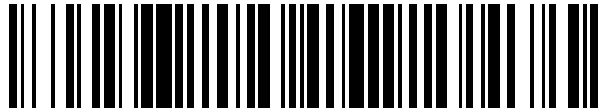


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 158**

51 Int. Cl.:

A61K 8/02	(2006.01)
A61K 8/63	(2006.01)
A61K 8/68	(2006.01)
A61Q 19/08	(2006.01)
A61K 8/36	(2006.01)
A61K 8/34	(2006.01)
A61K 8/49	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2011 PCT/IB2011/000542**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2011 WO11114214**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2011 E 11722159 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2547312**

54 Título: **Micropartículas de lípidos epidérmicos que contienen polialcohol para la preparación de composiciones cosméticas y farmacéuticas**

30 Prioridad:

16.03.2010 IT BL20100007

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.02.2018

73 Titular/es:

**UNIFARCO S.P.A. (100.0%)
Via Cal Longa 62
32035 Santa Giustina (BL), IT**

72 Inventor/es:

**BARATTO, GIOVANNI;
SEMENZATO, ALESSANDRA y
CALICETI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 656 158 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

Micropartículas de lípidos epidérmicos que contienen polialcohol para la preparación de composiciones cosméticas y farmacéuticas

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a micropartículas basadas en lípidos para preparar composiciones cosméticas o farmacéuticas para uso tópico.

Antecedentes de la invención

- 10 En los campos cosmético y farmacéutico, la aplicación de lípidos epidérmicos, tales como colesterol, ceramidas y ácidos grasos, es útil para reconstruir barreras cutáneas dañadas, para prevenir la deshidratación y para atenuar y prevenir la aspereza.

Usualmente, en formulaciones cosméticas que tienen un efecto emoliente, los lípidos en forma no micronizada crean solamente una capa superficial relativamente impermeable con propiedades oclusivas que varían en función de las características de polaridad de los lípidos; esta capa puede ser eliminada fácilmente por limpiadores comunes y agentes mecánicos, y perder así su eficacia protectora.

- 15 En la bibliografía referente a nanopartículas preparadas por homogeneización a alta presión (en inglés, High Pressure Homogenization, HPH) se ha descrito el poder oclusivo de partículas sólidas de naturaleza lipídica; *in vitro*, estas partículas han mostrado propiedades oclusivas que dependen de su tamaño, estado cristalino y concentración lipídica [S.A. Wissing, R.H. Muller, *Int. J. Pharm.* 242 (2002) 377-379; S.A. Wissing, A. Lippacher, R.H. Muller, *J. Cosmet. Sci.* 52 (2001) 313-324].

- 20 Una técnica conocida para la preparación de micropartículas sólidas es el secado por pulverización, en el cual se mezcla con un gas inerte, generalmente nitrógeno, una solución o suspensión que contiene uno o más ingredientes activos y vehículos en un disolvente acuoso y/u orgánico adecuado, y se hace pasar a través de una boquilla (boquilla de pulverización) adecuadamente calentada, para formar una nube de gotitas de las cuales se evapora el disolvente, dejando partículas sólidas que tienen un tamaño inferior a 1.000 µm, generalmente de 1 a 100 µm.

- 25 En *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 46 (1998) 145-151, C. Freitas y R.H. Müller describen nanopartículas sólidas que contienen lípidos y que se han preparado por un método de secado por pulverización que emplea carbohidratos, tales como manitol o trehalosa, en el medio de pulverización.

- 30 Sin embargo, apenas se preparan mediante secado por pulverización micropartículas compuestas de ceramidas, colesterol y ácidos grasos, debido a que las propiedades fisicoquímicas de las soluciones acuoso-orgánicas de estos lípidos darán lugar a que las micropartículas formen aglomerados y no se obtenga una distribución homogénea de tamaños de partícula. Por lo tanto, se podrían conseguir ventajas si se proporcionase un método para preparar micropartículas sólidas basadas en lípidos epidérmicos que pudiese obviar este inconveniente.

Descripción de las figuras

- 35 Figura 1: distribución de tamaños, en volumen, de dos lotes distintos de micropartículas lipídicas sólidas de la invención.

Figura 2: cambio de viscosidad al incrementar la tensión de cizalladura en una emulsión que contiene micropartículas de la invención, en una emulsión que contiene lípidos epidérmicos que no están en forma de micropartícula y en una emulsión exenta de lípidos.

- 40 Figura 3: Resultados de la prueba de Wilcoxon en una emulsión que contiene micropartículas de la invención y en una emulsión que no contiene lípidos epidérmicos.

Figura 4: prueba de Mann-Witney y resultados de la prueba U en una emulsión que contiene micropartículas de la invención y en una emulsión que no contiene lípidos epidérmicos.

Descripción de la invención

- 45 Se ha hallado ahora que se pueden preparar convenientemente micropartículas basadas en lípidos epidérmicos mediante secado por pulverización añadiendo un polialcohol, en particular manitol, a la solución o suspensión de partida.

- 50 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a micropartículas sólidas consistentes en lípidos epidérmicos y un polialcohol seleccionado de manitol, trehalosa y xilitol, en donde la cantidad del polialcohol está en el intervalo de 5% a 20% en peso basado en el peso de los lípidos y en donde los lípidos epidérmicos son una mezcla de colesterol, una o varias ceramidas y uno o varios ácidos grasos en una proporción en peso de 1:1:1.

Preferiblemente, los lípidos epidérmicos son una mezcla compuesta de colesterol, ceramida 3 y uno o varios ácidos grasos C₁₆-C₁₈.

5 El término polialcohol designa un polialcohol seleccionado de manitol, trehalosa y xilitol; en una realización preferida de la invención, el polialcohol es manitol, y su cantidad es de hasta 15% en peso, basada en el peso de lípidos epidérmicos.

Más preferiblemente, las micropartículas sólidas de la invención se componen de colesterol, ceramida 3, una mezcla de ácidos grasos C₁₆-C₁₈ y manitol en una proporción en peso de 1:1:1:0,45.

10 En un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar micropartículas sólidas que incluye secar por pulverización una solución alcohólica que contiene de 1% a 20% peso/volumen (p/v) de lípidos epidérmicos y de 0,1 a 5% (p/v) de manitol; en donde los lípidos epidérmicos son una mezcla de colesterol, ceramidas y uno o varios ácidos grasos en una proporción en peso de 1:1:1. La solución alcohólica puede ser una mezcla etanol/agua; en la mezcla etanol/agua la proporción en volumen de etanol y agua puede estar en el intervalo de 70/30 a 99/1. En una realización preferida, la solución de partida contiene 9% (p/v) de lípidos epidérmicos y 1,35% (p/v) de manitol en una mezcla 84:16 (v/v) de etanol/agua. En una realización particularmente preferida, los lípidos epidérmicos son colesterol, ceramida 3 y una mezcla de ácidos grasos C₁₆-C₁₈ en una proporción en peso de 1:1:1.

20 El procedimiento de secado por pulverización de la invención se puede llevar a cabo utilizando equipos que la persona experta conoce, teniendo cuidado de calentar previamente la mezcla de lípidos/polialcohol/agua/alcohol a una temperatura en el intervalo de 70 a 90°C, preferiblemente de 70 a 85°C, más preferiblemente de 80 a 85°C, para obtener una solución homogénea. La temperatura de la boquilla de pulverización (temperatura de entrada) se regulará adecuadamente en función del tipo de equipo que se utilice. La persona experta puede seleccionar también el gas de pulverización, el caudal y la presión. Usualmente se emplea nitrógeno, con un caudal de 20 a 120 kg/h, preferiblemente 80 kg/h, a una presión de 0,1 a 10 bar, preferiblemente 1 bar. En cualquier caso, el experto podrá establecer los valores correctos en función del tipo de instrumento que utilice.

25 La adición de polialcoholes, en particular manitol, brinda un aumento considerable del rendimiento del proceso; de hecho, se ha observado que, sin polialcoholes, el rendimiento de micropartículas obtenido mediante el secado por pulverización de una mezcla de colesterol, ceramida 3 y ácidos grasos C₁₆-C₁₈ en una proporción en peso de 1:1:1 se sitúa usualmente en el intervalo de 14 a 45%, mientras que el rendimiento de micropartículas de lípidos obtenido mediante el secado por pulverización de la misma mezcla con la adición de 5% a 20% de manitol en peso, basado en el peso de los lípidos, se sitúa usualmente en el intervalo de 45 a 60%. La razón de ello es que el polialcohol puede incrementar la velocidad de evaporación del disolvente, reduciendo así la formación de agregados de micropartículas.

35 Además, se ha encontrado que las partículas de la invención tienen un diámetro medio bien definido, usualmente en el intervalo de 20 a 25 µm, que es particularmente adecuado para preparar composiciones cosméticas y farmacéuticas para uso tópico.

40 Por consiguiente, también se encuentran dentro del alcance de la presente invención las composiciones cosméticas o farmacéuticas para uso tópico que contienen las partículas de la invención en mezcla con excipientes o vehículos adecuados. Las micropartículas de la invención se pueden incorporar en emulsiones, por ejemplo, en una cantidad de hasta 3% en peso, aumentando así su efecto oclusivo sin afectar a su fluidez o a propiedades estructurales y sin dejar ninguna sensación aceitosa.

En particular, las emulsiones de aceite en agua de la invención se pueden preparar empleando los siguientes ingredientes.

	Ingredientes de fase acuosa	Cantidad (% en peso)
	EDTA	0,1 - 5%
45	Trehalosa	0,1 - 2%
	Ectoína	0,1 - 5%
	Niacinamida	0,1 - 3%
	Fitato de sodio	0,1 - 0,5%
	Clorfenesina	0,1 - 0,5
50	Butilenglicol	1 - 5%
	Dehidroacetato de sodio	0,1 - 0,3%

ES 2 656 158 T3

	Polímeros acrílicos	0,1 - 5%
	Glicerina	1 - 10%
	Fenoxietanol	0,1 - 1%
	Hialuronato de sodio	0,1 - 1%
5	Malonato de fenilo (HDBM)	0,01 - 1%
	Agua	c. s. hasta 100%
Ingredientes de fase oleosa		
	Ésteres lineales de ácidos grasos	1 - 10%
10	Triglicéridos semisintéticos	1 - 10%
	Triglicéridos vegetales	1 - 10%
	Dimeticona	1 - 10%
	Feniltrimeticona	1 - 10%
	Alcoholes grasos de cadena media y larga	0,1 - 5%
15	Ácido lisofosfatídico/fracciones derivadas de lecitina	0,1 - 5%
	Polisilicona 11	0,1 - 5%

20 En cualquier caso, las composiciones cosméticas o farmacéuticas se pueden preparar empleando técnicas que la persona experta conoce, tales como las descritas en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21^a ed., Philadelphia, PA. Lippincott Williams y Wilkins.

En la sección experimental siguiente se describen con mayor detalle la invención y sus ventajas.

Sección experimental

1. Materiales y métodos

Preparación y caracterización de micropartículas

25 Se prepararon soluciones de lípidos al 9% p/v disolviendo colesterol, ceramida 3 y ácidos grasos C₁₆-C₁₈ en una proporción en peso de 1:1:1 en 100 ml de una mezcla 84:16 de etanol/agua a una temperatura de 80°C.

Se añadieron a estas soluciones manitol, trehalosa y xilitol, en las siguientes proporciones en peso con respecto a los lípidos:

	Lípidos	Proporción en peso
		lípidos/polialcohol
30	Manitol	1:1:1:0,6
		1:1:1:0,45
		1:1:1:0,3
		1:1:1:0,15
35	Trehalosa	1:1:1:0,45
		1:1:1:0,3
		1:1:1:0,15
	Xilitol	1:1:1:0,45

1:1:1:0,3

1:1:1:0,15

5 A continuación se llevó a cabo el secado por pulverización de cada solución, utilizando un instrumento Büchi Mini Spray Dryer B-290 (Büchi Labortechnik AGF, Suiza), con los siguientes parámetros: temperatura de entrada: 60°C; temperatura de salida: 37°C; presión de gas: 6 bar; ajuste del aspirador: 100% y ajuste de la bomba: 15%. Se utilizó una boquilla de 1,5 mm. El incremento de escala se llevó a cabo utilizando una unidad Niro Mobile Minor (GEA Inc., Columbia, EE. UU.), empleando los siguientes parámetros: temperatura de entrada (temperatura de la boquilla de pulverización): 80-85°C; temperatura de salida: 37-40°C; caudal de nitrógeno: 80 kg/h y presión de gas: 1 bar. Se utilizó una boquilla Co-Fluid.

10 Los tamaños de partícula se midieron mediante análisis del tamaño de partícula por difracción láser (Mastersizer 2000, Malvern, R. U.) en una dispersión acuosa de micropartículas que contenía 1% de polisorbato 60.

2. Efecto del polialcohol sobre el rendimiento del proceso

15 Se midió el rendimiento porcentual en peso de las micropartículas obtenidas con el instrumento Büchi Mini Spray Dryer B-290, en las condiciones que se describen en Materiales y métodos. En la Tabla 1 se muestran los resultados de algunas mediciones:

Tabla 1

Polialcohol	Proporción en peso lípidos/polialcohol	Rendimiento porcentual en peso
Manitol	1:1:1:0,6	53
	1:1:1:0,45	60
	1:1:1:0,3	57
	1:1:1:0,15	45
Trehalosa	1:1:1:0,45	49
	1:1:1:0,3	40
Xilitol	1:1:1:0,45	39

20 En las mismas condiciones de proceso, el rendimiento de partículas preparadas a partir de una solución que contenía colesterol, ceramida 3 y lípidos en una proporción en peso de 1:1:1, sin polialcohol, fue 45%. Los resultados muestran que el procedimiento de la invención, en el que se emplea una mezcla de colesterol, ceramida 3, lípidos y manitol, en una proporción en peso de 1:1:1:0,45, es particularmente ventajoso en términos de rendimiento.

3. Análisis del tamaño de partícula

25 Se sometieron a análisis de tamaño de partícula en diferentes momentos, tal como se describe en Materiales y métodos, dos lotes distintos de micropartículas obtenidas a partir de una solución que contenía colesterol, ceramida 3, lípidos y manitol, en una proporción en peso de 1:1:1:0,45. Se encontró que el diámetro medio de las micropartículas estaba en el intervalo entre 20 y 25 µm, con una distribución de tamaños de partícula, expresada en unidades de distribución de volumen, correspondiente a:

$d(0,1) = 6,9 \mu\text{m}$

30 $d(0,5) = 23,8 \mu\text{m}$

$d(0,9) = 60 \mu\text{m}$

Estos resultados se representan gráficamente en la Figura 1, donde las dos curvas indicadas con ▲ se han obtenido a partir de mediciones realizadas sobre el primer lote en dos momentos distintos, y las dos curvas indicadas con ■ se han obtenido a partir de mediciones realizadas sobre el segundo lote en dos momentos distintos.

4. Rendimiento y tamaños de partícula de tres lotes distintos obtenidos utilizando una unidad Niro Mobile Minor, a partir de una mezcla de colesterol, ceramida 3, lípidos y manitol en una proporción en peso de 1:1:1:0,45.

Se disolvieron 2 kg de una mezcla de colesterol, ceramida 3, lípidos y manitol en una proporción en peso de 1:1:1:0,45 en etanol:agua 84:12 y se sometieron a secado por pulverización en condiciones de temperatura, caudal y presión de nitrógeno como las indicadas en Materiales y métodos. En la Tabla 2 se muestran las temperaturas de entrada y salida y los rendimientos y tamaños de micropartícula.

Tabla 2

Lote	Proporción lípidos/manitol	Temperatura de entrada (°C)	Temperatura de salida (°C)	Rendimiento del proceso	Tamaños (µm)
1A	1:1:1:0,45	60	37 ÷ 40	57%	1 ÷ 33
3A	1:1:1:0,45	70 ÷ 80	37 ÷ 40	80,6%	1 ÷ 40
3A	1:1:1:0,45	80 ÷ 85	37 ÷ 40	83,6%	1 ÷ 45

Los resultados muestran que, a escala industrial, el rendimiento aumenta significativamente con el aumento de la temperatura de entrada de la mezcla.

El análisis del tamaño de partícula de estos tres lotes, que se llevó a cabo como se describe en Materiales y métodos, proporcionó los siguientes resultados:

$$d(0,1) = 4,5 \mu\text{m}$$

$$d(0,5) = 24,4 \mu\text{m}$$

$$d(0,9) = 46 \mu\text{m}$$

5. Preparación de emulsiones y análisis reológicos

Se preparó una emulsión de aceite en agua que contenía, en peso, 2% de micropartículas lipídicas sólidas obtenidas mediante secado por pulverización a partir de una solución de colesterol, ceramida 3, lípidos y manitol en una proporción en peso de 1:1:1:0,45, de la manera descrita en la presente memoria, incorporándose las micropartículas en la emulsión a 40°C (muestra ELP2). Se comparó esta emulsión con la misma emulsión sin lípidos (emulsión B1) y con una emulsión en la cual se han solubilizado por calor en la fase oleosa (muestra B2) lípidos que no estaban en forma de partícula.

Los análisis reológicos de las tres emulsiones se realizaron a 25°C empleando un reómetro Anton Paar Physica MCR-101, con un sensor PP50-P2 y una separación de 1 mm entre las dos placas medidoras. El gráfico de la Figura 2 muestra que todas las emulsiones tienen un comportamiento pseudoplástico (con viscosidad que disminuye con la cizalladura), con una meseta de viscosidad newtoniana a los valores de deformación más bajos. La presencia de las micropartículas de la invención aumenta la tensión crítica de la emulsión, sin afectar la viscosidad a cizalladura cero (η_0) en comparación con el testigo de referencia (muestra B1). Por el contrario, la emulsión que contiene lípidos que han sido solubilizados por calor antes de la emulsificación presenta valores de viscosidad a cizalladura cero (η_0) mayores, debido al aumento del porcentaje de fase interna.

6. Evaluación de la eficacia de la emulsión

Se midió la pérdida transepidérmica de agua (PTA), utilizando un instrumento COURAGE & KHAZAKA Tewameter TM 210[®], en 18 voluntarios sanos con edades entre 20 y 45 años, aplicando 2 mg/cm² de cada emulsión (ELP2 o B1) en la cara volar del antebrazo. Se registraron los valores de PTA antes de la aplicación de la emulsión (T_0) y 30-60-90 minutos después de la aplicación (T1-T2-T3).

La reducción media de los valores de PTA (valores Δ) tras la aplicación de la emulsión ELP2 (determinada por la prueba de Wilcoxon) resultó ser mayor y estadísticamente relevante en comparación con los valores correspondientes obtenidos tras la aplicación de la muestra B1 (Figura 3).

En comparación con la muestra B1, la muestra ELP2 presentó también una rápida mejora de las propiedades de barrera de la piel, confirmada por la determinación del porcentaje de reducción de PTA ($\Delta\%$) a diferentes tiempos de evaluación (T1-T2-T3) (prueba de Mann-Whitney, prueba U) (Figura 4).

7. Análisis de la rugosidad de la piel

5 El análisis de la rugosidad de la piel se llevó a cabo utilizando un escáner 3D *in vivo* dermaTOP-blue en diez mujeres sanas con edades entre 40 y 65 años. Se aplicó la emulsión ELP2 dos veces al día durante un mes; se evaluó la rugosidad de la piel al inicio de la prueba (T_0), después de transcurridos 15 días (T_1) y después de transcurridos 30 días (T_2).

Se evaluaron dos parámetros de mejora de la piel:

Rz (μm) diferencia máxima promedio de altura del perfil;

Ra (μm) rugosidad del perfil promedio lineal.

10 Como consecuencia de la aplicación continua del producto dos veces al día, durante al menos 15 días, se encontró una reducción media del parámetro R (rugosidad). El parámetro R_a , es decir, una media aritmética de los parámetros de rugosidad determinados en el microperfil cutáneo, presentó una reducción media de 18,6% al cabo de 15 días y una reducción de 20,3% tras el tratamiento durante un mes. El parámetro Rz, es decir, el valor medio de pico negativo, mostró una reducción media de 21,7% al cabo de 15 días y una reducción de 23,0% tras el tratamiento durante un mes.

15 En ambos momentos, las diferencias entre los valores medios de las 10 voluntarias y el T_0 fueron estadísticamente significativas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Micropartículas sólidas consistentes en lípidos epidérmicos y un polialcohol seleccionado de manitol, trehalosa y xilitol, en donde la cantidad del polialcohol está en el intervalo de 5% a 20% en peso basado en el peso de los lípidos y en donde los lípidos epidérmicos son una mezcla de colesterol, una o varias ceramidas y uno o varios ácidos grasos en una proporción en peso de 1:1:1.
2. Micropartículas sólidas según la reivindicación 1, en donde los lípidos epidérmicos son una mezcla de colesterol, ceramida 3 y una mezcla de ácidos grasos C₁₆-C₁₈.
3. Micropartículas sólidas según la reivindicación 1 o 2, en donde el polialcohol es manitol.
- 10 4. Micropartículas sólidas según la reivindicación 3, en donde el manitol constituye el 15% en peso basado en el peso de lípidos.
5. Un procedimiento para preparar micropartículas sólidas de lípidos epidérmicos, que incluye secar por pulverización una solución alcohólica que contiene de 1 a 20% (p/v) de lípidos epidérmicos y de 0,1 a 5% (p/v) de manitol, en donde dichos lípidos epidérmicos son una mezcla de colesterol, ceramidas y uno o varios ácidos grasos en una proporción en peso de 1:1:1.
- 15 6. El procedimiento según la reivindicación 5, en donde la solución alcohólica se prepara empleando una mezcla etanol/agua en la cual la proporción de etanol:agua en volumen está en el intervalo de 70:30 a 99:1.
7. El procedimiento según la reivindicación 6, en donde la solución alcohólica es una solución que contiene 9% (p/v) de lípidos epidérmicos y 1,35% (p/v) de manitol en una mezcla 84:16 de etanol/agua.
- 20 8. Uso de las micropartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para preparar composiciones cosméticas o farmacéuticas.
9. Composiciones cosméticas o farmacéuticas que contienen las micropartículas según una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 4) en mezcla con excipientes y/o vehículos adecuados.

Figura 1

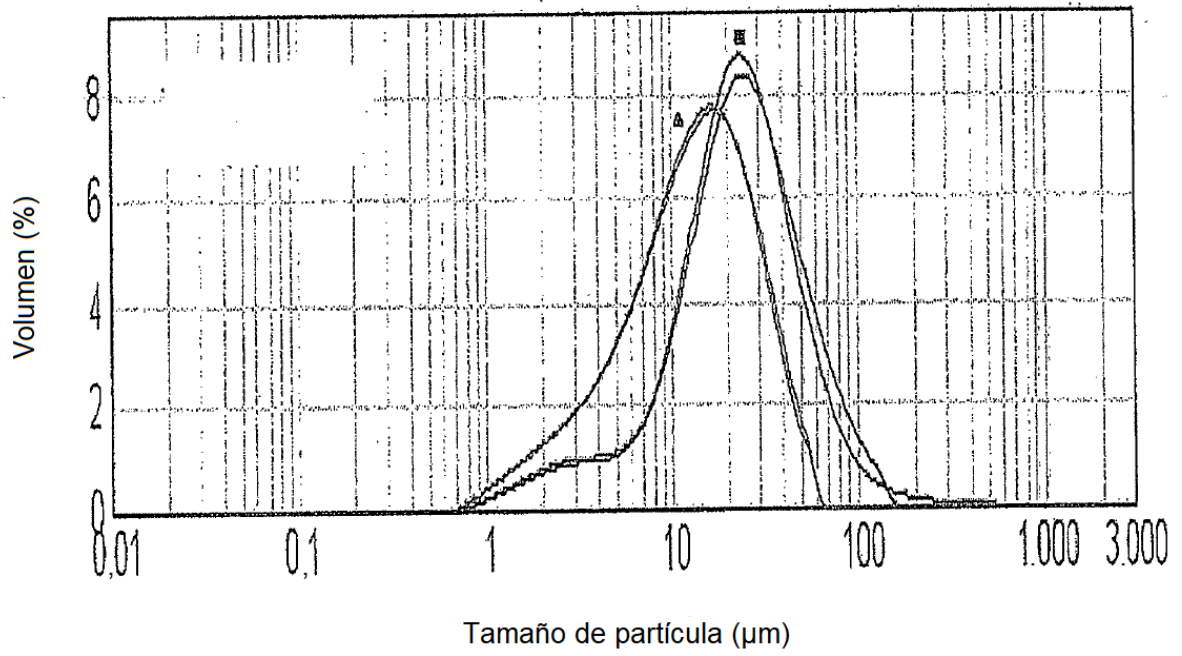


Figura 2

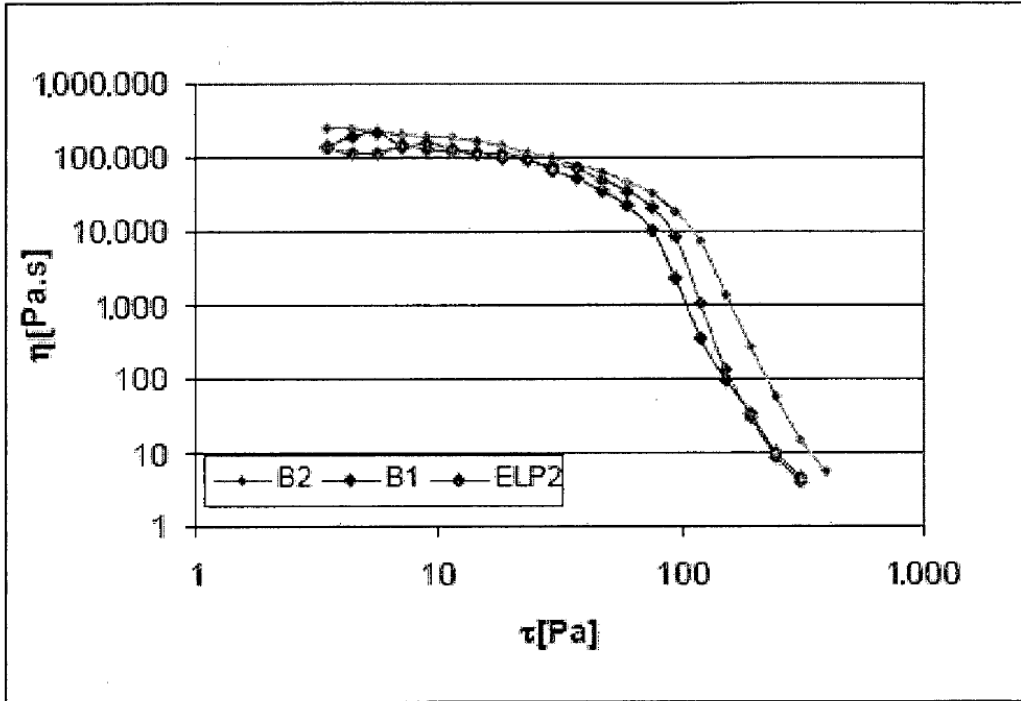


Figura 3

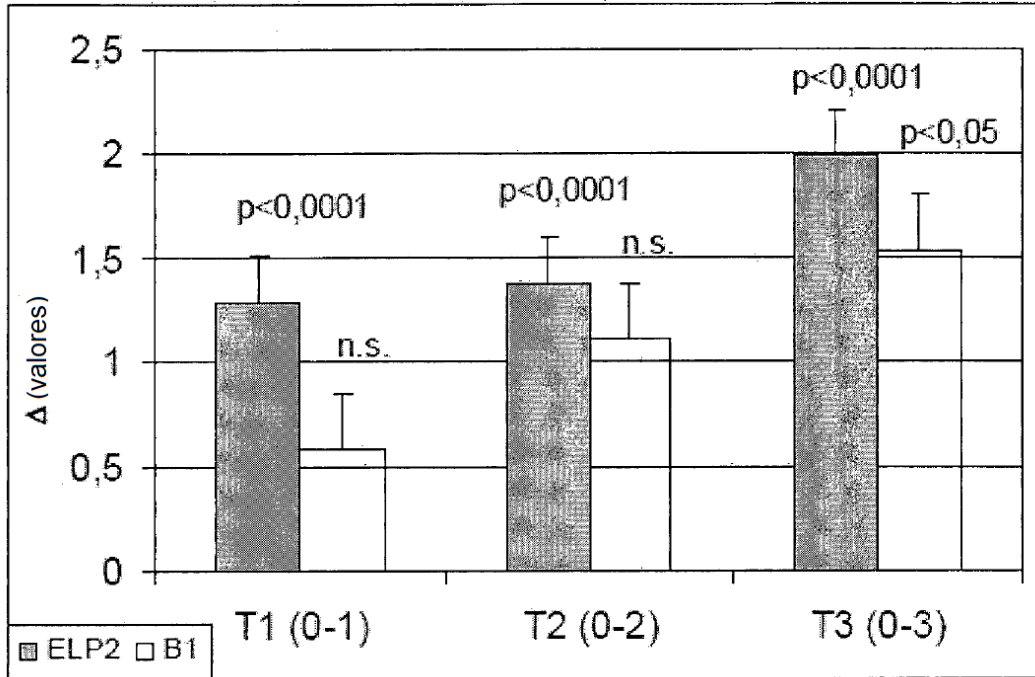


Figura 4

