

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 463**

51 Int. Cl.:

A61K 8/64 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 47/42 (2007.01)

A61L 15/16 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2010 PCT/JP2010/069012**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.05.2011 WO11052613**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2010 E 10826745 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017 EP 2494953**

54 Título: **Composición para su uso como cosmético o preparación cutánea externa**

30 Prioridad:

26.10.2009 JP 2009245380

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

26.01.2018

73 Titular/es:

**NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (100.0%)
7-1 Kanda-Nishiki-cho 3-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-0054, JP**

72 Inventor/es:

**IWAMA, TAKEHISA;
MATSUMOTO, KEIGO;
IMOTO, TAKAYUKI;
MIYACHI, NOBUHIDE y
GOTO, MASAHIRO**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 651 463 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 para su uso como cosmético o preparación cutánea externa

5 Campo técnico

La presente invención se refiere al uso de una composición que incluye al menos un gelificante basado en lípido-péptido para la preparación de un cosmético o una preparación cutánea externa.

10 Técnica anterior

De manera convencional, se ha llevado a cabo investigación sobre cosméticos que hacen que la piel sea firme y elástica. Como cosméticos que hacen que la piel sea firme y elástica, están disponibles comercialmente cosméticos que se formulan con un componente hidratante que tiene excelente retención de agua y excelente absorción de agua, tales como diversos polímeros, mucopolisacáridos y alcoholes polihídricos solubles en agua, y cosméticos que se formulan con un principio activo para hacer que la piel sea firme y elástica tales como extractos de plantas. Los cosméticos que se formulan con estos componentes están mejorados en el efecto de hacer que la piel sea firme y elástica; sin embargo, dichos cosméticos tienen problemas de presentar una sensación menos preferible en uso, por ejemplo, escasa penetración en la piel o pegajosidad persistente. Se sabe que un cosmético que se formula con glicerina u otros alcoholes polihídricos tiene el problema de producir pegajosidad que es probable que persista sobre la piel (documento de patente 1).

Para solucionar estos problemas convencionales, se han desarrollado diversos cosméticos considerando los tipos y las cantidades de formulación de los componentes hidratantes que van a formularse. Por ejemplo, se han desarrollado un procedimiento para formular un polímero que tiene un residuo de aminoácido básico en la estructura y una macromolécula (goma xantana) en combinación (documento de patente 2), un procedimiento para formular rafinosa y agar-agar en combinación (documento de patente 3), un procedimiento para formular glicol y un aducto de diglicerina con óxido de propileno en combinación (documento de patente 4), y similares. Además, se ha desarrollado un procedimiento para formular un componente que tiene el efecto de inhibir una colagenasa, que es una de las causas de hacer que la piel sea menos firme y menos elástica (documento de patente 5) y un procedimiento para formular el linoleilo dimérico dilinoleato dimérico de bis(fitoestearilo/behenilo/isoestearilo) y goma gellan en combinación en una cantidad determinada (documento de patente 6). Sin embargo, estos procedimientos todavía no pueden producir un cosmético o una preparación cutánea externa que tenga excelente textura en uso, por ejemplo, ausencia pliegues de un cosmético o aplicación uniforme.

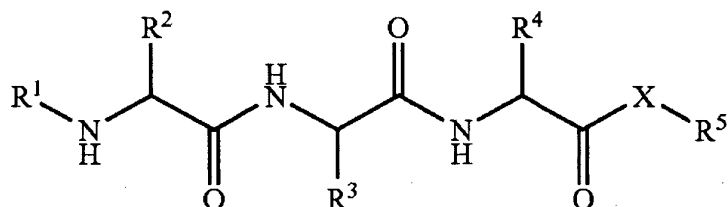
Recientemente se ha informado de un cosmético cutáneo (crema para los ojos) que se prepara usando una dispersión acuosa de resina de uretano que se sintetiza mediante la reacción de un compuesto de polioliol y un compuesto de isocianato. Se informa de que el uso del cosmético cutáneo da una sensación de arrugas mejoradas en la piel y una sensación de flacidez mejorada (una sensación de piel más firme) y tiene una sensación mejorada en uso, por ejemplo, menos pegajosidad, menos pliegues de un cosmético sobre la piel y menos aplicación no uniforme (documento de patente 7). Sin embargo, se han realizado pocos estudios sobre este tipo de cosméticos distintos de cremas para los ojos en lo que se refiere a la sensación en uso, por ejemplo, pliegues o aplicación no uniforme. Actualmente, se desea el desarrollo de un cosmético y una preparación cutánea externa que sea excelente en penetración en la piel, que sea excelente en extensión sobre la piel y que no tenga una sensación desagradable en uso, por ejemplo, pegajosidad, pliegues sobre la piel, o aplicación no uniforme.

Se conoce un gel polimérico (gel químico y gel físico) que se obtiene reticulando compuestos macromoleculares a través de un enlace covalente, un enlace iónico, un enlace de hidrógeno o similar. Se conoce que cuanto más gel polimérico contiene un producto, más viscoso es el producto y, como resultado, es menos probable que se produzca goteo, frotar el producto con los dedos es más fácil y se evita la dispersión del producto cuando se frota. Sin embargo, se ha señalado que un alto contenido en gel polimérico produce pegajosidad (documentos de patente 8 y 9) y produce pliegues cuando se seca (documento de patente 10). En cambio, un cosmético que contiene menos gel polimérico es menos probable que produzca pegajosidad y pliegues, pero es más propenso a gotear y se frota menos fácilmente con los dedos. Aún no se han realizado suficientes estudios sobre la sensación en uso, por ejemplo, la pegajosidad y los pliegues sobre la piel, y por tanto se desea un procedimiento que resuelva colectivamente el goteo, la pegajosidad y los pliegues.

Mientras, el interés por las tecnologías antienvjecimiento y la ingeniería de tejidos ha aumentado rápidamente y se ha deseado el desarrollo de un cosmético que sea altamente biocompatible y altamente seguro. En los últimos años, se usan hidrogeles en diversos campos como material altamente biocompatible que tiene agua como medio, y la mayoría de los hidrogeles son un hidrogel que incluye un compuesto macromolecular o un hidrogel que se formula con un material inorgánico, concretamente un polvo hidrofobizado. Sin embargo, cuando estos hidrogeles se usan en un cosmético o una preparación cutánea externa, estos hidrogeles tienen problemas de una sustancia sin reaccionar que se deriva de la síntesis del compuesto macromolecular y de la seguridad del propio material inorgánico.

En los últimos años, se ha realizado una investigación activa sobre un agente hidrogelificante de bajo peso molecular que contiene un compuesto de bajo peso molecular, porque las funciones del agente hidrogelificante de bajo peso molecular han atraído mucho interés pese al hecho de que la determinación de un mecanismo de autoorganización entre compuestos de bajo peso molecular en agua y el diseño molecular son difíciles. Como resultado, se han descubierto algunos agentes hidrogelificantes de bajo peso molecular (documentos no relacionados con patentes 1 y 2). La mayoría de ellos son compuestos anfífilos que tienen tanto un grupo alquilo de cadena larga como resto hidrófobo, como un resto hidrófilo, y los ejemplos de estos incluyen unos que tienen un aminoácido (documento no relacionado con patentes 3), unos que tienen un péptido (documentos de patente 11 y 12), unos que tienen un mono o polisacárido (documentos no relacionados con patentes 4, 5 y 6) y unos que tienen un poliol (documento no relacionado con patentes 7), como resto hidrófilo. Se ha desarrollado un gelificante de bajo peso molecular utilizando el hecho de que un péptido que incluye valina adopta fácilmente una estructura de lámina β (documento no relacionado con patente 8).

Se ha informado de agentes hidrogelificantes de bajo peso molecular que no pueden gelificar agua sola ni un disolvente orgánico solo pero que gelifican disoluciones acuosas de alcohol y/o disoluciones acuosas de disolvente orgánico. Una característica común bien conocida del gel de bajo peso molecular es que reacciona rápidamente a la tensión externa para convertirse de gel a sol. El documento US 2007/099842 A1 se refiere a compuestos y a las sales cosméticamente aceptables de los mismos, que corresponden a la fórmula general (I)



en la que R^1 representa H, $-C(O)-R^6$, $-SO_2-R^6$ o $-C(O)-XR^6$

R^2 y R^4 , independientes entre sí, representan $(CH_2)_n-NH_2$ o $(CH_2)_3-NHC(NH)NH_2$,

n es 1-4,

R^3 representa alquilo C1-C4 lineal o ramificado que se sustituye opcionalmente con hidroxilo,

R^5 y R^6 , independientes entre sí, representan hidrógeno, alquilo (C1-C24) opcionalmente sustituido, alqueno C2-C24 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, fenil-alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido o 9-fluorenilmetilo,

X representa oxígeno (-O-) o -NH-; o

XR^5 con $X=O$ también representa los ésteres de α -tocoferol, tocotrienol o retinol,

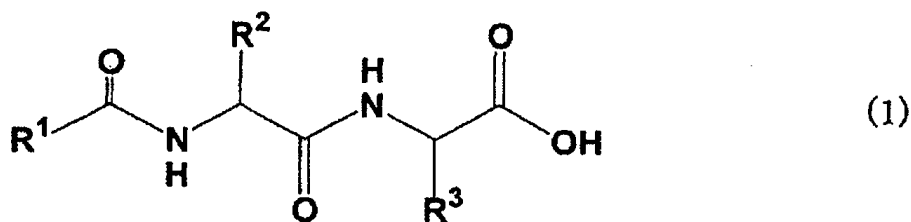
con la condición de que R^1 y R^5 no representen hidrógeno y X no represente oxígeno al mismo tiempo.

El documento US 2005/129633 se refiere a polímeros que contienen monómeros de vainillina y/o monómeros de o-vainillina y al uso de los mismos en el oscurecimiento de la piel.

Science, vol. 294, n.º 5547, 2001, 1684-1688 se refiere al autoensamblaje y la mineralización de nanofibras peptídicas-anfífilas.

Langmuir 2009, 25(15), 8639-8648 se refiere a la capacidad de organo/hidrogelificación de un dipéptido anfífilo con una cadena de alquilo larga en el extremo N-terminal y un grupo carboxílico libre en el extremo carboxílico del resto de dipéptido. También se examinan la capacidad de respuesta al pH en la gelificación selectiva de fases y la retirada de colorante.

El documento WO 2010/013555 A1 se refiere a un agente gelificante que permite la producción de un gel en condiciones ácidas o alcalinas incluso cuando el agente gelificante se usa en una cantidad extremadamente pequeña. El agente gelificante se caracteriza porque comprende un lípido-péptido representado por la fórmula (1)



en la que R¹ representa un grupo alifático que tiene de 9 a 23 átomos de carbono;

5 R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomo(s) de carbono que puede tener una cadena ramificada que tiene 1 o 2 átomo(s) de carbono,

R³ es un grupo -(CH₂)_n-X,

10 n representa el número de 1 a 4, y

X es un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo -CONH₂ o un anillo de 5 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de nitrógeno, un anillo de 6 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de nitrógeno o un heterociclo condensado que incluye un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de nitrógeno.

Documentos de la técnica relacionada

Documentos de patente

- 20 Documento de patente 1: Publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-11-292750
- Documento de patente 2: Publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-2005-35947
- 25 Documento de patente 3: Publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-2007-269747
- Documento de patente 4: Publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-9-255524
- Documento de patente 5: Publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-2000-226311
- 30 Documento de patente 6: Publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-2007-269746
- Documento de patente 7: Publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-2009-120510
- 35 Documento de patente 8: Publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-2008-143878
- Documento de patente 9: Publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-2009-40716
- Documento de patente 10: Publicación de solicitud de patente japonesa n.º JP-A-2004-203825
- 40 Documento de patente 11: Publicación internacional n.º WO 2009/005151, documento de patente
- Documento de patente 12: Publicación internacional n.º WO 2009/005152, documento de patente

45 Documentos no relacionados con patentes

- Documento no relacionado con patentes 1: Shinji Matsumoto, Itaru Hamachi, DOJIN NEWS n.º 118, 1-16 (2006)
- 50 Documento no relacionado con patentes 2: Lara A. Estroff y Andrew D. Hamilton, Chemical Review. 2004, 104, 1201-1217
- Documento no relacionado con patentes 3: Suzuki, Masahiro. Yumoto, Mariko. Kimura, Mutsumi. Shirai, Hirofusa. Hanabusa, Kenji. Chemistry Letters, 2004, 33(11), 1496-1497
- 55 Documento no relacionado con patentes 4: Jong Hwa Jung, Geoerg John, Mitsutoshi Masuda, Kaname Yoshida, Seiji Shinkai y Toshimi Shimizu Langmuir, 2001, 17, 7229-7232
- Documento relacionado con patentes 5: I. Hamachi, S. Kiyonaka, S. Shinkai, Tetrahedron Lett., 2001, 42, 6141

Documento no relacionado con patentes 6: I. Hamachi, S. Kiyonaka, S. Shinaki, Chem. Commun., 2000, 1281

Documento no relacionado con patentes 7: Masahiro Suzuki, Sanae Owa, Hirofusa Shirai y Kenji Hanabusa, Tetrahedron 2007 63 7302-7308

Documento no relacionado con patentes 8: Yoko Matsuzawa, Katsuyuki Ueki, Masaru Yoshida, Nobuyuki Tamaoki, Tohru Nakamura, Hideki Sakai y Masahiko Abe, Adv. Funct. Mater. 2007, 17, 1507-1514

Resumen de la invención

Problema que va a solucionar la invención

Como se describió anteriormente, se requiere que un cosmético o una preparación cutánea externa incluya material altamente biocompatible y altamente seguro. Además, se requiere que un cosmético o una preparación cutánea externa en forma de crema, forma de gel u otra forma de dosificación tenga la excelente característica (concretamente, excelente extensión sobre la superficie de la piel y la superficie del cabello) de que el cosmético (o la preparación cutánea externa) se extienda de manera uniforme sobre la superficie de la piel y la superficie del cabello sin rugosidad cuando aplica sobre la piel y el cabello, y que tenga la excelente característica (concretamente, excelente penetración en la piel y el cabello) de que el cosmético (o la preparación cutánea externa) penetre rápidamente en la piel y el cabello y se absorba en la piel y el cabello para hidratarlos. Se requiere además que un cosmético o una preparación cutánea externa tenga una excelente sensación en uso, por ejemplo, después de aplicarse, ausencia de pegajosidad persistente sobre la superficie de la piel y la superficie del cabello y, particularmente en las partes activas, tales como articulaciones, que se someten a movimiento frecuente e intenso, o sin rastros (concretamente, pliegues) formados por el cosmético o la preparación cutánea externa con pliegues. También se requiere que un cosmético o una preparación cutánea externa en forma líquida, forma de sol u otra forma de dosificación, tenga, además de excelente extensión sobre la superficie de la piel y la superficie del cabello, excelente penetración en la piel y el cabello, y ausencia de pegajosidad o pliegues, para que no produzca el escurrido del cosmético o la preparación cutánea externa desde la piel, concretamente, para que no produzca goteo, cuando se echa sobre la mano o se pulveriza. Ningún cosmético convencional o preparación cutánea externa convencional cumple colectivamente estos requisitos.

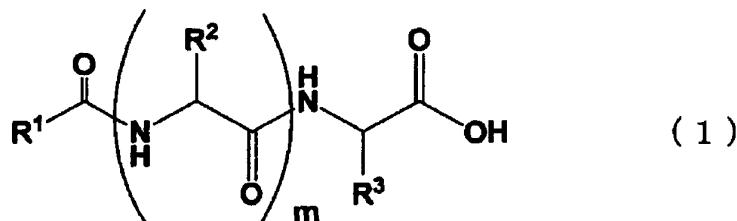
En los últimos años, se ha desarrollado un hidrogel que se formula con un gelificante que contiene un compuesto de bajo peso molecular como material altamente biocompatible y altamente seguro material, pero no se ha desarrollado ningún cosmético, ni preparación cutánea externa que se formule con el gelificante.

La presente invención se concibe a partir de las circunstancias anteriores, y un objeto de la presente invención es proporcionar un cosmético o una preparación cutánea externa que sea altamente biocompatible y altamente segura, que tenga una sensación mejorada en uso, por ejemplo, extensión mejorada sobre la superficie de la piel y la superficie del cabello y penetración mejorada en la piel y el cabello cuando se aplica, o que no produzca pegajosidad ni pliegues después de la aplicación, y cuando el cosmético o la preparación cutánea externa está en forma líquida, forma de sol u otra forma de dosificación, que no produzca goteo cuando se aplica.

Medios para solucionar el problema

Los inventores de la presente invención han realizado una investigación intensiva para solucionar estos problemas, y como resultado, ahora han encontrado la presente invención.

Concretamente, como primer aspecto, el uso reivindicado de una composición para la preparación de un cosmético o una preparación cutánea externa se caracteriza por incluir en la composición al menos un gelificante basado en lípido-péptido que contiene un lípido-péptido de bajo peso molecular o una sal farmacéuticamente utilizable del mismo, en la que el lípido-péptido de bajo peso molecular se representa por la fórmula (1):



en la que R¹ es un grupo alifático C₉₋₂₃, R² es un átomo de hidrógeno, R³ es un grupo -(CH₂)_n-X, n es un número de 1 a 4, X es un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo carbamoilo, un grupo de anillo de 5 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de nitrógeno, un grupo de anillo de 6 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de nitrógeno o un grupo de anillos condensados que contiene un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de nitrógeno, y m es 1, y también

por incluir en la composición una disolución miscible mixta de agua y uno o más seleccionados del grupo que consiste en alcoholes, alcoholes polihídricos, aceite/grasas, aceites de silicona y disolventes de éster; y una vitamina, un agente iluminador de la piel, un antioxidante, una sustancia fisiológicamente activa o una sustancia funcional; y

5 al menos un compuesto macromolecular, en el que el compuesto macromolecular es celulosa o un derivado de la misma, ácido algínico o una sal del mismo, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico o una sal del mismo, o colágeno.

10 Como segundo aspecto, en el uso de una composición como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con el primer aspecto, el peso molecular del lípido-peptido de bajo peso molecular es de 1000 o menos.

15 Como tercer aspecto, en el uso de una composición como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con el primer o segundo aspecto, en la fórmula (1), R^3 es un grupo 1-aminobutilo, un grupo 4-metilimidazol, un grupo carbamoilmetilo, un grupo carbamoiletilo o un grupo 3-metilindol.

20 Como cuarto aspecto, en el uso de una composición como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con el primer o segundo aspecto, en la fórmula (1), R^1 es un grupo alifático C_{13-17} y R^3 es un grupo 4-aminobutilo, un grupo 4-metilimidazol o un grupo 3-metilindol.

25 Como quinto aspecto, en el uso de una composición como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con el cuarto aspecto, en la fórmula (1), y R^3 es un grupo 4-metilimidazol.

30 Como sexto aspecto, en el uso de una composición como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos primero a quinto, la concentración del gelificante basado en lípido-peptido es de un 0,00001 % (p/v) a un 50 % (p/v) con respecto al volumen total del cosmético o la preparación cutánea externa.

35 Como séptimo aspecto, en el uso de una composición como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con el sexto aspecto, la composición incluye una disolución miscible mixta de agua y uno o más seleccionados del grupo que consiste en etanol, 2-propanol, alcohol oleoílico, alcohol fenoxílico, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, 1,3-butanodiol, aceite de jojoba-agua, aceite de ricino, aceite de oliva, aceites de silicona y éster de ácido algínico de propilenglicol.

40 Como octavo aspecto, en el uso de una composición como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con el sexto aspecto, la composición incluye además un alcohol polihídrico, o una disolución miscible mixta de un alcohol polihídrico y uno o más seleccionados del grupo que consiste en alcoholes, aceites/grasas, aceites de silicona y disolventes de éster.

45 Como noveno aspecto, en el uso de una composición como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con el octavo aspecto, la composición incluye además uno o más alcoholes polihídricos seleccionados del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, polietilenglicol y 1,3-butanodiol, o una disolución miscible mixta del alcohol polihídrico y uno o más seleccionados del grupo que consiste en etanol, 2-propanol, alcohol oleoílico, alcohol fenoxílico, aceite de jojoba-agua, aceite de ricino, aceite de oliva, aceites de silicona y éster de ácido algínico de propilenglicol.

50 Como décimo aspecto, en el uso de una composición como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos primero a noveno, la composición incluye además un tensioactivo, un desinfectante, un conservante o un estabilizante.

55 Como undécimo aspecto, en el uso de una composición como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con el décimo aspecto, el tensioactivo es benzalconio.

60 Como duodécimo aspecto, en el uso de una composición como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos primero a undécimo, la composición incluye además un hidrocarburo, una cera, un polvo, un material colorante o un agente anti-UV.

65 Como decimotercer aspecto, en el uso de una composición como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos primero a duodécimo, la vitamina es vitamina C.

Como decimocuarto aspecto, en el uso de una composición como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos primero a duodécimo, la sustancia fisiológicamente activa es indometacina o alcanfor.

Como decimoquinto aspecto, el uso de una composición como cosmético o una preparación cutánea externa de acuerdo con uno cualquiera de los aspectos primero a decimocuarto, se caracteriza porque la composición está en forma de gel, crema o sol (dispersión acuosa), y es capaz de lograr una excelente sensación en uso que incluye excelente penetración en la piel y el cabello, excelente extensión sobre la piel y el cabello, y menos pegajosidad y

pliegues.

Efectos de la invención

5 El cosmético o la preparación cutánea externa preparada de acuerdo con la presente invención incluye un gelificante basado en lípido-péptido, en el que el lípido-péptido tiene un peso molecular bajo, es altamente biocompatible y altamente seguro, y tiene una sensación mejorada en uso, por ejemplo, excelente extensión sobre la superficie de la piel y la superficie del cabello, excelente penetración en la piel y el cabello, y ausencia de pegajosidad, pliegues o goteo.

10 La composición usada para la preparación de un cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención que incluye un gelificante basado en lípido-péptido, en el que el lípido-péptido tiene un peso molecular bajo, y un compuesto macromolecular es altamente biocompatible y altamente segura, y tiene una sensación mejorada en uso, por ejemplo, excelente extensión sobre la superficie de la piel y la superficie del cabello y excelente penetración en la piel y el cabello.

15 La composición usada para la preparación de un cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención incluye un gelificante basado en lípido-péptido, en el que el lípido-péptido tiene un peso molecular bajo, y un compuesto macromolecular logra un efecto sinérgico del gelificante basado en lípido-péptido, en el que el lípido-péptido tiene un peso molecular bajo, y el compuesto macromolecular.

Breve descripción de los dibujos

25 [Figura 1] La figura 1 es una vista conceptual del autoensamblaje y la gelificación de un gelificante basado en lípido-péptido en una disolución hidrófila.

[Figura 2] La figura 2 es una vista conceptual del autoensamblaje y la gelificación de un gelificante basado en lípido-péptido en una disolución hidrófoba.

30 [Figura 3] La figura 3 es una tabla que enumera la coagulación sanguínea en los ejemplos de referencia 1 y 2, los ejemplos 20 a 23 y los ejemplos comparativos 6 a 9.

35 [Figura 4] La figura 4 es una vista de una imagen al microscopio ($\times 1000$) de la coagulación sanguínea en los ejemplos de referencia 1 y 2.

[Figura 5] La figura 5 es una vista de una imagen al microscopio ($\times 1000$) de la coagulación sanguínea en el ejemplo 21 y el ejemplo comparativo 7.

40 [Figura 6] La figura 6 es una vista de una imagen al microscopio ($\times 1000$) de la coagulación sanguínea en el ejemplo 23 y el ejemplo comparativo 9.

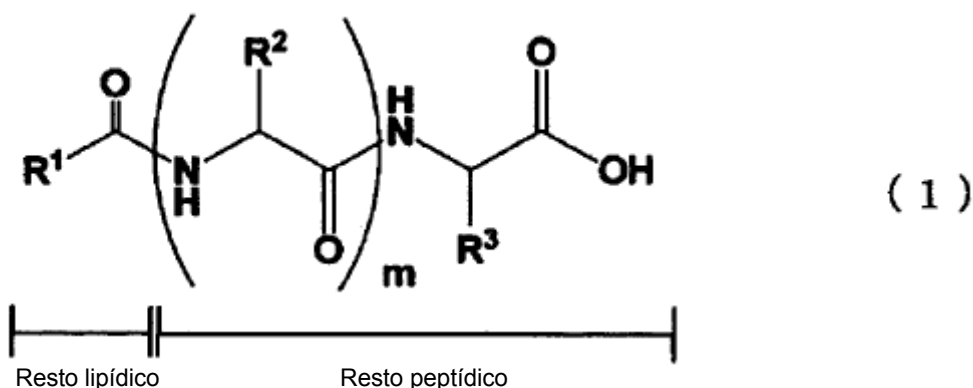
Modos para llevar a cabo la invención

45 [Gelificante basado en lípido-péptido]

La composición usada para la preparación de un cosmético o la preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención se caracteriza por incluir al menos un gelificante basado en lípido-péptido que contiene un lípido-péptido o una sal farmacéuticamente utilizable del mismo.

50 El lípido-péptido tiene preferentemente un peso molecular de 1000 o menos.

Los ejemplos del lípido-péptido de bajo peso molecular pueden incluir un lípido-péptido que contiene un resto lipídico y resto peptídico de, por ejemplo, la fórmula (1).



En la fórmula (1), R^1 es un grupo alifático C_{9-23} y es preferentemente un grupo alifático C_{13-17} .

Los ejemplos del resto lipídico que incluye R^1 y un grupo carbonilo adyacente pueden incluir un grupo decoílo, un grupo dodecoílo, un grupo undecoílo, un grupo lauroílo, un grupo dodecilcarbonilo, un grupo miristoílo, un grupo tetradecilcarbonilo, un grupo palmitoílo, un grupo margaróilo, un grupo oleoílo, un grupo elaidoílo, un grupo linoleoílo, un grupo estearoílo, un grupo vaccenoílo, un grupo octadecilcarbonilo, un grupo araquidonoílo, un grupo icosanoílo, un grupo behenoílo, un grupo erucoílo, un grupo docosilcarbonilo, un grupo lignoceroílo, un grupo nervonoílo, y similares, y preferentemente incluyen un grupo miristoílo, un grupo tetradecilcarbonilo, un grupo palmitoílo, un grupo margaróilo, un grupo oleoílo, un grupo elaidoílo, un grupo linoleoílo, un grupo estearoílo, un grupo vaccenoílo y similares.

En la fórmula (1), R^2 es un átomo de hidrógeno y R^3 es un grupo $-(CH_2)_n-X$, n es un número de 1 a 4, y X es un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo carbamoílo, un grupo de anillo de 5 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de nitrógeno, un grupo de anillo de 6 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de nitrógeno, o un grupo de anillos condensados que contiene un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de nitrógeno.

R^2 es un átomo de hidrógeno.

R^3 es un grupo $-(CH_2)_n-X$, n es un número de 1 a 4, y X es un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo $-CONH_2$, un grupo de anillo de 5 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de nitrógeno, un grupo de anillo de 6 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de nitrógeno, o un grupo de anillos condensados que contiene un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de nitrógeno.

En el grupo $-(CH_2)_n-X$ como R^3 , X es preferentemente un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo carbamoílo, un grupo imidazol, un grupo pirazol o un grupo indol.

Por tanto, el grupo $-(CH_2)_n-X$ como R^3 es preferentemente un grupo aminometilo, un grupo 2-aminoetilo, un grupo 3-aminopropilo, un grupo 4-aminobutilo, un grupo carbamoilmetilo, un grupo 2-carbamoiletilo, un grupo 3-carbamoilpropilo, un grupo 2-guanidinoetilo, un grupo 3-guanidinopropilo, un grupo pirrolmetilo, un grupo 4-metilimidazol, un grupo metilpirazol o un grupo 3-metilindol, es más preferentemente un grupo 4-aminobutilo, un grupo carbamoilmetilo, un grupo carbamoiletilo, un grupo 3-carbamoilpropilo, un grupo 4-metilimidazol o un grupo 3-metilindol, y es además más preferentemente un grupo 4-metilimidazol.

En la fórmula (1), m que es el número de estructuras peptídicas de repetición es 1.

En cuanto al compuesto de fórmula (1), un lípido-peptido que es particularmente preferente como gelificante basado en lípido-peptido son los compuestos siguientes formados a partir de un resto lipídico y un resto de aminoácido o un resto peptídico. Las abreviaturas de aminoácidos son las siguientes: asparagina (Asn), alanina (Ala), glutamina (Gln), glicina (Gly), valina (Val), histidina (His), lisina (Lys) y leucina (Leu)). Miristoil-Gly-His, miristoil-Gly-Lys, miristoil-Gly-Asn, miristoil-Gly-Gln, palmitoil-Gly-His, palmitoil-Gly-Lys, palmitoil-Gly-Asn, palmitoil-Gly-Gln, estearoil-Gly-His, estearoil-Gly-Lys, estearoil-Gly-Asn, estearoil-Gly-Gln.

Los ejemplos más preferentes de los mismos incluyen miristoil-Gly-His, palmitoil-Gly-His y estearoil-Gly-His.

[Mecanismo de formación de gel]

El mecanismo de formación de gel del gelificante basado en lípido-peptido que se incluye en la composición usada

para la preparación de un cosmético o la preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención es totalmente diferente de los mecanismos de formación de hidrogeles de polímero convencionales. Es decir, un lípido-péptido de bajo peso molecular que está contenido en el gelificante basado en lípido-péptido se autoensambla para formar una configuración fibrosa, y a continuación las fibras forman una estructura de red, que da como resultado que la estructura de red encierre agua, un alcohol, un alcohol polihídrico, un disolvente orgánico hidrófobo, un disolvente orgánico hidrófilo, o una disolución miscible mixta de los mismos para formar el gel.

Cuando el gelificante basado en lípido-péptido que contiene el lípido-péptido de bajo peso molecular de fórmula (1) o una sal farmacológicamente utilizable del mismo se añade a agua o una disolución hidrófila tal como disoluciones hidrófilas mixtas, los restos peptídicos en la fórmula (1) forman un enlace no covalente intermolecular a través de un enlace de hidrógeno, mientras que los restos lipídicos en la fórmula (1) se autoensamblan a través de empaquetamiento hidrófobo, formando de ese modo un conjunto tubular secundario, concretamente, fibras.

Como referencia, en la figura 1 se muestra una vista conceptual del autoensamblaje y la gelificación de un lípido-péptido de bajo peso molecular en una disolución hidrófila (sin embargo, no todos los lípidos-péptidos de bajo peso molecular experimentan necesariamente el autoensamblaje y la gelificación mostrados en la figura 1). Un lípido-péptido de bajo peso molecular (a) se ensambla uno con otro (b) con su resto lipídico que es un resto hidrófobo dispuesto en el interior para formar una fibra (c) a través de autoensamblaje.

Como gelificante basado en lípido-péptido usado para formar la fibra, puede usarse un gelificante basado en lípido-péptido o pueden usarse dos o más gelificantes basados en lípido-péptido en combinación. Es preferente uno o dos, y además es preferente uno. Usando dos o más gelificantes basados en lípido-péptido, puede esperarse que se obtenga una característica que es diferente de la obtenida usando un gelificante basado en lípido-péptido.

La fibra así formada puede adsorber o incluir un compuesto de bajo peso molecular. Cuando la fibra incluye los aditivos descritos a continuación que se usan en un cosmético o una preparación cutánea externa, tal como compuestos hidrófobos incluyendo vitamina E, estos aditivos se disuelven fácilmente en una disolución acuosa, y como resultado, tanto un compuesto hidrófilo tal como vitamina C como un compuesto hidrófobo tal como vitamina E pueden disolverse en una disolución acuosa. Esta técnica también facilita la disolución de un conservante que es menos propenso a disolverse en agua, tal como metilparabeno. Por tanto, en la producción de cosméticos o preparaciones cutáneas externas, un disolvente orgánico hidrófobo que se usa para disolver un compuesto hidrófobo puede reemplazarse parcialmente por agua, un alcohol de bajo peso molecular o una alternativa similar, que es más seguro para los cuerpos humanos.

Un gel que se forma con fibras incluyendo un compuesto de bajo peso molecular puede tener una denominada capacidad de liberación sostenida para liberar gradualmente el compuesto de bajo peso molecular cuando se aplica sobre la piel y el cabello. Por tanto, puede mantenerse el efecto hidratante y efectos similares de los cosméticos, y la eficacia farmacológica y efectos similares de las preparaciones cutáneas externas, por ejemplo.

La fibra que se forma en una disolución hidrófila forma una estructura de red tridimensional (véase (d) en la figura 1, por ejemplo), y entonces se forma un enlace entre el resto peptídico sobre la superficie de la fibra y la disolución hidrófila para producir hinchamiento. El hinchamiento conduce a que toda la disolución hidrófila gelifique.

Cuando se añade a una disolución hidrófoba tal como disolventes hidrófobos y disoluciones hidrófobas mixtas, el gelificante basado en lípido-péptido se ensambla con su resto peptídico en la fórmula (1) dispuesto en el interior y su resto lipídico dispuesto a lo largo de la superficie a través de autoensamblaje para formar un conjunto tubular secundario, concretamente, fibras.

Como referencia, en la figura 2 se muestra una vista conceptual del autoensamblaje y la gelificación de un lípido-péptido de bajo peso molecular en una disolución hidrófoba (sin embargo, no todos los lípidos-péptidos de bajo peso molecular experimentan necesariamente el autoensamblaje y la gelificación mostrados en la figura 1). Una molécula de lípido-péptido (a) se ensambla una con otra (e) con su resto peptídico que es un resto hidrófilo dispuesto en el interior para formar una fibra (f) a través de autoensamblaje. La fibra que se forma en una disolución mixta forma una estructura de red tridimensional (véase (g) en la figura 2, por ejemplo), y a continuación se forma un enlace entre el resto lipídico sobre la superficie de la fibra y la disolución mixta para producir hinchamiento. El hinchamiento da lugar a que toda la disolución hidrófoba gelifique.

El gelificante basado en lípido-péptido usado en la composición usada para la preparación de un cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención forma un autoensamblaje en la disolución mixta no solo cuando la disolución mixta es un gel sino también cuando la disolución mixta es un sol e incluso cuando la cantidad de adición del gelificante basado en lípido-péptido es insuficiente para lograr gelificación, y puede mantener el autoensamblaje después de aplicarse sobre la piel y el cabello. Por tanto, la composición usada para la preparación de un cosmético o la preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención es excelente en extensión sobre la superficie de la piel y la superficie del cabello, es excelente en penetración en la piel y el cabello, tiene el autoensamblaje que se adhiere a la superficie de la piel y la superficie del cabello para mantener la disolución y un componente adicional en la misma, y no produce goteo. Además, a diferencia de lo que ocurre en un

cosmético o una preparación cutánea externa que incluye un gelificante polimérico o una partícula fina de gelificante inorgánico, la composición usada para la preparación de un cosmético o la preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención tiene una excelente propiedad de cizalladura y, por tanto, es menos propensa a producir pegajosidad y pliegues.

5 [Cosmético o preparación cutánea externa]
 La composición usada para la preparación de un cosmético o la preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención incluye al menos un gelificante basado en lípido-péptido.

10 La concentración del gelificante basado en lípido-péptido que se incluye en la composición usada como cosmético o la preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención no se limita particularmente siempre que sea eficaz, y es de un 0,0001 a un 50 % (p/v), más preferentemente de un 0,0001 a un 20 % (p/v), y de manera adicionalmente preferente de un 0,1 a un 5 % (p/v), con respecto al volumen total del cosmético o la preparación cutánea externa. Cuando la cantidad de formulación del gelificante basado en lípido-péptido es menor de un 0,0001 % (p/v), el gelificante puede no mostrar su efecto como gelificante, y cuando la cantidad de formulación es mayor de un 50 % (p/v), puede no obtenerse estabilidad en almacenamiento a largo plazo. Cuando la cantidad de formulación es de un 0,0001 a un 50 % (p/v), el cosmético o la preparación cutánea externa puede presentar excelente extensión sobre la superficie de la piel y la superficie del cabello, excelente penetración en la piel y el

20 cabello, ausencia de pegajosidad o pliegues y estabilidad en almacenamiento conservada.

La composición usada para la preparación de un cosmético o la preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención incluye, además de al menos un gelificante basado en lípido-péptido, una disolución mixta de agua y uno o más seleccionados del grupo que consiste en alcoholes, alcoholes polihídricos, aceite/grasas, aceites de silicona y disolventes de éster.

25

Los ejemplos preferentes del agua incluyen agua corriente, agua purificada, agua dura, agua blanda, agua natural, agua del fondo del mar, agua alcalina electrolizada, agua ácida electrolizada, agua ionizada y agua molecular.

30 El alcohol es un alcohol monovalente y ejemplos del mismo incluyen, pero no se limitan particularmente a, alcoholes C₁₋₆ que se disuelven en agua en una determinada proporción, específicamente metanol, etanol, 2-propanol, isobutanol y similares, y alcoholes superiores, específicamente alcohol oleílico, alcohol fenoxílico y similares.

35 El alcohol polihídrico es un alcohol divalente o de valencia superior, y ejemplos del mismo incluyen propilenglicol, 1,3-butanodiol, 2-etil-1,3-hexanodiol, glicerina, isopentildiol, etilhexanodiol, eritrosa, glicerina ozonizada, caprililglicol, glicol, glicol (C15-18), glicol (C20-30), glicerina, dietilenglicol, diglicerina, ditiaoctanodiol, DPG, tioglicerina, 1,10-decanodiol, decilenglicol, trietilenglicol, etilmetilhidroximetilciclohexanol, fitantriol, fenoxipropanodiol, 1,2-butanodiol, 2,3-butanodiol, butiletilpropanodiol, 1,2-hexanodiol, hexilenglicol, pentilenglicol, metilpropanodiol, mentanodiol, laurilglicol, polipropilenglicol y similares.

40

El disolvente orgánico hidrófilo significa un disolvente orgánico, distinto del alcohol y el alcohol polihídrico, que se disuelve en el agua en una determinada proporción. Los ejemplos de los mismos incluyen acetona, dioxanos, acetato de etilo, aceite de jobba-agua y similares.

45 El disolvente orgánico hidrófobo significa un disolvente orgánico, distinto del alcohol, que no se disuelve libremente en el agua. Los ejemplos de los mismos incluyen aceites/grasas, aceites de silicona y disolventes de éster.

Los ejemplos de los aceites/grasas incluyen aceite de ricino, aceite de oliva y similares.

50 Los ejemplos de los aceites de silicona incluyen aceite de dimetilsilicona, aceite de metilfenilsilicona y similares.

Los ejemplos del disolvente de éster incluyen éster de ácido algínico de propilenglicol, acetato de etilo, adipato de diheptilundecilo, lanolina acetilada, isoestearilglicerilo, isoestearato de octildodecilo y similares.

55 Un disolvente usado en la composición usada para la preparación de un cosmético o la preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención es una disolución miscible mixta de agua y uno o más seleccionados del grupo que consiste en alcoholes, alcoholes polihídricos, aceites/grasas, aceites de silicona y disolventes de éster, preferentemente una disolución mixta de un alcohol polihidroxiado y uno o más seleccionados del grupo que consiste en alcoholes, aceites/grasas, aceites de silicona y disolventes de éster. Es particularmente preferente una disolución en la que un alcohol o un alcohol polihídrico se disuelve en agua.

60

La composición usada para la preparación de un cosmético o la preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención puede incluir, cuando sea apropiado, un componente adicional tal como sustancias fisiológicamente activas y sustancias funcionales que se formulan, en general, en un cosmético o una preparación cutánea externa. Ejemplos de las mismas incluyen materiales de base aceitosa, hidratantes, potenciadores de la sensación táctil, tensioactivos, polímeros, espesantes y gelificantes, disolventes, propelentes, antioxidantes, agentes

65

reductores, agentes oxidantes, conservantes, agentes antimicrobianos, antisépticos, agentes quelantes, agentes de ajuste del pH, ácidos, álcalis, polvos, sales inorgánicas, absorbentes de ultravioleta, agentes iluminadores de la piel, vitaminas y derivados de las mismas, agentes promotores del crecimiento del cabello, promotores de la circulación sanguínea, agentes estimulantes, hormonas, agentes antiarrugas, agentes antienvjecimiento, agentes de estiramiento, agentes de sensación de frescor, agentes de sensación de calidez, promotores de la cicatrización de heridas, calmantes, analgésicos, activadores celulares, extractos vegetales, animales y microbianos, antipruriginosos, agentes exfoliantes/disolventes de queratina, antitranspirantes, refrigerantes, astringentes, enzimas, ácidos nucleicos, perfumes, agentes colorantes, colorantes, tintes, pigmentos, antiflogísticos, agentes antiinflamatorios, agentes antiasmáticos, fármacos para enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, agentes antialérgicos, inmunomoduladores, agentes antiinfecciosos, agentes antifúngicos y similares.

Estos componentes adicionales se ejemplifican a continuación. Los ejemplos preferentes de los materiales de base aceitosa incluyen alcoholes (polihídricos) superiores tales como cetanol, alcohol mirístico, alcohol oleílico, alcohol laurílico, alcohol cetosteárico, alcohol estearílico, alcohol araquílico, alcohol behenílico, alcohol de jobba, alcohol quimílico, alcohol selaquílico, alcohol batílico, hexildecanol, alcohol isoestearílico, 2-octildodecanol y dioles diméricos; alcoholes aralquílicos tales como alcohol bencílico, y derivados de los mismos; ácidos grasos superiores tales como ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido behénico, ácido undecilénico, ácido 12-hidroxiesteárico, ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido erúxico, ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido isohexadecanoico, ácido anteisohenicanoico, ácidos grasos de cadena larga ramificados, ácidos diméricos, ácidos diméricos hidrogenados y jabones metálicos de los mismos tales como sales de aluminio de los mismos, sales de calcio de los mismos, sales de magnesio de los mismos, sales de cinc de los mismos, sales de potasio de los mismos y sales de sodio de los mismos, y derivados que contienen nitrógeno de los mismos tales como amidas de los mismos; hidrocarburos tales como parafina líquida (aceite mineral), isoparafina líquida pesada, isoparafina líquida ligera, oligómeros de α -olefina, poliisobuteno, poliisobuteno hidrogenado, polibuteno, escualano, escualano de oliva, escualeno, vaselina y parafina sólida; ceras tales como cera candelilla, cera carnauba, cera de arroz, cera de Japón, cera de abejas, cera Montana, ozoquerita, ceresina, cera de parafina, cera microcristalina, vaselina, cera de Fischer-Tropsch, cera de polietileno y copolímeros de etileno-propileno; aceites vegetales tales como aceite de coco, aceite de palma, aceite de palmiste, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de aguacate, aceite de semilla de sésamo, aceite de té, aceite de onagra, aceite de germen de trigo, aceite de semilla de macadamia, aceite de avellana, aceite de nuez de kukui, aceite de escaramujo, aceite de semilla de hierba de la pradera, aceite de semilla de albaricoque, aceite de árbol del té, aceite de menta, aceite de maíz, aceite de colza, aceite de girasol, aceite de germen de trigo, aceite de linaza, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de salvado de arroz, manteca de cacao, manteca de karité, aceite de coco hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, aceite de jobba y aceite de jobba hidrogenado; aceites/grasas animales tales como sebo de bovino, grasa de leche, grasa de caballo, aceite de yema de huevo, aceite de visón y aceite de tortuga; ceras animales tales como esperma de ballena, lanolina y aceite de reloj anaranjado; lanolinas tales como lanolina líquida, lanolina reducida, lanolina purificada por adsorción, lanolina acetilada, lanolina líquida acetilada, lanolina hidroxilada, lanolina de polioxietileno, ácidos grasos de lanolina, ácidos grasos de lanolina dura, alcohol de lanolina, alcohol de lanolina acetilada y éster (cetílico/de lanolina) acetilado; fosfolípidos tales como lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, esfingofosfolípidos incluyendo esfingomielina, ácido fosfatídico y lisolecitina; derivados de fosfolípidos tales como fosfolípido de soja hidrogenado, fosfolípido de soja parcialmente hidrogenado, fosfolípido de yema de huevo hidrogenado y fosfolípido de yema de huevo parcialmente hidrogenado; esteroides tales como colesterol, dihidrocolesterol, lanosterol, dihidrolanosterol, fitoesterol y ácido cólico; sapogeninas; saponinas; ésteres de esteroles tales como acetato de colesterilo, nonanoato de colesterilo, estearato de colesterilo, isoestearato de colesterilo, oleato de colesterilo, N-lauril-L-glutamato de di(colesterilo/behenilo/octildodecilo), N-lauroil-L-glutamato de di(colesterilo/octildodecilo), N-lauroil-L-glutamato de di(fitoesterilo/behenilo/octildodecilo), N-lauroil-L-glutamato de di(fitoesterilo/octildodecilo), ésteres alquílicos de acilsarcosina incluyendo N-lauroil-sarcosinato de isopropilo, 12-hidroestearato de colesterilo, macadamiato de colesterilo, macadamiato de fitoesterilo, isoestearato de fitoesterilo, éster de colesterilo de ácidos grasos de lanolina blanda, éster de colesterilo de ácidos grasos de lanolina dura, ésteres de colesterilo de ácidos grasos de cadena larga ramificados y ésteres de colesterilo de α -hidroxiácidos grasos de cadena larga; complejos lipídicos tales como complejos de fosfolípido-colesterol y complejos de fosfolípido-fitoesterol; ésteres de ácido carboxílico y monoalcohol tales como miristato de octildodecilo, miristato de hexildecilo, isoestearato de octildodecilo, palmitato de cetilo, palmitato de octildodecilo, octanoato de cetilo, octanoato de hexildecilo, isononanoato de isotridecilo, isononanoato de isononilo, isononanoato de octilo, isononanoato de isotridecilo, neopentanoato de isodecilo, neopentanoato de isotridecilo, neopentanoato de isoestearilo, neodecanoato de octildodecilo, oleato de oleílo, oleato de octildodecilo, ricinoleato de octildodecilo, lanolato de octildodecilo, dimetiloctanoato de hexildecilo, erucato de octildodecilo, isoestearato de aceite de ricino hidrogenado, oleato de etilo, avocadato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, palmitato de octilo, isoestearato de isopropilo, lanolato de isopropilo, sebacato de dietilo, sebacato de diisopropilo, sebacato de dioctilo, adipato de diisopropilo, sebacato de dibutiloctilo, adipato de diisobutilo, succinato de dioctilo y citrato de trietilo; ésteres de oxiácido tales como lactato de cetilo, malato de diisoestearilo y monoisoestearato de aceite de ricino hidrogenado; ésteres de ácidos grasos de alcohol polihídrico tales como trioctanoato de glicerilo, trioleato de glicerilo, triisoestearato de glicerilo, diisoestearato de glicerilo, triglicérido caprílico/cáprico, triglicérido caprílico/cáprico/mirístico/esteárico, triglicérido de colofonia hidrogenado (goma de éster hidrogenada), triglicérido de colofonia (goma de éster), behenato-eicosanodioato de glicerilo, trioctanoato de trimetilopropano, triisoestearato de

5 trimetilolpropano, dioctanoato de neopentilglicol, dicaprato de neopentilglicol, dioctanoato de 2-butil-2-etil-1,3-propanodiol, dioleato de propilenglicol, tetraoctanoato de pentaeritritilo, éster pentaeritritílico de colofonia hidrogenada, trietilhexanoato de ditrimetilolpropano, isoestearato/sebacato de ditrimetilolpropano, trietilhexanoato de pentaeritritilo, hidroxiestearato/estearato/resinato de dipentaeritritilo, diisoestearato de diglicerilo, tetraisoestearato de poliglicerilo, nonaisoestearato de poliglicerilo-10, deca(erucato/isoestearato/ricinoleato) de poliglicerilo-8, oligoéster diglicerílico de (ácido hexildecanoico/ácido sebácico), diestearato de glicol (diestearato de etilenglicol), dinopentanoato de 3-metil-1,5-pentanodiol y dinopentanoato de 2,4-dietil-1,5-pentanodiol; derivados de ácido dimérico o derivados de diol dimérico tales como dilinoleato dimérico de diisopropilo, dilinoleato dimérico de diisoestearilo, dilinoleato dimérico de di(isoestearilo/fitoesterilo), dilinoleato dimérico de (fitoesterilo/behenilo), dilinoleato dimérico de (fitoesterilo/isoestearilo/cetilo/estearilo/behenilo), dilinoleato dimérico de dilinoleílo dimérico, diisoestearato de dilinoleílo dimérico, condensados de colofonia hidrogenada con dilinoleílo dimérico, dilinoleato dimérico de aceite de ricino hidrogenado y dilinoleílo éter dimérico de hidroxialquilo; alcanolamidas de ácido graso tales como monoetanolamida de ácidos grasos de aceite de coco (cocamida MEA), dietanolamida de ácidos grasos de aceite de coco (cocamida DEA), monoetanolamida de ácido láurico (lauramida MEA), dietanolamida de ácido láurico (lauramida DEA), monoisopropanolamida de ácido láurico (lauramida MIPA), monoetanolamida de ácido palmítico (palmitamida MEA), dietanolamida de ácido palmítico (palmitamida DEA) y metiletanolamida de ácidos grasos de aceite de coco (cocamida metil MEA); siliconas tales como dimeticona (dimetilpolisiloxano), dimeticona altamente polimerizada (dimetilpolisiloxano altamente polimerizado), ciclometicona (dimetilsiloxano cíclico, decametilciclopentasiloxano), feniltrimeticona, difenildimeticona, fenildimeticona, estearoxipropildimetilamina, copolímero de (aminoetilaminopropil-meticona/dimeticona), dimeticonol, crosopolímero de dimeticonol, resinas de silicona, caucho de silicona, siliconas modificadas con amino incluyendo aminopropildimeticona y amodimeticona, siliconas modificadas con cationes, siliconas modificadas con poliéter incluyendo copolíoles de dimeticona, siliconas modificadas con poliglicerina, siliconas modificadas con azúcar, siliconas modificadas con ácido carboxílico, siliconas modificadas con ácido fosfórico, siliconas modificadas con ácido sulfúrico, siliconas modificadas con alquilo, siliconas modificadas con ácidos grasos, siliconas modificadas con alquil éter, siliconas modificadas con aminoácidos, siliconas modificadas con péptidos, siliconas modificadas con flúor, siliconas modificadas con cationes y modificadas con poliéter, siliconas modificadas con amino y modificadas con poliéter, siliconas modificadas con alquilo y modificadas con poliéter, y copolímeros de polisiloxano-oxialquileno; y aceites de flúor tales como perfluorodecano, perfluorooctano y perfluoropoliéter.

10 Los ejemplos preferentes de los hidratantes y los potenciadores de la sensación táctil incluyen polioles y polímeros de los mismos tales como glicerina, 1,3-butilenglicol, propilenglicol, 3-metil-1,3-butanodiol, 1,3-propanodiol, 2-metil-1,3-propanodiol, trimetilolpropano, pentaeritritol, hexilenglicol, diglicerina, poliglicerina, dietilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol y copolímeros de etilenglicol-propilenglicol; alquil éteres de glicol tales como monoetil éter de dietilenglicol (etoxidiglicol), monoetil éter de etilenglicol, monobutil éter de etilenglicol y dibutil éter de dietilenglicol; ésteres solubles en agua tales como (ecosanodioato/tetradecanodioato) de poliglicerilo-10 y tetradecanodioato de poliglicerilo-10; alcoholes de azúcar tales como sorbitol, xilitol, eritritol, manitol y maltitol; azúcares y derivados de los mismos tales como glucosa, fructosa, galactosa, manosa, treosa, xilosa, arabinosa, fucosa, ribosa, desoxirribosa, maltosa, trehalosa, lactosa, rafinosa, ácido glucónico, ácido glucurónico, ciclodextrinas (α -, β - y γ -ciclodextrinas, y ciclodextrinas modificadas tales como maltosilciclodextrina e hidroxialquilciclodextrina), β -glucano, quitina, quitosano, heparina y derivados de heparina, pectina, arabinogalactano, dextrina, dextrano, glucógeno, etilglucósido, copolímero de poli(metacrilato de glucosiletilo) y (metacrilato de glucosiletilo); ácido hialurónico e hialuronato de sodio; condroitínulfato de sodio; mucoítín sulfato, caronín sulfato, queratosulfato y dermatán sulfato; extracto de *Tremella fuciformis* y polisacárido de *Tremella fuciformis*; fucoidano; polisacárido de tuberosa y polisacáridos naturales; ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido tartárico y ácido láctico, y sales de los mismos; urea y derivados de la misma; ácido 2-pirrolidon-5-carboxílico y sales del mismo incluyendo una sal de sodio del mismo; aminoácidos tales como betaína (trimetilglicina), prolina, hidroxiprolina, arginina, lisina, serina, glicina, alanina, fenilalanina, tirosina, β -alanina, treonina, ácido glutámico, glutamina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, metionina, leucina, isoleucina, valina, triptófano, histidina y taurina, y sales de los mismos; péptidos proteicos y derivado de los mismos, tales como colágeno, colágeno de pescado, atelocolágeno, gelatina, elastina, péptidos derivados de colágeno descompuesto, colágeno hidrolizado, colágeno hidrolizado de cloruro de hidroxipropilamonio, péptidos derivados de elastina descompuesta, péptidos derivados de queratina descompuesta, queratina hidrolizada, péptidos derivados de conquiolina descompuesta, conquiolina hidrolizada, péptidos derivados de proteína de seda descompuesta, seda hidrolizada, seda hidrolizada con lauroílo de sodio, péptidos derivados de proteína de soja descompuesta, péptidos derivados de proteína de trigo descompuesta, proteína de trigo hidrolizada, péptidos derivados de caseína descompuesta y péptidos acilados; péptidos acilados tales como oligopéptido de palmitoílo, pentapéptido de palmitoílo y tetrapéptido de palmitoílo; péptidos sililados; un medio de cultivo de bacterias del ácido láctico, una disolución de extracto de levadura, una proteína de membrana de cáscara de huevo, mucina submaxilar bobina, hipotaurina, glucósido de lignano de sésamo, glutatión, albúmina y suero de la leche; cloruro de colina y fosforilcolina; y componentes de extractos animales y vegetales tales como una disolución de extracto de placenta, elastina, colágeno, extracto de aloe, agua de *Hamamelis virginiana*, agua de *Luffa cylindrica*, extracto de *Chamomilla recutita*, extracto de regaliz, extracto de *Symphytum officinale*, extracto de seda, extracto de *Rosa roxburghii*, extracto de *Achillea millefolium*, extracto de *Eucalyptus globulus* y extracto de *Melilotus officinalis*, y ceramidas tales como ceramidas naturales (tipo 1, 2, 3, 4, 5 y 6), hidroxiceramida, pseudoceramida, esfingoglicolípidos, extractos que contienen ceramida y extractos que contienen glucosilceramida.

Los ejemplos preferentes de los tensioactivos incluyen tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos anfóteros, tensioactivos poliméricos, y similares. Los ejemplos preferentes de los tensioactivos se ejemplifican a continuación. Los ejemplos preferentes de los tensioactivos aniónicos incluyen sales de ácidos grasos tales como laurato de potasio y miristato de potasio; sales de éster de ácido alquilsulfúrico tales como Laurilsulfato de sodio, Laurilsulfato de trietanolamina y Laurilsulfato de amonio; alquilsulfatos de polioxietileno tales como Lauril éter sulfato de sodio y Lauril éter sulfato de trietanolamina; sales de acil-N-metil-aminoácido tales como cocoilmetiltaurato de sodio, cocoilmetiltaurato de potasio, lauroilmetiltaurato de sodio, miristoilmetiltaurato de sodio, lauroilmetilalaninato de sodio, lauroilsarcosinato de sodio, Laurilsarcosinato de trietanolamina y lauroilglutamato-metilalaninato de sodio; sales de acilaminoácidos tales como cocoilglutamato de sodio, cocoilglutamato de trietanolamina, Lauriolglutamato de sodio, miristoilglutamato de sodio, estearoilglutamato de sodio, palmitoilaspartato de dietanolamina y cocoilalaninato de trietanolamina; alquil éter acetatos de polioxietileno tales como Lauril éter acetato de sodio; sales de éster de ácido succínico tales como lauroil-monoetanolamidasuccinato de sodio; carboxilatos de éter de alcanolamida de ácidos grasos; acil-lactatos; sulfatos de amina grasa de polioxietileno; sulfatos de alcanolamida de ácidos grasos; sulfatos de glicérido de ácidos grasos tales como sal de sodio de sulfato de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenado con glicerina; polioxietilensulfatos de alquilbenceno; olefinasulfonatos tales como α -olefinasulfonato de sodio; alquilsulfosuccinatos tales como Laurilsulfosuccinato de disodio y dioctilsulfosuccinato de sodio; alquil éter sulfosuccinatos tales como Lauril éter sulfosuccinato de disodio, monolauroil-monoetanolamida-polioxietileno-sulfosuccinato de sodio y Lauril-polipropilenglicolsulfosuccinato de sodio; alquilbencenosulfonatos tales como tetradecilbencenosulfonato de sodio y tetradecilbencenosulfonato de trietanolamina; naftalenosulfonatos de alquilo; alcanosulfonatos; sales de éster metílico de α -sulfoácidos grasos; acilisetionatos; glicidil éter sulfonatos de alquilo; sulfoacetatos de alquilo; sales de éster de alquil éter ácido fosfórico tales como Lauril éter fosfato de sodio, dilauril éter fosfato de sodio, trilauril éter fosfato de sodio y monoaril éter fosfato de sodio; sales de éster de ácido fosfórico de alquilo tales como Laurilfosfato de potasio; caseinato de sodio; aril éter fosfatos de alquilo; fosfatos de éter de amida grasa; fosfolípidos tales como fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y ácido fosfatídico; tensioactivos aniónicos de silicona tales como siliconas modificadas con ácido carboxílico, siliconas modificadas con ácido fosfórico y siliconas modificadas con ácido sulfúrico; y similares. Los ejemplos preferentes de los tensioactivos no iónicos incluyen alquil éteres de polioxietileno con diversos números de polioxietilenos tales como Lauril éteres (Lauril éteres de polioxietileno), cetil éteres (Cetil éteres de polioxietileno), estearil éteres (Estearil éteres de polioxietileno), behenil éteres (Behenil éteres de polioxietileno), isoestearil éteres (Isoestearil éteres de polioxietileno) y octildodecil éteres (Octildodecil éteres de polioxietileno); alquil fenil éteres de polioxietileno; derivados de aceite de ricino y derivados de aceite de ricino hidrogenado tales como aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, aceite de ricino de polioxietileno, monoisoestearato de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, triisoestearato de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, diéster de monopiroglutamato-monoisoestearato de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, y maleato de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno; polioxietileno-fitoesterol; polioxietileno-colesterol; polioxietileno-colesterol; polioxietileno-lanolina; lanolina reducida con polioxietileno; alquil éteres de polioxietileno-polioxipropileno tales como cetil éter de polioxietileno-polioxipropileno, 2-deciltetradecil éter de polioxietileno-polioxipropileno, monobutil éter de polioxietileno-polioxipropileno, lanolina hidrogenada con polioxietileno-polioxipropileno y éter de glicerina de polioxietileno-polioxipropileno; polioxietileno-polioxipropilenglicol; polioxipropilenglicoles de (poli)glicerina tales como PPG-9-diglicerilo; ésteres parciales de ácidos grasos de glicerina tales como estearato de glicerilo, isoestearato de glicerilo, palmitato de glicerilo, miristato de glicerilo, oleato de glicerilo, cocoato de glicerilo, monoésteres de ácidos grasos de aceite de semilla de algodón-glicerina, monoerucato de glicerina, sesquioleato de glicerina, α, α' -oleato-piroglutamato de glicerina y monoestearato-malato de glicerina; ésteres de ácidos grasos de poliglicerina tales como estearato de poliglicerilo-2, estearato de poliglicerilo-3, estearato de poliglicerilo-4, estearato de poliglicerilo-5, estearato de poliglicerilo-6, estearato de poliglicerilo-8, estearato de poliglicerilo-10, diestearato de poliglicerilo-6, diestearato de poliglicerilo-10, triestearato de poliglicerilo-2, decaestearato de poliglicerilo-10, isoestearato de poliglicerilo-2, isoestearato de poliglicerilo-3, isoestearato de poliglicerilo-4, isoestearato de poliglicerilo-5, isoestearato de poliglicerilo-6, isoestearato de poliglicerilo-8, isoestearato de poliglicerilo-10, diisoestearato de poliglicerilo-2 (diisoestearato de diglicerilo), diisoestearato de poliglicerilo-3, diisoestearato de poliglicerilo-10, triisoestearato de poliglicerilo-2, tetraisoestearato de poliglicerilo-2, decaisoestearato de poliglicerilo-10, oleato de poliglicerilo-2, oleato de poliglicerilo-3, oleato de poliglicerilo-4, oleato de poliglicerilo-5, oleato de poliglicerilo-6, oleato de poliglicerilo-8, oleato de poliglicerilo-10, dioleato de poliglicerilo-6, trioleato de poliglicerilo-2 y decaoleato de poliglicerilo-10; monoésteres de ácidos grasos de etilenglicol tales como monoestearato de etilenglicol; monoésteres de ácidos grasos de propilenglicol tales como monoestearato de propilenglicol; ésteres parciales de ácidos grasos de pentaeritritol; ésteres parciales de ácidos grasos de sorbitol; ésteres parciales de ácidos grasos de maltitol; maltitol éter; ésteres de ácidos grasos de sorbitano tales como monooleato de sorbitano, monoisoestearato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, trioleato de sorbitano, penta-2-etilhexilato-diglicerol de sorbitano y tetra-2-etilhexilato-diglicerol de sorbitano; ésteres parciales derivados de azúcar tales como ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de metilglucósido y undecilenoato de trehalosa; alquilglucósidos tales como caprililglucósido; alquilpoliglucósidos; alcohol de lanolina; lanolina reducida; monoésteres de ácidos grasos de polioxietileno y diésteres de ácidos grasos de polioxietileno tales como diestearato de polioxietileno, diisoestearato de polietilenglicol, monooleato de polioxietileno y dioleato de polioxietileno; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno-propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polioxietilenglicerina tales como monooleatos de polioxietileno incluyendo monoestearato de polioxietilenglicerina, monoisoestearato de polioxietilenglicerina y triisoestearato de polioxietilenglicerina; ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano

tales como monooleato de polioxietilensorbitano, monoestearato de polioxietilensorbitano, monooleato de polioxietilensorbitano y tetraoleato de polioxietilensorbitano; ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitol tales como monolaurato de polioxietilensorbitol, monooleato de polioxietilensorbitol, pentaoleato de polioxietilensorbitol y monoestearato de polioxietilensorbitol; ésteres de ácidos grasos de polioxietileno tales como

5 grasos de polioxietilentalquilo éter; aceites/grasas animales y vegetales modificadas con polioxietileno tales como cera de abeja de polioxietilensorbitol; alquil gliceril éteres tales como isoestearil gliceril éter, alcohol químico, alcohol selaquílico y alcohol batílico; alquil éteres de alcohol polihídrico; alquilaminas de polioxietileno; condensados de tetrapolioxietileno/tetrapolioxipropileno-etilendiamina; tensioactivos naturales tales como saponinas y soforolípidos; amidas de ácidos grasos de polioxietileno; alcanolamidas de ácidos grasos tales como monoetanolamida de ácidos

10 grasos de aceite de coco (cocamida MEA), dietanolamida de ácidos grasos de aceite de coco (cocamida DEA), monoetanolamida de ácido láurico (lauramida MEA), dietanolamida de ácido láurico (lauramida DEA), monoisopropanolamida de ácido láurico (lauramida MIPA), monoetanolamida de ácido palmítico (palmitamida MEA), dietanolamida de ácido palmítico (palmitamida DEA) y metiletanolamida de ácidos grasos de aceite de coco (cocamida metil MEA); óxidos de alquildimetilamina tales como óxido de lauramina, óxido de cocamina, óxido de

15 estearamina y óxido de behenamina; óxidos de alquiletoxidimetilamina; alquilmercaptanos de polioxietileno; tensioactivos no iónicos de silicona tales como siliconas modificadas con poliéter incluyendo copolíoles de dimeticona, copolímeros de polisiloxano-oxialquileno, siliconas modificadas con poliglicerina y siliconas modificadas con azúcar; y similares. Los ejemplos preferentes de los tensioactivos catiónicos incluyen cloruros de alquiltrimetilamonio tales como cloruro de behentrimonio, cloruro de esteartrimonio, cloruro de cetrimonio y cloruro de lauriltrimonio; bromuros de alquiltrimetilamonio tales como bromuro de esteariltrimonio; cloruros de dialquildimetilamonio tales como cloruro de diestearildimonio y cloruro de dicodimonio; aminas de amida de ácidos

20 grasos tales como propildimetilamina de estearamida y etildietilamina de estearamida, y sales de las mismas; aminas de alquil éter tales como estearoxipropildimetilamina, y sales y sales cuaternarias de las mismas; sales de amonio cuaternario de amida de ácidos grasos tales como etilsulfatos de aminopropiletildimetilamonio de ácidos

25 grasos de cadena larga ramificados (de 12 a 31) y etilsulfato de aminopropiletildimetilamonio de lanolina; alquilaminas de polioxietileno, y sales y sales cuaternarias de las mismas; sales de alquilamina; sales de guanidinio de amida de ácidos grasos; sales de amonio de alquil éter; sales de amonio de alquiltrialquilenglicol; sales de benzalconio; sales de bencetonio; sales de piridinio tales como cloruro de cetilpiridinio; sales de imidazolinio; sales de alquilisoquinolinio; sales de dialquilmorfolinio; derivados de ácidos grasos de poliamina; tensioactivos catiónicos

30 de silicona tales como siliconas modificadas con amino incluyendo aminopropildimeticona y amodimeticona, siliconas modificadas con cationes, siliconas modificadas con cationes y modificadas con poliéter, y siliconas modificadas con amino y modificadas con poliéter; y similares. Los ejemplos preferentes de los tensioactivos anfóteros incluyen N-alquil-N,N-dimetilaminoácido-betaínas tales como laurilbetaína (ácido laurildimetilaminoacético-betaína); amida de ácidos grasos-alquil-N,N-dimetilaminoácido-betaínas tales como cocamido-propilbetaína y lauramido-propilbetaína; betaínas de tipo imidazolina tales como cocoanfoacetato de sodio y lauroanfoacetato de sodio; alquilsulfobetaínas tales como alquildimetilaurinas; betaínas de tipo ácido sulfúrico tales como ésteres de ácido sulfúrico de alquildimetilaminoetanol; betaínas de tipo ácido fosfórico tales como ésteres de ácido fosfórico de alquildimetilaminoetanol; fosfolípidos tales como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, esfingofosfolípidos incluyendo esfingomielina, lisolecitina, fosfolípido de soja hidrogenado, fosfolípido de soja

40 parcialmente hidrogenado, fosfolípido de yema de huevo hidrogenado, fosfolípido de yema de huevo parcialmente hidrogenado y lecitina hidroxilada; tensioactivos anfóteros de silicona; y similares. Los ejemplos preferentes de los tensioactivos poliméricos incluyen poli(alcohol vinílico), alginato de sodio, derivados de almidón, goma tragacanto y copolímeros de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; y diversos tensioactivos de silicona.

45 Los ejemplos preferentes de los polímeros, los espesantes y los gelificantes incluyen goma guar, goma garrofín, semilla de membrillo, carragenano, galactano, goma arábica, goma tara, tamarindo, furcellarano, goma karaya, *Abelmoschus manihot*, goma cara, goma tragacanto, pectina, ácido péctico y sales del mismo incluyendo una sal de sodio del mismo, ácido algínico y sales del mismo incluyendo una sal de sodio del mismo, y manano; almidones tales como almidón de arroz, almidón de maíz, almidón de patata y almidón de trigo; goma xantana, dextrano,

50 succinoglucono, curdlano, ácido hialurónico y sales del mismo, goma xantana, pululano, goma gellan, quitina, quitosano, agar-agar, extracto de algas pardas, condroitín sulfato, caseína, colágeno, gelatina y albúmina; celulosa y derivados de la misma tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales de las mismas incluyendo sales de sodio de las mismas, metilhidroxipropilcelulosa, celulosa-sulfato de sodio, celulosa-sulfato de dialquildimetilamonio, celulosa cristalina y

55 polvo de celulosa; derivados de almidón tales como almidón soluble, polímeros de almidón incluyendo carboximetilalmidón, metilhidroxipropilalmidón y metilalmidón, cloruro de hidroxipropiltrimonio de almidón y octenilsuccinato de almidón de maíz y aluminio; derivados de ácido algínico tales como alginato de sodio y éster de ácido algínico de propilenglicol; polivinilpirrolidona (PVP), poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímeros de vinilpirrolidona-alcohol vinílico y polivinil metil éter; polietilenglicol, polipropilenglicol y copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno; copolímeros de éster de ácido metacrílico anfóteros tales como copolímeros de

60 (metacrilato de alquilo/metacrilato de alquilo) y copolímeros de (acrilato/acrilato de estearilo/metacrilato de óxido de etilamina); crosopolímero de (dimeticona/vinildimeticona), copolímero de (acrilato de alquilo/acrilamida de diacetona) y copolímero-AMP de (acrilato de alquilo/acrilamida de diacetona); copolímeros de poli(acetato de vinilo) parcialmente saponificado y ácido maleico; copolímeros de vinilpirrolidona-metacrilato de dialquilaminoalquilo; alcanolaminas de resina acrílica; poliésteres y poliésteres dispersables en agua; poliacrilamidas; copolímeros de éster de poli(ácido acrílico) tales como poli(acrilato de etilo), polímeros de carboxivinilo, poli(ácido acrílico) y sales

65

del mismo incluyendo una sal de sodio del mismo, copolímeros de éster de ácido acrílico-ácido metacrílico; copolímeros de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; celulosas cationizadas tales como poli(ácido acrílico) metacrilato-10, copolímeros de cloruro de dialildimetilamonio-acrilamida tales como poli(ácido acrílico) metacrilato-7, copolímeros de ácido acrílico-cloruro de dialildimetilamonio tales como poli(ácido acrílico) metacrilato-22, copolímeros de ácido acrílico-cloruro de dialildimetilamonio-acrilamida tales como poli(ácido acrílico) metacrilato-39, copolímeros de éster de ácido acrílico-ácido metacrílico cationizado, copolímeros de amida de ácido acrílico-ácido metacrílico cationizado, copolímeros de ácido acrílico-acrilato de metilo-cloruro de metacrilamido-propiltrimetilamonio tales como poli(ácido acrílico) metacrilato-47, y polímeros de éster de colina de cloruro de metacrilato; polisacáridos cationizados tales como oligosacáridos cationizados, dextrano cationizado, y cloruro de guar-hidroxi-propiltrimonio; polietileniminas; polímeros catiónicos; polímeros de 2-metacrilatoiloxietilfosforilcolina tales como poli(ácido acrílico) metacrilato-51, y copolímeros de los mismos con copolímero de metacrilato de butilo y similares; emulsiones poliméricas tales como emulsiones de resina acrílica, emulsiones de poli(acrilato de etilo), emulsiones de éster alquílico de poli(ácido acrílico), emulsiones de resina de poli(acetato de vinilo), látex de caucho natural y látex sintético; nitrocelulosa; poliuretanos y diversos copolímeros de los mismos; diversas siliconas; diversos copolímeros de silicona tales como copolímeros de injerto de ácido acrílico-silicona; diversos polímeros de flúor; ácido 12-hidroxisteárico y sales del mismo; ésteres de ácidos grasos de dextrina tales como palmitato de dextrina y miristato de dextrina; y anhídrido silícico, sílice pirogénica (partículas ultrafinas de anhídrido silícico), silicato de magnesio y aluminio, silicato de magnesio y sodio, jabones metálicos, dialquifosfatos de metal, bentonita, hectorita, mineral de arcilla organomodificado; ésteres de ácidos grasos de sacarosa y ésteres de ácidos grasos de fructooligosacáridos. Entre ellos, son preferentes celulosa y derivados de la misma, ácido algínico y sales del mismo, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico y sales del mismo, y colágeno.

Los ejemplos preferentes de los disolventes y los propelentes incluyen alcoholes inferiores tales como etanol, 2-propanol (alcohol isopropílico), butanol y alcohol isobutilico; glicoles tales como propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol e isopentildiol; éteres de glicol tales como monoetil éter de dietilenglicol (etoxidiglicol), monoetil éter de etilenglicol, monobutil éter de etilenglicol, monoetil éter de trietilenglicol, dietil éter de dietilenglicol, dibutil éter de dietilenglicol, monoetil éter de propilenglicol y monoetil éter de dipropilenglicol; ésteres de éter de glicol tales como acetato de monoetil éter de etilenglicol, acetato de monoetil éter de dietilenglicol y acetato de monoetil éter de propilenglicol; ésteres de glicol tales como succinato de dietoxietilo y disuccinato de etilenglicol; alcohol bencílico, benciloxietanol, carbonato de propileno, carbonato de dialquilo, acetona, acetato de etilo y N-metilpirrolidona; tolueno; fluorocarbono y Fron de nueva generación; y propelentes tales como LPG, dimetil éter y gas de ácido carbónico.

Los ejemplos preferentes de los antioxidantes incluyen tocoferol (vitamina E) y derivados de tocoferol tales como acetato de tocoferol; BHT y BHA; derivados de ácido gálico tales como galato de propilo; vitamina C (ácido ascórbico) y/o derivados de la misma; ácido eritórbito y derivados del mismo; sulfitos tales como sulfito de sodio; hidrogenosulfitos tales como hidrogenosulfito de sodio; tiosulfatos tales como tiosulfato de sodio; hidrogenometasulfitos; tiotaurina e hipotaurina; y tioglicerol, tiourea, ácido tioglicólico y clorhidrato de cisteína.

Los ejemplos preferentes de los agentes reductores incluyen ácido tioglicólico, cisteína, cisteamina y similares.

Los ejemplos preferentes de los agentes oxidantes incluyen una disolución de peróxido de hidrógeno, persulfato de amonio, bromato de sodio, ácido percarbónico y similares.

Los ejemplos preferentes de los conservantes, los agentes antimicrobianos y los antisépticos incluyen ácidos hidroxibenzoicos y sales y ésteres de los mismos tales como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno; ácido salicílico; benzoato de sodio; fenoxietanol; 1,2-dioles tales como 1,2-pentanodiol y 1,2-hexanodiol; derivados de isotiazolinona tales como metilcloroisotiazolinona y metilisotiazolinona; urea de imidazolinio; ácido deshidroacético y sales del mismo; fenoles; bisfenoles halogenados tales como triclosán, amidas de ácido y sales de amonio cuaternario; triclorocarbamida, piritona de cinc, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido sórbico, clorhexidina, gluconato de clorhexidina, halocarbano, hexaclorofeno e hinoquitil; fenol y otros fenoles tales como isopropilfenol, cresol, timol, p-clorofenol, fenilfenol y fenilfenolato de sodio; y alcohol feniletílico, tintes fotosensibles, zeolita antimicrobiana y un ion de plata.

Los ejemplos preferentes de los agentes quelantes incluyen edetatos (tetracetatos de etilendiamina) tales como EDTA, EDTA-Na₂, EDTA-Na₃ y EDTA-Na₄; triacetatos de hidroxietilendiamina tales como HEDTA-Na₃; pentetatos (pentaacetato de dietilendiamina); ácido fítico; ácidos fosfónicos tales como ácido etidrónico y sales del mismo incluyendo sales de sodio del mismo; oxalato de sodio; poliaminoácidos tales como poli(ácido aspártico) y poli(ácido glutámico); polifosfato de sodio, metafosfato de sodio y ácido fosfórico; y citrato de sodio, ácido cítrico, alanina, dihidroxietilglicina, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido succínico y ácido tartárico.

Los ejemplos preferentes de los agentes de ajuste del pH, ácidos y álcalis incluyen ácido cítrico, citrato de sodio, ácido láctico, lactato de sodio, lactato de potasio, ácido glicólico, ácido succínico, ácido acético, acetato de sodio, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, isopropanolamina, triisopropanolamina, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol, 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol, arginina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, una disolución acuosa de amoniaco, carbonato de guanidina y carbonato de amonio.

Los ejemplos preferentes de los polvos incluyen polvos inorgánicos de diversos tamaños y formas tales como mica, talco, caolín, sericita, montmorillonita, caolinita, mica, muscovita, flogopita, mica sintética, lepidolita, biotita, vermiculita, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, silicato de aluminio, silicato de bario, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicato de estroncio, tungstato de metal, magnesio, zeolita, sulfato de bario, sulfato de calcio calcinado, fosfato de calcio, fluoroapatita, hidroxiapatita, polvo de cerámica, bentonita, esmectita, arcilla, lodo, jabones metálicos (miristato de cinc, palmitato de calcio y estearato de aluminio, por ejemplo), carbonato de calcio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, azul ultramar, azul Prusia, negro de carbono, óxido de titanio, partículas finas de óxido de titanio y partículas ultrafinas de óxido de titanio, óxido de cinc, partículas finas de óxido de cinc y partículas ultrafinas de óxido de cinc, alúmina, sílice, sílice pirogénica (partículas ultrafinas de anhídrido silícico), mica titanada, guanina de escamas de pescado, nitruro de boro, pigmentos fotocromicos, fluoroflogopita sintética, polvos compuestos de partículas finas, oro y aluminio; y estos polvos inorgánicos que se tratan con una silicona tal como hidrogenosilicona e hidrogenosilicona cíclica o se tratan de otro modo con diversos agentes de tratamiento de superficie tales como agentes de acoplamiento de silano y agentes de acoplamiento de titanio para hidrofobizar o hidrofilar estos polvos inorgánicos; y polvos orgánicos, polvos orgánicos tratados en la superficie y polvos compuestos orgánicos-inorgánicos de diversos tamaños y formas tales como almidón, celulosa, polvo de nailon, polvo de polietileno, polvo de poli(metacrilato de metilo), polvo de poliestireno, polvo de resina de copolímero de estireno/acrilato, polvo de poliéster, polvo de resina de benzoguanamina, polvo laminado de poli(tereftalato de etileno)/poli(metacrilato de metilo), polvo laminado de poli(tereftalato de etileno)/aluminio/resina epoxídica, polvo de uretano, polvo de silicona y polvo de Teflon (marca comercial registrada).

Los ejemplos preferentes de las sales inorgánicas incluyen sales que contienen cloruro de sodio tales como sal común, sal ordinaria, sal de roca, sal marina y sal natural; cloruro de potasio, cloruro de aluminio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, aguas madres salinas, cloruro de cinc y cloruro de amonio; sulfato de sodio, sulfato de aluminio, sulfato de aluminio y potasio (alumbre), sulfato de aluminio y amonio, sulfato de bario, sulfato de calcio, sulfato de potasio, sulfato de magnesio, sulfato de cinc, sulfato de hierro y sulfato de cobre; y fosfatos de sodio tales como fosfatos de mono, di y trisodio, fosfatos de potasio, fosfatos de calcio y fosfatos de magnesio.

Los ejemplos preferentes de los absorbentes de ultravioleta incluyen absorbentes de ultravioleta basados en benzoato tales como ácido p-aminobenzoico, éster de monoglicerina de ácido p-aminobenzoico, éster etílico del ácido N,N-dipropoxi-p-aminobenzoico, éster etílico del ácido N,N-dietoxi-p-aminobenzoico, éster etílico del ácido N,N-dimetil-p-aminobenzoico, éster butílico del ácido N,N-dimetil-p-aminobenzoico y éster etílico del ácido N,N-dimetil-p-aminobenzoico; absorbentes de ultravioleta basados en antranilato tales como N-acetil-antranilato de homomentilo, absorbentes de ultravioleta basados en salicilato tales como ácido salicílico y una sal de sodio del mismo, salicilato de amilo, salicilato de mentilo, salicilato de homomentilo, salicilato de octilo, salicilato de fenilo, salicilato de bencilo y salicilato de p-isopropanolfenilo; absorbentes de ultravioleta basados en cinamato tales como cinamato de octilo, cinamato de etil-4-isopropilo, cinamato de metil-2,5-diisopropilo, cinamato de etil-2,4-diisopropilo, cinamato de metil-2,4-diisopropilo, cinamato de propil-p-metoxilo, cinamato de isopropil-p-metoxilo, cinamato de isoamil-p-metoxilo, cinamato de 2-etilhexil-p-metoxilo (cinamato de octil-p-metoxilo), cinamato de 2-etoxietil-p-metoxilo (cinoxato), cinamato de ciclohexil-p-metoxilo, cinamato de etil- α -ciano- β -fenilo, cinamato de 2-etilhexil- α -ciano- β -fenilo (octocrileno), cinamato de gliceril-mono-2-etilhexanoil-di-p-metoxilo, y ácido ferúlico y derivados del mismo; absorbentes de ultravioleta basados en benzofenona tales como 2,4-dihidroxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4-metoxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (oxibenzona-3), 2-hidroxi-4-metoxi-4'-metilbenzofenona, 5-sulfonato de 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, 4-fenilbenzofenona, 2-carboxilato de 2-etilhexil-4'-fenil-benzofenona, 2-hidroxi-4-n-octoxibenzofenona y 4-hidroxi-3-carboxibenzofenona; 3-(4'-metilbenciliden)-d,1-alcanfor y 3-benciliden-d,1-alcanfor; 2-fenil-5-metilbenzoxazol; 2,2'-hidroxi-5-metilfenilbenzotriazol; 2-(2'-hidroxi-5'-t-octilfenil)benzotriazol; 2-(2'-hidroxi-5'-metilfenil)benzotriazol; dibenzalazinas; dianisilmetano; 5-(3,3-dimetil-2-norborniliden)-3-pentan-2-ona; derivados de dibenzilmetano tales como 4-t-butilmetoxidibenzilmetano; octiltriazona; ácido urocánico y derivados de ácido urocánico tales como urocánico de etilo; y 2-(2'-hidroxi-5'-metilfenil)benzotriazol, 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-1,3-pentanodiona, derivados de hidantoína tales como propionato de 2-etilhexil-dimetoxibenciliden-dioxoimidazolidina, ácido fenilbencilimidazolsulfónico, ácido tereftalidilendialcanforsulfónico, drometrisoltrisiloxano, antranilato de metilo, rutinósido y derivados del mismo, y orizanol y derivados del mismo.

Los ejemplos preferentes de los agentes iluminadores de la piel incluyen glucósidos de hidroquinona tales como arbutina y α -arbutina, y ésteres de los mismos; ácido ascórbico y derivados de ácido ascórbico tales como sales de fosfato de ascorbilo incluyendo fosfato de ascorbilo y sodio y fosfato de ascorbilo y magnesio, ésteres de ácidos grasos de ascorbilo incluyendo tetraisopalmitato de ascorbilo, alquil éteres de ácido ascórbico incluyendo éter de ácido ascórbico, glucósidos de ascorbilo incluyendo 2-glucósido de ascorbilo y ésteres de ácidos grasos del mismo, sulfurato de ascorbilo y fosfato de ascorbilo y tocoferilo; y ácido kójico, ácido elágico, ácido tranexámico y derivados del mismo, ácido ferúlico y derivados del mismo, extracto de placenta, glutatión, orizanol, butil-resorcinol, y extractos vegetales tales como extracto de *Chamomilla recutita* liposoluble, extracto de regaliz liposoluble, extracto de *Seikaryu* y extracto de *Saxifraga sarmentosa*.

Los ejemplos preferentes de las vitaminas y derivados de las mismas incluyen vitamina A tal como retinol, acetato de retinol y palmitato de retinol; vitamina B tal como clorhidrato de tiamina, sulfato de tiamina, riboflavina, acetato de

riboflavina, clorhidrato de piridoxina, dioctanoato de piridoxina, dipalmitato de piridoxina, dinucleótido de flavina-adenina, cianocobalamina, ácidos fólicos, ácidos nicotínicos tales como nicotinamida y nicotinato de bencilo, y colinas; vitamina C tal como ácido ascórbico y sales del mismo incluyendo una sal de sodio del mismo; vitamina D; vitamina E tal como α , β , γ y δ -tocoferoles; otras vitaminas tales como ácido pantoténico y biotina; derivados de ácido ascórbico tales como sales de fosfato de ascorbilo incluyendo fosfato de ascorbilo y sodio y fosfato de ascorbilo y magnesio, ésteres de ácidos grasos de ascorbilo incluyendo tetraisopalmitato de ascorbilo, estearato de ascorbilo, palmitato de ascorbilo y dipalmitato de ascorbilo, alquil éteres de ácido ascórbico incluyendo etil éter de ácido ascórbico, glucósidos de ascorbilo incluyendo 2-glucósido de ascorbilo y ésteres de ácidos grasos del mismo, y fosfato de tocoferilo y ascorbilo; y derivados de vitamina tales como derivados de tocoferol incluyendo nicotinato de tocoferol, acetato de tocoferol, linoleato de tocoferol, ferulato de tocoferol y fosfato de tocoferol, tocotrienol y otros diversos derivados de vitaminas.

Los ejemplos preferentes de agentes promotores del crecimiento del cabello, los promotores de la circulación sanguínea y los agentes estimulantes incluyen extractos vegetales y tinturas tales como extracto de hierba *Swertia*, tintura de *Capsicum frutescens*, tintura de jengibre, extracto de jengibre y tintura de cantáridas; y capsaicina, vainillilamida del ácido nonóico, zingerona, ictamol, ácido tánico, borneol, ciclandelato, cinaricina, tolazolina, acetilcolina, verapamilo, cefarantina, γ -orizanol, vitamina E y derivados de la misma incluyendo nicotinato de tocoferol y acetato de tocoferol, γ -orizanol, ácido nicotínico y derivados del mismo incluyendo nicotinamida, nicotinato de bencilo, hexanicotinato de inositol y alcohol nicotínico, alantoina, Kankoso 301, Kankoso 401, cloruro de carpronio, monoglicérido de ácido pentadecanoico, derivados de flavanonol, estigmasterol y estigmastanol y glucósidos de los mismos, y minoxidilo.

Los ejemplos preferentes de las hormonas incluyen estradiol, estrona, etinilestradiol, cortisona, hidrocortisona, prednisona y similares.

Los ejemplos preferentes de otras sustancias con eficacia farmacológica tales como los agentes antiarrugas, los agentes antienvjecimiento, los agentes de estiramiento, los agentes de sensación de frescor, los agentes de sensación de calidez, los promotores de la cicatrización de heridas, los calmantes, los analgésicos y los activadores celulares incluyen retinoides, ácidos retínicos y retinoato de tocoferilo; ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido de la fruta y ácido salicílico y derivados de los mismos incluyendo glucósidos de los mismos y ésteres de los mismos, y α y β -hidroxiácidos y derivados de los mismos tales como ácido hidroxicáprico, α -hidroxácidos grasos de cadena larga, ésteres de colesterilo de α -hidroxiácidos grasos de cadena larga; ácido γ -aminobutírico y ácido γ -amino- β -hidroxibutírico; carnitina; carnosina; creatina; ceramidas y esfingosinas; cafeína, xantina, y similares y derivados de los mismos; agentes antioxidantes y eliminadores de oxígeno activo tales como coenzima Q10, carotina, licopeno, astaxantina, luteína, ácido α -lipoico, nanopartículas de platino coloidales y fullerenos; catequinas; flavonas tales como quercetina; isoflavonas; ácido gálico y derivados de éster de azúcar de los mismos; polifenoles tales como tanino, sesamina, proantocianidina, ácido clorogénico y polifenol de manzana; rutinósido y derivados del mismo incluyendo glucósidos del mismo; hesperidina y derivados de la misma incluyendo glucósidos de la misma; glucósido de lignano; sustancias relacionadas con extracto de regaliz tales como glabridina, glabreno, liquiritina e isoliquiritina; lactoferrina; sogaol y gingerol; sustancias de perfume tales como mentol y cedrol, y derivados de las mismas; capsaicina, vainillina, y similares y derivados de las mismas; repelentes de insectos tales como dietiltoluamida; y complejos de sustancias fisiológicamente activas y ciclodextrinas.

Los ejemplos preferentes de los extractos vegetales, animales y microbianos incluyen extractos tales como extracto de iris, extracto de *Angelica keiskei*, extracto de *Thujopsis dolabrata*, extracto de espárrago, extracto de aguacate, extracto de *Hydrangea serrata*, extracto de almendra, extracto de *Althaea officinalis*, extracto de *Arnica montana*, extracto de aloe, extracto de albaricoque, extracto de hueso de albaricoque, extracto de *Ginkgo biloba*, extracto de flor de *Artemisia capillaris*, extracto de semilla de hinojo, extracto de raíz de cúrcuma, extracto de té oolong, extracto de hojas de *Arctostaphylos uva-ursi*, extracto de fruto de *Rosa multiflora*, extracto de hojas de *Echinacea angustifolia*, extracto de *Isodonis japonicus*, extracto de *Scutellaria baicalensis*, extracto de corteza de *Phellodendron amurense*, extracto de raíz de *Coptis japonica*, extracto de *Hordeum vulgare*, extracto de *Panax ginseng*, extracto de *Hipericum perforatum*, extracto de *Lamium album*, extracto de *Ononis spinosa*, extracto de *Nasturtium officinale*, extracto de naranja, residuos de agua marina secados, extracto de algas marinas, extracto de hojas de *Persimmon*, extracto de *Piracantha fortuneana*, elastina hidrolizada, polvo de trigo hidrolizado, seda hidrolizada, extracto de raíz de *Pueraria lobata*, extracto de *Chamomilla recutita*, extracto de *Chamomilla recutita* liposoluble, extracto de *Daucus carota sativa*, extracto de *Artemisia capillaris*, extracto de *Avena fatua*, extracto de hibisco, extracto de regaliz, extracto de regaliz liposoluble, extracto de fruto de kiwi, extracto de kiou, extracto de *Auricularia auricula-judae*, extracto de *Cinchona succirubra*, extracto de pepino, extracto de hojas de *Paulownia tomentosa*, guanosina, extracto de guava, extracto de *Sophora angustifolia*, extracto de *Gardenia florida*, extracto de *Sasa veitchii*, extracto de *Sophora angustifolia*, extracto de nuez, extracto de castaña, extracto de uva, extracto de *Clematis vitalba*, extracto de *Oryza sativa* Linne., extracto de azúcar moreno, vinagre negro, extracto de *Clorella vulgaris*, extracto de *Morus alba*, extracto de *Gentiana lutea*, extracto de *Geranium thunbergii*, extracto de té negro, extracto de levadura, extracto de corteza de magnolia, extracto de granos de café, extracto de raíz de *Arctium lappa*, extracto de arroz, extracto de arroz fermentado, extracto de salvado de arroz fermentado, aceite de germen de arroz, extracto de *Symphytum officinale*, colágeno, extracto de *Vaccinium vitis-idaea*, extracto de *Asarum sieboldi*, extracto de

Bupleurum falcatum, extracto umbilical, extracto de azafrán, extracto de salvia, extracto de *Saponaria officinalis*, extracto de *Sasa*, extracto de fruto de *Crataegus cuneata*, extracto de excrementos de *Bombyx mori*, extracto de *Zanthoxylum piperitum*, extracto de *Corthellus shiitake*, extracto de *Rehmannia glutinosa*, extracto de raíz de *Lithospermum erythrorhizon*, extracto de *Perilla ocymoides*, extracto de *Tilia cordata*, extracto de *Spiraea ulmaria*,
 5 extracto de jatobá, extracto de *Paeonia albiflora*, extracto de jengibre, extracto de raíz de *Acorus calamus*, extracto de *Betula Platyphilla Japonica*, extracto de *Tremella fuciformis*, extracto de *Equisetum arvense*, extracto de estevia, producto de fermentación de estevia, extracto de *Seikaryu*, extracto de *Hedera helix*, extracto de *Crataegus oxiacantha*, extracto de *Sambucus nigra*, extracto de *Achillea millefolium*, extracto de *Mentha piperita*, extracto de salvia, extracto de *Malva silvestris*, extracto de *Cnidium officinale*, extracto de hierba *Swertia*, extracto de raíz de
 10 *Morus alba*, extracto de *Rheum*, extracto de soja, extracto de *Zizyphus jujuba*, extracto de tomillo, extracto de diente de león, extracto de liquen, extracto de hojas de *Camellia sinensis*, extracto de clavo, extracto de *Imperata cilindrica*, extracto de piel de *Citrus unshiu*, aceite de árbol de té, extracto de *Rubus suavissimus*, extracto de *Capsicum frutescens*, extracto de *Angelica acutiloba*, extracto de *Calendula officinalis*, extracto de hueso de *Prunus persica*, extracto de piel de *Citrus aurantium amara*, extracto de *Houttuynia cordata*, extracto de tomate, extracto de natto,
 15 extracto de zanahoria, extracto de ajo, extracto de *Rosa canina*, extracto de hibisco, extracto de raíz de *Ophiopogon japonicus*, extracto de *Nelumbo nucifera*, extracto de perejil, extracto de abedul, miel, extracto de *Hamamelis virginiana*, extracto de *Parietaria officinalis*, extracto de *Isodonis japonicus*, bisabolol, extracto de *Chamaecyparis obtusa*, extracto de *Bifidobacterium*, extracto de *Eriobotrya japonica*, extracto de *Tussilago farfara*, extracto de tallo de la flor de *Petasites japonicus*, extracto de esclerocio de *Poria cocos*, extracto de *Ruscus aculeatus*, extracto de
 20 uva, extracto de pepita de uva, propóleo, extracto de *Luffa cilindrica*, extracto de cártamo, extracto de menta piperita, extracto de *Tilia miqueliana*, extracto de raíz de *Paeonia suffruticosa*, extracto de lúpulo, extracto de flor de *Rosa rugosa*, extracto de piña de *Pinus silvestris*, extracto de castaño de indias, extracto de *Lysichiton camtschatcense*, extracto de piel de *Sapindus mukurossi*, extracto de *Melissa officinalis*, extracto de *Nemacystus decipiens*, extracto de melocotón, extracto de *Centaurea cianus*, extracto de *Eucalyptus globulus*, extracto de *Saxifraga sarmentosa*,
 25 extracto de *Citrus junos*, extracto de lirio, extracto de semilla de *Coix lacryma-jobi*, extracto de *Artemisia princeps*, extracto de lavanda, extracto de té verde, extracto de membrana de cáscara de huevo, extracto de manzana, extracto de té rooibos, extracto de *Ganoderma lucidum*, extracto de lechuga, extracto de limón, extracto de *Forsythia*, extracto de *Astragalus sinicus*, extracto de rosa, extracto de romero, extracto de *Anthemis nobilis*, extracto de jalea real y extracto de raíz de *Sanguisorba officinalis*.

30 Los ejemplos de los antipruriginosos incluyen clorhidrato de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, alcanfor, un inhibidor de sustancia P y similares.

35 Los ejemplos de los agentes exfoliantes/disolventes de queratina incluyen ácido salicílico, azufre, resorcina, sulfuro de selenio, piridoxina y similares.

Los ejemplos de los antitranspirantes incluyen clorhidrato de aluminio, cloruro de aluminio, óxido de cinc, p-fenolsulfonato de cinc y similares.

40 Los ejemplos de los refrigerantes incluyen mentol, salicilato de metilo y similares.

Los ejemplos de los astringentes incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, sulfato de aluminio y potasio, ácido tánico, y similares.

45 Los ejemplos de las enzimas incluyen superóxido dismutasas, catalasas, cloruro de lisozima, lipasas, papaína, pancreatina, proteasas y similares.

Los ejemplos preferentes de los ácidos nucleicos incluyen ácido ribonucleico y sales del mismo, ácido desoxirribonucleico y sales del mismo, y adenosina trifosfato disodio.

50 Los ejemplos preferentes de los perfumes incluyen perfumes sintéticos y perfumes naturales tales como acetilcedreno, amilcinamaldehído, glicolato de alilamilo, β -ionona, Iso E Super, isobutilquinolina, aceite de iris, irona, indol, aceite de ilang-ilang, undecanal, undecenal, γ -undecalactona, estragol, eugenol, musgo de roble, resinoide de opoponax, aceite de naranja, eugenol, aurantiol, galaxolide, carvacrol, L-carvona, alcanfor, canon, aceite de semilla de zanahoria, aceite de clavo, cinamato de metilo, geraniol, geranilnitrilo, acetato de isobornilo, acetato de geranilo, acetato de dimetilbencilcarbinilo, acetato de estiralilo, acetato de cedrilo, acetato de terpinilo, acetato de p-t-butilciclohexilo, acetato de vetiverilo, acetato de bencilo, acetato de linalilo, salicilato de isopentilo, salicilato de bencilo, aceite de madera de sándalo, santalol, aldehído ciclamen, ciclopentadecanolida, dihidrojasmonato de metilo, dihidromircenol, jazmín absoluto, lactona de jazmín, cis-jasmona, citral, citronelol, citronelal, aceite de corteza de
 55 canela, 1,8-cineol, cinamaldehído, resinoide styrax, aceite de madera de cedro, cedreno, cedrol, aceite de semilla de apio, aceite de tomillo, damascona, damascenona, timol, tuberosa absoluta, decanal, decalactona, terpineol, γ -terpineno, triplal, nerol, nonanal, 2,6-nonadienal, nonalactona, alcohol de pachuli, vainilla absoluta, vainillina, aceite de albahaca, aceite de pachuli, hidroxicitronelal, α -pineno, piperitona, alcohol fenético, fenilacetaldehído, aceite de petitgrain, hexilcinamaldehído, cis-3-hexenol, bálsamo del Perú, aceite de vetiver, vetiverol, aceite de menta, aceite de pimienta, heliotropina, aceite de bergamota, benzoato de bencilo, borneol, resinoide mil, cetona de almizcle, metil

65

nonil acetaldehído, γ -metilionona, mentol, L-mentol, L-mentona, aceite de *Eucalyptus globulus*, β -ionona, aceite de lima, aceite de lavanda, D-limoneno, linalool, liral, lialial, aceite de limón, rosa absoluta, óxido de rosa, aceite de rosa, aceite de romero, y diversos aceites esenciales, y diversas combinaciones de perfumes.

5 Los ejemplos preferentes de los agentes colorantes, los colorantes, los tintes y los pigmentos incluyen colores cosméticos japoneses tales como marrón n.º 201, negro n.º 401, violeta n.º 201, violeta n.º 401, azul n.º 1, azul n.º 2, azul n.º 201, azul n.º 202, azul n.º 203, azul n.º 204, azul n.º 205, azul n.º 403, azul n.º 404, verde n.º 201, verde n.º 202, verde n.º 204, verde n.º 205, verde n.º 3, verde n.º 401, verde n.º 402, rojo n.º 102, rojo n.º 104-1, rojo n.º 105-1, rojo n.º 106, rojo n.º 2, rojo n.º 201, rojo n.º 202, rojo n.º 203, rojo n.º 204, rojo n.º 205, rojo n.º 206, rojo n.º 207, rojo
10 n.º 208, rojo n.º 213, rojo n.º 214, rojo n.º 215, rojo n.º 218, rojo n.º 219, rojo n.º 220, rojo n.º 221, rojo n.º 223, rojo n.º 225, rojo n.º 226, rojo n.º 227, rojo n.º 228, rojo n.º 230-1, rojo n.º 230-2, rojo n.º 231, rojo n.º 232, rojo n.º 3, rojo n.º 401, rojo n.º 404, rojo n.º 405, rojo n.º 501, rojo n.º 502, rojo n.º 503, rojo n.º 504, rojo n.º 505, rojo n.º 506, naranja n.º 201, naranja n.º 203, naranja n.º 204, naranja n.º 205, naranja n.º 206, naranja n.º 207, naranja n.º 401, naranja n.º 402, naranja n.º 403, amarillo n.º 201, amarillo n.º 202-1, amarillo n.º 202-2, amarillo n.º 203, amarillo n.º
15 204, amarillo n.º 205, amarillo n.º 4, amarillo n.º 401, amarillo n.º 402, amarillo n.º 403-1, amarillo n.º 404, amarillo n.º 405, amarillo n.º 406, amarillo n.º 407 y amarillo n.º 5; otros tintes ácidos tales como rojo ácido n.º 14; tintes básicos tales como Arianor Sienna Brown, Arianor Madder Red, Arianor Steel Blue y Arianor Straw Yellow; tintes nitro tales como HC amarillo n.º 2, HC amarillo n.º 5, HC rojo n.º 3, 4-hidroxiopropilamino-3-nitrofenol, N,N'-bis(2-hidroxiethyl)-2-nitro-p-fenilendiamina, HC azul n.º 2, y azul básico n.º 26; tintes dispersos; pigmentos blancos inorgánicos tales como dióxido de titanio y óxido de cinc; pigmentos rojos inorgánicos tales como óxido de hierro (óxido de hierro rojo) y titanato de hierro; pigmentos marrones inorgánicos tales como óxido de hierro γ ; pigmentos amarillos inorgánicos tales como óxido de hierro amarillo y ocre; pigmentos negros inorgánicos tales como óxido de hierro negro y óxido de titanio de baja dimensión; pigmentos violetas inorgánicos tales como violeta de mango y violeta de cobalto; pigmentos verdes inorgánicos tales como óxido de cromo, hidróxido de cromo y óxido de cobalto y titanio; pigmentos azules inorgánicos tales como azul ultramar y Prusia; pigmentos perla tales como mica recubierta con óxido de titanio, oxiclورو de bismuto recubierta con óxido de titanio, talco recubierta con óxido de titanio, mica recubierta con óxido de titanio coloreado, oxiclورو de bismuto y guanina de escamas de pescado; pigmentos de polvos metálicos tales como polvo de aluminio, polvo de cobre y oro; pigmentos de polvos inorgánicos y metálicos tratados en superficie; pigmentos orgánicos tales como laca de zirconio, laca de bario y laca de aluminio; pigmentos orgánicos
20 tratados en superficie; agentes colorantes naturales y tintes naturales tales como astaxantina, antraquinonas incluyendo alizarina, antocianidina, β -carotina, catenol, capsantina, chalcona, cartamina, quercetina, crocina, clorofila, curcumina, carmín, naftoquinonas incluyendo shikonina, bixina, flavonas, betacianidina, henna, hemoglobina, licopeno, riboflavina y rutinósido; agentes de acoplamiento y productos intermedios de tintes de oxidación tales como p-fenilendiamina, tolueno-2,5-diamina, o-, m- y p-aminofenoles, m-fenilendiamina, 5-amino-2-metilfenol, resorcina, 1-naftol, 2,6-diaminopiridina y similares, y sales de los mismos; tintes autooxidables tales como indolina; y dihidroxiacetona.

Los ejemplos preferentes de los antiflogísticos y los agentes antiinflamatorios incluyen ácido glicirrónico y derivados del mismo, derivados de ácido glicirretínico, derivados de ácido salicílico, hinokitiol, guaiazuleno, alantoína, indometacina, ketoprofeno, ibuprofeno, diclofenaco, loxoprofeno, celecoxib, infliximab, etanercept, óxido de cinc, acetato de hidrocortisona, prednisona, clorhidrato de difenidolamina y maleato de clorfeniramina; y extractos vegetales tales como extractos de hojas de melocotón y extractos de hojas de *Artemisia princeps*.

Los ejemplos preferentes de los agentes antiasmáticos, los fármacos para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los agentes antialérgicos y los inmunomoduladores incluyen aminofilina, teofilinas, esteroides (fluticasona, beclometasona y similares), antagonistas de leucotrienos, inhibidores de tromboxano, Intal, agonistas β_2 (formoterol, salmeterol, albuterol, tulobuterol, clenbuterol, epinefrina y similares), tiotropio, ipratropio, dextrometorfano, dimetorfano, bromhexina, tranilast, ketotifeno, azelastina, cetirizina, clorfeniramina, mequitazina, tacrólimus, ciclosporina, sirólimus, metotrexato, moduladores de citocinas, interferón, omalizumab, y proteínas y anticuerpos.

Los ejemplos preferentes de los agentes antiinfecciosos y los agentes antifúngicos incluyen oseltamivir, zanamivir e itraconazol.

Otros de estos componentes cosméticos conocidos, principios farmacéuticos conocidos, componentes alimenticios conocidos y similares tales como los componentes descritos en las Normas japonesas de componentes cosméticos, Código japonés de componentes cosméticos, lista japonesa de nombres para etiquetado de cosméticos publicada por la Asociación de la industria cosmética japonesa, diccionario INCI (The International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook), Normas japonesas de componentes cuasi farmacéuticos, Farmacopea japonesa, Excipientes farmacéuticos japoneses, Especificaciones y normas japonesas para aditivos alimentarios, y similares y componentes descritos en las publicaciones de patente japonesas y extranjeras y las publicaciones de solicitud de patente (incluyendo las traducciones japonesas de las solicitudes internacionales PCT y publicaciones nacionales de nuevo de solicitudes internacionales PCT) clasificadas como clasificación de patentes internacional IPC de A61K7 y A61K8 pueden incluirse en una combinación conocida y en una relación de formulación conocida o en una cantidad de formulación conocida.

65 Como cosméticos pública y comercialmente disponibles, se producen limpiadores faciales, lavados corporales,

- desmaquillantes, y similares formulando, por ejemplo, un tensioactivo y un desinfectante como componente limpiador, un material de base oleosa tal como alcoholes polihídricos y ésteres de ácidos grasos como componente emoliente, un hidratante, un material de base oleosa y un espesante como componente hidratante, y un antiflogístico como componente de mejora de la piel rugosa, y formulando además un conservante, un estabilizante y similares.
5 Puede añadirse además un polvo para ajustar la viscosidad.
- Se producen lociones, fluidos cosméticos y similares formulando, por ejemplo, agua y una sal inorgánica como componente de base, un material de base oleosa tal como alcoholes polihídricos y ésteres de ácidos grasos y un extracto vegetal como componente hidratante, un espesante, un antiflogístico como componente de mejora de la piel
10 rugosa, y una vitamina, un agente iluminador de la piel, un antioxidante, un agente antiarrugas, un agente antienvjecimiento, un agente de estiramiento o similar como componente funcional.
- Se producen cremas formulando, por ejemplo, agua y un gelificante como componente de base, un material de base oleosa tal como alcoholes polihídricos y ésteres de ácidos grasos como componente emoliente, un hidratante, un
15 material de base oleosa y un espesante como componente hidratante, un emulsionante y un agente antioxidante o similar como componente funcional.
- Se producen productos para los ojos y similares formulando, por ejemplo, agua como componente de base, un material de base oleosa tal como aceites de silicona, aceites vegetales, y ésteres de ácidos grasos como
20 componente emoliente, un hidratante tal como alcoholes polihídricos como componente hidratante, un espesante, un emulsionante y un agente antioxidante o similar como componente funcional.
- Se producen maquillajes de base, productos de barra de labios y similares formulando, por ejemplo, agua y una sal inorgánica como componente de base, un material de base oleosa tal como aceites de silicona, ésteres de ácidos
25 grasos, alcoholes polihídricos y ácidos grasos como componente emoliente, un material de base oleosa tal como alcoholes polihídricos y un hidratante como componente hidratante, y un pigmento.
- Se producen coloretos, bases en polvo y similares formulando, por ejemplo, un gelificante y una sal inorgánica como componente de base, un espesante como componente emoliente, un pigmento, un aceite esencial y un polvo.
30
- Se producen eliminadores del color de las uñas y similares formulando, por ejemplo, un material de base oleosa tal como ésteres como componente de base, un material de base oleosa tal como aceites/grasas como componente emoliente y un espesante.
- 35 Puede proporcionarse un rendimiento de cuidado frente a UV a estos productos añadiendo un hidrocarburo y una cera como agente antioxidante, una sal inorgánica y un polvo como componente de dispersión de ultravioleta, un absorbente de ultravioleta y similares.
- El gelificante basado en lípido-péptido, que actúa como gelificante y/o espesante en un cosmético, puede reemplazar a los gelificantes y/o los espesantes en estos cosméticos convencionales comercialmente disponibles
40 para aumentar la seguridad y la sensación en uso de estos cosméticos convencionales.
- Los ejemplos del cosmético que incluye el gelificante basado en lípido-péptido de bajo peso molecular incluyen, pero no se limitan a, productos de cuidado básico, productos de maquillaje, productos corporales, productos de fragancia
45 y productos para el cabello.
- Los productos de cuidado básico se refieren a limpiadores faciales, desmaquillantes, lociones, lociones de leche, fluidos cosméticos, cremas faciales, paquetes faciales, productos para los ojos, y otros productos para el cuidado de
50 la piel facial.
- Los ejemplos de los mismos incluyen limpiadores faciales que son jabones en barra, limpiadores espumantes, limpiadores en polvo y limpiadores en lámina; desmaquillantes tales como desmaquillantes espumantes, desmaquillantes de tipo crema, desmaquillantes de tipo leche, desmaquillantes de tipo loción, desmaquillantes de
55 tipo gel, desmaquillantes de tipo aceite y desmaquillantes de tipo máscara; lociones tales como lociones de liposomas, tónicos hidratantes, lociones astringentes, lociones limpiadoras y lociones de múltiples capas; lociones de leche tales como lociones emolientes, lociones hidratantes, lociones lechosas, lociones nutritivas, lociones de leche nutritivas, hidratantes cutáneos, emulsiones hidratantes, lociones de masaje y suavizantes de queratina facial; fluidos cosméticos tales como lociones de liposomas, fluidos hidratantes, fluidos iluminadores y fluidos anti-UV; cremas tales como cremas emolientes, cremas enriquecidas, cremas nutritivas, cremas que se desvanecen, cremas
60 hidratantes, cremas de noche, cremas de masaje, desmaquillantes de tipo crema, cremas de maquillaje, cremas de base, cremas de afeitar y cremas suavizantes de queratina faciales; paquetes faciales tales como paquetes faciales de tipo exfoliante, paquetes faciales de tipo polvo, paquetes faciales de tipo lavado, paquetes faciales de tipo aceite y desmaquillantes de tipo máscara; productos para los ojos tales como sueros para los ojos, geles para los ojos y cremas para los ojos; productos de cuidado frente a UV tales como emulsiones de protección UV faciales, productos
65 de protección solar, protectores solares, lociones de leche de cuidado frente a UV, filtros solares, cremas de filtro solar y cremas bronceadoras, geles tales como geles hidratantes, productos exfoliantes faciales, productos de

adelgazamiento facial, y otros productos de cuidado básico.

Los ejemplos de los productos de maquillaje incluyen productos de maquillaje de base y productos de maquillaje puntual.

5 Los productos de maquillaje de base se refieren a maquillaje básico que se aplica para complementar el maquillaje puntual, y se refieren a productos de base de maquillaje, correctores, bases y productos de polvo facial. Los ejemplos de los mismos incluyen productos de base de maquillaje tales como bases de maquillaje, cremas de base, bases de control del color y bases de filtro UV; correctores tales como correctores en polvo, correctores en crema y correctores líquidos; bases tales como bases en polvo, bases de filtro UV, bases de crema y bases de crema de filtro UV; productos de polvo facial tales como polvos sueltos, polvos comprimidos, productos de color facial y polvos faciales, y similares.

15 Los productos de maquillaje puntual se refieren a cosméticos para colorear la piel para hacer que tenga un aspecto bonito, y los ejemplos de los mismos incluyen productos de color de ojos, delineadores, máscaras, productos para las cejas, coloretes, productos de color para labios, productos de color para uñas y similares.

20 Los ejemplos de los mismos incluyen productos de color para los ojos tales como polvos de color para los ojos, lápices de color para los ojos y sombras de ojos; delineadores tales como lápices delineadores y delineadores líquidos; máscaras tales como máscaras de volumen, máscaras de pestañas largas, máscaras de rizado y máscaras de color; productos para las cejas tales como lápices para cejas, polvos para cejas y productos líquidos para cejas; coloretes tales como coloretes en polvo y coloretes en crema; productos de color para labios tales como productos de color para labios, barras de labios, productos de barras de labios, brillos de labios y delineadores de labios; y productos de color para uñas tales como productos de color para uñas, esmaltes de uñas, acabados de uñas, bases de uñas, acabados, fijadores, eliminadores del color de uñas, eliminadores del esmalte de uñas, disolventes del color de uñas y tratamientos para uñas.

30 Los ejemplos de los productos corporales incluyen lociones corporales, cremas corporales, bálsamos labiales, cremas de manos, productos de cuidado frente a UV, productos depilatorios, productos de cuidado de los pies, antitranspirantes/desodorantes y similares.

35 Los ejemplos de los mismos incluyen lociones corporales tales como lociones corporales, aceites corporales y rocíos corporales; cremas corporales tales como cremas corporales, lociones de leche corporal, geles corporales y mousses corporales; bálsamos labiales tales como bálsamos labiales hidratantes, bálsamos labiales de cuidado frente a UV y bálsamos labiales coloreados; cremas de manos tales como cremas de manos y geles de manos; productos de cuidado frente a UV para el cuerpo tales como emulsiones corporales de protección UV, productos de protección solar, protectores solares, lociones de leche de cuidado frente a UV, filtros solares, cremas de filtro solar y cremas bronceadoras; productos depilatorios tales como cremas depilatorias, mousses depilatorios, ceras depilatorias, blanqueadores del cabello corporal y cremas de afeitado corporal; productos de cuidado de los pies tales como productos de masaje de los pies, productos adelgazantes de los pies, productos exfoliantes de los pies, exfoliadores no faciales incluyendo exfoliadores para el talón, y productos emolientes; antitranspirantes/desodorantes tales como lociones desodorantes, polvos desodorantes, aerosoles desodorantes y barras desodorantes; y productos repelentes de insectos tales como aerosoles repelentes de insectos.

45 Los ejemplos de los productos de fragancia incluyen perfumes, aromas, aguas de aroma, aguas de tocador, aguas de colonia, perfumes sólidos, fragancias en polvo, jabones perfumados y aceites de baño.

50 Los ejemplos de los productos de cuidado del cabello incluyen champús, acondicionadores y enjuagues capilares, tratamientos para el cabello y paquetes para el cabello, productos de peinado del cabello, aerosoles capilares y brillos capilares, promotores del crecimiento del cabello y pilatorios, productos de permanentes para el cabello y productos de coloración del cabello.

55 Los ejemplos de los mismos incluyen champús tales como champús de aceite, champús de crema, champús acondicionadores, champús anticaspa, champús para cabellos teñidos y champús 2-en-1; enjuagues y acondicionadores capilares tales como enjuagues y acondicionadores capilares, enjuagues y acondicionadores capilares anticaspa/de cuidado del cuero cabelludo, y enjuagues y acondicionadores capilares de control; tratamientos y paquetes para el cabello tales como tratamientos y paquetes para cabello dañado, tratamientos y paquetes para cabello dañado, tratamientos y paquetes anticaspa/de cuidado del cuero cabelludo, y tratamientos y paquetes de control; productos de peinado tales como espumas capilares, cremas capilares, bálsamos capilares, geles capilares, aguas capilares, lociones capilares, aceites capilares y líquidos capilares; aerosoles capilares y brillos capilares tales como aerosoles de peinado del cabello, rocíos de peinado del cabello y brillos capilares, y promotores del crecimiento del cabello y pilatorios tales como promotores del crecimiento del cabello, pilatorios, tónicos capilares y esencias capilares; productos permanentes para el cabello tales como relajantes capilares, productos de permanentes, pretratamientos de permanente y tratamientos posteriores de permanente; y productos de coloración del cabello tales como tintes capilares oxidativos, blanqueadores del cabello, pretratamientos de coloración del cabello, tratamientos posteriores de coloración del cabello y manicuras del cabello.

Como en el caso de estos cosméticos pública y comercialmente disponibles, las preparaciones cutáneas externas pública y comercialmente disponibles incluyen un componente de base, un gelificante, un espesante y un emulsionante para preparar la forma de dosificación, e incluyen un componente medicinal adicional tal como antiflogísticos. El reemplazo del gelificante y el espesante por el gelificante basado en lípido-péptido potencia la seguridad, la sensación en uso, la eficacia farmacológica sostenida y similares.

Los ejemplos de la preparación cutánea externa que incluye el gelificante basado en lípido-péptido incluyen, pero no se limitan a, pomadas, parches, linimentos, aerosoles, gotas para los ojos, gotas nasales, gotas para los oídos, supositorios, agentes de aspiración y similares.

La composición usada para la preparación de un cosmético o la preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención está en cualquier forma de dosificación/cosmético, y los ejemplos preferentes de las mismas incluyen, pero no se limitan a, emulsiones tales como emulsiones de aceite en agua (O/W), emulsiones de agua en aceite (W/O), emulsiones de W/O/W y emulsiones de O/W/O, aceites, sólidos, líquidos, pastas, barras, aceites volátiles, polvos, gelatinas, geles, pastas, polímeros de emulsión, láminas, rocíos y aerosoles. La composición puede ser un cosmético o una preparación cutánea externa como una dispersión, una loción de leche, una crema, un paquete facial, un aerosol, un gel, una lámina o similar.

La composición usada para la preparación de un cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención incluye al menos un gelificante basado en lípido-péptido que contiene un lípido-péptido de bajo peso molecular o una sal farmacéuticamente utilizable del mismo, y al menos un compuesto macromolecular, en la que el compuesto macromolecular es celulosa o un derivado de la misma, ácido algínico o una sal del mismo, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico o una sal del mismo, o colágeno.

La concentración del gelificante basado en lípido-péptido que se incluye en la composición usada para la preparación de un cosmético o la preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención no se limita particularmente siempre que sea eficaz, y es de un 0,0001 a un 50 % (p/v), preferentemente de un 0,0001 a un 20 % (p/v), más preferentemente de un 0,001 a un 10 % (p/v), y además preferentemente de un 0,1 a un 5 % (p/v), con respecto al volumen total del cosmético o la preparación cutánea externa. Cuando la cantidad de formulación del gelificante basado en lípido-péptido es de un 0,0001 a un 50 % (p/v), el cosmético o la preparación cutánea externa puede presentar una excelente extensión sobre la superficie de la piel y la superficie del cabello, excelente penetración en la piel y el cabello, ausencia de pegajosidad o pliegues, y estabilidad en almacenamiento conservada.

La composición usada para la preparación de un cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención que incluye el gelificante basado en lípido-péptido y un compuesto macromolecular que es celulosa o un derivado de la misma, ácido algínico o una sal del mismo, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico o una sal del mismo, o colágeno logra un efecto sinérgico del gelificante basado en lípido-péptido y el compuesto macromolecular. Por ejemplo, usando un compuesto macromolecular que tiene actividad de coagulación sanguínea como compuesto macromolecular, se obtienen el efecto del gelificante basado en lípido-péptido para formar una fibra que produce hemostasia física de glóbulos sanguíneos y el efecto del compuesto macromolecular para formar un coágulo sanguíneo.

La concentración del compuesto macromolecular que se incluye en la composición usada para la preparación de un cosmético o la preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención no se limita particularmente siempre que sea eficaz. Por ejemplo, en el caso de la celulosa y un derivado de la misma y ácido algínico y una sal del mismo, la concentración del compuesto macromolecular es de un 0,5 a un 3 % (p/p) con respecto a la masa total del cosmético o la preparación cutánea externa. Cuando la cantidad de formulación del compuesto macromolecular es de un 0,5 a un 3 % (p/p), la composición usada para la preparación de un cosmético o la preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención puede presentar eficazmente el efecto del compuesto macromolecular al tiempo que conserva la estabilidad en almacenamiento.

Los ejemplos del compuesto macromolecular que tiene actividad de coagulación sanguínea incluyen celulosa y derivados de la misma, ácido algínico y sales del mismo, goma arábiga, y similares, y entre estos, son preferentes alginato de sodio y goma arábiga desde el punto de vista del efecto hemostático.

Ejemplos

La presente invención se describirá en detalle mediante los ejemplos y ejemplos de prueba (los ejemplos 1-13 representan ejemplos que no se encuentran dentro del alcance de la invención reivindicada en el presente documento). No obstante, la presente invención no se limita a estos ejemplos y ejemplos de prueba.

Las abreviaturas que van a usarse en los siguientes ejemplos significan lo siguiente.

Gly: glicina

His: histidina

DMF: dimetilformamida

5

TFA: ácido trifluoroacético (Watanabe Chemical Industries, LTD.)

DMSO: dimetilsulfóxido

10

WSCD: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

[Síntesis de lípido-péptido]

Se sintetizó un lípido-péptido mediante el procedimiento mostrado a continuación.

15

[Ejemplo de síntesis 1: procedimiento para la síntesis libre de grupo protector de sal de TFA de N-palmitoil-Gly-His]

<Síntesis de N-palmitoiloxi-succinimida>

20

A una disolución de 165 ml (0,544 mol) de cloruro de palmitoil en 1 l de cloroformo mientras se enfriaba con hielo con agitación, se añadieron gradualmente 69,8 g (0,598 mol) de N-hidroxisuccinimida, y se añadieron gota a gota a la misma 83,1 ml (0,598 mol) de trietilamina a lo largo de 30 minutos. Se agitó la disolución resultante durante 30 minutos mientras se enfriaba con hielo y durante otras 7 horas durante las cuales la disolución resultante alcanzó gradualmente la temperatura ambiente. Tras lavar con 500 ml de agua tres veces, se secó la disolución resultante sobre sulfato de magnesio y luego se concentró a presión reducida para obtener 260,3 g (cuant.) de un sólido incoloro.

25

¹H-RMN (300 MHz DMSO-d₆ δppm): 2,80 (4H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,61 (2H, quintuplete, J = 7,2 Hz), 1,24 (24H, s), 0,85 (3H, t, J = 6,3 Hz).

30

<Síntesis de N-palmitoil-Gly>

Se suspendieron 260,3 g de la N-palmitoiloxi-succinimida sintetizada anteriormente como un todo en 750 ml de DMF y, a la disolución resultante mientras se enfriaba con hielo con agitación, se añadieron gota a gota 56,3 g (0,750 mol) de Gly y 83,2 ml (0,598 mol) de trietilamina disuelta en 250 ml de agua. Se agitó la disolución resultante durante otros 30 minutos mientras se enfriaba con hielo y durante otras 15 horas durante las cuales la disolución resultante alcanzó gradualmente la temperatura ambiente. A una disolución acuosa obtenida disolviendo 100 ml de ácido clorhídrico 6 N en 1 l de agua y ajustando el pH a pH 3, mientras se enfriaba con hielo con agitación, se añadió gota a gota la disolución de reacción para precipitar un sólido, que se separó por filtración. Se lavó el producto resultante con 2 l de agua y luego con 1 l de hexano, y luego se recogió para obtener 114 g (67 %) de un compuesto deseado.

35

40

¹H-RMN (300 MHz DMSO-d₆ δppm): 8,10 (1H, t, J = 6 Hz), 3,71 (2H, d, J = 6 Hz), 2,10 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,48 (2H, m), 1,23 (24H, s), 0,85 (3H, t, J = 6,3 Hz).

45

<Síntesis de N-palmitoiloxi-gliciloxisuccinimida>

Se sintetizaron 114 g (0,364 mol) de la N-palmitoil-Gly sintetizada anteriormente y 44,0 g (0,382 mol) de N-hidroxisuccinimida en 620 ml de DMF y, a la disolución resultante mientras se enfriaba con hielo con agitación, se añadieron 73,2 g (0,382 mol) de clorhidrato de WSCD. Se agitó la disolución resultante durante 30 minutos mientras se enfriaba con hielo y luego durante otras 20 horas a temperatura ambiente. Se añadieron a la misma 1,5 l de agua con hielo, y se separó por filtración la materia insoluble. Se lavó la materia insoluble resultante con 5 l de agua y luego con 1,5 l de éter, y se secó el producto resultante a presión reducida para obtener cuantitativamente 198 g de un sólido incoloro.

50

55

<Síntesis de sal de TFA de N-palmitoil-Gly-His>

Se suspendieron 198 g de la N-palmitoiloxi-gliciloxisuccinimida sintetizada anteriormente como un todo en DMF y, a la disolución resultante mientras se enfriaba con hielo con agitación, se añadió una suspensión de 113 g (0,728 mol) de L-histidina, 55,6 ml (0,400 mol) de trietilamina y 350 ml de agua. Posteriormente, se agitó la disolución resultante durante 30 minutos mientras se enfriaba con hielo, y luego se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, a lo que siguió agitación durante otras 17 horas. Se separó por filtración el sólido precipitado como tal para obtener un sólido. Se añadió el producto resultante a una disolución mixta de 120 ml de ácido trifluoroacético y 1,5 l de agua con hielo, a lo que siguió agitación y luego filtración de la materia insoluble. Se colocó el sólido resultante en una jarra para lavarlo con 2 l de agua tres veces, y se secó posteriormente a presión reducida. Se disolvió el sólido seco resultante en 400 ml de ácido trifluoroacético, y se separó por filtración una pequeña cantidad de materia insoluble con un filtro de membrana. Se concentró el filtrado a presión reducida hasta aproximadamente la mitad de la

60

65

cantidad, que a continuación se lavó con dietil éter. Se secó el sólido a presión reducida y se lavó con agua un número apropiado de veces, y se secó el sólido resultante a presión reducida para obtener 112 g (54 %) de un sólido incoloro.

5 [Ejemplo de síntesis 2: síntesis de N-palmitoil-Gly-His (forma libre)]

Se añadieron 14,2 g (91,6 mmol) de histidina, 30,0 g (91,6 mmol) de N-palmitoil-Gly-metilo y 300 g de tolueno a un matraz de cuatro bocas de 500 ml, al que se añadieron 35,3 g (183,2 mmol) de una disolución en metanol al 28 % de metóxido de sodio como base, y se calentó la disolución resultante en un baño de aceite hasta 60 °C y se agitó durante 1 hora. Posteriormente, se dejó enfriar la disolución resultante de la que se retiró el baño de aceite hasta alcanzar 25 °C, volvió a precipitarse con 600 g de acetona, y se separó por filtración. Se disolvió el sólido resultante en una disolución mixta de 600 g de agua y 750 g de metanol, a la que se añadieron 30,5 ml (183,2 mmol) de ácido clorhídrico 6 N para la neutralización para precipitar un sólido, que se separó por filtración. A continuación, se disolvió el sólido resultante en una disolución mixta de 120 g de tetrahidrofurano y 30 g de agua a 60 °C, a la que se añadieron 150 g de acetato de etilo, y se enfrió la disolución resultante desde 60 °C hasta 30 °C. Posteriormente, se filtró el sólido precipitado. Se calentó el sólido resultante en un disolvente de 120 g de tetrahidrofurano y 60 g de acetonitrilo hasta 60 °C, se agitó durante 1 hora, y luego se enfrió, a lo que siguió filtración. Se lavó el sólido resultante con 120 g de agua y se filtró, a lo que siguió secado a presión reducida para obtener 26,9 g (rendimiento: 65 %) de un cristal blanco de una forma libre de N-palmitoil-Gly-His.

20 [Preparación de glicerina al 70 %-agua]

Se añadió agua ultrapura (fabricada por Kurita Water Industries Ltd.) a 3,0 g de glicerina (fabricada por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.) para lograr una concentración de un 70 % (p/v), y por tanto se preparó glicerina al 70 %-agua. Se usó un producto que era estable a temperatura ambiente durante 2 meses o más para las pruebas.

[Evaluación de la sensación en uso]

Se preparó un cosmético o una preparación cutánea externa de acuerdo con los ejemplos 1 a 9 o los ejemplos comparativos 1 a 3, y se evaluaron la extensión sobre la superficie de la piel, la penetración en la piel, la pegajosidad y los pliegues basándose en los siguientes criterios de evaluación. Los resultados de la evaluación se enumeran en la tabla 12.

35 [Evaluación de la pegajosidad]

Se preparó un cosmético o una preparación cutánea externa de acuerdo con los ejemplos 10 a 13 o el ejemplo comparativo 4 o 5, y se evaluaron la extensión sobre la superficie de la piel, la penetración en la piel y la pegajosidad basándose en los siguientes criterios de evaluación. Los resultados de la evaluación se enumeran en la tabla 13.

40 <Procedimiento para someter a prueba la sensación en uso de sólido y aerosol>

Se aplicó una muestra sobre el dorso de la mano izquierda con una espátula en una prueba de un sólido, o en una prueba de un aerosol, se pulverizó una muestra una vez en el dorso de la mano izquierda. Se frotó la muestra aplicada o pulverizada sobre la piel a lo largo de una distancia de 10 a 20 cm hacia delante y hacia atrás de 50 a 100 veces, y se evaluó la sensación en uso durante el frotado. Se evaluaron los pliegues cuando se secó la muestra.

<Criterio de evaluación de la extensión sobre la superficie de la piel>

50 Cuando se aplicó un cosmético o una preparación cutánea externa sobre la piel, una muestra que se extendía sobre la superficie de la piel de manera lisa sin rugosidad se evaluó como ○, mientras que una muestra que se extendía de manera lisa o con rugosidad se evaluó como X.

<Criterio de evaluación de la penetración en la piel>

55 Cuando se aplicó un cosmético o una preparación cutánea externa sobre la piel, una muestra que penetraba rápidamente en la piel y se absorbía en la piel para hidratarla se evaluó como ○, mientras que una muestra que no se absorbía en la piel para hidratarla se evaluó como X.

<Criterio de evaluación de la pegajosidad>

60 Tras aplicarse un cosmético o una preparación cutánea externa sobre la piel, una muestra que no producía pegajosidad persistente sobre la superficie de la piel se evaluó como ○, mientras que una muestra que producía pegajosidad persistente sobre la superficie de la piel se evaluó como X.

65 <Criterio de evaluación de pliegues>

Tras aplicarse un cosmético o una preparación cutánea externa sobre la piel y secarse, una muestra que no producía pliegues se evaluó como ○, una muestra que producía pocos pliegues o pliegues mínimos se evaluó como Δ y una muestra que producía pliegues se evaluó como X.

5 [Ejemplo 1: sensación en uso de un cosmético en forma de gel formulado como sal de TFA de palmitoil-Gly-His]

Se añadieron la sal de TFA de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 1, polietilenglicol 400 (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), fenoxietanol (fabricado por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.), 1,3-butanodiol (fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.), glicerina (fabricada por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.), etanol (fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.) y agua desionizada (agua desionizada de calidad de farmacopea japonesa fabricada por KYOEI Pharmaceutical Industries, Ltd.) en las cantidades de formulación enumeradas en la tabla 1 a un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 7), que se calentó en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (entre 90 °C y 105 °C, 10 minutos) y se dejó reposando a temperatura ambiente para la gelificación. Se usó un producto que era estable a temperatura ambiente durante 6 meses o más para las pruebas. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 12.

Tabla 1. Cosmético en forma de gel formulado como sal de TFA de palmitoil-Gly-His

	Cantidad de formulación
Sal de TFA de palmitoil-Gly-His	49,5 mg
Agua desionizada	1 ml
Fenoxietanol	0,25 ml
Etanol	1,25 ml
1,3-Butanodiol	0,25 ml
PEG 400	1 ml
Glicerina	6,25 ml

20 [Ejemplo 2: sensación en uso de una preparación cutánea externa en forma de gel formulada como sal de TFA de palmitoil-Gly-His, que se formula con indometacina y l-mentol]

Se añadieron la sal de TFA de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 1, indometacina (fabricada por TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.), l-mentol (fabricado por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.), polietilenglicol 400 (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), fenoxietanol (fabricado por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.), 1,3-butanodiol (fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.), glicerina (fabricada por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.), etanol (fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.) y agua desionizada (agua esterilizada de calidad de farmacopea japonesa fabricada por KYOEI Pharmaceutical Industries, Ltd.) en las cantidades de formulación enumeradas en la tabla 2 a un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 7), que se calentó en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (entre 90 °C y 105 °C, 10 minutos) y se dejó reposando a temperatura ambiente para la gelificación. Se usó un producto que era estable a temperatura ambiente durante 6 meses o más para las pruebas. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 12.

35 Tabla 2. Preparación cutánea externa en forma de gel formulada como sal de TFA de palmitoil-Gly-His, que se formula con indometacina y l-mentol

	Cantidad de formulación
Sal de TFA de palmitoil-Gly-His	49,1 mg
Agua desionizada	1 ml
Indometacina	99,3 mg
L-mentol	300 mg
Fenoxietanol	0,05 ml
Etanol	1,25 ml
1,3-Butanodiol	0,7 ml
PEG 400	2,5 ml
Glicerina	0,45 ml

40 [Ejemplo 3: sensación en uso de una preparación cutánea externa en forma de crema formulada como sal de TFA de palmitoil-Gly-His, que se formula con indometacina]

Se añadieron la sal de TFA de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 1, indometacina (fabricada por TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.), etanol (fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.) y agua desionizada (agua esterilizada de calidad de farmacopea japonesa fabricada por KYOEI Pharmaceutical Industries, Ltd.) en las cantidades de formulación enumeradas en la tabla 1 a un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 7), que se calentó en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (entre 90 °C y 105 °C, 10 minutos) y se dejó reposando a temperatura ambiente para solidificar el resultante para dar una crema. Se usó un producto que era estable a temperatura ambiente durante 6 meses o más para las pruebas. La evaluación de la

sensación en uso se enumera en la tabla 12.

Tabla 3. Preparación cutánea externa en forma de crema formulada como sal de TFA de palmitoil-Gly-His, que se formula con indometacina

5

	Cantidad de formulación
Sal de TFA de palmitoil-Gly-His	49,7 mg
Agua desionizada	6,3 ml
Indometacina	113,2 mg
Etanol	1 ml
Glicerina	2,7 ml

[Ejemplo 4: sensación en uso de un cosmético en forma de gel que contiene glicerina, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His]

10 Se añadieron la forma libre de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 2, glicerina (fabricada por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.), 2-propanol (KANTO CHEMICAL CO., INC.), ácido láctico (fabricado por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.), lactato de potasio (fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.) y agua desionizada (agua ultrapura fabricada por Kurita Water Industries Ltd.) en las cantidades de formulación enumeradas en la tabla 4 a un tubo de rosca (Maruemu Corporation, n.º 7), que se calentó en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (80 °C, 15 minutos) y se dejó reposando a temperatura ambiente para la gelificación. Se usó un producto que era estable a temperatura ambiente durante 1 mes o más para las pruebas. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 12.

15

Tabla 4. Cosmético en forma de gel que contiene glicerina, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His

20

	Cantidad de formulación
Forma libre de palmitoil-Gly-His	0,02 g
Glicerina	5,55 g
Ácido láctico	0,0125 g
Lactato de potasio	0,4875 g
2-Propanol	1 g
Agua desionizada	3 g

[Ejemplo 5: sensación en uso de un cosmético en forma de gel que contiene propilenglicol, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His]

25 Se añadieron la forma libre de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 2, propilenglicol (fabricado por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.), ácido láctico (fabricado por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.), lactato de potasio (fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.) y agua desionizada (agua ultrapura fabricada por Kurita Water Industries Ltd.) en las cantidades de formulación enumeradas en la tabla 5 a un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 7), que se calentó en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (80 °C, 15 minutos) y se dejó reposando a temperatura ambiente para la gelificación. Se usó un producto que era estable a temperatura ambiente durante 1 mes o más para las pruebas. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 12.

30

Tabla 5. Cosmético en forma de gel que contiene propilenglicol, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His

35

	Cantidad de formulación
Forma libre de palmitoil-Gly-His	0,025 g
Propilenglicol	6,5 g
Ácido láctico	0,025 g
Lactato de potasio	0,475 g
Agua desionizada	3 g

[Ejemplo 6: sensación en uso de un cosmético en forma de gel que contiene 1,3-butanodiol, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His]

40 Se añadieron la forma libre de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 2, 1,3-butanodiol (fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.), ácido láctico (fabricado por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.), lactato de potasio (fabricado por KANTO CHEMICAL CO., INC.) y agua desionizada (agua ultrapura fabricada por Kurita Water Industries Ltd.) en las cantidades de formulación enumeradas en la tabla 6 a un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 7), que se calentó en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (80 °C, 15 minutos) y se dejó reposando a temperatura ambiente para la gelificación. Se usó un producto que era estable a temperatura ambiente durante 1 mes o más para las pruebas. La evaluación de la sensación en uso se enumera en

45

la tabla 12.

Tabla 6. Cosmético en forma de gel que contiene 1,3-butanodiol, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His

	Cantidad de formulación
Forma libre de palmitoil-Gly-His	0,025 g
1,3-Butanodiol	6,5 g
Ácido láctico	0,0125 g
Lactato de potasio	0,4875 g
Agua desionizada	3 g

5 [Ejemplo 7: sensación en uso de un cosmético en forma de gel pulverizable que contiene glicerina al 70 %-agua, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His]

10 Se colocaron 0,010 g de la forma libre de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 2 en un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 5), y se añadieron al mismo 10 ml de glicerina al 70 %-agua. Se calentó la disolución resultante en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (98 °C, 30 minutos), y se transfirió una alícuota de 6 ml de la disolución resultante a un vial de aerosol (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 3L), que se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente para la gelificación.

15 Se confirmó un estado en el que, después del enfriamiento, la disolución perdió fluidez y no fluía cuando se invirtió el vial de aerosol, y por tanto se determinó que la disolución se había gelificado. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 12.

20 [Ejemplo 8: sensación en uso de un cosmético en forma de gel pulverizable que contiene glicerina al 70 %-agua, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His al 0,2 %]

25 Se colocaron 0,025 g de la forma libre de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 2 en un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 5), y se añadieron al mismo 12,5 ml de glicerina al 70 %-agua. Se calentó la disolución resultante en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (98 °C, 30 minutos), y se transfirió una alícuota de 6 ml de la disolución resultante a un vial de aerosol (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 3L), que se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente para la gelificación.

30 Se confirmó un estado en el que, después del enfriamiento, la disolución perdió fluidez y no fluía cuando se invirtió el vial de aerosol, y por tanto se determinó que la disolución se había gelificado. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 12.

[Ejemplo 9: sensación en uso de un cosmético en forma de sol (dispersión acuosa) pulverizable que contiene glicerina al 70 %-agua, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His al 0,2 %]

35 Se colocaron 0,025 g de la forma libre de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 2 en un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 5), y se añadieron al mismo 12,5 ml de glicerina al 70 %-agua. Se calentó la disolución resultante en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (98 °C, 30 minutos), y se transfirió una alícuota de 6 ml de la disolución resultante a un vial de aerosol (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 3L), que se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente.

40 Se confirmó un estado en el que, después del enfriamiento, la disolución perdió fluidez y no fluía cuando se invirtió el vial de aerosol, y por tanto se determinó que la disolución se había gelificado. Se hizo vibrar el gel resultante durante 10 minutos en una mezcladora de microtubos (fabricada por Nissin Scientific Corporation) a 2600 rpm para disgregar mecánicamente el gel, y de este modo se obtuvo un sol (dispersión acuosa). La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 12.

Tabla 7. Cosmético en forma de sol pulverizable o gel pulverizable (dispersión acuosa pulverizable) que contiene glicerina al 70 %-agua, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His al 0,1 % o al 0,2 %

	Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
Forma libre de palmitoil-Gly-His	0,010 g	0,025 g	0,025 g
Glicerina al 70 %-agua	10 ml	12,5 ml	12,5 ml
Forma	Gel	Gel	Sol

50 [Ejemplo 10: pegajosidad de una preparación cutánea externa en forma de gel que contiene glicerina al 70 %-agua, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con indometacina y alcanfor]

55 Se añadieron la forma libre de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 2, indometacina (fabricada por TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.), alcanfor (fabricado por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.), glicerina

(fabricada por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.) y agua ultrapura (fabricada por Kurita Water Industries Ltd.) en las cantidades de formulación enumeradas en la tabla 8 a un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 5), que se calentó en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (100 °C, 30 minutos) y se dejó reposando a temperatura ambiente para la gelificación. Se usó un producto que era estable a temperatura ambiente durante 1 mes o más para las pruebas. La evaluación de la pegajosidad se enumera en la tabla 13.

Tabla 8. Preparación cutánea externa en forma de gel que contiene glicerina al 70 %-agua, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con indometacina y alcanfor

	Cantidad de formulación
Forma libre de palmitoil-Gly-His	0,015 g
Glicerina al 70 %-agua	6 ml
Indometacina	0,010 g
Alcanfor	0,010 g

[Ejemplo 11: pegajosidad de una preparación cutánea externa en forma de gel que contiene glicerina al 70 %-agua, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con indometacina y benzalconio]

Se añadieron la forma libre de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 2, indometacina (fabricada por TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.), benzalconio (disolución de cloruro de benzalconio al 50 % fabricada por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.), glicerina (fabricada por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.) y agua ultrapura (fabricada por Kurita Water Industries Ltd.) en las cantidades de formulación enumeradas en la tabla 9 a un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 5), que se calentó en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (100 °C, 30 minutos) y se dejó reposando a temperatura ambiente para la gelificación. Se usó un producto que era estable a temperatura ambiente durante 6 meses o más para las pruebas. La evaluación de la pegajosidad se enumera en la tabla 13.

Tabla 9. Preparación cutánea externa en forma de gel que contiene glicerina al 70 %-agua, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con indometacina y benzalconio

	Cantidad de formulación
Forma libre de palmitoil-Gly-His	0,015 g
Glicerina al 70 %-agua	6 ml
Indometacina	0,010 g
Benzalconio al 50 %	0,1 g

[Ejemplo 12: pegajosidad de un cosmético en forma de gel que contiene glicerina al 70 %-agua, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con 2-glucósido de ascorbilo]

Se añadieron la forma libre de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 2, indometacina (fabricada por TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.), 2-glucósido de ascorbilo (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), glicerina (fabricada por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.) y agua ultrapura (fabricada por Kurita Water Industries Ltd.) en las cantidades de formulación enumeradas en la tabla 10 a un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 5), que se calentó en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (80 °C, 30 minutos) y se dejó reposando a temperatura ambiente para la gelificación. Se usó un producto que era estable a temperatura ambiente durante 1 mes o más para las pruebas. La evaluación de la pegajosidad se enumera en la tabla 13.

Tabla 10. Cosmético en forma de gel que contiene glicerina al 70 %-agua, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con 2-glucósido de ascorbilo

	Cantidad de formulación
Forma libre de palmitoil-Gly-His	0,0153 g
Glicerina al 70 %-agua	6,12 ml
2-Glucósido de ascorbilo	0,110 g

[Ejemplo 13: pegajosidad de una preparación cutánea externa en forma de gel que contiene glicerina al 70 %-agua, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con 2-glucósido de ascorbilo e indometacina]

Se añadieron la forma libre de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 2, indometacina (fabricada por TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.), 2-glucósido de ascorbilo (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), glicerina (fabricada por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.) y agua ultrapura (fabricada por Kurita Water Industries Ltd.) en las cantidades de formulación enumeradas en la tabla 11 a un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 5), que se calentó en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (80 °C, 30 minutos) y se dejó reposando a temperatura ambiente para la gelificación. Se usó un producto que era estable a temperatura ambiente durante 1 mes o más para las pruebas. La evaluación de la pegajosidad se enumera en la tabla 13.

Tabla 11. Preparación cutánea externa en forma de gel que contiene glicerina al 70 %-agua, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con 2-glucósido de ascorbilo e indometacina

	Cantidad de formulación
Forma libre de palmitoil-Gly-His	0,0101 g
Glicerina al 70 %-agua	4,04 ml
Indometacina	0,010 mg
2-glucósido de ascorbilo	0,110 g

5 Se preparó un cosmético a base de disolución de glicerina acuosa que se formula con un polímero de carboxivinilo, goma gellan o carboximetilcelulosa, y se sometió a prueba la sensación en uso del mismo. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 12.

10 [Ejemplo comparativo 1: sensación en uso de un cosmético a base de disolución de glicerina acuosa que se formula con polímero de carboxivinilo al 0,15 %]

15 A 0,252 g de Carbopol 940 (fabricado por ITO, Inc.), que es un polímero de carboxivinilo, se añadió agua esterilizada de calidad de farmacopea japonesa (fabricada por KYOEI Pharmaceutical Industries, Ltd.) para lograr una concentración de un 2 % (p/v), a lo que siguió el calentamiento de la disolución resultante en un baño de agua hasta que se disolvió. Se añadieron a la misma 15 µl de NaOH 6 N, y la disolución resultante se dejó reposando a temperatura ambiente para que se solidificara. Se usó un producto que era estable a temperatura ambiente durante 6 meses o más para las pruebas. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 13.

20 [Ejemplo comparativo 2: sensación en uso de un cosmético a base de disolución de glicerina acuosa que se formula con goma gellan al 2 %]

25 A 0,504 g de goma gellan (fabricada por KANTO CHEMICAL CO., INC.), se añadió agua esterilizada de calidad de farmacopea japonesa (fabricada por KYOEI Pharmaceutical Industries, Ltd.) para lograr una concentración de un 2 % (p/v), a lo que siguió el calentamiento de la disolución resultante en un baño de agua hasta que se disolvió. La disolución resultante se dejó reposando a temperatura ambiente para que se solidificara. Se usó un producto que era estable a temperatura ambiente durante 6 meses o más para las pruebas. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 12.

30 [Ejemplo comparativo 3: sensación en uso de un cosmético a base de disolución de glicerina acuosa que se formula con carboximetilcelulosa al 5 %]

35 A 0,5 g de carboximetilcelulosa (fabricada por As One Corporation), se añadió agua esterilizada de calidad de farmacopea japonesa (fabricada por KYOEI Pharmaceutical Industries, Ltd.) para lograr una concentración de un 5 % (p/v), a lo que siguió el calentamiento de la disolución resultante en un baño de agua hasta que se disolvió. La disolución resultante se dejó reposando a temperatura ambiente para que se solidificara. Se usó un producto que era estable a temperatura ambiente durante 6 meses o más para las pruebas. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 12.

40 [Ejemplo comparativo 4: pegajosidad de glicerina al 70 %-agua]

Se usó la glicerina al 70 %-agua preparada anteriormente para las pruebas. La evaluación de la pegajosidad se enumera en la tabla 13.

45 [Ejemplo comparativo 5: pegajosidad de glicerina al 14 %-agua]

Se añadieron 8 ml de agua ultrapura (fabricada por Kurita Water Industries Ltd.) a 2 ml de glicerina al 70 %-agua para obtener glicerina al 14 %. Se usó un producto que era estable a temperatura ambiente durante 2 meses o más para las pruebas. La evaluación de la pegajosidad se enumera en la tabla 13.

50 Tabla 12. Resultados de la evaluación de la sensación en uso en los ejemplos 1 a 9 y los ejemplos comparativos 1 a 3

	Ejemplo									Ejemplo comparativo		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3
Extensión sobre la superficie de la piel	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Penetración en la piel	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
Pegajosidad	o	o	o	o	o	o	o	o	o	X	X	X

Pliegues	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	X	X	X
----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Tabla 13. Resultados de la evaluación de la pegajosidad en los ejemplos 10 a 13 y ejemplos comparativos 4 y 5

	Ejemplo				Ejemplo comparativo	
	10	11	12	13	4	5
Extensión sobre la superficie de la piel	○	○	○	○	○	○
Penetración en la piel	○	○	○	○	○	○
Pegajosidad	○	○	○	○	X	X

- 5 Según los resultados de los ejemplos 1 a 9 en la tabla 12, los cosméticos que incluyen el gelificante basado en lípido-péptido; agua, un alcohol (polihídrico), o una disolución mixta de agua y un alcohol (polihídrico); y cualquiera de benzalconio o un material funcional tal como 2-glucósido de ascorbilo; y preparaciones cutáneas externas que incluyen indometacina, 1-mentol, alcanfor y similares tenían una excelente sensación en uso, por ejemplo, excelente extensión sobre la superficie de la piel, excelente penetración en la piel, ausencia de pegajosidad persistente y ausencia de pliegues. En cambio, en los ejemplos comparativos 1 a 3, en cada uno de los cuales se usó un gelificante convencional tal como espesantes de polisacárido y polímeros, cada producto era excelente en extensión sobre la superficie de la piel y penetración en la piel y, sin embargo, tenía una inferior sensación en uso que produjo pegajosidad persistente y pliegues.
- 10
- 15 Según los resultados de los ejemplos 10 a 13 en la tabla 13, el cosmético y la preparación cutánea externa que incluyen el gelificante basado en lípido-péptido no producían pegajosidad, mientras que la glicerina-agua convencional producía pegajosidad tal como se muestra en el ejemplo comparativo 4 o 5. Por tanto, el cosmético y la preparación cutánea externa que incluyen el gelificante basado en lípido-péptido dieron excelentes resultados.
- 20 En estas pruebas de evaluación, no se observaron problemas en la piel tales como picor e irritación de la piel, o similares.

25 Se preparó un cosmético que se formula con un compuesto macromolecular de acuerdo con los ejemplos 14 a 19 y se evaluó basándose en la [evaluación de la sensación en uso] anterior. Los resultados de la evaluación se enumeran en la tabla 20.

[Preparación de una dispersión de glicerina que contiene una forma libre de palmitoil-Gly-His al 5 %]

30 Se colocaron 125 g de glicerina (fabricada por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) y un agitador en un matraz de fondo redondo (200 ml), que se calentó en un baño de aceite hasta 105 °C, a lo que siguió agitación. Al mismo, se añadieron 6,25 g de la forma libre de palmitoil-Gly-His que se sintetizó en el ejemplo de síntesis 2 y se pulverizó en un molino de bolas (ULTRA-TURRAX [marca comercial registrada] Tube Drive fabricado por IKA), y se calentó el resultante durante 30 minutos para obtener una disolución translúcida. Posteriormente, se enfrió la disolución resultante a temperatura ambiente y se mezcló ligeramente con una espátula para obtener una dispersión viscosa blanca.

35

[Preparación de una dispersión de propilenglicol que contiene una forma libre de palmitoil-Gly-His al 1,5 %]

40 Se añadieron 0,4 g de la forma libre de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 2 y propilenglicol (fabricado por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.) a un tubo de vial de vidrio con tapa (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 5) para lograr un peso total de 26,7 g. Se calentó la disolución resultante en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (90 °C, 30 minutos) y se enfrió a temperatura ambiente para obtener una dispersión.

[Preparación de una dispersión de propilenglicol que contiene una forma libre de palmitoil-Gly-His al 1 %]

45 Se añadieron 1 g de la forma libre de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 2 y propilenglicol (fabricado por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.) a un tubo de vial de vidrio con tapa (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 5) para lograr un peso total de 100 g. Se calentó la disolución resultante en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (90 °C, 60 minutos) y se enfrió a temperatura ambiente para obtener una dispersión.

50

[Preparación de una disolución acuosa de celulosa al 2 %]

55 Se añadieron 25 ml de agua desionizada a un tubo de vial de vidrio con tapa (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 7), que se calentó en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (100 °C, 10 minutos). Posteriormente, se añadieron 0,5 g de hidroximetilpropilcelulosa (SE-06-HPMC fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), y se calentó la disolución resultante durante otros 20 minutos mientras que, según se necesitaba, se agitaba ligeramente, a lo que siguió enfriamiento a temperatura ambiente para obtener una disolución acuosa.

[Preparación de una disolución acuosa de alginato de propilenglicol al 1 %]

5 Se añadieron 0,5 g de alginato de propilenglicol (fabricado por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.) y agua desionizada a un tubo de vial de vidrio con tapa (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 7) para lograr un volumen total de 50 ml. Se agitó ligeramente la disolución resultante para obtener una disolución acuosa.

[Preparación de una disolución acuosa de alginato de sodio al 1 %]

10 Se añadieron 0,5 g de alginato de sodio (fabricado por JUNSEI CHEMICAL CO., LTD.) y agua desionizada a un tubo de vial de vidrio con tapa (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 7) para lograr un volumen total de 50 ml. Se agitó ligeramente la disolución resultante para obtener una disolución acuosa.

[Preparación de una disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 5 %]

15 Se añadieron 25 ml de agua desionizada a un tubo de vial de vidrio con tapa (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 7), que se calentó en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (100 °C, 10 minutos). Posteriormente, se añadieron 1,25 g de Poval 117 (fabricado por KURARAY CO., LTD.), y se calentó la disolución resultante durante otros 60 minutos mientras que, según se necesitaba, se agitaba ligeramente. Se confirmó la disolución de la disolución resultante mediante observación visual y se enfrió la disolución resultante a temperatura ambiente para obtener una disolución acuosa.

[Preparación de una disolución acuosa de metilcelulosa al 0,5 %]

25 Se añadieron 25 ml de agua a un tubo de vial de vidrio con tapa (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 7), que se calentó en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (100 °C, 10 minutos). Posteriormente, se añadieron 0,125 g de metilcelulosa (fabricada por Sigma-Aldrich), y se calentó la disolución resultante durante otros 90 minutos mientras que, según se necesitaba, se agitaba ligeramente, a lo que siguió enfriamiento a temperatura ambiente para obtener una disolución acuosa.

30 [Ejemplo 14: sensación en uso de un cosmético en forma de gel pulverizable que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con celulosa]

35 Se colocó 1 g de una dispersión de glicerina que contenía una forma libre de palmitoil-Gly-His al 5 % en un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 5), y se añadieron al mismo 4,5 g de una disolución acuosa de celulosa al 2 % y 4,5 g de agua desionizada. Se calentó la disolución resultante en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (90 °C, 20 minutos), y se transfirió la disolución resultante a un vial de aerosol (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 3L), que se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente.

40 Se confirmó un estado en el que, después del enfriamiento, la disolución perdió fluidez y no fluía cuando se invirtió el vial de aerosol, y por tanto se determinó que la disolución se había gelificado. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 24.

45 Tabla 14. Cosmético en forma de gel pulverizable que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con celulosa

	Cantidad de formulación
Dispersión de glicerina que contiene una forma libre de palmitoil-Gly-His al 5 %	1 g
Disolución acuosa de celulosa al 2 %	4,5 g
Agua desionizada	4,5 g

[Ejemplo 15: sensación en uso de un cosmético en forma de gel pulverizable que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con alginato de propilenglicol]

50 Se colocó 1 g de una dispersión de glicerina que contenía una forma libre de palmitoil-Gly-His al 5 % en un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 5), y se añadieron al mismo 9 g de una disolución acuosa de alginato de propilenglicol al 1 %. Se calentó la disolución resultante en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (80 °C, 20 minutos), y se transfirió la disolución resultante a un vial de aerosol (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 3L), que se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente.

55 Se confirmó un estado en el que, después del enfriamiento, la disolución perdió fluidez y no fluía cuando se invirtió el vial de aerosol, y por tanto se determinó que la disolución se había gelificado. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 24.

60 Tabla 15. Cosmético en forma de gel pulverizable que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con

alginato de propilenglicol

	Cantidad de formulación
Dispersión de glicerina que contiene una forma libre de palmitoil-Gly-His al 5 %	1 g
Disolución acuosa de alginato de propilenglicol al 1 %	9 g

5 [Ejemplo 16: sensación en uso de un cosmético en forma de gel pulverizable que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con alginato de sodio]

10 Se colocaron 0,5 g de una dispersión de glicerina que contenía una forma libre de palmitoil-Gly-His al 5 % en un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 5), y se añadieron al mismo 4,5 g de alginato de sodio al 1 %. Se calentó la disolución resultante en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (90 °C, 20 minutos), y se transfirió la disolución resultante a un vial de aerosol (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 3L), que se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente.

15 Se confirmó un estado en el que, después del enfriamiento, la disolución perdió fluidez y no fluía cuando se invirtió el vial de aerosol, y por tanto se determinó que la disolución se había gelificado. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 24.

Tabla 16. Cosmético en forma de gel pulverizable que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con alginato de sodio

	Cantidad de formulación
Dispersión de glicerina que contiene una forma libre de palmitoil-Gly-His al 5 %	0,5 g
Disolución acuosa de alginato sodio al 1 %	4,5 g

20 [Ejemplo 17: sensación en uso de un cosmético en forma de gel pulverizable que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con celulosa y alginato de propilenglicol]

25 Se colocaron 0,25 g de una dispersión de glicerina que contenía una forma libre de palmitoil-Gly-His al 5 % en un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 5), y se añadieron al mismo 5 g de una disolución acuosa de celulosa al 2 % y 4,75 g de alginato de propilenglicol al 1 %. Se calentó la disolución resultante en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (80 °C, 15 minutos), y se transfirió la disolución resultante a un vial de aerosol (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 3L), que se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente.

30 Se confirmó un estado en el que, después del enfriamiento, la disolución perdió fluidez y no fluía cuando se invirtió el vial de aerosol, y por tanto se determinó que la disolución se había gelificado. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 24.

35 Tabla 17. Cosmético en forma de gel pulverizable que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con celulosa y alginato de propilenglicol

	Cantidad de formulación
Dispersión de glicerina que contiene una forma libre de palmitoil-Gly-His al 5 %	0,25 g
Disolución acuosa de celulosa al 2 %	5 g
Disolución acuosa de alginato de propilenglicol al 1 %	4,75 g

40 [Ejemplo 18: sensación en uso de un cosmético en forma de gel pulverizable que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con celulosa, alginato de propilenglicol y poli(alcohol vinílico)]

45 Se colocaron 0,25 g de una dispersión de glicerina que contenía una forma libre de palmitoil-Gly-His al 5 % y 0,25 g de una dispersión de propilenglicol que contenía una forma libre de palmitoil-Gly-His al 1 % en un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 5), y se añadieron al mismo 3 g de una disolución acuosa de celulosa al 2 %, 3 g de alginato de propilenglicol al 1 %, 1 g de una disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 5 % y 2,5 g de agua desionizada. Se calentó la disolución resultante en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (80 °C, 20 minutos), y se transfirió la disolución resultante a un vial de aerosol (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 3L), que se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente.

50 Se confirmó un estado en el que, después del enfriamiento, la disolución perdió fluidez y no fluía cuando se invirtió el vial de aerosol, y por tanto se determinó que la disolución se había gelificado. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 24.

Tabla 18. Cosmético en forma de gel pulverizable que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con celulosa, alginato de propilenglicol y poli(alcohol vinílico)

	Cantidad de formulación
Dispersión de glicerina que contiene una forma libre de palmitoil-Gly-His al 5 %	0,25 g
Dispersión de propilenglicol que contiene una forma libre de palmitoil-Gly-His al 1 %	0,25 g
Disolución acuosa de celulosa al 2 %	3 g
Disolución acuosa de alginato de propilenglicol al 1 %	3 g
Disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 5 %	1 g
Agua desionizada	2,5 g

5 [Ejemplo 19: sensación en uso de un cosmético en forma de gel obtenido dispersando una forma libre de palmitoil-Gly-His en alginato de propilenglicol a temperatura ambiente]

10 Se colocaron 0,3 g de la forma libre de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 2 en un mortero de ágata y se pulverizó suficientemente. Se añadieron al mismo 15 g de alginato de propilenglicol al 1 % y se dispersó la disolución resultante. Se transfirió la disolución resultante a un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 5).

15 Se confirmó un estado en el que, 16 horas después, la disolución perdió fluidez y no fluía cuando se invirtió el tubo de rosca, y por tanto se determinó que la disolución se había gelificado. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 24.

Tabla 19. Cosmético en forma de gel obtenido por dispersión de una forma libre de palmitoil-Gly-His en alginato de propilenglicol a temperatura ambiente

	Cantidad de formulación
Dispersión que contiene una forma libre de palmitoil-Gly-His	0,3 g
Disolución acuosa de alginato de propilenglicol al 1 %	15 g

20 [Ejemplo 20: sensación en uso de un cosmético en forma de gel, similar a merengue, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con alginato de propilenglicol]

25 Se colocaron 0,9 g de la forma libre de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 2 en un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 7), y se añadieron al mismo 29,1 g de alginato de propilenglicol al 1 %. Se calentó la disolución resultante en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (80 °C, 30 minutos), y se transfirió la disolución resultante a una placa de Petri de vidrio (diámetro: 6 cm, altura: 4,5 cm), en la que se agitó la dispersión con un agitador magnético (fabricado por Nissin) (500 rpm, 30 minutos) en un entorno de 23 °C.

30 Se confirmó un estado en el que, 24 horas después, la disolución perdió fluidez y no fluía cuando se invirtió la placa de Petri de vidrio, y por tanto se determinó que la disolución se había gelificado. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 24.

35 Tabla 20. Cosmético en forma de gel, similar a merengue, que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con alginato de propilenglicol

	Cantidad de formulación
Forma libre de palmitoil-Gly-His	0,9 g
Disolución acuosa de alginato de propilenglicol al 1 %	29,1 g

40 [Ejemplo 21: sensación en uso de un cosmético en forma de gel que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con colágeno]

45 Se colocaron 4,5 g del cosmético en forma de gel similar a merengue que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con alginato de propilenglicol, obtenido en el ejemplo 20, y 0,5 g de colágeno Seagem Collagen AS (fabricado por Katakura Chikkarin Co., Ltd.) en una jarra de plástico (diámetro: 3 cm, altura: 2,5 cm), y se mezcló suficientemente la disolución resultante con una espátula en un entorno de 23 °C para preparar un cosmético en forma de gel que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con colágeno. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 24.

Tabla 21. Cosmético en forma de gel que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con colágeno

	Cantidad de formulación

Cosmético en forma de gel similar a merengue que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con alginato de propilenglicol	4,5 g
Colágeno	0,5 g

[Ejemplo 22: sensación en uso de un cosmético en forma de gel que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con hialuronato de sodio]

- 5 Se colocaron 4 g del cosmético en forma de gel similar a merengue que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con alginato de propilenglicol, obtenido en el ejemplo 20, y 1 g de una disolución acuosa de ácido hialurónico FCH al 1 % (hialuronato de sodio fabricado por Kibun Food Chemifa Co., Ltd.) en una jarra de plástico (diámetro: 3 cm, altura: 2,5 cm), y se mezcló suficientemente la disolución resultante con una espátula en un entorno de 23 °C para preparar un cosmético en forma de gel que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con ácido hialurónico. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 24.

Tabla 22. Cosmético en forma de gel que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con hialuronato de sodio

	Cantidad de formulación
Cosmético en forma de gel similar a merengue que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con alginato de propilenglicol	4 g
Hialuronato de sodio al 1 %	1 g

- 15 [Ejemplo 23: sensación en uso de un cosmético en forma de gel que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con metilcelulosa]

- 20 Se colocaron 4 g del cosmético en forma de gel similar a merengue que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con alginato de propilenglicol, obtenido en el ejemplo 20, y 1 g de una disolución de metilcelulosa al 0,5 % en una jarra de plástico (diámetro: 3 cm, altura: 2,5 cm), y se mezcló suficientemente la disolución resultante con una espátula en un entorno de 23 °C para preparar un cosmético en forma de gel que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con metilcelulosa. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 24.

- 25 Tabla 23. Cosmético en forma de gel que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con metilcelulosa

	Cantidad de formulación
Cosmético en forma de gel similar a merengue que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con alginato de propilenglicol	4 g
Disolución acuosa de metilcelulosa al 0,5 %	1 g

Tabla 24. Resultados de la evaluación de la sensación en uso en los ejemplos 14 a 23

	Ejemplo									
	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Extensión sobre la piel	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Penetración en la piel	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Pegajosidad	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Pliegues	Δ	Δ	Δ	Δ a ○	Δ a ○	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ

- 30 Según los resultados de los ejemplos 14 a 23 en la tabla 24, los geles que incluyen el gelificante basado en lípido-péptido y agua o un material funcional tal como polímeros tenían una sensación en uso, por ejemplo, excelente extensión sobre la superficie de la piel, excelente penetración en la piel y ausencia de pegajosidad persistente.

- 35 [Ejemplo 24: sensación en uso de cosmético en forma de gel pulverizable que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con celulosa y alginato de propilenglicol]

- 40 Se colocaron 0,5 g de una dispersión de glicerina que contenía una forma libre de palmitoil-Gly-His al 5 % en un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 5), y se añadieron al mismo 4,5 g de una disolución acuosa de celulosa al 2 %. Se calentó la disolución resultante en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (90 °C, 20 minutos), y se transfirió la disolución resultante a un vial de aerosol (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 3L) y se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente.

- 45 Se confirmó un estado en el que, después del enfriamiento, la disolución perdió fluidez y no fluía cuando se invirtió el vial de aerosol, y por tanto se determinó que la disolución se había gelificado. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 27.

Tabla 25. Cosmético en forma de gel pulverizable que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con

celulosa y alginato de propilenglicol

	Cantidad de formulación
Dispersión de glicerina que contiene una forma libre de palmitoil-Gly-His al 5 %	0,5 g
Disolución acuosa de celulosa al 2 %	4,5 g

5 [Ejemplo 25: sensación en uso de un cosmético en forma de gel similar a nata montada que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con alginato de propilenglicol]

10 Se colocaron 0,9 g de la forma libre de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 2 en un tubo de rosca (fabricado por Maruemu Corporation, n.º 7), y se añadieron al mismo 29,1 g de alginato de propilenglicol al 1 %. Se calentó la disolución resultante en una incubadora de baño seco (fabricada por First Gene) (80 °C, 30 minutos), y se transfirió la disolución resultante a una placa de Petri de vidrio (fabricada por Maruemu Corporation, n.º 3L), en la que se agitó la dispersión (200 rpm, 10 minutos) a temperatura ambiente.

15 Se confirmó un estado en el que, 24 horas después, la disolución perdió fluidez y no fluía cuando se invirtió la placa de Petri de vidrio, y por tanto se determinó que la disolución se había gelificado. La evaluación de la sensación en uso se enumera en la tabla 27.

Tabla 26. Cosmético en forma de gel similar a nata montada que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His y se formula con alginato de propilenglicol

	Cantidad de formulación
Forma libre de palmitoil-Gly-His	0,9 g
Disolución acuosa de alginato de propilenglicol al 1 %	2,91 g
Agua desionizada	26,19 g

20

Tabla 27. Resultados de la evaluación de la sensación en uso en los ejemplos 24 y 25

	Ejemplo	
	24	25
Extensión sobre la superficie de la piel	○	○
Penetración en la piel	○	○
Pegajosidad	○	○
Pliegues	Δ	Δ a ○

25 Según los resultados de los ejemplos 24 y 25 en la tabla 27, los geles que incluyen el gelificante basado en lípido-péptido y agua o un material funcional tal como polímeros tenían una sensación en uso, por ejemplo, excelente extensión sobre la superficie de la piel, excelente penetración en la piel y ausencia de pegajosidad persistente.

[Evaluación del efecto hemostático]

30 Se preparó un instrumento médico que se formula con un compuesto macromolecular que tiene actividad de coagulación sanguínea de acuerdo con los ejemplos 26 a 29, y se evaluó el efecto hemostático del instrumento médico. Los resultados de la evaluación se enumeran en la tabla 29.

35 [Ejemplo de referencia 1 y ejemplos 26 a 29: evaluación de una forma libre de palmitoil-Gly-His como instrumento médico]

40 A una disolución de tampón fosfato 50 mM (pH 7,5) que se usó como disolvente, se añadió la forma libre de palmitoil-Gly-His sintetizada en el ejemplo de síntesis 2 para lograr una concentración final de la misma en 1 ml del disolvente de un 0,3 % (p/v), y se añadieron las sustancias de coagulación sanguínea enumeradas en la tabla 24 para lograr una concentración final de las mismas en 1 ml del disolvente de un 1 % (p/v). Se mezcló la disolución resultante y, a continuación, se calentó para disolver el resultante. Después, se transfirió la mezcla a una placa de Petri y se confirmó la gelificación, a lo que siguió la realización de un orificio con un diámetro de 7 mm y una profundidad de 5 mm en el centro del gel. Se hicieron gotear dentro del orificio 150 µl de sangre de cobaya almacenada, y se dejó reposando la sangre resultante durante la noche a temperatura ambiente, a lo que siguió la evaluación de la coagulación sanguínea (efecto hemostático) mediante observación visual.

50 Se preparó la sangre de cobaya almacenada como una muestra inmediatamente después de extraerse la sangre de una manera estéril, para tener una proporción de una disolución de almacenamiento para inhibir la coagulación con respecto a la sangre de 1:1. La composición de la disolución de almacenamiento era de 5,5 g de ácido cítrico, 80,0 g de citrato de sodio, 42,0 g de cloruro de sodio y 205,0 g de dextrosa que se disolvieron en 10 l de agua purificada.

La evaluación de la coagulación sanguínea (efecto hemostático) se enumera en la tabla 29 y las figuras 3 a 6.

Tabla 28. Sustancias de coagulación sanguínea usadas en la evaluación de un instrumento médico que incluye una forma libre de palmitoil-Gly-His

5

	Sustancia de coagulación sanguínea
Ejemplo de referencia 1	Ninguna
Ejemplo 26	Gelatina
Ejemplo 27	Alginato de sodio
Ejemplo 28	Alginato de propilenglicol
Ejemplo 29	Goma arábica

[Ejemplo de referencia 2 y ejemplos comparativos 6 a 9: evaluación de carboximetilcelulosa (en lo sucesivo en el presente documento, también denominada "CMC") como instrumento médico]

10 Se evaluó la coagulación sanguínea (efecto hemostático) en las mismas condiciones que en el ejemplo de referencia 1 y los ejemplos 26 a 29, excepto porque se usó carboximetilcelulosa en lugar del gelificante. La evaluación de la coagulación sanguínea (efecto hemostático) se enumera en la tabla 29 y se muestra en las figuras 3 a 6.

Tabla 29. Resultados de la evaluación de la coagulación sanguínea (efecto hemostático)

15

Sustancia de coagulación sanguínea (1 %)		Pal-GH al 1 %		CMC al 10 %
Ninguna	Ejemplo de referencia 1	Se lixivió sangre al interior del gel	Ejemplo de referencia 2	Toda la sangre gelificada por CMC
Gelatina	Ejemplo 26	Se observó coagulación sanguínea comenzando en el área de contacto	Ejemplo comparativo 6	Toda la sangre gelificada por CMC
Alginato de sodio	Ejemplo 27	Se observó coagulación sanguínea comenzando en el área de contacto	Ejemplo comparativo 7	Toda la sangre gelificada por CMC
Alginato de propilenglicol	Ejemplo 28	Se observó coagulación sanguínea comenzando en el área de contacto	Ejemplo comparativo 8	Toda la sangre gelificada por CMC
Goma arábica	Ejemplo 29	Sangre coagulada	Ejemplo comparativo 9	Toda la sangre gelificada por CMC

20 Según los resultados del ejemplo de referencia 1 en la tabla 29, en el caso de un gelificante solo, no se observó coagulación sanguínea y se lixivió sangre al interior del gel, por lo cual el gel incluía la sangre. En cambio, según los resultados de los ejemplos 26 a 29, el instrumento médico presentó un excelente efecto hemostático. En los ejemplos comparativos 6 a 9 que usaron, como gelificante, carboximetilcelulosa, que es un espesante alimentario y se aplica ampliamente en el campo industrial, toda la sangre se gelificó por la carboximetilcelulosa, y por tanto no se obtuvo un efecto hemostático.

Aplicabilidad industrial

25

La composición usada como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención que se formula con un gelificante basado en lípido-péptido, en la que el lípido-péptido tiene un peso molecular bajo, logra una sensación en uso mejorada, por ejemplo, excelente extensión sobre la superficie de la piel y la superficie del cabello y excelente penetración en la piel y el cabello cuando se aplica sobre la piel y el cabello, y ausencia de pegajosidad o pliegues, y cuando el cosmético o la preparación cutánea externa está en una forma líquida u otra forma de dosificación, no produce goteo. Por tanto, se espera que la composición usada como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención se use ampliamente como cosmético o preparación cutánea externa.

35

La composición usada como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención que se formula con un gelificante basado en lípido-péptido, en la que el lípido-péptido tiene un peso molecular bajo, y un compuesto macromolecular logra una sensación en uso mejorada, por ejemplo, excelente extensión sobre la superficie de la piel y la superficie del cabello, excelente penetración en la piel y el cabello, y ausencia de pegajosidad persistente, y por tanto se espera que se use ampliamente como cosmético o preparación cutánea externa.

40

Además, la composición usada como cosmético o preparación cutánea externa de acuerdo con la presente invención que se formula con un gelificante basado en lípido-péptido, en la que el lípido-péptido tiene un bajo peso

molecular, y un compuesto macromolecular logra un efecto sinérgico del gelificante basado en lípido-péptido y el compuesto macromolecular. Por ejemplo, usando un compuesto macromolecular que tiene actividad de coagulación sanguínea como compuesto macromolecular, se obtienen el efecto del gelificante basado en lípido-péptido para formar una fibra que produce hemostasia física de los glóbulos sanguíneos y el efecto del compuesto macromolecular para formar un coágulo sanguíneo.

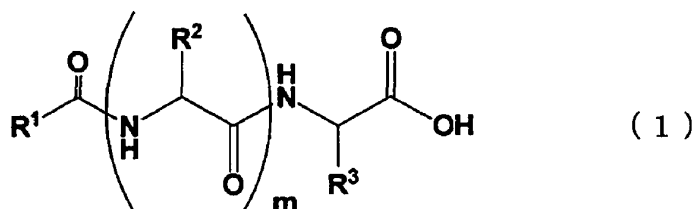
5

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición que comprende:

5 al menos un gelificante basado en lípido-péptido que contiene un lípido-péptido de bajo peso molecular o una sal farmacéuticamente utilizable del mismo,

en el que el lípido-péptido de bajo peso molecular se representa por la fórmula (1):



10

en la que

R^1 es un grupo alifático C_{9-23} ,

15

R^2 es un átomo de hidrógeno,

R^3 es un grupo $-(CH_2)_n-X$,

20

n es un número de 1 a 4,

X es un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo carbamoilo, un grupo de anillo de 5 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de nitrógeno, un grupo de anillo de 6 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de nitrógeno, o un grupo de anillos condensados que contiene un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 átomos de nitrógeno, y

25

m es 1,

y en el que la composición comprende además

30

una disolución miscible mixta de agua y uno o más seleccionados del grupo que consiste en alcoholes, alcoholes polihídricos, aceite/grasas, aceites de silicona y disolventes de éster; y

35

una vitamina, un agente iluminador de la piel, un antioxidante, una sustancia fisiológicamente activa o una sustancia funcional; y

al menos un compuesto macromolecular, en el que el compuesto macromolecular es celulosa o un derivado de la misma, ácido algínico o una sal del mismo, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico o una sal del mismo, o colágeno,

40

para la preparación de un cosmético o preparación cutánea externa.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el peso molecular del lípido-péptido de bajo peso molecular es de 1000 o menos.

45

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que, en la fórmula (1), R^3 es un grupo 4-aminobutilo, un grupo 4-metilimidazol, un grupo carbamoilmetilo, un grupo carbamoiletilo o un grupo 3-metilindol.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que, en la fórmula (1), R^1 es un grupo alifático C_{13-17} y R^3 es un grupo 4-aminobutilo, un grupo 4-metilimidazol o un grupo 3-metilindol.

50

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que, en la fórmula (1), R^3 es un grupo 4-metilimidazol.

6. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la concentración del gelificante basado en lípido-péptido es de un 0,00001 % (p/v) a un 50 % (p/v) con respecto al volumen total de la composición.

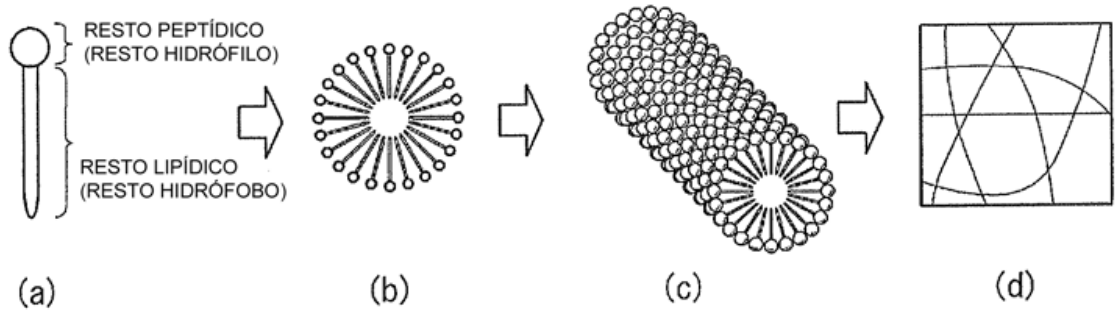
55

7. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la composición comprende:

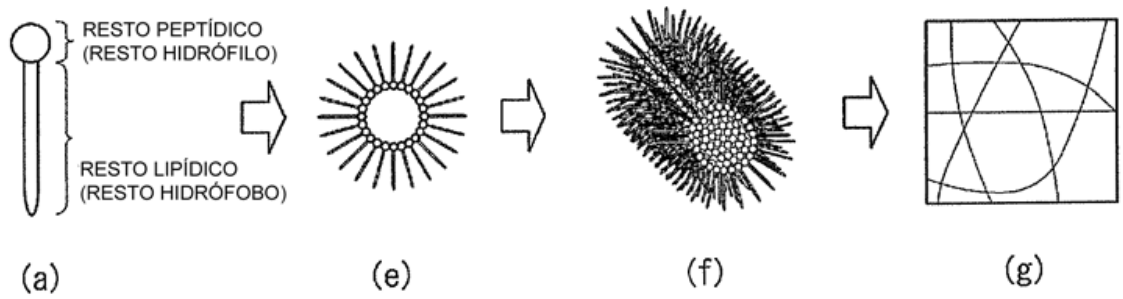
una disolución miscible mixta de agua y uno o más seleccionados del grupo que consiste en etanol, 2-propanol, alcohol oleílico, alcohol fenoxílico, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, 1,3-butanodiol, aceite de jojoba-agua, aceite de ricino, aceite de oliva, aceites de silicona y éster de ácido alginico de propilenglicol.

- 5
8. Uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la composición comprende además:
- un alcohol polihídrico, o una disolución miscible mixta de un alcohol polihídrico y uno o más seleccionados del grupo que consiste en alcoholes, aceites/grasas, aceites de silicona y disolventes de éster.
- 10
9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la composición comprende además:
- 15 uno o más alcoholes polihídricos seleccionados del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, polietilenglicol y 1,3-butanodiol, o una disolución miscible mixta del alcohol polihídrico y uno o más seleccionados del grupo que consiste en etanol, 2-propanol, alcohol oleílico, alcohol fenoxílico, aceite de jojoba-agua, aceite de ricino, aceite de oliva, aceites de silicona y éster de ácido alginico de propilenglicol.
10. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la composición comprende además:
- 20 un tensioactivo, un desinfectante, un conservante o un estabilizante.
11. Uso de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque el tensioactivo es benzalconio.
- 25 12. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la composición comprende además:
- un hidrocarburo, una cera, un polvo, un material colorante o un agente anti-UV.
- 30 13. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la vitamina es vitamina C.
14. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la sustancia fisiológicamente activa y sustancia funcional son indometacina o alcanfor.
- 35 15. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque la composición está en forma de gel, crema, o sol (dispersión acuosa), y es capaz de lograr una excelente sensación en uso que incluye excelente penetración en la piel, excelente extensión sobre la superficie de la piel y menos pegajosidad y pliegues.

[FIG. 1]





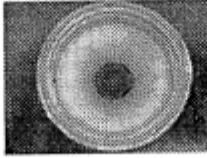







[FIG. 2]

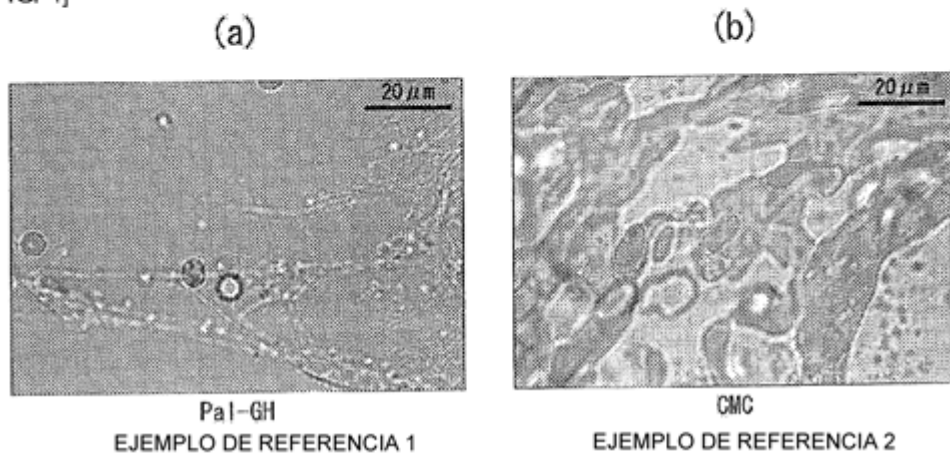


[FIG. 3]

RESULTADOS DE EVALUACIÓN DE LA COAGULACIÓN SANGUÍNEA (EFECTO HEMOSTÁTICO)

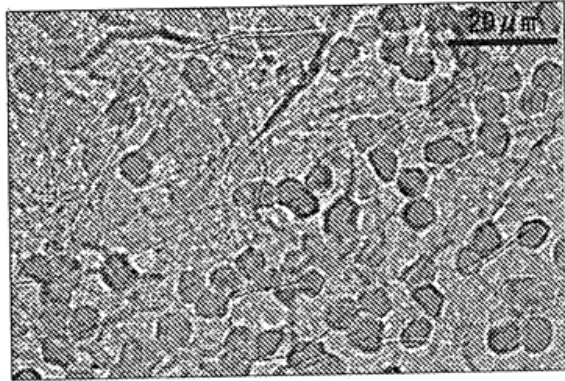
SUSTANCIA DE COAGULACIÓN SANGUÍNEA (1%)		PAL-GH al 1%		CMC al 10%
NINGUNA	EJEMPLO DE REFERENCIA 1		EJEMPLO DE REFERENCIA 2	
GELATINA	EJEMPLO 26		EJEMPLO COMPARATIVO 6	
ALGINATO DE SODIO	EJEMPLO 27		EJEMPLO COMPARATIVO 7	
ALGINATO DE PROPILÉN-GLICOL	EJEMPLO 28		EJEMPLO COMPARATIVO 8	
GOMA ARÁBIGA	EJEMPLO 29		EJEMPLO COMPARATIVO 9	

[FIG. 4]



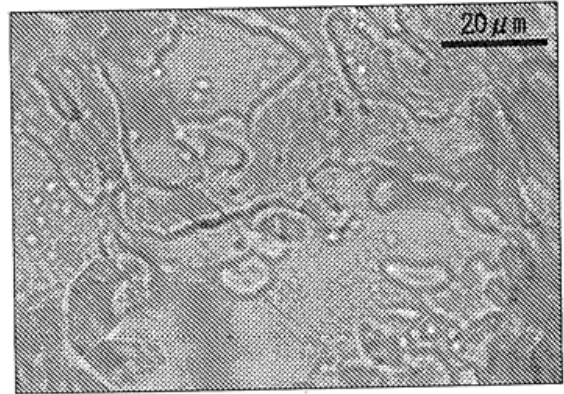
[FIG. 5]

(a)



Pal-GH + ALGINATO DE SODIO
EJEMPLO 27

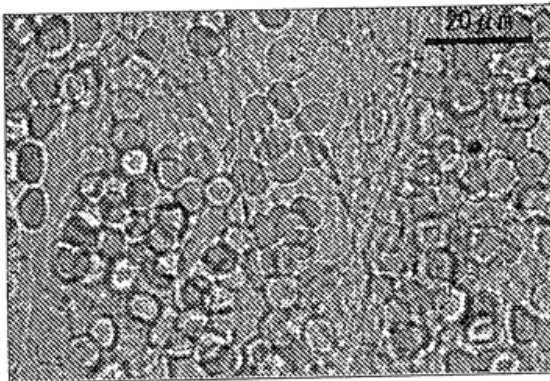
(b)



CMC + ALGINATO DE SODIO
EJEMPLO COMPARATIVO 7

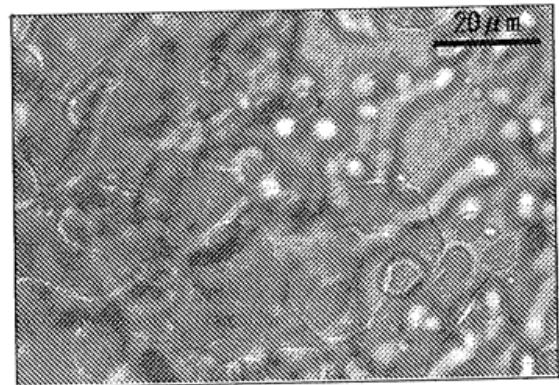
[FIG. 6]

(a)



Pal-GH + GOMA ARÁBIGA
EJEMPLO 29

(b)



CMC + GOMA ARÁBIGA
EJEMPLO COMPARATIVO 9