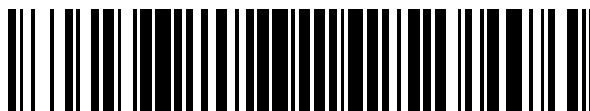


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 484**

51 Int. Cl.:

<b>B01J 13/00</b>	(2006.01) <b>A61K 8/33</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/04</b>	(2006.01) <b>A61Q 19/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/34</b>	(2006.01) <b>A61K 9/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/36</b>	(2006.01) <b>A61K 47/42</b>	(2007.01)
<b>A61K 8/39</b>	(2006.01) <b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/64</b>	(2006.01)	
<b>A61K 8/73</b>	(2006.01)	
<b>A61K 9/10</b>	(2006.01)	
<b>A61Q 1/00</b>	(2006.01)	
<b>C09K 3/00</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2013 PCT/JP2013/067407**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14003015**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2013 E 13810250 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017 EP 2865442**

54 Título: **Dispersión y método de formación para hidrogeles**

30 Prioridad:

**25.06.2012 JP 2012141932**

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

**22.03.2018**

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:

**IMOTO, TAKAYUKI y  
IWAMA, TAKEHISA**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 660 484 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**

Dispersión y método de formación para hidrogeles

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a una dispersión que contiene un compuesto de tipo péptido lipídico de bajo peso molecular útil como espesante o gelificante, y a un método para formar un hidrogel usando la dispersión.

**10 Antecedentes de la técnica**

Un hidrogel contiene agua como disolvente y, por tanto, es útil como gel que tiene alta biocompatibilidad. Un hidrogel de este tipo se usa en diversos campos tales como aplicaciones para productos básicos tales como pañales de papel, cosméticos y componentes aromáticos.

15 Los ejemplos de un hidrogel convencional incluyen geles de polímero formados a través de etapas tales que las cadenas poliméricas se reticulan para formar una estructura de red tridimensional, y que se forma un enlace no covalente entre la estructura de red tridimensional y el disolvente tal como agua, de modo que la estructura de red tridimensional se hincha para formar un gel de polímero. Se han realizado muchos estudios para determinar las propiedades físicas del gel de polímero y muchos desarrollos de las aplicaciones del gel de polímero con respecto a geles de polímero naturales formados a partir de polisacárido tal como agarosa y proteína, y geles de polímero sintéticos en los que se reticulan las cadenas poliméricas entre sí a través de un enlace covalente químico, tales como un gel de acrilamida.

25 Recientemente, además de los geles anteriores que contienen compuestos de polímero, se han encontrado hidrogeles formados mediante el autoensamblaje de un compuesto orgánico que tiene un peso molecular relativamente bajo y se han estudiado diversos hidrogeles.

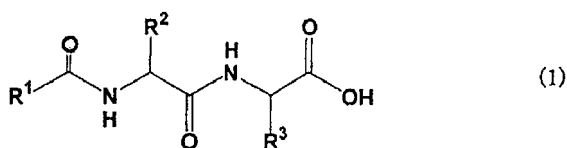
30 Se ha dilucidado que la formación del gel mediante el autoensamblaje de un compuesto de bajo peso molecular se produce a través de las siguientes etapas: en un grupo de sustancias (compuestos de bajo peso molecular) en un estado aleatorio al principio, se asocian moléculas del grupo de sustancias espontáneamente mientras están adquiriendo direccionalidad mediante, por ejemplo, una interacción no covalente intermolecular entre las moléculas de las sustancias en condiciones externas apropiadas (en un medio) para formar un ensamblaje de macromolécula: y varios ensamblajes de macromolécula forman una red y la red se hincha con un disolvente circundante para formar un gel. Los ejemplos de una fuerza impulsora para esta asociación molecular (autoensamblaje) incluyen una fuerza mediante una acción de un enlace de hidrógeno que tiene una fuerza de unión relativamente débil, y una fuerza mediante una interacción de van der Waals (enlace distinto al de hidrógeno) que tiene una fuerza de unión más débil que la del enlace de hidrógeno.

40 Muchos de los agentes gelificantes de bajo peso molecular que se han divulgado son un compuesto anfipático que tiene una combinación de una parte hidrófoba de un grupo alquilo de cadena larga y un parte hidrófila. Los ejemplos de los mismos incluyen un compuesto anfipático en el que la parte hidrófila es un aminoácido [documento no de patente 1], un compuesto anfipático en el que la parte hidrófila es un péptido [documentos no de patente 1 y 2], un compuesto anfipático en el que la parte hidrófila es un monosacárido o un polisacárido [documentos no de patente 2 y 3] y un compuesto anfipático en el que la parte hidrófila es un poliol [documento no de patente 4]. Además, también se ha divulgado un agente gelificante de bajo peso molecular que utiliza una tendencia tal que un péptido compuesto por valina adopta fácilmente una estructura de lámina  $\beta$  [documento no de patente 5].

50 Un agente hidrogelificante de bajo peso molecular de este tipo puede formar un hidrogel mediante un método que incluye: calentar y agitar el agente hidrogelificante y agua como disolvente en condiciones de temperatura de aproximadamente 100 °C para disolver y dispersar el agente gelificante en agua; y dejar en reposo la disolución resultante a temperatura ambiente.

55 En la base de datos global de nuevos productos (GNPD) de Mintel se describe el gel de crema ocular Dermectin que contiene complejo de bioflavonoides, que se dice que ayuda a reducir el aspecto hinchado en la zona alrededor de los ojos. El gel es rico en una fórmula peptídica, que se dice que aclara las ojeras, humedece e hidrata la piel circundante, y reduce la aparición de líneas finas y arrugas.

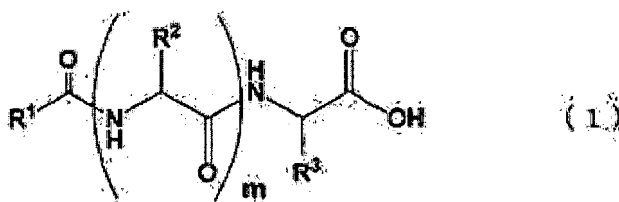
60 El documento EP 2.319.894 A1 se refiere a un agente gelificante que se dice que es capaz de formar un gel mediante una cantidad de adición extremadamente baja en un amplio intervalo de pH desde zonas ácidas hasta alcalinas, y a un gel que tiene alta compatibilidad ambiental, biocompatibilidad y biodegradabilidad. El agente gelificante comprende: un péptido lipídico de fórmula (1)



5 en la que R<sup>1</sup> es un grupo alifático C<sub>9-23</sub>, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que tiene opcionalmente una cadena ramificada C<sub>1-2</sub>, R<sup>3</sup> es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X, n es un número de desde 1 hasta 4 y X es un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo -CONH<sub>2</sub> 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); o una sal farmacéuticamente utilizable del péptido lipídico.

10 El documento WO 2010/106981 A1 se refiere a un material de base para pulverización que contiene un medio acuoso gelificado con un agente de gelificación de bajo peso molecular en el medio, en el que el agente de gelificación de bajo peso molecular contiene uno o más compuestos seleccionados de un grupo que consiste en compuestos de bajo peso molecular que tienen una capacidad para gelificar el medio acuoso mediante autoensamblaje.

15 El documento WO 2011/052613 A1 se refiere a una preparación para la piel externa o cosmética y a instrumental médico que se caracterizan por contener al menos una clase de agente de gelificación de tipo péptido lipídico que comprende un péptido lipídico de bajo peso molecular representado por la fórmula (1)



20 [en la que R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> representan un grupo orgánico] o una sal farmacéuticamente utilizable del mismo.

#### Documentos de la técnica anterior

25 Documentos de patente

Documento de patente 1: documento de patente de la publicación internacional n.º WO 2009/005151

Documento de patente 2: documento de patente de la publicación internacional n.º WO 2009/005152

30 **Documentos no de patente**

Documento no de patente 1: Suzuki, Masahiro. Yumoto, Mariko. Mutsumi, Shirai. Hirofusa, Hanabusa, Kenji. Chemistry Letters, 33(11), 1496-1497.

35 Documento no de patente 2: Jong Hwa Jung, Georeg John, Mitsutosish Mausda, Kaname Yoshida, Seiji Shinnkai, y Toshimi Shimizu Langumir 2001, 17, 7229-7232

Documento no de patente 3: I. Hamachi, S. Kiyonaka, S. Shinkai, Tetrahedron Lett., 2001, 42, 6141. I. Hamachi, S. Kiyonaka, S. Shinaki, Chem. Commun., 2000, 1281

Documento no de patente 4: Masahiro Suzuki, Sanae Owa, Hirofusa Shirai y Kenji Hanabusa, Tetrahedron 2007 63 7302-7308

45 Documento no de patente 5: Yoko Matsuzawa, Katsuyuki Ueki, Masaru Yoshida, Nobuyuki Tamaoki, Tohru Nakamura, Hideki Sakai, y Masahiko Abe, Adv. Funct. Mater. 2007, 17, 1507-1514

#### Sumario de la invención

50 **Problema que ha de resolver la invención**

Es un objeto de la presente invención proporcionar una dispersión que contiene un compuesto de tipo péptido lipídico útil como agente gelificante de bajo peso molecular, tal como un dipéptido lipídico y un tripéptido lipídico, y

un disolvente capaz de disolver el compuesto de tipo péptido lipídico a una menor temperatura más fácilmente.

También es un objeto de la presente invención proporcionar una dispersión a partir de la que puede formarse un hidrogel mediante un método más sencillo y en condiciones más suaves (baja temperatura) y a partir de la que puede obtenerse un gel como un gel que tiene alta estabilidad térmica, y proporcionar un método para formar el gel. La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

### Medios para resolver los problemas

Como resultado de una ardua investigación destinada a superar estas desventajas, los inventores de la presente invención han hallado que un compuesto de tipo péptido lipídico que contiene un péptido lipídico de bajo peso molecular o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo presenta alta solubilidad y alta dispersibilidad con relación a un disolvente específico que tiene, en la molécula del mismo, una parte hidrófila y una parte hidrófoba en condiciones de una temperatura menor que la temperatura en el caso de un compuesto de tipo péptido lipídico convencional, y se convierte en una dispersión adecuada como materia prima de premezcla para un gel o un espesante para un fluido anticongelante.

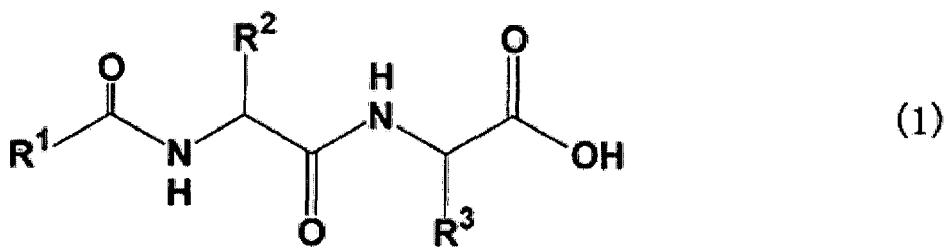
Los inventores de la presente invención también han hallado que añadiendo un emulsionante de polímero a la dispersión en la que se disuelve el compuesto de tipo péptido lipídico en el disolvente, tras preparar un gel usando la dispersión, incluso cuando la dispersión de agente gelificante se somete a agitación-enfriamiento, puede formarse satisfactoriamente un gel, y que la dispersión es útil como premezcla para un gel aplicable a cosméticos o productos de parafarmacia. Los inventores de la presente invención han hallado además que añadiendo un agente de mejora de la resistencia al calor a la dispersión, puede conferirse alta estabilidad térmica al gel obtenido usando la dispersión, y han completado la presente invención.

Específicamente, la presente invención se refiere a, según un primer aspecto, una dispersión que comprende:

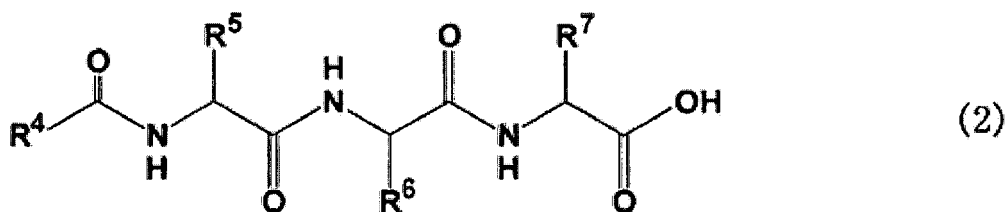
un compuesto de tipo péptido lipídico, en el que una parte peptídica que tiene una estructura de unión de repetición de aminoácidos se une a una parte lipídica que consiste en un grupo alifático C<sub>9-23</sub>; y

al menos un alcohol seleccionado del grupo que consiste en 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol, 2-etil-1,3-hexanodiol y monoalquileter de etilenglicol o una disolución mixta del al menos un alcohol y agua,

caracterizada porque el compuesto de tipo péptido lipídico contiene al menos uno de los compuestos de fórmula (1) a fórmula (2) y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos:



(en la que R<sup>1</sup> es un grupo alifático C<sub>9-23</sub>; R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que tiene opcionalmente una cadena de ramificación C<sub>1-2</sub>; R<sup>3</sup> es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X; n es un número de 1 a 4; y X es un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo -CONH<sub>2</sub> o un anillo de 5 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno, un anillo de 6 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno o un anillo heterocíclico condensado que se compone de un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que tienen opcionalmente de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno), y



(en la que R<sup>4</sup> es un grupo alifático C<sub>9-23</sub>; R<sup>5</sup> a R<sup>7</sup> son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que tiene opcionalmente una cadena de ramificación C<sub>1-2</sub> o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X; n es un número de 1 a 4; X es un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo -CONH<sub>2</sub> o un anillo de 5 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno, un anillo de 6 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno o un

anillo heterocíclico condensado que se compone de un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que tienen opcionalmente de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno).

5 La presente invención se refiere a, según un segundo aspecto, la dispersión según el primer aspecto, que comprende además un emulsionante de polímero, en la que el compuesto de tipo péptido lipídico sirve como agente gelificante.

10 La presente invención se refiere a, según un tercer aspecto, la dispersión según el segundo aspecto, en la que el emulsionante de polímero es al menos un compuesto de polímero seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de polímero de injerto en el que se injerta un resto hidrófobo en una estructura principal hidrófila y un compuesto de polímero de bloque que contiene una unidad estructural hidrófoba y una unidad estructural hidrófila.

15 La presente invención se refiere a, según un cuarto aspecto, la dispersión según el segundo aspecto o el tercer aspecto, en la que el compuesto de polímero se selecciona del grupo que consiste en una carboximetilcelulosa y un éster del ácido algínico.

La presente invención se refiere a, según un quinto aspecto, la dispersión según el cuarto aspecto, en la que el compuesto de polímero es alginato de propilenglicol.

20 La presente invención se refiere a, según un sexto aspecto, la dispersión según uno cualquiera del segundo aspecto al quinto aspecto, que comprende además al menos un ácido graso seleccionado del grupo que consiste en un ácido graso C<sub>10-20</sub> saturado, un ácido graso C<sub>10-20</sub> insaturado, y una sal de estos ácidos grasos como agente de mejora de la resistencia al calor.

25 La presente invención se refiere a, según un séptimo aspecto, la dispersión según el sexto aspecto, en la que el agente de mejora de la resistencia al calor es ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico o ácido esteárico.

30 La presente invención se refiere a, según un octavo aspecto, la dispersión según el sexto aspecto o el séptimo aspecto, en la que una cantidad de combinación del agente de mejora de la resistencia al calor es del 0,5 al 2,0 % basándose en la masa total de la dispersión obtenida.

35 La presente invención se refiere a, según un noveno aspecto, el uso de la dispersión según el primer aspecto como espesante para un fluido anticongelante.

La presente invención se refiere a, según un décimo aspecto, el uso de la dispersión según uno cualquiera del segundo aspecto al octavo aspecto como premezcla para preparar un cosmético o un producto de parafarmacia.

40 La presente invención se refiere a, según un undécimo aspecto, un método para producir un hidrogel, comprendiendo el método:

añadir la dispersión descrita en uno cualquiera del segundo aspecto al octavo aspecto a agua y calentar la mezcla resultante hasta una temperatura que es la temperatura ambiente o mayor y menor de 100 °C; y

45 enfriar la mezcla con agitación hasta que la temperatura de la mezcla alcance una temperatura menor que la temperatura en el calentamiento y la formación de un gel.

50 La presente invención se refiere a, según un duodécimo aspecto, un hidrogel que puede obtenerse mediante el método según se define en el undécimo aspecto.

### Efectos de la invención

55 La dispersión de la presente invención puede prepararse mediante agitación del compuesto de tipo péptido lipídico y 1,2-alcanodiol o similar en condiciones de temperatura relativamente suaves tales como a 80 °C para disolver y dispersar el compuesto de tipo péptido lipídico en un plazo de tiempo relativamente corto. La dispersión de la presente invención es una dispersión adecuada como materia prima de premezcla para un gel o un espesante para un fluido anticongelante.

60 Se añade un emulsionante de polímero a la dispersión de la presente invención. Esto puede proporcionar un hidrogel satisfactorio sin la formación de materia insoluble o depósitos en la preparación de un gel usando la dispersión en condiciones de temperatura suaves tal como a 80 °C e incluso mientras se agita y se enfría la dispersión. La dispersión de la presente invención es útil como premezcla para un gel aplicable a cosméticos o productos de parafarmacia.

65 Además, la dispersión de la presente invención a la que se añade un agente de mejora de la resistencia al calor puede conferir alta estabilidad térmica al gel formado usando la dispersión.

5 El compuesto de tipo péptido lipídico contenido en la dispersión de la presente invención es un compuesto artificial de bajo peso molecular que se compone únicamente de un lípido y un péptido que tienen una seguridad extremadamente alta y 1,2-alcanodiol, 1,3-alcanodiol y monoalquiléter de etilenglicol son un aditivo aplicable a alimentos, cosméticos y medicamentos. Es decir, la dispersión de la presente invención tiene alta seguridad biológica y particularmente, desde el punto de vista de la alta seguridad requerida para un material de base para cultivo celular, materiales médicos, materiales para cosméticos, o similares, la dispersión de la presente invención es útil en las aplicaciones anteriores.

10 Además, la dispersión de la presente invención puede formar un gel mediante la gelificación de agua sin usar un agente de reticulación o similar requerido durante la formación de, por ejemplo, un gel de tipo polímero sintético que se ha divulgado de manera convencional. Por tanto, no queda ninguna sustancia sin reaccionar tal como un agente de reticulación sin reaccionar en el hidrogel obtenido. Además, el compuesto de tipo péptido lipídico contenido en la dispersión puede formar un hidrogel únicamente con una cantidad de adición pequeña de aproximadamente el 1 % en masa, y aplica una baja carga al entorno y al organismo cuando el compuesto de tipo péptido lipídico se incorpora en los mismos.

20 El método para producir un hidrogel de la presente invención puede formar un gel en condiciones relativamente suaves tales como a menos de 100 °C e incluso mientras que se agita la dispersión calentada de agente gelificante. Incluso cuando se añade a la dispersión un aditivo para cosméticos o un aditivo para productos de parafarmacia para los que se desea que se eliminen tanto como sea posible las influencias del calor sobre estos aditivos, el método para formar un hidrogel de la presente invención puede formar un hidrogel sin degenerar estos aditivos.

25 El gel de la presente invención puede obtenerse añadiendo una menor cantidad de un agente gelificante que la usada para un gel convencional tal como se describió anteriormente, de modo que puede mencionarse que el gel de la presente invención es un gel que tiene alta seguridad tanto en el organismo como en el entorno.

30 Además, tal como se describió anteriormente, cuando se usa un gel obtenido a partir de un péptido lipídico que es un compuesto de bajo peso molecular, en un entorno externo por ejemplo en el suelo, el gel se degrada fácilmente por bacterias del suelo o similares, o cuando se usa el gel en un organismo, el gel se degrada fácilmente por enzimas metabólicas, de modo que aplica una baja carga al entorno y al organismo.

35 El gel de la presente invención es un gel que puede formarse en condiciones relativamente suaves y con el que pueden combinarse aditivos que pueden verse influidos por el calor.

#### **Modos para llevar a cabo la invención**

40 A continuación en el presente documento, la presente invención se describe en detalle junto con las circunstancias que conducen a que se complete la presente invención.

45 Un agente gelificante de bajo peso molecular divulgado de manera convencional, por ejemplo, un agente gelificante que contiene como parte hidrófila, un péptido (un péptido lipídico, en los documentos de patente 1 y 2) presenta baja solubilidad en un disolvente, de modo que para hacer que el agente gelificante gelifique un disolvente, es necesario que en primer lugar, se caliente un disolvente que se desea gelificar hasta una alta temperatura tal como 100 °C para disolver y dispersar el agente gelificante en el disolvente.

50 Se considera que el agente gelificante de bajo peso molecular de péptido lipídico anterior es capaz de completar la formación del gel formando un ensamblaje macromolecular a través de una interacción débil (interacción de van der Waals y similares) entre las moléculas y la destrucción de tal ensamblaje molecular dificulta la formación del gel. Por tanto, es necesario para la formación del gel, que una dispersión de agente gelificante preparada calentando el disolvente a una alta temperatura se deje en reposo mientras se enfría la dispersión de agente gelificante. Cuando la dispersión de agente gelificante se agita durante el enfriamiento, puede no producirse la formación del gel.

55 Según tales circunstancias, los inventores de la presente invención han hallado un objeto que consiste en proporcionar un material capaz de formar un gel en condiciones de temperatura más suaves, por ejemplo, a una temperatura menor de 100 °C y capaz de formar un gel incluso mientras se agita la dispersión de agente gelificante durante el enfriamiento de la dispersión.

60 Para tal objeto, los inventores de la presente invención han estudiado un método para formar un gel mediante: disolver y dispersar temporalmente un compuesto de tipo péptido lipídico en un disolvente que tiene alta solubilidad del compuesto para preparar una disolución (dispersión); y combinar la disolución (dispersión) como lo que se denomina una premezcla de un material de gelificación en un disolvente (tal como agua).

65 En primer lugar, cuando los inventores de la presente invención han estudiado un disolvente que tiene alta solubilidad capaz de disolver un compuesto de tipo péptido lipídico a una alta concentración, particularmente que tiene alta seguridad mediante la cual es aceptable el uso del disolvente para productos de parafarmacia, cosméticos,

y similares, han hallado que 1,2-alcanodiol, 1,3-alcanodiol y monoalquiléter de etilenglicol son adecuados para lo mismo.

Posteriormente, cuando los inventores de la presente invención han estudiado varias formas para permitir la formación del gel usando la premezcla anterior a una baja temperatura con agitación, han hallado que combinando un emulsionante de polímero tal como un éster del ácido algínico en la premezcla, pueden asegurarse la solubilidad y la dispersibilidad de la premezcla y la resistencia mecánica del gel cuando se combina la premezcla en un disolvente, y combinando un agente de mejora de la resistencia al calor tal como un ácido graso en la premezcla, puede mejorarse la resistencia al calor del gel formado.

Según las circunstancias anteriores, los inventores de la presente invención han completado la presente invención.

<Dispersión>

La dispersión de la presente invención contiene un compuesto de tipo péptido lipídico en el que una parte peptídica que tiene una estructura de unión de repetición de aminoácidos se une a una parte lipídica que se compone de un grupo alifático C<sub>9-23</sub>, y al menos un alcohol seleccionado del grupo que consiste en 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol, 2-etil-1,3-hexanodiol y monoalquiléter de etilenglicol o una disolución mixta del al menos un alcohol.

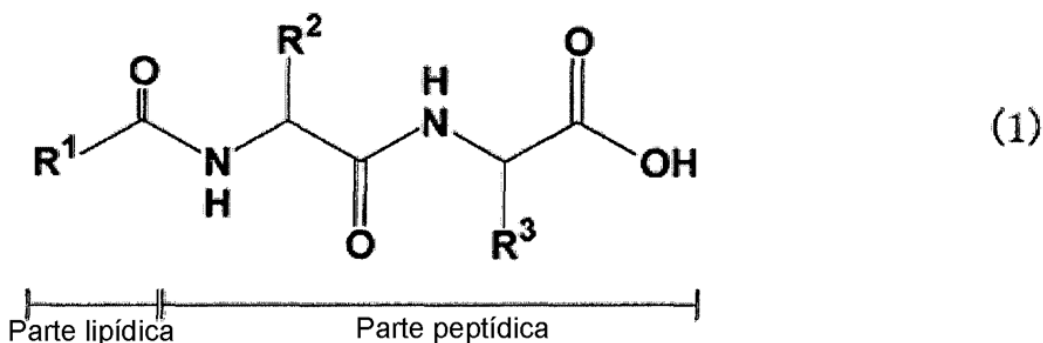
[Compuesto de tipo péptido lipídico]

En la presente invención, el compuesto de tipo péptido lipídico significa un compuesto de bajo peso molecular en el que una parte peptídica que tiene una estructura de unión de repetición de aminoácidos se une a una parte lipídica que se compone de un grupo alifático.

El compuesto de tipo péptido lipídico usado para la dispersión de la presente invención tiene preferiblemente una estructura en la que la parte lipídica se compone de un grupo alifático C<sub>9-23</sub>.

El compuesto de tipo péptido lipídico usado para la dispersión de la presente invención tiene preferiblemente una estructura que tiene una pluralidad de estructuras de unión de repetición de aminoácidos, preferiblemente de 2 a 4 estructuras de unión de repetición de aminoácidos, que tiene en un extremo terminal del compuesto un ácido carboxílico o una sal del mismo, y que tiene en el otro extremo terminal en el lado opuesto del extremo terminal anterior, un grupo alifático C<sub>9-23</sub>.

Como compuesto de tipo péptido lipídico en la dispersión de la presente invención, puede usarse más preferiblemente, un compuesto (péptido lipídico) de fórmula (1) a continuación a fórmula (2) a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.



En la fórmula (1), R<sup>1</sup> es un grupo alifático C<sub>9-23</sub>, preferiblemente un grupo alifático C<sub>11-23</sub> de cadena lineal que tiene opcionalmente de 0 a 2 enlaces insaturados.

Los ejemplos específicos de la parte lipídica (grupo acilo) que se compone de R<sup>1</sup> y un grupo carbonilo adyacente a R<sup>1</sup> incluyen 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 araquidoílo, un grupo eicosilcarbonilo, un grupo behenoílo, un grupo erucanoílo, un grupo docosilcarbonilo, un grupo lignoceroílo y un grupo nervonoílo, y los ejemplos particularmente preferidos de los mismos incluyen un grupo lauroílo, un grupo miristoílo, un grupo palmitoílo, un grupo margaróilo, un grupo estearoílo, un grupo oleoílo, un grupo elaidoílo y un grupo behenoílo.

En la fórmula (1), R<sup>2</sup> contenido en la parte peptídica es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> que tiene opcionalmente una cadena de ramificación C<sub>1-2</sub>.

El grupo alquilo  $C_{1-4}$  que tiene opcionalmente una cadena de ramificación  $C_{1-2}$  significa un grupo alquilo en el que el número de átomos de carbono de la cadena principal es de 1 a 4 y que puede tener una cadena de ramificación  $C_{1-2}$ , y los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo y un grupo terc-butilo.

5  $R^2$  es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-3}$  que tiene opcionalmente una cadena de ramificación  $C_1$ , más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

10 El grupo alquilo  $C_{1-3}$  que tiene opcionalmente una cadena de ramificación  $C_1$  significa un grupo alquilo en el que el número de átomos de carbono de la cadena principal es de 1 a 3 y que puede tener una cadena de ramificación  $C_1$ , y los ejemplos específicos del mismo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo y un grupo sec-butilo, y entre ellos, se prefieren un grupo metilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo y un grupo sec-butilo.

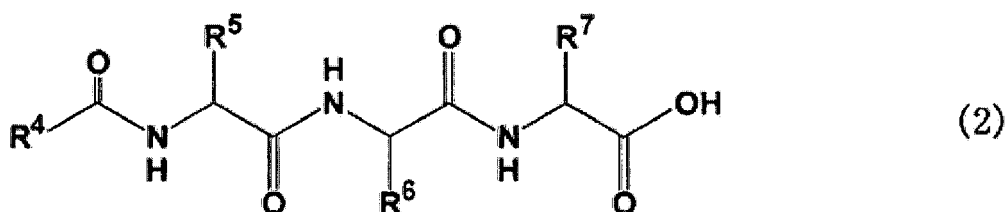
15 En la fórmula (1),  $R^3$  es un grupo  $-(CH_2)_n-X$ . En el grupo  $-(CH_2)_n-X$ , n es un número de 1 a 4 y X es un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo  $-CONH_2$  o un anillo de 5 miembros o un anillo de 6 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno o un grupo heterocíclico condensado que se compone de un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que tienen opcionalmente de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno.

20 En el grupo  $-(CH_2)_n-X$  como  $R^3$ , X es preferiblemente un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo carbamoilo (un grupo  $-CONH_2$ ), un grupo pirrol, un grupo imidazol, un grupo pirazol o un grupo indol, más preferiblemente un grupo imidazol. En el grupo  $-(CH_2)_n-X$ , n es preferiblemente 1 ó 2, más preferiblemente 1.

25 Por consiguiente, el grupo  $-(CH_2)_n-$  es preferiblemente un grupo aminometilo, un grupo 2-aminoetilo, un grupo 3-aminopropilo, un grupo 4-aminobutilo, un grupo carbamoilmétilo, un grupo 2-carbamoiletilo, un grupo 3-carbamoilbutilo, un grupo 2-guanidinoetilo, un grupo 3-guanidinobutilo, un grupo pirrolmetilo, un grupo 4-imidazolmetilo, un grupo pirazolmetilo o un grupo 3-indolmetilo, más preferiblemente un grupo 4-aminobutilo, un grupo carbamoilmétilo, un grupo 2-carbamoiletilo, un grupo 3-guanidinobutilo, un grupo 4-imidazolmetilo o un grupo 3-indolmetilo, más preferiblemente un grupo 4-imidazolmetilo.

30 En el compuesto de fórmula (1), como péptido lipídico particularmente preferido como compuesto de tipo péptido lipídico, pueden mencionarse los compuestos formados a partir de las siguientes partes lipídicas y partes peptídicas (parte ensamblada a aminoácidos). En este caso, los nombres abreviados de los aminoácidos son los siguientes: alanina (Ala); asparagina (Asn); glutamina (Gln); glicina (Gly); histidina (His); isoleucina (Ile); leucina (Leu); lisina (Lys); triptófano (Trp); y valina (Val). Los ejemplos del compuesto incluyen: lauroil-Gly-His, lauroil-Gly-Gln, lauroil-Gly-Asn, lauroil-Gly-Trp, lauroil-Gly-Lys, lauroil-Ala-His, lauroil-Ala-Gln, lauroil-Ala-Asn, lauroil-Ala-Trp, lauroil-Ala-Lys; miristoil-Gly-His, miristoil-Gly-Gln, miristoil-Gly-Asn, miristoil-Gly-Trp, miristoil-Gly-Lys, miristoil-Ala-His, miristoil-Ala-Gln, miristoil-Ala-Asn, miristoil-Ala-Trp, miristoil-Ala-Lys; palmitoil-Gly-His, palmitoil-Gly-Gln, palmitoil-Gly-Asn, palmitoil-Gly-Trp, palmitoil-Gly-Lys, palmitoil-Ala-His, palmitoil-Ala-Gln, palmitoil-Ala-Asn, palmitoil-Ala-Trp, palmitoil-Ala-Lys; estearoil-Gly-His, estearoil-Gly-Gln, estearoil-Gly-Asn, estearoil-Gly-Trp, estearoil-Gly-Lys, estearoil-Ala-His, estearoil-Ala-Gln, estearoil-Ala-Asn, estearoil-Ala-Trp y estearoil-Ala-Lys.

45 Entre ellos, los más preferidos son lauroil-Gly-His, lauroil-Ala-His-miristoil-Gly-His, miristoil-Ala-His, palmitoil-Gly-His, palmitoil-Ala-His, estearoil-Gly-His y estearoil-Ala-His.



50 En la fórmula (2),  $R^4$  es un grupo alifático  $C_{9-23}$  y los ejemplos específicos preferidos del mismo incluyen los mismos grupos definidos con respecto a  $R^1$  anteriormente.

55 En la fórmula (2),  $R^5$  a  $R^7$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-4}$  que tiene opcionalmente una cadena de ramificación  $C_{1-2}$  o un grupo  $-(CH_2)_n-X$  y al menos uno de  $R^5$  a  $R^7$  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  $-CONH_2$  o un anillo de 5 miembros o un anillo de 6 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno o un grupo heterocíclico condensado que se compone de un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que tienen opcionalmente de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno. En este caso, los ejemplos preferidos específicos de  $R^5$  a  $R^7$  incluyen los mismos grupos definidos con respecto a  $R^2$  y  $R^3$  anteriormente.



En el compuesto de fórmula (2), como péptido lipídico preferido, pueden mencionarse los compuestos formados a partir de las siguientes partes lipídicas y partes peptídicas (parte ensamblada a aminoácidos): miristoil-Gly-Gly-His, miristoil-Gly-Gly-Gln, miristoil-Gly-Gly-Asn, miristoil-Gly-Gly-Trp, miristoil-Gly-Gly-Lys, miristoil-Gly-Ala-His, miristoil-Gly-Ala-Gln, miristoil-Gly-Ala-Asn, miristoil-Gly-Ala-Trp, miristoil-Gly-Ala-Lys, miristoil-Ala-Gly-His, miristoil-Ala-Gly-Gln, miristoil-Ala-Gly-Asn, miristoil-Ala-Gly-Trp, miristoil-Ala-Gly-Lys, miristoil-Gly-His-Gly, miristoil-His-Gly-Gly, palmitoil-Gly-Gly-His, palmitoil-Gly-Gly-Gln, palmitoil-Gly-Gly-Asn, palmitoil-Gly-Gly-Trp, palmitoil-Gly-Gly-Lys, palmitoil-Gly-Ala-His, palmitoil-Gly-Ala-Gln, palmitoil-Gly-Ala-Asn, palmitoil-Gly-Ala-Trp, palmitoil-Gly-Ala-Lys, palmitoil-Ala-Gly-His, palmitoil-Ala-Gly-Gln, palmitoil-Ala-Gly-Asn, palmitoil-Ala-Gly-Trp, palmitoil-Ala-Gly-Lys, palmitoil-Gly-His-Gly y palmitoil-His-Gly-Gly.

Entre ellos, los más preferidos son lauroil-Gly-Gly-His, miristoil-Gly-Gly-His, palmitoil-Gly-Gly-His, palmitoil-Gly-His-Gly, palmitoil-His-Gly-Gly y estearoil-Gly-Gly-His.

En la presente invención, una cantidad de combinación del compuesto de tipo péptido lipídico es, por ejemplo del 0,01 al 30 % en masa, preferiblemente del 0,05 al 10 % en masa, más preferiblemente del 0,1 al 5 % en masa, basándose en la masa total del hidrogel obtenido.

En la presente invención, una cantidad de combinación del compuesto de tipo péptido lipídico es, por ejemplo del 0,1 al 40 % en masa, preferiblemente del 0,1 al 30 % en masa, basándose en la masa total de la dispersión obtenida.

El compuesto de tipo péptido lipídico usado en la presente invención contiene al menos uno de los compuestos (péptido lipídico) de fórmula (1) anterior a fórmula (2) anterior y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y cuando se usa el compuesto de tipo péptido lipídico como agente hidrogelificante, estos compuestos pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más de los mismos.

[Alcohol]

El alcohol usado para la dispersión de la presente invención es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol, 2-etil-1,3-hexanodiol y monoalquiléter de etilenglicol.

Entre 1,2-hexanodiol y 1,2-octanodiol, se prefieren 1,2-pentanodiol y 1,2-hexanodiol.

Los ejemplos preferidos de monoalquiléter de etilenglicol incluyen alquiléteres en los que el grupo alquilo es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo butilo, es decir, monoetiléter de etilenglicol, monopropiléter de etilenglicol y monobutiléter de etilenglicol. Entre ellos, se prefieren más monopropiléter de etilenglicol y monobutiléter de etilenglicol.

En la presente invención, una cantidad de combinación del alcohol es, por ejemplo del 1 al 20 % en masa, más preferiblemente del 2 al 5 % en masa, basándose en la masa total del hidrogel obtenido.

En la presente invención, una cantidad de combinación del alcohol es, por ejemplo del 50 % al 90 %, más preferiblemente del 70 % al 90 %, basándose en la masa total de la dispersión obtenida.

El alcohol usado en la presente invención es al menos uno de los alcoholes descritos en el grupo anterior de alcoholes y estos alcoholes pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más de los mismos.

En la presente invención, la dispersión que contiene el compuesto de tipo péptido lipídico y el alcohol puede usarse adecuadamente como espesante para un agente anticongelante.

[Emulsionante de polímero]

Añadir un emulsionante de polímero a la dispersión de la presente invención proporciona un gel, incluso cuando la dispersión de agente gelificante se agita durante la preparación del gel. Como emulsionante de polímero, al menos un compuesto de polímero seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de polímero de injerto producido mediante el injerto de un resto hidrófobo en una estructura principal hidrófila y un compuesto de polímero de bloque que contiene una unidad estructural hidrófoba y una unidad estructural hidrófila pueden combinarse en la dispersión de la presente invención.

Los ejemplos del compuesto de polímero de injerto producido mediante el injerto de un resto hidrófobo en una estructura principal hidrófila incluyen goma xantana, ésteres del ácido algínico y derivados de celulosa.

Los ejemplos del compuesto de polímero de bloque que contiene una unidad estructural hidrófoba y una unidad estructural hidrófila incluyen copolímeros de ácido acrílico-metacrilato de alquilo.

Como compuesto de polímero, se prefiere un compuesto seleccionado del grupo que consiste en una carboximetilcelulosa y un éster del ácido algínico y se prefiere particularmente alginato de propilenglicol.

En la presente invención, una cantidad de combinación del emulsionante de polímero es, por ejemplo del 0,1 al 5 % en masa, más preferiblemente del 0,2 al 0,5 % en masa, basándose en la masa total del hidrogel obtenido.

5 En la presente invención, una cantidad de combinación del emulsionante de polímero es, por ejemplo del 1,0 al 20,0 %, más preferiblemente del 1,0 al 10,0 %, basándose en la masa total de la dispersión obtenida.

10 El emulsionante de polímero usado en la presente invención es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en compuestos de polímero de injerto y compuestos de polímero de bloque y estos compuestos de polímero pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más de los mismos.

15 Como dispersión de la presente invención, la dispersión que contiene el compuesto de tipo péptido lipídico como agente gelificante y que contiene, además del alcohol, el emulsionante de polímero puede usarse adecuadamente como premezcla para preparar un cosmético o un producto de parafarmacia, es decir, como material de premezcla para preparar un gel usado para un cosmético o un producto de parafarmacia. Además, en esta dispersión (premezcla), también pueden combinarse un agente de mejora de la resistencia al calor y diversos aditivos conocidos como aditivo para al menos uno de un cosmético y un producto de parafarmacia que se describen a continuación.

20 La premezcla puede producirse mediante: añadir un alcohol a un compuesto de tipo péptido lipídico para agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente o mayor y menor de 100 °C, preferiblemente de 50 °C a 90 °C, más preferiblemente de 60 °C a 90 °C, por ejemplo a 80 °C; y si se desea, añadir un agente de mejora de la resistencia al calor y un aditivo para al menos uno de un cosmético y un producto de parafarmacia a la mezcla anterior para agitar la mezcla resultante.

25 [Agente de mejora de la resistencia al calor]

30 Como agente de mejora de la resistencia al calor usado para la dispersión de la presente invención, puede añadirse un ácido graso a la dispersión.

Los ejemplos del ácido graso incluyen un ácido graso saturado, un ácido graso insaturado, y una sal de los mismos tal como: un ácido graso saturado de cadena lineal tal como ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecanoico, ácido láurico, ácido tridecanoico, ácido mirístico, ácido pentadecanoico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido nonadecanoico y ácido araquídico, y una sal de los mismos; un ácido graso saturado ramificado tal como ácido 2-butil-5-metilpentanoico, ácido 2-isobutil-5-metilpentanoico, ácido dimetiloctanoico, ácido dimetilnonanoico, ácido 2-butil-5-metilhexanoico, ácido metilundecanoico, ácido dimetildecanoico, ácido 2-etil-3-metilnonanoico, ácido 2,2-dimetil-4-etiloctanoico, ácido metildocosanoico, ácido 2-propil-3-metilnonanoico, ácido metiltridecanoico, ácido dimetildodecanoico, ácido 2-butil-3-metilnonanoico, ácido metiltetradecanoico, ácido etiltridecanoico, ácido propildodecanoico, ácido butilundecanoico, ácido pentildecanoico, ácido hexilnonanoico, ácido 2-(3-metilbutil)-3-metilnonanoico, ácido 2-(2-metilbutil)-3-metilnonanoico, ácido butiletilnonanoico, ácido metilpentadecanoico, ácido etiltetradecanoico, ácido propiltridecanoico, ácido butildodecanoico, ácido pentilundecanoico, ácido hexildecanoico, ácido heptilnonanoico, ácido dimetiltetradecanoico, ácido butilpentilheptanoico, ácido trimetiltridecanoico, ácido metilhexadecanoico, ácido etilpentadecanoico, ácido propiltetradecanoico, ácido butiltridecanoico, ácido pentildodecanoico, ácido hexilundecanoico, ácido heptildecanoico, ácido metilheptilnonanoico, ácido dipentilheptanoico, ácido metilheptadecanoico, ácido etilhexadecanoico, ácido etilhexadecanoico, ácido propilpentadecanoico, ácido butiltetradecanoico, ácido pentiltridecanoico, ácido hexildodecanoico, ácido heptilundecanoico, ácido octildecanoico, ácido dimetilhexadecanoico, ácido metiloctilnonanoico, ácido metiloctadecanoico, ácido etilheptadecanoico, ácido dimetilheptadecanoico, ácido metiloctildecanoico, ácido metilnonadecanoico, ácido metilnonadecanoico, ácido dimetiloctadecanoico y ácido butilheptilnonanoico, y una sal de los mismos; un ácido graso monoinsaturado de cadena lineal tal como ácido octenoico, ácido nonenoico, ácido decenoico, ácido caproleico, ácido undecilénico, ácido lindérico, ácido obtusílico, ácido lauroleico, ácido tridecenoico, ácido tsuzuico, ácido miristoleico, ácido pentadecenoico, ácido hexadecenoico, ácido palmitoleico, ácido heptadecenoico, ácido octadecenoico, ácido oleico, ácido nonadecenoico y ácido gondoico, y una sal de los mismos; un ácido graso monoinsaturado ramificado tal como ácido metilheptenoico, ácido metilnonenoico, ácido metilundecenoico, ácido dimetildecenoico, ácido metildodecenoico, ácido metiltridecenoico, ácido dimetildodecenoico, ácido dimetiltridecenoico, ácido metiloctadecenoico, ácido dimetilheptadecenoico y ácido etiloctadecenoico, y una sal de los mismos; un ácido graso diinsaturado de cadena lineal o un ácido graso triinsaturado de cadena lineal tal como ácido linoleico, ácido linoelaídico, ácido eleosteárico, ácido linoléico, ácido linolenelaídico, ácido pseudooleosteárico, ácido parinárico y ácido araquidónico, y una sal de los mismos; y un ácido acetilénico tal como ácido octinoico, ácido noninoico, ácido decinoico, ácido undecinoico, ácido dodecinoico, ácido tridecinoico, ácido tetradecinoico, ácido pentadecinoico, ácido heptadecinoico, ácido octadecinoico, ácido nonadecinoico y ácido dimetiloctadecinoico, y una sal de los mismos.

65 Los ejemplos de la sal del ácido graso incluyen una sal de sodio y una sal de potasio del mismo.

Entre los ácidos grasos anteriores, se prefiere al menos un ácido graso seleccionado del grupo que consiste en un ácido graso C<sub>10-20</sub> saturado, un ácido graso C<sub>10-20</sub> insaturado, y una sal de los mismos. Los ejemplos preferidos del ácido graso incluyen ácido cáprico, ácido undecanoico, ácido láurico, ácido tridecanoico, ácido mirístico, ácido pentadecanoico, ácido palmítico, ácido margárico, y ácido esteárico, y ejemplos más preferidos del mismo incluyen ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico.

Aunque aún no se ha dilucidado en detalle cómo desempeña un papel el ácido graso como agente de mejora de la resistencia al calor, por ejemplo, cuando se forma un hidrogel a través del mecanismo de formación del gel mostrado a continuación, se espera que el mecanismo para la expresión de efecto del agente de mejora de la resistencia al calor sea el mecanismo mostrado a continuación.

Cuando se carga el compuesto de tipo éster lipídico en agua como disolvente y se disuelve y se dispersa en agua, las partes lipídicas de dos moléculas del compuesto de tipo éster lipídico forman entre sí de manera hidrófoba un enlace no covalente intermolecular para formar un par y además, una parte peptídica existente en un lado exterior con respecto al sitio de unión del par en un par puede formar con una parte peptídica de otro par un enlace no covalente intermolecular a través de un enlace de hidrógeno. Dicho de otro modo, se espera que un gran número de pares en los que cada par está formado por dos moléculas del compuesto de tipo éster lipídico formen un ensamblaje del mismo a través de un enlace de hidrógeno de la parte peptídica para formar lo que se denomina un ensamblaje lamelar. Se considera que se unen una pluralidad de ensamblajes lamelares entre sí para formar una estructura de red y el disolvente (agua) que existe en la red se retiene por la parte peptídica (hidrófila) existente en la superficie exterior del ensamblaje lamelar, de modo que se mantiene el estado de gel. Sin embargo, se considera que mediante la elevación de la temperatura, se potencia la movilidad de una cadena de alquilo del compuesto de tipo péptido lipídico y las partes peptídicas existentes en la superficie exterior de una pluralidad de ensamblajes lamelares se aproximan entre sí, forman un enlace de hidrógeno entre sí y se agregan entre sí; y en consecuencia cuando se excluye el agua existente entre una pluralidad de ensamblajes lamelares, no puede mantenerse el estado de gel, de modo que el compuesto de tipo péptido lipídico se deposita.

En este momento, se considera que generando repulsión electrostática entre los ensamblajes lamelares, puede impedirse la aproximación de una pluralidad de ensamblajes lamelares y la formación del enlace de hidrógeno. Se considera que para generar repulsión electrostática, por ejemplo, es eficaz añadir un compuesto que tenga una estructura que pueda formar un enlace no covalente con una parte peptídica existente en la superficie exterior de un ensamblaje lamelar y no forme un enlace con (sino que genera repulsión a) una parte peptídica existente en la superficie exterior de otro ensamblaje lamelar. Es decir, se considera que añadiendo un compuesto que tiene en la molécula del mismo tanto una parte hidrófoba como una parte hidrófila, tal como un ácido graso de cadena larga y un alcohol de cadena larga, incluso cuando la temperatura es elevada, puede mantenerse de manera estable el estado de gel sin generar un depósito del gel formado.

En la presente invención, una cantidad de combinación del agente de mejora de la resistencia al calor es, por ejemplo del 0,05 al 0,10 % en masa, basándose en la masa total del hidrogel obtenido.

En la presente invención, una cantidad de combinación del agente de mejora de la resistencia al calor es, por ejemplo del 0,5 al 2,0 %, preferiblemente del 0,5 al 1,0 %, basándose en la masa total de la dispersión obtenida.

El agente de mejora de la resistencia al calor usado en la presente invención es al menos uno seleccionado del grupo anterior de ácidos grasos y estos ácidos grasos pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más de los mismos.

[Otros aditivos]

En la composición de la premezcla, si es necesario, pueden combinarse un aditivo utilizable generalmente como aditivo para cosméticos y un aditivo para productos de parafarmacia. Los ejemplos de un ingrediente de adición de una sustancia biológicamente activa, una sustancia funcional, y similares que se combinan en una preparación externa para la piel tal como cosméticos y productos de parafarmacia incluyen bases oleaginosas, agentes hidratantes, agente de mejora del tacto, tensioactivos, polímeros, agentes espesantes/gelificantes, disolventes, propelentes, antioxidantes, agentes reductores, agentes oxidantes, esterilizantes, agentes antimicrobianos, bactericidas, agentes quelantes, agentes de ajuste del pH, ácidos, álcalis, polvos, sales inorgánicas, absorbentes de ultravioleta, agentes blanqueantes, vitaminas y derivados de los mismos, agentes para el crecimiento del cabello, agentes que favorecen la circulación sanguínea, estimulantes, hormonas, agentes antiarrugas, agentes antienvjecimiento, agentes de estiramiento, agentes de sensación de frío, agentes de sensación de calor, promotores de la cicatrización de heridas, agentes de mitigación de la irritación, analgésicos, activadores celulares, extractos de plantas/animales/microbios, agentes antipruriginosos, agentes de disolución/liberación corneal, antitranspirantes, refrigerantes, agentes astringentes, enzimas, ácidos nucleicos, perfumes, materias colorantes, colorantes, tintes, pigmentos, agentes antiflogísticos, agentes antiinflamatorios, agentes antiasmáticos, agentes contra la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, agentes antialérgicos, inmunomoduladores, agentes contra enfermedades infecciosas y agentes antifúngicos.

Estos ingredientes de adición se ejemplifican tal como sigue. Los ejemplos preferidos de la base oleaginosa incluyen: alcoholes superiores (polihidroxilados) tales como cetanol, alcohol mirístico, alcohol oleílico, alcohol laurílico, alcohol cetosteárico, alcohol estearílico, alcohol araquidílico, alcohol behénico, alcohol de jojoba, alcohol quimílico, alcohol selaquílico, alcohol batílico, hexildecanol, alcohol isoestearílico, 2-octildodecanol y diol dimérico;

5 alcoholes aralquílicos y derivados de los mismos tal como alcohol bencílico; ácidos grasos superiores tales como ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoestearico, ácido behénico, ácido undecilénico, ácido 12-hidroxiesteárico, ácido palmitoleico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido erúrico, ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido isohexadecanoico, ácido anteisoheneicosanoico, ácidos grasos ramificados de cadena larga, ácido dimérico y ácido dimérico hidrogenado, y una sal de aluminio, una

10 sal de calcio, una sal de magnesio, una sal de cinc, una sal de potasio y una sal de sodio de los ácidos grasos superiores anteriores que son jabones metálicos, y una amida de los ácidos grasos superiores anteriores que son derivados que contienen nitrógeno de los ácidos grasos superiores anteriores; hidrocarburos tales como parafina líquida (aceite mineral), isoparafina líquida pesada, isoparafina líquida ligera, un oligómero de  $\alpha$ -olefina, polioisobuteno, polioisobuteno hidrogenado, polibuteno, escualano, escualano derivado de aceituna, escualeno,

15 vaselina y parafina sólida; ceras tales como cera candelilla, cera de carnauba, cera de arroz, cera japonesa, cera de abejas, cera de Montana, ozokerita, ceresina, cera de parafina, cera microcristalina, petrolato, cera Fischer-Tropsch, cera de polietileno y copolímero de etileno-propileno; aceites y grasas 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 sésamo, aceite de granos de té, aceite de onagra, aceite de germen de trigo, aceite de nuez de macadamia, aceite

20 de avellana, aceite de lambán, aceite de escaramujo, aceite de hierba de la pradera, aceite pérsico, aceite de árbol del té, aceite de menta piperita, 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 jojoba y aceite de jojoba hidrogenado; aceites y grasas animales tales como sebo de bovino, grasa láctea, grasa equina, aceite de yema de huevo, aceite de visón y aceite de tortuga; ceras animales tales como cera de blanco de ballena, lanolina y

25 aceite de reloj anaranjado; lanolina tal como lanolina líquida, lanolina reducida, lanolina purificada de manera adsortiva, acetato de lanolina, lanolina acetilada, lanolina hidroxilada, polioxietileno-lanolina, ácido graso de lanolina, ácido graso de lanolina duro, alcohol de lanolina, alcohol de lanolina acetilado y un éster (cetil-lanolílico) del ácido acético; fosfolípidos tales como lecitina, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerol,

30 fosfatidilinositol, esfingofosfolípidos tales como 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, fitosterol y ácido cólico; sapogenina; saponina; ésteres de esteroides tales como acetato de colesterilo, nonanoato de colesterilo, estearato de colesterilo, isoestearato de colesterilo, oleato de colesterilo, N-lauroil-L-glutamato de di(colesterilo/behenilo/octildodecilo), N-lauroil-L-glutamato de di(colesterilo/octildodecilo), N-lauroil-L-glutamato de di(fitosterilo/behenilo/octildodecilo), N-lauroil-L-glutamato de di(fitosterilo/octildodecilo), ésteres alquílicos de acilsarcosina tales como N-lauroilsarcosinato de isopropilo, 12-

35 hidroxiestearato de colesterilo, éster de colesterilo de ácido graso de aceite de nuez de macadamia, éster de fitoesterilo de ácido graso de aceite de nuez de macadamia, isoestearato de fitoesterilo, éster de colesterilo de ácido graso de lanolina blanda, éster de colesterilo de ácido graso de lanolina dura, éster de colesterilo de ácido graso ramificado de cadena larga y éster de colesterilo de  $\alpha$ -hidroxiácido graso de cadena larga; complejos lipídicos tales como complejo fosfolípido-colesterol y complejo fosfolípido-fitoesterol; ésteres de ácidos carboxílicos y monoalcoholes 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,

45 isononanoato de isononilo, isononanoato de octilo, isononanoato de isotridecilo, neopentanoato de isodecilo, neopentanoato de isotridecilo, neopentanoato de isoestearilo, neodecanoato de octildodecilo, oleato de oleilo, oleato de octildodecilo, ricinoleato de octildodecilo, éster de octildodecilo de ácido graso de lanolina, dimetiloctanoato de hexildecilo, erucato de octildodecilo, isoestearato de aceite de ricino hidrogenado, oleato de etilo, éster de etilo de ácido graso de aceite de aguacate, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, palmitato de octilo, isoestearato de isopropilo, éster de isopropilo de ácido graso de lanolina, 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 oxiácidos tales como lactato de cetilo, malato de diisoestearilo y monoisoestearato de aceite de ricino hidrogenado; ésteres de ácido graso y alcoholes polihidroxilados tales como trioctanoato de glicerilo, trioleato de glicerilo, triisoestearato de glicerilo, diisoestearato de glicerilo, tri(caprilato/caprinato) de glicerilo,

55 tri(caprilato/caprinato/miristato/estearato) de glicerilo, glicérido de colofonia hidrogenada (goma esterificada hidrogenada), triglicérido de colofonia (goma esterificada), behenato/eicosanodioato de glicerilo, trioctanoato de trimetilolpropano, triisoestearato de trimetilolpropano, dioctanoato de neopentilglicol, dicaprinato de neopentilglicol, dioctanoato de 2-butil-2-etil-1,3-propanodiol, dioleato de propilenglicol, tetraoctanoato de pentaeritritilo, éster de pentaeritritilo de colofonia hidrogenada, trietilhexanoato de ditrimetilolpropano, (isoestearato/sebacato) de ditrimetilolpropano, trietilhexanoato de pentaeritritilo, (hidroxiestearato/estearato/colofoniato) de dipentaeritritilo, diisoestearato de diglicerilo, tetraisoestearato de poliglicerilo, nonaisoestearato de poliglicerilo-10, deca(erucato/isoestearato/ricinoleato) de poliglicerilo-8, oligoéster de diglicerilo de (ácido hexildecanoico/ácido sebácico), diestearato de glicol (diestearato de etilenglicol), dineopentanoato de 3-metil-1,5-pentanodiol y dineopentanoato de 2,4-dietil-1,5-pentanodiol; derivados de ácidos diméricos o dioles diméricos tales como dilinoleato dimérico de diisopropilo, dilinoleato dimérico de diisoestearilo, dilinoleato dimérico de di(isoestearilo/fitoesterilo), dilinoleato dimérico de (fitoesterilo/behenilo), dilinoleato dimérico de

65

(fitoesterilo/isoestearilo/cetilo/estearilo/behenilo), dilinoleato dimérico de dilinoleilo dimérico, diisoestearato de dilinoleilo dimérico, condensado de dilinoleilo dimérico-colofonia hidrogenada, dilinoleato dimérico de aceite de ricino hidrogenado y hidroxialquildilinoleiléter dimérico; alcanolamidas de ácido graso tales como monoetanolamida de ácido graso de aceite de coco (cocamida MEA), dietanolamida de ácido graso 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 ácido graso de aceite de coco (cocamidametil-MEA); siliconas tales como dimeticona (dimetilpolisiloxano), dimeticona que tiene alto grado de polimerización (dimetilpolisiloxano que tiene alto grado de polimerización), ciclometicona (dimetilsiloxano cíclico, decametilciclopentasiloxano), feniltrimeticona, difenildimeticona, fenildimeticona, estearoxipropildimetilamina, un copolímero de (aminoetilaminopropilmeticona/dimeticona), dimeticonol, un crosopolímero de dimeticonol, una resina de silicona, un caucho de silicona, silicona modificada con amino tal como aminopropildimeticona y amodimeticona, silicona modificada catiónicamente, silicona modificada con poliéter tal como dimeticona copoliol, silicona modificada con poliglicerina, silicona modificada con azúcar, silicona modificada con ácido carboxílico, silicona modificada con ácido fosfórico, silicona modificada con ácido sulfúrico, silicona modificada con alquilo, silicona modificada con ácido graso, silicona modificada con alquiléter, silicona modificada con aminoácido, silicona modificada con péptido, silicona modificada con flúor, silicona modificada catiónicamente y con poliéter, silicona modificada con amino y modificada con poliéter, silicona modificada con alquilo y con poliéter, y copolímero de polisiloxano-oxialquileno; y disoluciones de aceite basadas en flúor tales como perfluorodecano, perfluorooctano y perfluoropoliéter.

Los ejemplos preferidos del agente hidratante y el agente de mejora del tacto incluyen: polioles 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 copolímero de etilenglicol-propilenglicol, y polímeros de estos polioles; alquiléteres de glicoles tales como monoetiléter de dietilenglicol (etoxidiglicol), monoetiléter de etilenglicol, monobutiléter de etilenglicol y dibutiléter de dietilenglicol; ésteres solubles en agua tales como (eicosanodienoato/tetradecanodienoato de) poliglicerilo-10 y tetradecanodienoato de poliglicerilo-10; alcoholes de azúcar tales como sorbitol, xilitol, eritritol, manitol y maltitol; sacáridos tales como glucosa, fructosa, galactosa, manosa, treosa, xilosa, arabinosa, fucosa, ribosa, desoxirribosa, maltosa, trehalosa, lactosa, rafinosa, ácido glucónico, ácido glucurónico, ciclodextrinas ( $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina, y ciclodextrina modificada tal como ciclodextrina maltosilada y ciclodextrina hidroxialquilada),  $\beta$ -glucano, quintina, quitosano, heparina y derivados de la misma, pectina, arabinogalactano, dextrina, dextrano, glucógeno, etilglucósido, y polímeros o copolímeros de metacrilato de glucosilato, y derivados de estos sacáridos; ácido hialurónico y hialuronato de sodio; condroitinsulfato de sodio; ácido mucoitisulfúrico, sulfato de charonina, queratosulfato y sulfato de dermatano; extractos de *Tremella fuciformis* y polisacáridos de *Tremella fuciformis*; fucoídano; polisacáridos de tuberosas o 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 tales como una sal de sodio; aminoácidos tales como betaína (trimetilglicina), prolina, hidroxiprolina, alginina, lisina, serina, glicina, alanina, fenilalanina, tirosina,  $\beta$ -alanina, treonina, ácido glutámico, glutamina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, metionina, leucina, isoleucina, valina, triptófano, histidina y taurina, y sales de estos aminoácidos; péptidos de proteínas tales como colágeno, colágeno derivado de pescado, atelocolágeno, gelatina, elastina, péptido descompuesto de colágeno, colágeno hidrolizado, cloruro de hidroxipropilamonio-colágeno hidrolizado, péptido descompuesto de elastina, péptido descompuesto de queratina, queratina hidrolizada, péptido descompuesto de conquiolina, conquiolina hidrolizada, péptido descompuesto de proteína de seda, seda hidrolizada, lauroil-seda hidrolizada de sodio, péptido descompuesto de proteína de soja, péptido descompuesto de proteína de trigo, proteína de trigo hidrolizada, péptido descompuesto de caseína y péptido acilado, y derivados de estos péptidos de proteínas; péptidos acilados tales como palmitoiloligopéptido, palmitoilpentapéptido y palmitoiltetrapéptido; péptidos sililados; una disolución de cultivo para bacterias del ácido láctico, extracto de levadura, proteína de membrana de cáscara de huevo, mucina de glándula submaxilar de vaca, hipotaurina, glicósido de lignano de sésamo, glutatión, albúmina y suero lácteo; cloruro de colina y fosforilcolina; componentes extraídos de animales/plantas tales como extracto de placenta, elastina, colágeno, extracto de aloe, agua de hamamelis, agua de pepino de esponja, extracto de manzanilla, extracto de regaliz, extracto de consuelda, extracto de seda, extracto de rosas de castaño, extracto de milenrama, extracto de eucalipto y extracto de meliloto, ceramidas tales como ceramida natural (tipo 1, 2, 3, 4, 5, 6), hidroxiceramida, pseudoceramida, esfingoglicolípido y extractos que contienen ceramida o sacárido de ceramida.

Los ejemplos preferidos del tensioactivo incluyen tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos anfóteros y tensioactivos poliméricos. Los ejemplos preferidos del tensioactivo son los siguientes. Los ejemplos preferidos del tensioactivo aniónico incluyen: sales de ácido graso tales como laurato de potasio y miristato de potasio; alquilsulfatos tales como laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de trietanolamina y laurilsulfato de amonio; alquilsulfatos de polioxietileno tales como lauriletarsulfato de sodio y lauriletarsulfato de trietanolamina; sales de acil-N-metilaminoácidos tales como cocoilmetiltaurato de sodio, cocoilmetiltaurato de potasio, lauroilmetiltaurato de sodio, miristoilmetiltaurato de sodio, lauroilmetilalaninato de sodio, lauroilsarcosinato de sodio, lauroilsarcosinato de trietanolamina y lauroilglutamato de sodio y metilalanina; sales de acilaminoácidos tales como cocoilglutamato de sodio, cocoilglutamato de trietanolamina, lauroilglutamato de sodio, miristoilglutamato de sodio, estearoilglutamato de sodio, palmitoilaspartato de dietrietanolamina y cocoilalaninato de trietanolamina; alquileteracetatos de polioxietileno tales como laurileteracetato de sodio; sales de ésteres del ácido succínico tales

como succinato de lauroilmonoetanolamida de sodio; étercarboxilatos de alcanolamidas de ácido graso; lactatos de acilo; sulfatos de polioxietilenaminas alifáticas; sulfatos de alcanolamidas de ácido graso; sulfatos de glicéridos de ácido graso tales como sal de sodio de sulfatos de ácido graso de aceite de coco hidrogenado y glicerina; polioxietilensulfatos de alquilbenceno; sulfonatos de olefinas tales como  $\alpha$ -olefina-sulfonato de sodio; alquilsulfosuccinatos tales como laurilsulfosuccinato de disodio y dioctilsulfosuccinato de sodio; alquiletersulfosuccinatos tales como lauriletersulfosuccinato de disodio, mono-lauroilsulfosuccinato de monoetanolamida-polioxietileno de sodio, y laurilsulfosuccinato de polipropilenglicol de sodio; alquilbencenosulfonatos tales como tetradecilbencenosulfonato de sodio y tetradecilbencenosulfonato de trietanolamina; alquilnaftalenosulfonatos; alcanosulfonatos; sales de éster metílico de ácidos  $\alpha$ -sulfograsos; sales del ácido acilisetiónico; alquilglicidiletersulfonatos; sulfoacetatos de alquilo; alquileterfosfatos tales como laurileterfosfato de sodio, dilaurileterfosfato de sodio, trilaurileterfosfato de sodio y monooleileterfosfato de sodio; alquilfosfatos tales como laurilfosfato de potasio; caseinato de sodio; alquilalquileterfosfatos; eterfosfatos de amidas grasas; fosfolípidos tales como fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y ácido fosfatídico; tensioactivos aniónicos basados en silicóna tales como silicóna modificada con ácido carboxílico, silicóna modificada con ácido fosfórico y silicóna modificada con ácido sulfúrico. Los ejemplos preferidos del tensioactivo no iónico incluyen: polioxietilenaquíleres que tiene diversos números de moléculas de polioxietileno añadidas tales como grupo lauriléter (polioxietilenaquíleres), grupo cetiléter (polioxietilencetiléter), grupo esteariléter (polioxietileneesteariléter), grupo beheniléter (polioxietilenebeniléter), grupo isoesteariléter (polioxietileneisoesteariléter) y grupo octildodeciléter (polioxietilenoctildodeciléter); polioxietilenaquílfeniléteres; derivados de aceite de ricino y 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, monopiroglutamato-monoisoestearato-diéster de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno y maleato de aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno; fitoesterol de polioxietileno; colesterol de polioxietileno; colestanol de polioxietileno; lanolina de polioxietileno; lanolina reducida de polioxietileno; alquíleres de polioxietileno-polioxipropileno tales como cetiléter de polioxietileno-polioxipropileno, 2-deciltetradeciléter de polioxietileno-polioxipropileno, monobutiléter de polioxietileno-polioxipropileno, lanolina hidrogenada de polioxietileno-polioxipropileno; éter de glicerina y polioxietileno-polioxipropileno y polioxietileno-polioxipropilenglicol; glicoles de polioxipropileno y (poli)glicerina tales como PPG-9 diglicerilo; ésteres parciales de ácido graso de glicerina tales como estearato de glicerilo, isoestearato de glicerilo, palmitato de glicerilo, miristato de glicerilo, oleato de glicerilo, éster de ácido graso de aceite de coco de glicerilo, monoéster de ácido graso de aceite de semilla de algodón de glicerina, monoerucato de glicerilo, sesquioleato de glicerilo, éster de glicerina de ácido  $\alpha, \alpha'$ -oleico-ácido piroglutámico y monoestearato de glicerilo de ácido málico; ésteres de ácido graso de poliglicerina tales como estearato de poliglicerilo-2,3,4,5,6,8 ó 10, diestearato de poliglicerilo-6 ó 10, triestearato de poliglicerilo-2, decaestearato de poliglicerilo-10, isoestearato de poliglicerilo-2, 3, 4, 5, 6, 8 ó 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, 3, 4, 5, 6, 8 ó 10, dioleato de poliglicerilo-6, trioleato de poliglicerilo-2 y decaoleato de poliglicerilo-10; monoéster de ácido graso de etilenglicol tal como monoestearato de etilenglicol; monoéster de ácido graso de propilenglicol tal como monoestearato de propilenglicol; éster parcial de ácido graso de pentaeritritol; éster parcial de ácido graso de sorbitol; éster parcial de ácido graso de maltitol; éter de maltitol; éster de ácido graso de sorbitano tal 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 de diglicerolsorbitano y tetra-2-etilhexilato de diglicerolsorbitano; ésteres parciales de derivados de sacáridos tales como éster de ácido graso de sacarosa, éster de ácido graso de metilglucósido y undecilato de trehalosa; alquilglucósido tal como caprililglucósido; alquilpoliglucósido; alcohol de lanolina; lanolina reducida; mono- y diéster de ácido graso de polioxietileno tal como diestearato de polioxietileno, diisoestearato de polioxietileno, monooleato de polioxietileno y dioleato de polioxietileno; éster de ácido graso de polioxietileno-propilenglicol; éster de ácido graso de polioxietileno-glicerina tal como monooleato de polioxietileno tal como monoestearato de polioxietileno-glicerina, monoisoestearato de polioxietileno-glicerina, y triisoestearato de polioxietileno-glicerina; éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitano tal como monooleato de polioxietileno-sorbitano, monoestearato de polioxietileno-sorbitano, monooleato de polioxietileno-sorbitano y tetraoleato de polioxietileno-sorbitano; éster de ácido graso de polioxietileno-sorbitol tal como monolaurato de polioxietileno-sorbitol, monooleato de polioxietileno-sorbitol, pentaoleato de polioxietileno-sorbitol y monoestearato de polioxietileno-sorbitol; éster de ácido graso de polioxietileno-metilglucósido; éster de ácido graso de polioxialquilenalquíleres; aceites y grasas animales y vegetales de polioxietileno tales como cera de abejas de polioxietileno-sorbitol; alquilgliceriléteres tales como isoestearilgliceriléter, alcohol químico, alcohol selaquílico y alcohol batílico; alquíleres de alcoholes polihidroxilados; alquilamina de polioxietileno; condensados de tetrapolioxietileno/tetrapolioxipropilenoetilendiamina; tensioactivos originados en la naturaleza tales como saponina y soforolípido; amida de ácido graso de polioxietileno; alcanolamidas de ácido graso tales como monoetanolamida de ácido graso de aceite de coco (cocamida MEA), dietanolamida de ácido graso de aceite de coco (cocamida DEA), monoetanolamida del ácido láurico (lauramida MEA), dietanolamida del ácido láurico (lauramida DEA), monoisopropanolamida del ácido láurico (lauramida MIPA), monoetanolamida del ácido palmítico (palmitamida MEA), dietanolamida del ácido palmítico (palmitamida DEA) y metiletanolamida de ácido graso de aceite de coco (cocamida metil-MEA); óxidos de alquildimetilamina tales como óxido de lauramina, óxido de cocamina, óxido de estearamina y óxido de behenamina; óxidos de alquiletoxidimetilamina; alquilmercaptanos de polioxietileno; siliconas modificadas con poliéter tales como dimeticona copoliol; y tensioactivos no iónicos basados en silicóna tales como copolímeros de polisiloxano-oxialquilenol, silicóna

modificada con poliglicerina y silicona modificada con sacárido. Los ejemplos preferidos del tensioactivo catiónico 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 esteartrimonio; cloruros de dialquildimetilamonio tales como cloruro de diestardimonio y cloruro de dicocodimonio; amidoaminas de ácido graso tales como estearamidopropildimetilamina y estearamidoetildietilamina, y sales de las mismas; alquilpolieteraminas tales como estearoxipropildimetilamina, y sales o sales cuaternarias de las mismas; sales de amonio cuaternario de tipo amida de ácido graso tales como etilsulfato de aminopropiletildimetilamonio de ácido graso ramificado de cadena larga (de 12 a 31) y etilsulfato de aminopropiletildimetilamonio de ácido graso de lanolina; alquilaminas de polioxietileno y sales o sales cuaternarias de las mismas; sales de alquilamina; sal de guanidio de amida de ácido graso; sales de alquileteramonio; sales de alquiltrialquilenglicolamonio; 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 ácido graso de poliamina; y tensioactivos catiónicos basados en silicona tales como silicona modificada con amino tal como aminopropildimeticona y amodimeticona, silicona modificada catiónicamente, silicona modificada catiónicamente y modificada con poliéter, y silicona modificada con amino y modificada con poliéter. Los ejemplos preferidos de los tensioactivos anfóteros incluyen: N-alquil-N,N-dimetilaminoacidobetaínas tales como laurilbetaína (betaína del ácido laurildimetilaminoacético); alquil-N,N-dimetilaminoacidobetaínas de amida de ácido graso tales como cocamidopropilbetaína y lauramidopropilbetaína; betaínas de tipo imidazolina tales como cocoanfoacetato de sodio y lauroanfoacetato de sodio; alquilsulfobetaínas tales como alquildimetiltaurina; betaínas de tipo ácido sulfúrico tales como éster de ácido sulfúrico de alquildimetilaminoetanol; betaínas de tipo ácido fosfórico tales como éster de ácido fosfórico de alquildimetilaminoetanol; fosfolípidos tales como esfingofosfolípidos tales como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina y esfingomielina, lisolecitina, fosfolípido de soja hidrogenado, fosfolípido de soja parcialmente hidrogenado, fosfolípido de yema de huevo hidrogenado, fosfolípido de yema de huevo parcialmente hidrogenado e hidróxido de lecitina; y tensioactivos anfóteros basados en silicona. Los ejemplos preferidos del polímero tensioactivo incluyen poli(alcoholes vinílicos), alginato de sodio, derivados de almidón, goma tragacanto, copolímeros de ácido acrílico-metacrilato de alquilo, y diversos tensioactivos basados en silicona.

Los ejemplos preferidos del polímero, el espesante y el agente gelificante incluyen: goma guar; goma garrofin; semilla de membrillo; carragenanos; galactano; goma arábica; goma tara; tamarindo; furcellarín; goma karaya; hibisco; goma cara; goma tragacanto; pectina; ácido péctico y sales tales como una sal de sodio del mismo; ácido algínico y sales tales como una sal de sodio del mismo; manano; almidones de arroz, maíz, patata y trigo; goma xantana; dextrano; succinoglucano; curdlano; ácido hialurónico y sales del mismo; goma xantana; pululano, goma gelán; quitina; quitosano; agar; extracto de algas pardas; sal de sulfato de condroitina; caseína; colágeno; gelatina; albúmina; celulosas y derivados de las mismas tal como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa y sales tales como una sal de sodio de las mismas, metilhidroxipropilcelulosa, sulfato de celulosa sódica, sulfato de dialquildimetilamonio-celulosa, celulosa cristalina y celulosa en polvo; polímeros de almidón tales como almidón soluble, carboximetilalmidón, metilhidroxipropilalmidón y metilalmidón; derivados de almidón tales como cloruro de almidón-hidroxipropiltrimonio, y octenilsuccinato de aluminio-almidón de maíz; derivados del ácido algínico tales como alginato de sodio y éster de alginato de propilenglicol; polivinilpirrolidona (PVP); poli(alcohol vinílico) (PVA); copolímeros de vinilpirrolidona-alcohol vinílico; poli(vinilmetiléter); polietilenglicol; polipropilenglicol; copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno; copolímeros anfóteros de éster de metacrilato tales como copolímero de (metacriloiloxietilcarboxibetaína/metacrilato de alquilo) y copolímero de (acrilatos/acrilato de estearilo/metacrilato de óxido de etilamina); copolímeros de (dimeticona/vinildimeticona); copolímero de (acrilato de alquilo/diacetonacrilamida) y copolímero de AMP-(acrilato de alquilo/diacetonacrilamida); productos parcialmente saponificados de poli(acetato de vinilo); polímeros del ácido maleico; copolímeros de vinilpirrolidona-metacrilato de dialquilaminoalquilo; alcanolaminas de resinas acrílicas; poliésteres y poliésteres dispersables en agua; poli(acrilamidas); copolímeros de éster de poli(acrilato de etilo); polímeros de carboxivinilo; poli(ácido acrílico) y sales tales como una sal de sodio del mismo; copolímeros de ácido acrílico-éster de metacrilato; copolímeros de ácido acrílico-metacrilato de alquilo; celulosas cationizadas tales como Polyquaternium-7; copolímeros de ácido acrílico-cloruro de dialildimetilamonio tales como Polyquaternium-22; copolímeros de ácido acrílico-cloruro de dialildimetilamonio-acrilamida tales como Polyquaternium-39; copolímeros de ácido acrílico-éster de metacrilato cationizado; copolímeros de ácido acrílico-metacrilamida cationizada; copolímeros de ácido acrílico-acrilato de metilo-cloruro de metacrilamidapropiltrimetilamonio tales como Polyquaternium-47; polímeros de cloruro de metacriloilo-éster de colina; polisacáridos cationizados tales como oligosacáridos cationizados, dextrano cationizado; cloruro de hidroxipropiltrimonio-goma guar; polietileniminas; polímeros catiónicos; polímeros de 2-metacriloiloxietilfosforilcolina tales como Polyquaternium-51, y copolímeros del mismo con un copolímero de metacrilato de butilo; emulsiones de polímero tales como una emulsión de resina acrílica, una emulsión de poli(acrilato de etilo), una emulsión de poli(éster alquilacrílico), una emulsión de resina de poli(acetato de vinilo), un látex de caucho natural y un látex sintético; nitrocelulosas; poliuretanos y diversos copolímeros; diversas siliconas; diversos copolímeros basados en silicona tales como un copolímero de injerto de acrisilicona; diversos polímeros basados en flúor; ácido 12-hidroxisteárico y sales del mismo; ésteres de ácido graso de dextrina tales como palmitato de dextrina y miristato de dextrina; anhídrido silícico y sílice pirogénica (anhídrido silícico de partícula ultrafina); silicato de aluminio y magnesio y silicato de magnesio y sodio; jabones metálicos; sales de metal de ácido dialquilsulfúrico; bentonita; hectorita; minerales de arcilla modificados orgánicamente; ésteres de ácido graso de sacarosa; y ésteres de ácido graso de fructoligosacárido. Entre los

ejemplos anteriores, se prefieren celulosas y derivados de las mismas, ácido algínico y sales del mismo, poli(alcoholes vinílicos), ácido hialurónico y sales del mismo, y colágeno.

Los ejemplos preferidos del disolvente y el propelente incluyen: alcoholes inferiores tales como etanol, 2-propanol (alcohol isopropílico), butanol y alcohol isobutílico; glicoles tales como propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dietilenglicol, dipropilenglicol e isopentildioli; éteres de glicoles tales como monoetiléter de dietilenglicol (etoxidiglicol), monoetiléter de etilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monoetiléter de trietilenglicol, dietiléter de dietilenglicol, dibutiléter de dietilenglicol, monoetiléter de propilenglicol y monoetiléter de dipropilenglicol; ésteres de éter de glicol tales como monoetiléter de acetato de etilenglicol, monoetiléter de acetato de dietilenglicol y monoetiléter de acetato de propilenglicol; ésteres de glicoles tales como succinato de dietoxietilo y disuccinato de etilenglicol; alcohol bencílico; benciloxietanol; carbonato de propileno; carbonato de dialquilo; acetona; acetato de etilo; N-metilpirrolidona; tolueno; y propelentes tales como fluorocarbono, gas frón para la siguiente generación, LPG, dimetiléter y dióxido de carbono.

Los ejemplos preferidos del antioxidante incluyen: derivados de tocoferol tales como tocoferol (vitamina E) y acetato de tocoferol; BHT y BHA; derivados del ácido gálico tales como galato de propilo; al menos uno de vitamina C (ácido ascórbico) y derivado 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; metabisulfitos; tiotaurina y hipotaurina; tioglicerol, tiourea y ácido tioglicólico; y clorhidrato de cisteína.

Los ejemplos preferidos del agente reductor incluyen ácido tioglicólico, cisteína y cisteamina.

Los ejemplos preferidos del agente oxidante incluyen peróxido de hidrógeno-agua, persulfato de amonio, bromato de sodio y ácido percarbónico.

Los ejemplos preferidos del esterilizante, el agente antimicrobiano y el bactericida incluyen: ácido hidroxibenzoico y sales del mismo o ésteres del mismo tales como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno; ácido salicílico; benzoato de sodio; fenoxietanol; derivados de isotiazolinona tales como metilcloroisotiazolinona y metilisotiazolinona; imidazolilurea; ácido deshidroacético y sales del mismo; fenoles; bisfenoles halogenados tales como triclosán; amidas de ácido; sales de amonio cuaternario; triclorocarbanilida; piritona de cinc; cloruro de benzalconio; cloruro de bencetonio; ácido sórbico, clorohexidina; glucanato de clorohexidina; halocarbano; hexaclorofeno; hinokitiol; fenoles distintos de los fenoles anteriores tales como fenol, isopropilfenol, cresol, timol, p-clorofenol, fenilfenol y fenilfenato de sodio; alcohol fenilético; elementos fotosensibles; zeolita antibacteriana; e ion de plata.

Los ejemplos preferidos del agente quelante incluyen: edetatos (etilendiaminotetraacetatos) tales como EDTA, EDTA2Na, EDTA3Na y EDTA4Na; hidroxietilendiaminotriacetatos tales como HEDTA3Na; pentetatos (dietilendiaminopentaacetatos); ácido fítico; ácidos fosfónicos tales como ácido etidróico, y sales tales como una sal 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; citrato de sodio y ácido cítrico; alanina; dihidroxietilglicina; ácido glucónico; ácido ascórbico; ácido succínico; y ácido tartárico.

Los ejemplos preferidos del agente de ajuste del pH, el ácido y el álcali 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-propandiol, 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol, arginina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, agua amoniacal, carbonato de guanidina y carbonato de amonio.

Los ejemplos preferidos del polvo incluyen: polvos inorgánicos que tienen diversos tamaños y formas tales como mica, talco, caolín, sericita, montmorillonita, caolinita, cola de pescado, muscovita, flogopita, cola de pescado sintética, lepidolita, biotita, vermiculita, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, silicato de aluminio, silicato de bario, silicato de potasio, silicato de magnesio, silicato de estroncio, una sal de metal del ácido túngstico, magnesio, zeolita, sulfato de bario, sulfato de calcio cocido, fosfato de calcio, fluoroapatita, hidroxiapatita, un polvo cerámico, bentonita, esmectita, arcilla, barro, jabón metálico (por ejemplo, miristato de cinc, palmitato de calcio, estearato de aluminio), carbonato de calcio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro negro, azul ultramar, azul de Prusia, negro de carbono, óxido de titanio, óxido de titanio de partícula fina o de partícula ultrafina, óxido de cinc, óxido de cinc de partícula fina o de partícula ultrafina, alúmina, sílice, sílice pirogénica (anhídrido silícico de partícula ultrafina), titanio de mica, guanina de escamas de pescado, nitrato de boro, un pigmento fotocromático, fluoroflogopita sintética, un polvo de compuesto de partícula fina, oro y aluminio; polvos inorgánicos que son polvos que se hidrofobizan o hidrofilizan sometiendo los polvos inorgánicos anteriores a un tratamiento usando diversos agentes de tratamiento de superficie tales como una silicona tal como una silicona hidrogenada y una silicona hidrogenada cíclica, otro silano o un agente de acoplamiento de titanio; polvos orgánicos que tienen diversos tamaños y formas tales como almidón, celulosa, un polvo de nailon, un polvo de polietileno, un polvo de poli(metacrilato de metilo), un polvo de poliestireno, un polvo de una resina de copolímero de estireno y ácido acrílico, un polvo de poliéster, un polvo de resina de benzoguanamina, un polvo en el que se estratifican



poli(tereftalato de etileno) y poli(metacrilato de metilo), un polvo en el que se estratifican poli(tereftalato de etileno), aluminio y resina epoxídica, un polvo de uretano, un polvo de silicona y un polvo de Teflon (marca registrada), y polvos tratados en superficie; y polvos de compuestos orgánicos-inorgánicos.

5 Los ejemplos preferidos de la sal inorgánica incluyen: sales que contienen cloruro de sodio tales como una sal, una sal en bruto, una sal de roca, una sal marina y una 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 dihidrogenofosfato de monosodio, hidrogenofosfato de disodio y fosfato de trisodio, fosfatos de potasio, fosfatos de calcio y fosfatos de magnesio.

15 Los ejemplos preferidos del absorbente de ultravioleta incluyen: absorbentes de ultravioleta basados en ácido benzoico tales como ácido p-aminobenzoico, éster de monoglicerina del 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 ácido antranílico tales como N-acetil-antranilato de homomentilo; absorbentes de ultravioleta basados en ácido salicílico tales como ácido salicílico y sal de sodio del mismo, salicilato de amilo, salicilato de mentilo, salicilato de homomentilo, salicilato de octilo, salicilato de fenilo, salicilato de bencilo y p-salicilato de isopropanolfenilo; absorbentes de ultravioleta basados en ácido cinámico tales como cinamato de octilo, 4-isopropilcinamato de etilo, 2,5-diisopropilcinamato de metilo, 2,4-diisopropilcinamato de etilo, 2,4-diisopropilcinamato de metilo, p-metoxicinamato de propilo, p-metoxicinamato de isopropilo, p-metoxicinamato de isoamilo, p-metoxicinamato 2-etilhexilo (p-metoxicinamato de octilo), p-metoxicinamato de 2-etiletilo (cinoxato), p-metoxicinamato de ciclohexilo,  $\alpha$ -ciano- $\beta$ -fenilcinamato de etilo,  $\alpha$ -ciano- $\beta$ -fenilcinamato de 2-etilhexilo (octocrileno), mono-2-etilhexanoildi-p-metoxicinamato de glicerilo, 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,l-alcanfor; 3-benciliden-d,l-alcanfor; 2-fenil-5-metilbenzoxazol; 2,2'-hidroxi-5-metilfenilbenzotriazol; 2-(2'-hidroxi-5'-t-octilfenil)benzotriazol; 2-(2'-hidroxi-5'-metilfenil)benzotriazol; dibenzalazina; dianisoilmetano; 5-(3,3-dimetil-2-norborniliden)-3-pentan-2-ona; derivados de dibenzoilmetano tales como 4-t-butilmtoxidibenzoilmetano; octiltriazona; derivados del ácido urocánico tales como ácido urocánico y urocato de etilo; 2-(2'-hidroxi-5'-metilfenil)benzotriazol; 1-(3,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-1,3-pentanodiona; derivados de hidantoína tales como propionato de 2-etilhexildimetoxibencilidendiioximidazolidina; ácido fenilbencilidazolsulfónico; ácido tereftalilidencanforsulfónico; trisiloxano de drometrisol; antranilato de metilo; rutina y derivados de la misma; y orizanol y derivados del mismo.

40 Los ejemplos preferidos del agente blanqueante incluyen: glucósido de hidroquinona tal como arbutina y  $\alpha$ -arbutina, y ésteres de las mismas; derivados del ácido ascórbico tales como ácido ascórbico, sales de éster fosfato de ácido ascórbico tales como sal de sodio de fosfato de ácido ascórbico y sal de magnesio de fosfato de ácido ascórbico, ésteres grasos de ácido ascórbico tales como éster de tetraisopalmitato de ácido ascórbico, alquiléter de ácido ascórbico tal como etiléter de ácido ascórbico, glucósido de ácido ascórbico tal como 2-glucósido de ácido ascórbico y éster de ácido graso del mismo, éster sulfato de ácido ascórbico, y fosfato de ascorbilitofoferilo; ácido kójico; ácido elágico, ácido tranexámico y derivados de los mismos; ácido ferúlico y derivados del mismo; extracto de placenta; glutatión; orizanol; butilresorcinol; y extractos de plantas tales como extracto de manzanilla liposoluble, extracto de regaliz liposoluble, extracto de *Seikaryu* y extracto de *Saxifraga sarementosa*.

50 Los ejemplos preferidos del grupo de vitaminas y derivados de las mismas incluyen: grupo de la vitamina A tal como retinol, acetato de retinol y palmitato de retinol; grupo de la vitamina B tal como sal de clorhidrato de tiamina, sal de sulfato de tiamina, riboflavina, acetato de riboflavina, clorhidrato de piridoxina, dioctanoato de piridoxina, dipalmitato de piridoxina, dinucleótido de flavina-adenina, cianocobalamina, ácidos fólicos, grupo del ácido nicotínico tal como amida del ácido nicotínico y nicotinato de bencilo, y colinas; grupo de la vitamina C tal como ácido ascórbico y sales tales como una sal de sodio del mismo; vitamina D; grupo de la vitamina E tal como  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -tocoferol; otras vitaminas tales como ácido pantoténico y biotina; derivados del ácido ascórbico tales como sales de éster fosfato de ácido ascórbico tales como sal de sodio de fosfato de ácido ascórbico y sal de magnesio de fosfato de ácido ascórbico, ésteres grasos de ácido ascórbico tales como éster de tetraisopalmitato de ácido ascórbico, estearato de ascorbilo, palmitato de ascorbilo y dipalmitato de ascorbilo, alquiléter de ácido ascórbico tal como etiléter de ácido ascórbico, glucósido de ácido ascórbico tal como 2-glucósido de ácido ascórbico y éster de ácido graso del mismo, y fosfato de ascorbilitofoferilo; derivados de vitaminas tales como derivados de tocoferol tales como nicotinato de tocoferol, acetato de tocoferol, linoleato de tocoferol, ferulato de tocoferol y fosfato de tocoferol; tocotrienol; y diversos derivados de vitaminas.

65 Los ejemplos preferidos del agente para el crecimiento del cabello, el agente que favorece la circulación sanguínea y el estimulante incluyen: extractos/tinturas de plantas tales como extracto de *Swertia japonica*, tintura de *Capsicum*, tintura de *Zingiber officinale* ROSC, extracto de *Zingiber officinale* ROSC y tintura de *Cantharides*; capsaicina;

vanillilamida del ácido nonílico; zingerona; ictamol; ácido tánico; borneol; ciclandelato; cinarizina; tolazolina; acetilcolina; verapamilo; cefarantina;  $\gamma$ -orizanol; vitamina E y derivados de la misma tales como nicotinato de tocoferol y acetato de tocoferol;  $\gamma$ -orizanol; ácido nicotínico y derivados del mismo tales como amida nicotínica, nicotinato de bencilo, hexanicotinato de inositol y alcohol nicotínico; alantoína; un elemento fotosensible 301; un elemento fotosensible 401; cloruro de capronio; monoglicérido de ácido pentadecanoico; derivados de flavanonol; estigmasterol o estigmastanol y glucósido del mismo; y minoxidilo.

Los ejemplos preferidos de las hormonas incluyen estradiol, estrona, etinilestradiol, cortisona, hidrocortisona y prednisona. Los ejemplos del agente antiarrugas, el agente antienvjecimiento, el agente de estiramiento, el agente de sensación de frío, el agente de sensación de calor, el promotor de la cicatrización de heridas, el agente de mitigación de la irritación, el analgésico y el activador celular como otros agentes médicos incluyen: retinoles, ácidos retinoicos y retinoato de tocoferilo; ácido láctico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido frutal, ácido salicílico, y compuestos de glucósido y éster de los mismos;  $\alpha$  o  $\beta$ -hidroxiácidos y derivados de los mismos tales como ácido hidroxipríico,  $\alpha$ -hidroxiácidos grasos de cadena larga y ésteres de colesterilo de  $\alpha$ -hidroxiácidos grasos de cadena larga; ácido  $\gamma$ -aminobutírico y ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutírico; carnitina; carnosina; creatina; ceramidas y esfingosinas; cafeína y xantina, y derivados de los mismos; antioxidantes/agentes de eliminación de oxígeno activo tales como coenzima Q10, caroteno, licopeno, astaxantina, luteína, ácido  $\alpha$ -lipoico, nanocoloide de platino y fulerenos; catequinas; flavonas tales como quercetina; isoflavonas; ácido gálico y derivados de sacárido de éster del mismo; polifenoles tales como tanino, sesamina, protoantocianidina, ácido clorogénico y polifenoles de manzana; rutina y derivados de la misma tal como glucósido de la misma; hesperidina y derivados de la misma tales como glucósido de la misma; glucósido de lignano; sustancias relacionadas con extracto de regaliz tal como glabridina, glabreno, liquiritina e isoliquiritina; lactoferrina; shogaol y gingerol; material de perfumería tal como mentol y cedrol, y derivados de los mismos; capsaicina y vainillina, y derivados de las mismas; repelentes de insectos tales como dietiltoluamida; y complejos de sustancias biológicamente activas y ciclodextrinas.

Los ejemplos de los extractos de plantas/animales/microbios 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*, extracto de *Arnica*, extracto de aloe, extracto de albaricoque, extracto de hueso de albaricoque, extracto de *Gingko biloba*, extracto de flor de *Artemisia capillaris*, extracto de fruto de hinojo, extracto de raíz de cúrcuma, extracto de té oolong, extracto de hojas de *Arctostaphylos uva-ursi*, extracto de *Rosa multiflora*, extracto de hojas de *Echinacea angustifolia*, extracto de *Isodonis japonicus*, extracto de raíz de *Scutellaria baicalensis*, extracto de corteza de *Phellodendron amurense*, extracto de rizoma de *Coptis japonica*, extracto de semilla de *Hordeum vulgare*, extracto de *Panax ginseng*, extracto de *Hypericum erectum*, extracto de *Lamium album*, extracto de *Ononis spinosa*, extracto de *Nasturtium officinale*, extracto de naranja, agua marina secada, extracto de algas marinas, extracto de hojas de *Persimmon*, extracto de *Piracantha fortuneana*, elastina hidrolizada, harina de trigo hidrolizado, seda hidrolizada, extracto de raíz de *Pueraria*, extracto de camomila, extracto de camomila liposoluble, extracto de zanahoria, extracto de flor de *Artemisia capillaris*, extracto de avena silvestre, 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 corteza de *Cinchona*, extracto de pepino, extracto de hojas de *Paulownia*, guanosina, extracto de guava, extracto de raíz de *Sophora*, extracto de *Gardenia florida*, extracto de *Sasa veitchii*, extracto de *Sophora angustifolia*, extracto de nuez, extracto de castaña, extracto de uva, extracto de *Clematis*, extracto de arroz negro, sustancia extraída de azúcar moreno, vinagre negro, extracto de *Chlorella*, extracto de *Morus alba*, extracto de *Gentiana lutea*, extracto de hierba de geranio, extracto de té negro, extracto de levadura, extracto de corteza de magnolio, extracto de café, extracto de bardana, extracto de arroz, extracto de arroz fermentado, extracto de salvado de arroz fermentado, aceite de germen de arroz, extracto de consuelda, colágeno, extracto de *Vaccinium vitis-idaea*, extracto de raíz de *Asarum*, extracto de raíz de *Bupleurum*, extracto umbilical, extracto de azafrán, extracto de *Salvia officinalis*, extracto de *Saponaria officinalis*, extracto de bambú *Sasa*, extracto de fruto de *Crataegus cuneata*, extracto de excrementos de *Bombyx mori*, extracto de *Zanthoxylum piperitum*, extracto de *Corthellus shiitake*, extracto de raíz de *Rehmannia*, extracto de raíz de *Lithospermum erythrorhizon*, extracto de *Perilla frutescens*, extracto de flor de *Tilia cordata*, extracto de *Filipendula multijuga*, extracto de jatobá, extracto de *Paeonia albiflora*, extracto de *Zingiber officinale* ROC, extracto de raíz de *Acorus calamus*, extracto de *Betula alba*, extracto de *Tremella fuciformis*, extracto de *Equisetum arvense*, extracto de *Stevia rebaudiana*, producto de fermentación de *Stevia rebaudiana*, extracto de Seikaryu, extracto de *Hedera hélix* L., 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 raíz de *Cnidium officinale*, extracto de *Swertia japonica*, extracto de corteza de morera, extracto de ruibarbo, extracto de soja, extracto de *Zizyphus fructus*, extracto de tomillo, extracto de diente de león, extracto de liquen, extracto de té, extracto de flor de *Eugenia caryophyllus*, extracto de *Imperata cylindrica*, extracto de piel de pericarpio de *Aurantii nobilis*, aceite de árbol de té, extracto de tencha, extracto de pimienta roja, extracto de raíz de *Angelica*, extracto de *Calendula officinalis*, extracto de hueso de *Prunus persica*, extracto de piel de *Citrus aurantium*, extracto de *Houttuynia cordata*, extracto de tomate, extracto de natto, extracto de ginseng, extracto de ajo, extracto de fruto de *Rosa canina*, extracto de hibisco, extracto de raíz de *Ophiopogon*, extracto de *Nelumbo nucifera*, extracto de perejil, extracto de abedul, miel, extracto de *Hamamelis*, extracto de *Parietaria officinalis*, extracto de *Isodonis japonicus*, bisabolol, extracto de *Chamaecyparis obtusa*, extracto de *Lactobacillus bifidus*, extracto de *Eriobotrya japonica*, extracto de flor de fáfara, extracto de *Petasites japonicus*, extracto de *Poria cocos*, extracto de *Ruscus aculeatus*, extracto de uva, extracto de

5 pepita de uva, extracto de propóleo, extracto de fruto de *Luffa cylindrica*, extracto de flor 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 pino, extracto de castaño de indias, extracto de *Lysichiton camtschatcense*, extracto de piel de *Sapindus mukurossi*, extracto de melisa, extracto de *Cladosiphon okamuranus*, extracto de melocotón, extracto de flor de *Centaurea cyanus*, extracto de eucalipto, extracto de *Saxifraga sarmentosa*, extracto de *Citrus junos*, extracto de lirio, extracto de semilla de *Coix*, 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 lichis, extracto de lechuga, extracto de limón, extracto de *Forsythia fructus*, extracto de *Astragalus sinicus*, extracto de rosa, extracto de romero, extracto de camomila romana, extracto de jalea real y extracto de *Sanguisorba officinalis*.

10 Los ejemplos del agente antipruriginoso incluyen clorhidrato de difenhidramina, maleato de clorfeniramina, alcanfor y un inhibidor de sustancia P.

15 Los ejemplos del agente de disolución/liberación corneal incluyen ácido salicílico, azufre, resorcina, sulfuro de selenio y piridoxina.

20 Los ejemplos del antitranspirante incluyen clorhidrato de aluminio, cloruro de aluminio, óxido de cinc y p-fenolsulfonato de cinc.

Los ejemplos del refrigerante incluyen mentol y salicilato de metilo.

25 Los ejemplos del agente astringente incluyen ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, sulfato de aluminio y potasio y ácido tánico.

Los ejemplos de la enzima incluyen superóxido dismutasa, catalasa, cloruro de lisozima, lipasa, papaína, pancreatina y proteasa.

30 Los ejemplos preferidos de los ácidos nucleicos incluyen ácidos ribonucleicos y sales de los mismos, ácidos desoxirribonucleicos y sales de los mismos y trifosfato de adenosina disódico.

35 Los ejemplos preferidos del perfume incluyen perfumes sintéticos y perfumes naturales y diversos perfumes compuestos tales como acetilcedreno, amilcinamaldehído, glicolato de alilamilo,  $\beta$ -ionona, Iso E Super, isobutilquinolina, aceite de iris, irona, indol, aceite de ilang-ilang, undecanal, undecenal,  $\gamma$ -undecalactona, estragol, eugenol, musgo de roble, resinoide de opoponax, aceite de naranja, eugenol, aurantiol, galaxolida, carvacrol, L-carvona, alcanfor, canon, aceite de semilla de zanahoria, aceite de clavo, cinamato de metilo, geraniol, geraniolnitrilo, acetato de isobornilo, acetato de geraniol, 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, 40 ciclopentadecanolida, dihidrojasmonato de metilo, dihidromircenol, jazmín absoluto, lactona de jazmín, cis-jasmona, citral, citronelol, citronelal, aceite de corteza de 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,  $\gamma$ -terpineno, triplal, nerol, nonanal, 2,6-nonadienol, nonalactona, alcohol de pachuli, vainilla absoluta, vainillina, aceite de albahaca, aceite de pachuli, hidroxicitronelal,  $\alpha$ -pineno, piperitona, 45 alcohol fenetílico, fenilacetaldéhído, aceite de naranjo amargo, 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 de mirra, cetona de almizcle, metilnonil cetaldéhído,  $\gamma$ -metilionona, mentol, L-mentol, L-mentona, aceite de *Eucalyptus globulus*,  $\beta$ -ionona, aceite de lima, aceite de lavanda, D-limoneno, linalool, liral, lilial, aceite de limón, rosa absoluta, óxido de rosa, aceite de rosa, aceite de romero, y diversos aceites refinados.

50 Los ejemplos preferidos del material colorante, el colorante, el tinte y el pigmento incluyen: materias colorantes legales 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, 55 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 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, 60 naranja n.º 403, amarillo 201, amarillo 202-1, amarillo 202-2, amarillo 203, amarillo 204, amarillo 205, amarillo 4, amarillo 401, amarillo 402, amarillo 403-1, amarillo 404, amarillo 405, amarillo 406, amarillo 407 y amarillo 5; rojo ácido 14 y otros tintes ácidos; tintes básicos tales como marrón siena de Arianor, rojo granza de Arianor, azul acero de Arianor y amarillo paja de Arianor; tintes nitro tales como HC amarillo 2, HC amarillo 5, HC rojo 3, 4-hidroxipropilamino-3-nitrofenol, N,N'-bis(2-hidroxietil)-2-nitro-p-fenilendiamina, HC azul 2, y azul básico 26; tintes 65 dispersos; pigmentos blancos inorgánicos tales como dióxido de titanio y óxido de cinc; pigmentos basados en rojo

inorgánicos tales como óxido de hierro (óxido de hierro rojo) y titanato de hierro; pigmentos basados en marrón inorgánicos tales como óxido férrico  $\gamma$ ; pigmentos basados en amarillo inorgánicos tales como óxido de hierro amarillo y ocre; pigmentos basados en negro inorgánicos tales como óxido de hierro negro y óxido de titanio negro de menor orden; pigmentos basados en violeta inorgánicos tales como violeta de mango y violeta de cobalto; pigmentos basados en verde inorgánicos tales como óxido de cromo, hidróxido de cromo y titanato de cobalto; pigmentos basados en azul inorgánicos tales como azul ultramar y Prusia; pigmentos perla tales como mica recubierta con óxido de titanio, oxiclورو de bismuto recubierto con óxido de titanio, talco recubierto 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, bario o aluminio; pigmentos orgánicos tratados en superficie; materias colorantes y tintes naturales tales como antraquinonas tales como astaxantina y alizarina, antocianidina, naftoquinonas tales como  $\beta$ -caroteno, catenel, capsantina, chalcona, cartamina, quercetina, crocina, clorofila, curcumina, cochinilla, y shikonina, bixina, flavonas, betacianidina, henna, hemoglobina, licopeno, riboflavina y rutina; productos intermedios para tintes de oxidación y acopladores tales como p-fenilendiamina, tolueno-2,5-diamina, o-, m- o p-aminofenol, m-fenilendiamina, 5-amino-2-metilfenol, resorcina, 1-naftol y 2,6-diaminopiridina, y sales de los mismos; tintes de tipo oxidados de manera natural tales como indolina; y dihidroxiacetona.

Los ejemplos preferidos del agente antiflogístico y el agente antiinflamatorio incluyen: ácido glicirrónico y derivados del mismo, derivados de ácido glicirretínico, derivados de ácido salicílico, hinokitol, guaiazuleno, alantoína, indometacina, ketoprofeno, ibuprofeno, diclofenaco, loxoprofeno, celecoxib, infliximab, etanercept, óxido de cinc, acetato de hidrocortisona, prednisona, clorhidrato de difenhidramina y maleato de clorfeniramina; y extractos vegetales tales como extractos de hojas de melocotón y extractos de hojas de *Artemisia princeps*.

Los ejemplos preferidos del agente antiasmático, el agente contra la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el agente antialérgico y los inmunomoduladores incluyen aminofilina, teofilinas, esteroides (fluticasona, beclometasona, y similares), antagonistas de leucotrienos, inhibidores de tromboxano, Intal, estimulantes de  $\beta$ -2 (formoterol, salmeterol, albuterol, tulobuterol, clenbuterol, epinefrina, y similares), tiotropio, ipratropio, dextrometorfano, dimemorfano, bromhexina, tranilast, ketotifeno, azelastina, cetirizina, clorfeniramina, mequitazina, tacrolimús, ciclosporina, sirolimús, metotrexato, agentes reguladores de citocina, interferón, omalizmab y formulaciones de proteínas/anticuerpos.

Los ejemplos preferidos del agente contra enfermedades infecciosas y el agente antifúngico incluyen oseltamivir y zanamivir e itraconazol. En la composición de la dispersión de la presente invención, pueden combinarse como aditivos otros aditivos distintos de los anteriores, ingredientes conocidos públicamente para cosméticos, medicamentos y alimentos tales como los ingredientes descritos en las Normas japonesas de ingredientes cosméticos (Japanese Standards of Cosmetic Ingredients), el Código de ingredientes cosméticos japoneses (Japanese Cosmetic Ingredients Codex), la lista de nombres de ingredientes presentados por la Asociación de la industria cosmética japonesa (Japan Cosmetic Industry Association), el diccionario INCI (The International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook), las normas japonesas de ingredientes de productos de parafarmacia (Japanese Standards of Quasi-drug Ingredients), la Farmacopea japonesa, los excipientes farmacéuticos japoneses (Japanese Pharmaceutical Excipients) y las especificaciones y normas japonesas para aditivos alimenticios (Japan's Specifications and Standards for Food Additives), y los ingredientes descritos en publicaciones de patentes y publicaciones de solicitud de patente no examinada (incluyendo en japonés o la traducción a cada idioma de publicaciones de solicitud internacional PCT y publicaciones de nuevo de publicaciones internacionales PCT) de Japón y otros países diversos, que se clasifican por la clasificación de patentes internacional en las clases A61K7 y A61K8, en una combinación conocida públicamente y en una razón de combinación/cantidad de combinación conocida públicamente.

<Método para formar hidrogel>

En la presente invención, usando la dispersión descrita anteriormente, es decir, una dispersión que contiene un compuesto de tipo péptido lipídico, un alcohol específico y un emulsionante de polímero, y una dispersión que contiene además un agente de mejora de la resistencia al calor, puede formarse un hidrogel mediante los procedimientos siguientes:

a) un procedimiento de añadir el agente dispersante anterior a agua y calentar la mezcla resultante a una temperatura de temperatura ambiente o mayor y menor de 100°C, y

b) un procedimiento de enfriar la mezcla con agitación hasta que la temperatura de la mezcla llegue a ser menor que la temperatura en el procedimiento de calentamiento y formar un gel.

El aditivo para cosméticos o aditivo para productos de parafarmacia descrito anteriormente puede añadirse al agua simultáneamente junto con el agente dispersante en el procedimiento a).

En el procedimiento a), la temperatura para calentar es preferiblemente de 50 °C a 90 °C, más preferiblemente de 60

°C a 90 °C, por ejemplo 80 °C. Preferiblemente, la mezcla se agita mientras está calentándose.

5 En el procedimiento a), aunque el tiempo para calentar y agitar la mezcla es está limitado particularmente, por ejemplo, el tiempo para calentar es durante 6 horas inmediatamente tras la adición del agente dispersante, preferiblemente puede seleccionarse apropiadamente de un periodo de entre 30 minutos y 3 horas tras la adición del agente dispersante.

10 En el procedimiento a), la cantidad de la dispersión añadida es, por ejemplo del 5 al 40 % en masa, preferiblemente del 5 al 20 % en masa, más preferiblemente del 5 al 10 % en masa, basándose en la masa total del hidrogel obtenido.

Posteriormente al procedimiento a), se realiza un procedimiento b) en el que la mezcla se enfría con agitación hasta que la temperatura de la mezcla llega a ser menor que la temperatura en el procedimiento a).

15 En este caso, la temperatura a la que se enfría la mezcla es de temperatura ambiente a 80 °C, preferiblemente de temperatura ambiente a 40 °C.

<Hidrogel>

20 El hidrogel formado usando la dispersión anterior y el gel obtenido mediante el método de producción anterior también están dentro del alcance de la presente invención.

### Ejemplos

25 A continuación en el presente documento, la presente invención se describe en detalle haciendo referencia a los ejemplos y los ejemplos de prueba que no deben interpretarse como limitativos de la presente invención.

[Ejemplo de síntesis 1: Síntesis de péptido lipídico (N-palmitoil-Gly-His)]

30 El péptido lipídico usado como agente gelificante en el presente ejemplo se sintetizó mediante el método descrito a continuación.

35 En un matraz de cuatro bocas de 500 ml, se cargaron 14,2 g (91,6 mmol) de histidina, 30,0 g (91,6 mmol) de N-palmitoil-Gly-metilo y 300 g de tolueno y se añadieron al mismo 35,3 g (183,2 mmol) de una disolución en metanol al 28 % de metóxido de sodio como base, seguido por calentamiento de la mezcla de reacción resultante en un baño de aceite a 60 °C y continuación de agitación de la mezcla de reacción durante 1 hora. Entonces se retiró el baño de aceite y se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta 25 °C. Se sometió la mezcla de reacción a precipitación de nuevo en 600 g de acetona y se filtró el precipitado resultante. Se disolvió el sólido obtenido en una disolución mixta de 600 g de agua y 750 g de metanol y a la disolución resultante se le añadieron 30,5 ml (183,2 mmol) de ácido clorhídrico 6 N para neutralizar la disolución para depositar un sólido, seguido por la filtración del sólido. A 40 continuación, se disolvió el sólido obtenido en un líquido mixto de 120 g de tetrahidrofurano y 30 g de agua a 60 °C y a la disolución resultante se le añadieron 150 g de acetato de etilo, seguido por enfriamiento de la mezcla resultante desde 60 °C hasta 30 °C. Entonces se filtró el sólido depositado. Además, el sólido obtenido se disolvió en un disolvente de 120 g de tetrahidrofurano y 60 g de acetonitrilo y se calentó la disolución resultante hasta 60 °C, 45 seguido por agitación de la disolución durante 1 hora. Se enfrió la disolución y se filtró el precipitado resultante. Se lavó el sólido obtenido con 120 g de agua y se filtró el sólido, seguido por secado del sólido a presión reducida para obtener 26,9 g (rendimiento: 65 %) de un cristal blanco de una forma libre de N-palmitoil-Gly-His (a continuación en el presente documento, también denominado meramente Pal-GH).

50 [Ejemplo 1 a ejemplo 5, ejemplo comparativo 1 a ejemplo comparativo 3: Preparación de dispersión de N-palmitoil-Gly-His y evaluación de dispersibilidad de la misma]

55 En un tubo de muestra (n.º 7; fabricado por Maruemu Corporation), se cargó la Pal-GH obtenida mediante el ejemplo de síntesis anterior y uno de diversos alcoholes y/o agua mostrados en la tabla 1 tras pesarse de modo que la composición de la mezcla se convirtiera en la composición (% en masa) mostrada en la tabla 1. Se calentó la mezcla resultante y se agitó a 80 °C para obtener una dispersión de Pal-GH.

60 Se evaluó visualmente la dispersibilidad del Pal-GH tras calentar y agitar la mezcla a 80 °C según un criterio tal que una dispersión en la que el polvo de Pal-GH se dispersó homogéneamente se evaluó como O y una dispersión en la que el polvo de Pal-GH no se dispersó homogéneamente (por ejemplo, una en el que se observó un bloque del polvo de Pal-GH) se evaluó como x.

Los resultados obtenidos también se muestran en la tabla 1.

65 [Tabla 1]

		Ejemplo					Ejemplo comparativo		
		1	2	3	4	5	1	2	3
Composición (% en masa)	Pal-GH	20	20	10	20	10	10	10	10
	1,2-Pentanodiol* <sup>1</sup>	80							
	1,2-Hexanodiol* <sup>1</sup>		80	90					
	2-Etil-1,3-hexanodiol* <sup>2</sup>				60				
	Monobutiléter de etilenglicol* <sup>3</sup>					80			
	Glicerina						90		
	Propilenglicol							90	
	Agua pura				20	10			90
Dispersibilidad de Pal-GH a 80 °C		O	O	O	O	O	x	x	x

\*1: fabricado por ITO, Inc.

\*2: fabricado por KYOWA HAKKO CHEMICAL CO., LTD. (en la actualidad: KH Neochem Co., Ltd.)

\*3: fabricado por Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.

5 [Ejemplos 6 a 10, ejemplo comparativo 4: Prueba de gelificación usando dispersión de Pal-GH y alginato de propilenglicol en combinación]

10 En un vaso de precipitados alto de 300 ml, tal como se muestra en la tabla 2, se cargaron agua pura y alginato de propilenglicol (también denominado alginato de PG) o goma xantana, y se calentó y se agitó la mezcla resultante a 80 °C. La agitación se realizó usando una mezcladora de alta velocidad de laboratorio fabricada por AS ONE Corporation a 200 rpm.

15 A continuación, se añadieron a la misma 5,0 g de cada una de las dispersiones de Pal-GH del ejemplo 1 al ejemplo 5, que se calentaron hasta 80°C, y la mezcla resultante se calentó y se agitó adicionalmente durante 5 minutos.

20 Tras detenerse el calentamiento, se agitó y se enfrió la mezcla hasta que la temperatura de la mezcla alcanzó aproximadamente 40 °C y se confirmó si se había formado un gel. La confirmación de la formación del gel se realizó mediante el método de inversión del tubo de ensayo y la aparición de un estado en el que se perdía la fluidez de la dispersión y no fluía la dispersión cuando se invertía el vaso de precipitados alto se evaluó como "gelificado (O)". Por el contrario, el estado en el que no se observaba formación de gel se evaluó como "x". La composición final tras la prueba de gelificación y los resultados de prueba obtenidos se muestran en la tabla 2.

25 [Tabla 2]

Composición (% en masa)		Ejemplo					Ejemplo comparativo
		6	7	8	9	10	4
Dispersión	Dispersión del ejemplo 1	5,0					5,0
	Dispersión del ejemplo 2		5,0				
	Dispersión del ejemplo 3			5,0			
	Dispersión del ejemplo 4				2,5		
	Dispersión del ejemplo 5					5,0	
Alginato de PG* <sup>1</sup>		0,3					
Alginato de PG* <sup>2</sup>			0,2	0,2	0,3	0,3	
Goma xantana							0,3
Agua pura		94,7	94,8	94,7	97,2	94,7	94,7
Gelificación		O	O	O	O	O	x

\*1: fabricado por Junsei Chemical Co., Ltd., reactivo para uso químico

\*2: fabricado por KIMICA Corporation; KIMILOID HV (viscosidad de la disolución al 1 % a 20 °C: de 150 a 250 mPa·s)

30 [Ejemplo 11 y ejemplo 12: Preparación de premezcla]

35 A la dispersión del ejemplo 3 o el ejemplo 5, se le añadieron 0,3 g en total de alginato de PG y a la misma se le añadieron además 14,7 g de agua pura para preparar una premezcla.

[Tabla 3]

Composición (% en masa)	Ejemplo 11	Ejemplo 12
-------------------------	------------	------------

Dispersión	Dispersión del ejemplo 3	25,0	
	Dispersión del ejemplo 5		25,0
Alginato de PG*1		1,0	1,0
Alginato de PG*2		0,5	0,5
Agua		73,5	73,5

\*1: fabricado por KIMICA Corporation; KIMILOID HV (viscosidad de la disolución al 1 % a 20 °C: de 150 a 250 mPa·s) \*2: fabricado por Kikkoman Biochemifa Company; Duck Loid PF (viscosidad de la disolución al 1 % a 20 °C: de 45 a 55 mPa·s)

5

[Ejemplo 13 y ejemplo 14: Prueba de gelificación usando premezcla]

En un vaso de precipitados alto de 300 ml se cargaron 80 g de agua pura y se calentó y se agitó a 80 °C. La agitación se realizó una mezcladora de alta velocidad de laboratorio fabricada por AS ONE Corporation a 200 rpm.

10

A continuación, al agua pura, se añadieron 20 g de la premezcla del ejemplo 11 o el ejemplo 12 que se calentó hasta 80 °C y la mezcla resultante se calentó y se agitó adicionalmente durante 5 minutos (a 80 °C y a 200 rpm).

15

Tras detenerse el calentamiento y la agitación, se agitó y se enfrió la mezcla hasta que la temperatura de la mezcla alcanzó aproximadamente 40 °C y se confirmó si se había formado un gel. La confirmación de la formación del gel se realizó mediante el método de inversión del tubo de ensayo descrito anteriormente y se evaluó si se formaba un gel. Los resultados de prueba obtenidos se muestran en la tabla 4.

[Tabla 4]

20

Composición (% en masa)		Ejemplo 13	Ejemplo 14
Premezcla	Ejemplo 11	20,0	
	Ejemplo 12		20,0
Agua pura		80,0	80,0
Gelificación		O	O

[Ejemplo 15 a ejemplo 18: Evaluación de la gelificación y la estabilidad térmica del gel que contiene ácidos grasos usando premezcla]

25

En un vaso de precipitados alto de 300 ml, se cargó agua pura y se calentó y se agitó a 80 °C. La agitación se realizó una mezcladora de alta velocidad de laboratorio fabricada por AS ONE Corporation a 200 rpm.

30

De manera separada, a 20 g de la premezcla del ejemplo 11, que se calentó hasta 80 °C, se añadió un ácido graso (ácido láurico, ácido palmítico o ácido esteárico) para calentar y disolver el ácido graso en la premezcla. La premezcla que contenía el ácido graso se añadió a agua pura que se calentó previamente y se agitó a 80 °C y la mezcla resultante se calentó y se agitó adicionalmente durante 5 minutos (a 80 °C y a 200 rpm).

35

Tras detenerse el calentamiento, se agitó y se enfrió la mezcla hasta que la temperatura de la mezcla alcanzó aproximadamente 40 °C y se confirmó si se había formado un gel. La confirmación de la formación del gel se realizó mediante el método de inversión del tubo de ensayo descrito anteriormente y se evaluó si se formaba un gel. Los resultados de prueba obtenidos y la composición final tras la prueba de gelificación se muestran en la tabla 5.

40

El gel preparado se conservó en un termostato de 40 °C durante una noche y se evaluó la estabilidad térmica del gel. Tras la conservación del gel, un gel en el que un depósito o sinéresis apenas se observaba se evaluó como "O" y un gel en el que se observó una gran cantidad de depósitos o sinéresis se evaluó como "x". Los resultados obtenidos también se muestran en la tabla 5.

[Tabla 5]

Composición (% en masa)	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18
Premezcla del ejemplo 11	20,0	20,0	20,0	20,0
Ácido láurico		0,04		
Ácido palmítico			0,05	
Ácido esteárico				0,06
Agua pura	80,0	79,76	79,95	79,94
Gelificación	O	O	O	O
Estabilidad térmica tras la conservación a 40°C	x	O	O	O

45

[Ejemplo 19: Prueba de gelificación usando premezcla]

## ES 2 660 484 T3

En un vaso de precipitados alto de 300 ml se cargaron 90 g de agua pura y se calentó y se agitó a 80 °C. La agitación se realizó una mezcladora de alta velocidad de laboratorio fabricada por AS ONE Corporation a 200 rpm.

5 A continuación, al agua pura, se añadieron 10 g de una premezcla que tenía la composición a continuación que se calentó hasta 80 °C y la mezcla resultante se calentó y se agitó adicionalmente durante 5 minutos (a 80 °C y a 200 rpm).

10 Tras detenerse el calentamiento y la agitación, se agitó y se enfrió la mezcla hasta que la temperatura de la mezcla alcanzó aproximadamente 40 °C y se confirmó si se había formado un gel. La confirmación de la formación del gel se realizó mediante el método de inversión del tubo de ensayo descrito anteriormente y se evaluó si se formaba un gel.

[Tabla 6]

15

Composición de premezcla (% en masa)	Ejemplo 19
Pal-HG	7,5
1,2-Hexanodiol	20,0
Alginato de PG* <sup>1</sup>	2,0
Alginato de PG* <sup>2</sup>	1,0
Ácido esteárico	0,6
Agua pura	68,9

\*1: fabricado por KIMICA Corporation; KIMILOID HV (viscosidad de la disolución al 1 % a 20 °C: de 150 a 250 mPa·s) \*2: fabricado por Kikkoman Biochemifa Company; Duck Loid PF (viscosidad de la disolución al 1 % a 20 °C: de 45 a 55 mPa·s)

20

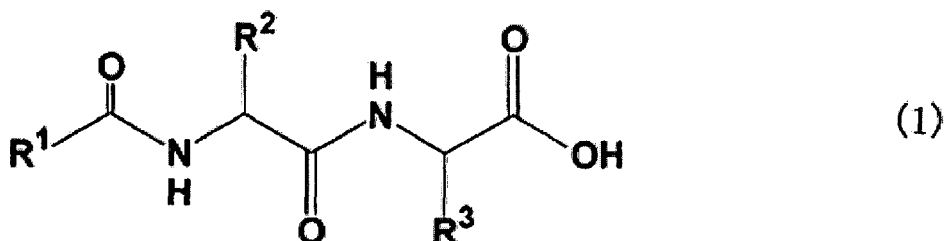


## REIVINDICACIONES

1. Dispersión caracterizada por comprender:

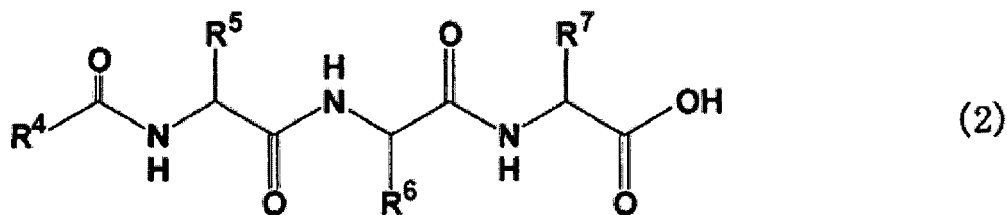
5 al menos uno de los compuestos de tipo péptido lipídico de fórmula (1) y fórmula (2) y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos; y

10 al menos un alcohol seleccionado del grupo que consiste en 1,2-pentanodiol, 1,2-hexanodiol, 1,2-octanodiol, 2-etil-1,3-hexanodiol y monoalquiléter de etilenglicol o una disolución mixta del al menos un alcohol y agua:



15 en la que  $\text{R}^1$  es un grupo alifático  $\text{C}_{9-23}$ ;  $\text{R}^2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  que tiene opcionalmente una cadena de ramificación  $\text{C}_{1-2}$ ;  $\text{R}^3$  es un grupo  $-(\text{CH}_2)_n\text{-X}$ ; n es un número de 1 a 4; y X es un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo  $-\text{CONH}_2$  o un anillo de 5 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno, un anillo de 6 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno o un anillo heterocíclico condensado que se compone de un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que tienen opcionalmente de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno,

20



25 en la que  $\text{R}^4$  es un grupo alifático  $\text{C}_{9-23}$ ;  $\text{R}^5$  a  $\text{R}^7$  son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-4}$  que tiene opcionalmente una cadena de ramificación  $\text{C}_{1-2}$  o un grupo  $-(\text{CH}_2)_n\text{-X}$ ; n es un número de 1 a 4; X es un grupo amino, un grupo guanidino, un grupo  $-\text{CONH}_2$  o un anillo de 5 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno, un anillo de 6 miembros que tiene opcionalmente de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno o un anillo heterocíclico condensado que se compone de un anillo de 5 miembros y un anillo de 6 miembros que tienen opcionalmente de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno.

30 2. Dispersión según la reivindicación 1, que comprende además un emulsionante de polímero.

35 3. Dispersión según la reivindicación 2, en la que el emulsionante de polímero es al menos un compuesto de polímero seleccionado del grupo que consiste en un compuesto de polímero de injerto en el que se injerta un resto hidrófobo en una estructura principal hidrófila y un compuesto de polímero de bloque que contiene una unidad estructural hidrófoba y una unidad estructural hidrófila.

40 4. Dispersión según la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en la que el compuesto de polímero se selecciona del grupo que consiste en una carboximetilcelulosa y un éster del ácido algínico.

45 5. Dispersión según la reivindicación 4, en la que el éster del ácido algínico es alginato de propilenglicol.

6. Dispersión según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, que comprende además al menos un ácido graso seleccionado del grupo que consiste en un ácido graso  $\text{C}_{10-20}$  saturado, un ácido graso  $\text{C}_{10-20}$  insaturado, y una sal de estos ácidos grasos, como agente de mejora de la resistencia al calor.

7. Dispersión según la reivindicación 6, en la que el agente de mejora de la resistencia al calor es ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico o ácido esteárico.

50 8. Dispersión según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en la que la cantidad de combinación del agente de mejora de la resistencia al calor es del 0,5 al 2,0 % basándose en la masa total de la dispersión obtenida.

9. Uso de la dispersión según la reivindicación 1, como espesante para un fluido anticongelante.
- 5 10. Uso de la dispersión según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, como premezcla para preparar un cosmético o un producto de parafarmacia.
11. Método para producir un hidrogel, comprendiendo el método:
- 10 añadir la dispersión según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 a agua y calentar la mezcla resultante hasta una temperatura que es la temperatura ambiente o mayor y menor de 100 °C; y
- enfriar la mezcla con agitación hasta que la temperatura de la mezcla alcanza una temperatura menor que la temperatura en el calentamiento y la formación de un gel.
- 15 12. Hidrogel que puede obtenerse mediante el método según la reivindicación 11.