6.
12. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** comprende un agente activo cosmético o dermatológico que está al menos parcialmente encapsulado en las vesículas.
- 50
13. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** está en forma de una solución acuosa o hidro-alcohólica, una dispersión, un gel acuoso o hidro-alcohólico, o incluso una emulsión de aceite en agua (H/E).
- 55
14. Composición de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por que** comprende además al menos un agente gelificante de la fase acuosa elegido entre los copolímeros reticulados del ácido acrílico y del acrilato de etilo, y los derivados de celulosa.
- 60
15. Método de preparación de la composición de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14 que comprende las siguientes etapas:
- preparación de una fase acuosa que comprende de forma ventajosa el agente activo cosmético o dermatológico,
 - seguido por
 - 65 - dispersión del polipentósido de alquilo en dicha fase acuosa, proporcionando energía en particular en forma de un cizallamiento que permite la formación de vesículas a temperatura ambiente o a una temperatura superior

pero de preferencia inferior a 100 °C, de preferencia inferior a 80 °C,

estando dicho método **caracterizado por que** el alcohol y el agente tensioactivo de HLB inferior a 10 se añaden cada uno parcial o totalmente, indistintamente ya sea en la fase acuosa, ya sea en mezcla con el polipentósido de alquilo para su dispersión a continuación en dicha fase acuosa.

5

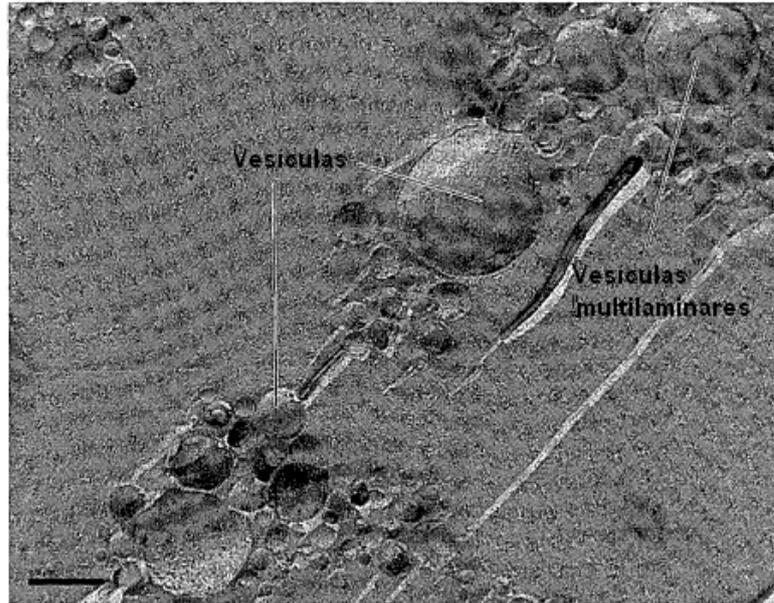


FIG.1

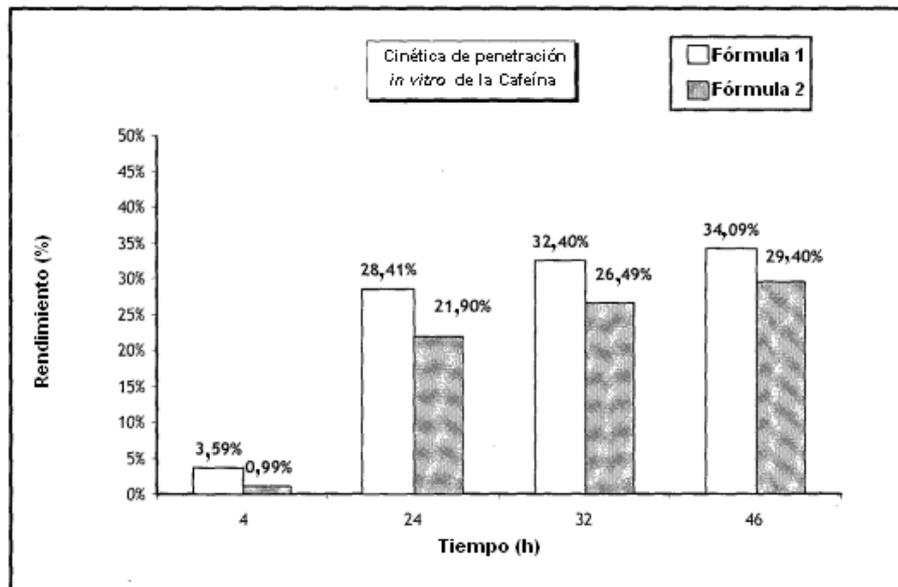


FIG.2