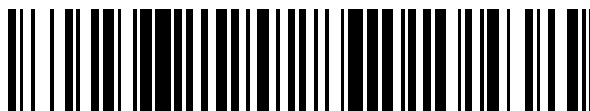


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 099**

51 Int. Cl.:

A61K 8/87 (2006.01)
A61K 8/55 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61Q 5/00 (2006.01)
A61Q 5/12 (2006.01)
A61Q 7/00 (2006.01)
A61Q 19/10 (2006.01)
A61Q 5/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.04.2012** **PCT/IB2012/051826**
87 Fecha y número de publicación internacional: **18.10.2012** **WO12140609**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2012** **E 12726180 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019** **EP 2696845**

54 Título: **Sistema de liberación prolongada de agentes cosméticos**

30 Prioridad:

14.04.2011 IT MI20110644

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.10.2019

73 Titular/es:

GIULIANI S.P.A. (100.0%)
Via Palagi, 2
20129 Milano, IT

72 Inventor/es:

GIULIANI, GIAMMARIA;
BENEDUSI, ANNA;
BARONI, SERGIO y
MASCOLO, ANTONIO

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 726 099 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema de liberación prolongada de agentes cosméticos

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a un sistema para la liberación prolongada de sustancias cosméticas.

10 [0002] La presente invención se origina en el campo de la cosmética y específicamente en el campo de los sistemas para la liberación de agentes para el tratamiento cosmético del cabello y la piel. Específicamente, la presente invención se refiere a sistemas y composiciones basadas en fosfolípidos para la liberación prolongada de agentes cosméticos o sustancias activas para estructuras queratínicas en el cuerpo humano, como el pelo y la piel.

15 **Estado de la técnica**

[0003] Los productos cosméticos y las preparaciones para el cuidado y el aseo personal contienen agentes o sustancias adecuadas para mejorar las propiedades cosméticas y estéticas de los tejidos externos del cuerpo humano, en particular las estructuras queratínicas, tales como la piel, el pelo y las uñas.

20 [0004] En general, los productos cosméticos no se unen a las estructuras queratínicas del cuerpo de manera duradera y se eliminan fácilmente con cada lavado con agua. Como consecuencia, estos productos requieren una aplicación frecuente en las estructuras queratínicas del cuerpo para continuar ejerciendo la acción cosmética deseada.

25 [0005] Actualmente en el mercado existen productos cosméticos para el cuidado del cabello que no se eliminan después del lavado con agua y también se conocen sustancias aditivas que están destinadas a unirse a las estructuras queratínicas del cuerpo humano, particularmente al cabello, de manera duradera, y para prolongar la liberación de agentes cosméticos a estas estructuras.

30 [0006] Algunas de estas sustancias son de origen proteico e incluyen péptidos de cadena simple o ramificados que tienen tendencia a unirse a otras estructuras basadas en proteínas, particularmente las estructuras queratínicas del cuerpo humano.

35 [0007] Sin embargo, el uso de estos péptidos en la formulación de preparaciones cosméticas no ha descubierto una aplicación amplia, ya que la fuerza de unión de un péptido individual no siempre es suficiente para garantizar un efecto de unión adecuado y, además, en muchos casos, estos productos son costosos o difíciles de preparar.

40 [0008] Asimismo, en el campo del cuidado del cabello, se conocen preparaciones para el tratamiento del cabello que incluyen agentes aglutinantes en su formulación que aumentan su tiempo de persistencia y la liberación de la preparación cosmética.

[0009] Estos agentes generalmente se unen debido a la afinidad por el componente proteico del cabello o del cuero cabelludo, o a través de la formación de enlaces electrostáticos.

45 [0010] En formulaciones cosméticas para el cabello, también se utilizan agentes aglutinantes que tienen grupos catiónicos libres, tal como, por ejemplo, ciertos tensioactivos catiónicos y polímeros catiónicos.

50 [0011] Sin embargo, el uso de polímeros catiónicos en preparaciones cosméticas para el tratamiento del cabello no es completamente satisfactorio, ya que estos agentes tienen una tendencia a hacer el cabello pesado, acortando los tiempos entre lavados, con la consiguiente eliminación del producto cosmético.

55 [0012] Además, la deposición de sustancias activas cosméticas en el cabello está muy influenciada por el pH. Cuando los valores de pH son bajos, como es el caso de numerosas preparaciones para el cuidado del cabello, la capacidad de unión del polímero catiónico se reduce considerablemente, por lo que, en dichas condiciones, estos agentes ya no ejercen ningún efecto aglutinante y el agente cosmético se elimina fácilmente del sitio de acción.

60 [0013] En el campo de la cosmética, y en particular del sector del cuidado del cabello, también se conocen intentos de preparar formulaciones con acción cosmética prolongada mediante la incorporación de fosfolípidos, sustancias capaces de adherirse a las estructuras queratínicas debido a sus características anfipáticas. Sin embargo, de nuevo en este caso, se ha observado que su incorporación en preparaciones cosméticas para el cuidado del cabello tiende a hacer más graso el cabello más rápidamente y que se adhieran los materiales similares al polvo presentes en el aire, haciendo el cabello pesado y pegajoso, incluso en un corto período de tiempo después de la aplicación.

65 [0014] De nuevo en este caso, la consecuencia es una mayor frecuencia de lavado, eliminando de este modo el producto cosmético aplicado.

[0015] El documento US 2002/155072 A1 desvela el uso de poliuretanos formadores de película solubles en agua o dispersables en agua para mejorar la resistencia al agua de composiciones cosméticas que contienen, por ejemplo, un filtro UV soluble en agua como ingrediente cosméticamente activo.

5 **[0016]** El documento DE 199 01 484 A1 desvela el uso de (poli)uretanos fluorados para mejorar la resistencia al lavado de los tintes para el cabello (semi)temporales.

[0017] El documento US 5 723 146 A desvela una preparación farmacéutica preferentemente en forma de lociones, gel, ungüento en el que el ingrediente activo está encapsulado en un liposoma, especialmente fosfolípidos.

10 **[0018]** El documento JP 2008 266240 A desvela una composición cosmética capilar que puede garantizar un efecto de retención de humedad basado en la composición de un ácido hialurónico cationizado o su análogo, brillo del cabello y similares. La composición contiene (A) un ácido hialurónico cationizado preparado modificando los grupos carboxi de los ácidos glucurónicos que componen el ácido hialurónico con un grupo modificador específico que contiene amonio cuaternario, o un análogo cuyos grupos funcionales forman sales o están modificados y (B) al menos uno seleccionado entre dimeticonol y siliconas modificadas con amino.

15 **[0019]** Los documentos US 2007/189980 A1 y US 2007/248658 A1 desvelan composiciones cosméticas que exhiben una liberación sostenida del ingrediente activo contenido en el mismo debido a la presencia de poliuretano polimérico.

20 **[0020]** En el artículo "Refreshing Nourishing Emulsion S" disponible en la base de datos GNPDI Intel, de agosto de 2010 se divulga un cosmético para blanquear la piel que contiene, entre otros ingredientes, un fosfolípido, ácido hialurónico y un poliuretano catiónico.

25 **[0021]** Actualmente, por lo tanto, se siente la necesidad de proporcionar preparaciones o sistemas cosméticos, que cuando se aplican a las estructuras queratínicas del cuerpo humano, permanecen *in situ* de manera persistente, prolongando la acción cosmética de los agentes contenidos.

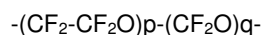
30 **[0022]** También existe la necesidad de proporcionar sistemas cosméticos que se unan estrechamente a las estructuras queratínicas del cuerpo humano, como, por ejemplo, el tallo del cabello, y que, en ciertas condiciones, persista incluso hasta el posterior lavado de dichas estructuras con agua.

Sumario

35 **[0023]** El solicitante de la presente invención ha descubierto que mediante la combinación de un componente fosfolípido con ácido hialurónico o un derivado del mismo y un poliuretano catiónico, se obtiene un sistema basado en fosfolípidos que se une estrechamente a las estructuras queratínicas de la piel y permite la liberación prolongada de agentes cosméticos.

40 **[0024]** De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona así un sistema para la liberación de agentes cosméticos, caracterizado por que comprende

45 i) al menos un fosfolípido (componente fosfolípido),
ii) cloruro de 2-hidroxi-3-(N,N,N-trimetilamonio)propilo,
iii) un derivado de poliuretano catiónico que es un copolímero de perfluoropoliéter-poliuretano (PFPE-PU) que comprende una cadena perfluoropolietérea (Rf) que tiene la estructura:



50 en la que $p/q = 0,5 - 3,0$,
en la que dicha cadena perfluoropolietérea (Rf) tiene un peso molecular de 500 a 4000, preferentemente de 1000 a 2000 y más preferentemente de 1400 a 1600,
en cantidades cosméticamente aceptables.

55 **[0025]** En ciertas realizaciones, el sistema de la invención es un sistema basado en fosfolípidos y comprende una pluralidad de fosfolípidos en proporciones variables entre sí.

60 **[0026]** En ciertas realizaciones, el sistema de fosfolípidos desvelado en el presente documento comprende fosfolípidos obtenidos a partir de materias primas vegetales o animales.

[0027] En ciertas realizaciones, el sistema comprende una o más lecitinas, en el que dichas lecitinas se obtienen a partir de materias primas vegetales, tal como, por ejemplo, *Glycine max* L., *Helianthus annuus*, *Brassica carinata* etc., o de materias primas animales, por ejemplo, yema de huevo.

65 **[0028]** En ciertas realizaciones, el fosfolípido tiene una estructura de diacilglicérido (glicerofosfolípido) o es un

fosfoesfingolípido o mezclas de los mismos.

[0029] En ciertas realizaciones, el sistema de la invención comprende un componente fosfolípido seleccionado entre fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, dipalmitoilfosfatidilcolina, lisofosfolípidos, fosfolípidos zwitteriónicos, esfingomielina, esfingolípidos, glicerofosfolípidos, esfingoglicolípidos o mezclas de los mismos.

[0030] El cloruro de 2-hidroxi-3-(N,N,N-trimetilamonio)propilo de ácido hialurónico es otro componente importante del sistema basado en fosfolípidos de la presente divulgación.

[0031] Por lo general, el ácido hialurónico de la presente divulgación es un polisacárido formado por unidades alternas de ácido glucurónico y N-acetil glucosamina o un derivado del mismo.

[0032] El derivado de ácido hialurónico utilizado es el derivado de cloruro de 2-hidroxi-3-(N,N,N-trimetilamonio)propilo.

[0033] Este derivado conserva las características básicas del ácido hialurónico, a saber, la capacidad de coordinar un gran número de moléculas de agua y realizar completamente la función de hidratación de la superficie típica de estos polímeros hidrófilos de alto peso molecular.

[0034] El otro componente importante del sistema de la invención es un derivado de poliuretano catiónico como se define en la reivindicación 1.

[0035] De acuerdo con ciertos aspectos de la presente divulgación, el término poliuretano catiónico significa un poliuretano que contiene al menos un átomo de nitrógeno cuaternario y/o al menos un átomo de nitrógeno que puede cuaternizarse/protonarse.

[0036] El poliuretano catiónico comprende un copolímero de perfluoropoliéter-poliuretano (PFPE-PU).

[0037] Por lo general, dicho perfluoropoliéter-poliuretano (PFPE-PU) puede esquematizarse como una serie de cadenas lineales, cuya estructura alterna dos tipos de "cadenas" con características muy diferentes entre sí y que, por lo tanto, estabilizan diferentes interacciones con las sustancias presentes en solución en el sistema de la invención. Por lo general, las porciones hidrófilas no fluoradas alternan con las porciones hidrófobas fluoradas que dan al copolímero una repelencia al agua significativa. Los amplios espacios intercatenarios que se forman debido a la repulsión ejercida por las porciones fluoradas en las cadenas adyacentes dan lugar a "mallas anchas" que representan rutas de eliminación de vapor de agua, dando al copolímero características marcadas de no oclusión. Las porciones hidrófilas tienen una carga positiva que media el anclaje a la piel y al cabello.

[0038] En el presente documento también se desvela el uso de un sistema del tipo descrito anteriormente para cambiar el perfil de liberación de un agente cosmético a la epidermis o a una estructura queratínica del cuerpo humano.

[0039] Dentro del ámbito de la invención, el término sistema para o adecuado para cambiar el perfil de liberación de un agente cosmético a la epidermis significa un sistema que modifica o prolonga el tiempo de liberación de un agente cosmético contenido dentro de una composición cosmética, en comparación con una composición con la misma formulación en la que dicho sistema está ausente, incrementando la adherencia a estructuras queratínicas, por ejemplo la piel, el cabello o el cuero cabelludo. Este aumento de la adhesión a las estructuras queratínicas aumenta la resistencia a la acción de aclarado de las composiciones cosméticas que contienen el sistema de la invención, en comparación con aquellas en las que está ausente.

[0040] De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona una composición cosmética que comprende un sistema del tipo descrito anteriormente, al menos un ingrediente cosméticamente activo y uno o más excipientes.

[0041] De acuerdo con ciertas realizaciones, la composición cosmética de la invención es una composición para su uso como una composición sin aclarado o que se deja aplicada, adecuada para aplicar al cabello y/o al cuero cabelludo.

[0042] La composición cosmética que contiene el sistema de la invención reduce la frecuencia del tratamiento cosmético y, en consecuencia, reduce la exposición a los aditivos, conservantes, perfumes y potenciadores utilizados habitualmente en formulaciones cosméticas, mejorando el perfil de seguridad del producto cosmético.

Descripción detallada de la invención

[0043] El solicitante ha descubierto que al asociar los componentes i) - iii) descritos anteriormente se obtiene un sistema para la liberación prolongada de agentes cosméticos que pueden aplicarse en la preparación de productos

cosméticos que permanecen *in situ* después de la aplicación.

[0044] En particular, el sistema basado en fosfolípidos de la invención modula la cinética de liberación de agentes cosméticos o sustancias funcionales a las que se añade el sistema, prolongando la eficacia cosmética.

[0045] En ciertas realizaciones, se añaden uno o más agentes cosméticos al sistema de la invención y la formulación resultante se usa como tal para aplicaciones cosméticas.

[0046] En otras realizaciones, el sistema de la invención está incorporado en una composición cosmética que comprende uno o más agentes cosméticos y excipientes adecuados para formulaciones cosméticas (uso en asociación).

[0047] Se ha descubierto que después de la aplicación de la composición cosmética que contiene el sistema de fosfolípidos, se produce la evaporación del disolvente o disolventes contenidos en la composición, con la formación de un gel o película de matriz polimérica compleja que altera la cinética de liberación de las sustancias cosméticas activas o las sustancias funcionales presentes en la composición. Esta película permanece pegada a la superficie queratínica tratada y posee un cierto grado de resistencia a la acción de lavado del agua.

[0048] En ciertas realizaciones, el sistema de la invención está incorporado en una composición cosmética para su aplicación al cuero cabelludo y/o al cabello. En tales casos, la presencia del sistema permite que la composición cosmética permanezca anclada o adherida a las estructuras queratínicas, tal como el tallo del cabello, sin hacer que la estructura sea pesada, y aumentando su resistencia al lavado, prolongando los efectos cosméticos. Por lo general, en el sistema de la invención, el componente fosfolípido establece uniones con los lípidos del sebo y con los fosfolípidos en las membranas celulares de las capas superficiales de la epidermis o con los dominios lipofílicos de la queratina de la piel o el cabello, aumentando la afinidad de la composición cosmética a la que se añade a la piel y a las partes cutáneas.

[0049] De acuerdo con un aspecto de la presente divulgación, el uso de un sistema como se describe se proporciona para hacer que un agente cosmético se adhiera a la epidermis o a una estructura queratínica del cuerpo humano.

[0050] En el presente documento también se desvela el uso de un sistema como se describe o reivindica para aumentar la resistencia de una composición cosmética aplicada a una estructura queratínica, tal como la piel y el cabello, para aclarar con agua (lavar). Específicamente, una composición cosmética que contiene el sistema de la invención tiene mayor resistencia al lavado con agua, en comparación con una composición con la misma formulación vacía de dicho sistema.

[0051] En ciertas realizaciones, el componente fosfolípido del sistema de la invención comprende o consiste esencialmente en lecitina de soja y/o sus fracciones de fosfolípido. Por ejemplo, se puede utilizar la mezcla de fosfolípidos obtenida por medio del desgomado de la fracción oleosa extraída de semillas de soja. Por lo general, esta mezcla de fosfolípidos comprende glicerofosfolípidos de sn-glicerol-3-fosfato, tal como fosfatidilcolina, fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamina, ácido fosfatídico.

[0052] En ciertas realizaciones, se utiliza lecitina de soja, que comprende los siguientes componentes fosfolípidos:

- 70-85 % de 3-sn-fosfatidilcolina
- 3-10 % de 3-sn-lisofosfatidilcolina
- 3-10 % de fosfatidiletanolamina
- 3-10 % de ácido fosfatídico.

[0053] En otras realizaciones, una lecitina de soja se usa con un contenido de fosfatidilcolina no inferior al 90 % p/p y con no más del 6 % de lisofosfatidilcolina. De acuerdo con realizaciones adicionales, una lecitina de soja se usa con un contenido de fosfatidilcolina de no menos de 94-102 % y con no más de 4 % de lisofosfatidilcolina.

[0054] De acuerdo con ciertas realizaciones, en el sistema de la invención, el fosfolípido está presente en cantidades de 0,005 a 5 % en peso, con respecto al peso total del sistema.

[0055] Los componentes poliméricos del sistema de la invención, junto con el fosfolípido, contribuyen a alterar la cinética de liberación de los agentes cosméticos y al mismo tiempo aumentar las propiedades adhesivas de la piel y el cabello, ralentizando la eliminación del sistema o las composiciones cosméticas incorporadas después del lavado.

[0056] Uno de los componentes poliméricos del sistema es cloruro de 2-hidroxi-3-(N,N,N-trimetilamonio)propilo de ácido hialurónico.

[0057] El solicitante ha descubierto que el derivado de cloruro de 2-hidroxi-3-(N,N,N-trimetilamonio)propilo de ácido hialurónico posee altas propiedades de adhesión, a pesar de mantener las características básicas del ácido

hialurónico, a saber, la capacidad de coordinar un gran número de moléculas de agua y realizar la función de hidratación de la superficie. En el análisis químico, este derivado es un heteropolisacárido que consiste en dos monómeros básicos, ácido glucurónico y N-acetilglucosamina. La presencia de grupos cargados positivamente en este polímero proporciona propiedades de adhesión a la piel y al cabello, haciendo su eliminación más difícil después del lavado.

[0058] Algunas pruebas han demostrado que gracias a su carga positiva, el ácido hialurónico, derivado de cloruro de 2-hidroxi-3(N,N,N-trimetilamonio)propilo es en sí mismo capaz de anclarse a la piel y al cabello, de una manera mucho más fuerte que el caso del ácido hialurónico del mismo peso molecular. De acuerdo con ciertas realizaciones del sistema basado en fosfolípidos de la invención, ácido hialurónico o su derivado previamente identificado, está presente en cantidades comprendidas entre 0,002 y 0,5 % en peso, con respecto al peso total del sistema.

[0059] La presencia del componente de poliuretano en el sistema de la invención aumenta sinérgicamente la capacidad del ácido hialurónico o sus derivados para adherirse a la piel o a las estructuras queratínicas.

[0060] El derivado de poliuretano catiónico se obtiene haciendo reaccionar un dialcohol de perfluoropoliéter con una estructura lineal (OH-CH₂-Rf-CH₂-OH) con isocianato de isoforona, por ejemplo, operando con un exceso de isocianato de isoforona, que luego se elimina haciendo reaccionar con un disolvente, por ejemplo hexano, seguido de la reacción con una amina terciaria que contiene un grupo alcohol, normalmente C₁-C₆, y neutralización con ácido acético.

[0061] El dialcohol perfluoropoliéter, por ejemplo, obtenido por fotooxidación (reacción con oxígeno activado por radiación UV) de tetrafluoroetileno, contiene una cadena perfluoropolietérea (Rf) con la siguiente estructura: -(CF₂-CF₂O)_p-(CF₂O)_q - en la que p/q = 0,5 - 3,0 con un peso molecular comprendido, preferentemente, entre 500 y 4000, más preferentemente entre 1000 y 2000 e incluso más preferentemente comprendido entre 1400 y 1600.

[0062] Por ejemplo, el perfluoropoliéter (PFPE) del copolímero PFPE-PU comercializado por Solvay Solexis es adecuado para aplicaciones técnicas (Fluorolink) y para aplicaciones cosméticas (Fomblin HC/PU-CAT5) con el nombre INCI "Poliuretano 26"), como una dispersión acuosa de 25 % de sólidos.

[0063] En ciertas realizaciones, el poliuretano catiónico utilizado es el poliuretano catiónico-perfluoropoliéter (Poliuretano 26).

[0064] De acuerdo con ciertas realizaciones, el sistema de la invención comprende el componente derivado de poliuretano catiónico en cantidades de 0,004 a 4 % en peso, con respecto al peso total del sistema.

[0065] En ciertas realizaciones, el sistema de la invención puede incorporarse en la formulación de composiciones o productos que no se aclaran (se quedan aplicados), por ejemplo, como preparaciones para ser aplicadas al cabello y cuero cabelludo en forma de:

- lociones a base de agua, tales como soluciones o dispersiones coloidales acuosas
- lociones o soluciones hidroalcohólicas o dispersiones coloidales hidroalcohólicas
- emulsiones fluidas, emulsiones de aceite en agua
- geles hidrofílicos, soluciones acuosas o hidroalcohólicas gelificadas formadas por la adición de polímeros (por ejemplo, polímeros acrílicos tales como Carbopol o polietilenglicoles de alto peso molecular, etc.) al disolvente.
- sueros.

[0066] En otras realizaciones, el sistema de la invención puede incorporarse en la formulación de composiciones o productos que se aclaran, tales como preparaciones para aplicarse al cabello y al cuero cabelludo en forma de:

- champús o sistemas de detergentes que contengan tensioactivos;
- bálsamos que típicamente contienen sustancias catiónicas (Polyquaternium, cloruro de cetiltrimetilamonio, metilsulfato de docosiltrimetilamonio, etc.) y alcoholes o ácidos grasos de alto punto de fusión que se aplicarán al cabello húmedo (o seco) antes o después del champú y luego se aclararán;
- mascarillas, que contienen típicamente sustancias catiónicas, en forma de geles.

[0067] De acuerdo con ciertas realizaciones, el sistema de fosfolípidos comprende

- 0,002-0,50 % p/p de hialuronato de hidroxipropiltrimonio
- 0,004-4,0 % p/p de poliuretano-26
- 0,005-5,0% p/p de lecitina

[0068] La aplicación del sistema a la piel o las estructuras queratínicas da como resultado la formación de una película compleja, con características hidrófobas y filmogénicas.

[0069] El uso de una composición o preparación cosmética que contiene el sistema de fosfolípidos de acuerdo con una de las realizaciones de la invención es, por tanto, particularmente ventajoso ya que, actuando sobre la cinética de liberación de las sustancias funcionales o agentes cosméticos contenidos en ella, permite, por la misma eficacia, una reducción en la frecuencia de las aplicaciones, mejorando así el cumplimiento del usuario hacia la preparación.

[0070] En el presente documento también se desvela el uso simultáneo o separado de un sistema de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 con una composición o agente cosmético para prevenir, evitar o reducir sustancialmente la eliminación de dicha composición o agente cosmético de las estructuras queratínicas del cuerpo, incluyendo el pelo, la epidermis y el cuero cabelludo, mediante o después del aclarado de dichas estructuras queratínicas del cuerpo con agua.

Breve descripción de las figuras

[0071] La presente invención se describirá con detalle a continuación y haciendo referencia a las figuras, en las que:

la figura 1 muestra el porcentaje de pelo veloso en el estudio clínico comparativo del ejemplo 7;

la figura 2 muestra la variación porcentual sobre T0 basada en el estudio clínico indicado en el ejemplo 7.

La figura 3 muestra una comparación de los espectros de absorbancia de las composiciones de la invención y el control negativo

La figura 4 muestra una comparación de los espectros de absorbancia de las composiciones de la invención, el control negativo y las composiciones correspondientes de la misma formulación pero sin el sistema de la invención y el control.

La figura 5 muestra esquemáticamente los resultados de la prueba para la liberación de pantotenato de calcio de las composiciones (soluciones 1 y 2) con el sistema de la invención en diversas cantidades y de una solución sin el sistema.

Las figuras 6 A y B muestran el porcentaje total de liberación de pantotenato de calcio y las cantidades residuales en el cabello de las composiciones (soluciones 1 y 2) con el sistema de la invención en varias cantidades y de una solución sin el sistema.

[0072] La presente invención se describirá a continuación haciendo referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan puramente a modo de ilustración no limitativa de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

CHAMPÚ PARA EL TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA ANDROGÉNICA CON LECITINA DE SOJA

[0073]

Componente (nomenclatura INCI)	Cantidad p/p (%)
Laureth sulfosuccinato disódico	1,00-5,00
Hialuronato de hidroxipropiltrimonio	0,005-0,50
Poliuretano-26	0,004-4,0
Lecitina (Glycine max L.)	0,005-5,0
Laureth sulfato de magnesio	5,00-9,00
Cocoato de glicerilo PEG-7	0,50-1,00
Cocamida MIPA	0,50-2,00
PEG-200 Palmato de glicerilo hidrogenado	0,50-2,00
Polyquaternium-10	0,10-0,50
Lauroil Sarcosinato sódico	1,00-4,00
EDTA tetrasódico	0,05-0,20
BHA	0,005-0,015
Espermidina HCl	0,001-0,15
Biotina	0,01-0,10
Pantotenato de calcio	0,01-3,0
Proteína de trigo undecilenoil potasio	0,50-1,00
Laureth-4	0,01-0,80
Perfume	0,10-0,80
Glicoldiestearato	0,50-1,00
Laureth-7	0,50-0,80
Cocoanfoacetato sódico	0,05-3,00
Cocamidopropilbetaína	0,01-2,00
Laureth sulfato sódico	0,01-3,00
Hidroximetilglicinato de sodio	0,20-0,45

(continuación)

Componente (nomenclatura INCI)	Cantidad p/p (%)
Ácido benzoico	0,005-0,10
Hidróxido sódico	según sea necesario
Ácido cítrico	según sea necesario
Agua	según se requiere a 100,00

[0074] La lecitina utilizada fue de origen vegetal, obtenido de *Glycine max. L.*, y contenía un componente de fosfolípido con el siguiente contenido:

- 5 80 % en peso de 3-sn-fosfatidilcolina
- 10 % en peso de 3-sn-lisofosfatidilcolina
- 10 5 % en peso de fosfatidiletanolamina
- 5 % en peso de ácido fosfatídico.

[0075] La lecitina utilizada se suministró disuelta en alcohol etílico y se almacenó a aproximadamente 4 °C.

- 15 Ejemplo 2

LOCIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA ANDROGÉNICA CON LECITINA DE SOJA

- 20 **[0076]**

Componente (nomenclatura INCI)	Cantidad p/v (%)
Agua	según sea necesario hasta 100 ml
Hialuronato de hidroxipropiltrimonio	0,005-0,50
Poliuretano-26	0,004-4,0
Lecitina (<i>Glycine max L.</i>)	0,005-5,0
Alcohol desnaturalizado	15,0-20,0
Espermidina HCl	0,005-0,15
Biotina	0,01-0,10
Pantotenato de calcio	0,1-3,0
Rutina	0,001-0,05
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,5-2,0
Di-t-butil-4-hidroxihidrocinnamato de octadecilo	0,05
Perfume	0,20
Zeaxantina	0,002-0,01
Aceite de semilla de <i>Helianthus annuus</i>	0,001-0,01
Ácido láctico	según lo requerido a pH 5,0

Ejemplo 3

- 25 LAVADO CORPORAL CON GLICIRRIZATO AMÓNICO Y DIPOTÁSICO

[0077]

Componente (nomenclatura INCI)	Cantidad p/p (%)
Agua	según sea necesario hasta 100 g
Laureth sulfato sódico Aqua	9-15 %
Laureth sulfato de amonio	1-3 %
Cocoamfodiacetato disódico	3-5 %
Cocoilglutamato de sodio	3-6 %
Glicirrizato de monoamonio	1,8 %
Glicirrizato de dipotasio	0,2 %
Hialuronato de hidroxipropiltrimonio	0,005-0,50
Poliuretano-26	0,004-4,0
Lecitina (<i>Glycine max L.</i>)	0,005-5,0
Tetraestearato de pentaeritrito PEG-150	1-3 %
Glicéridos caprílico/cáprico PEG-6	0,5-3 %
Ácido láctico	según lo requerido a pH 6,0
Metilparabén	0,05-0,2
Propilparabén	0,05-0,2
Fenoxietanol	0,5-0,8 %
Perfume (libre de alérgenos)	

Ejemplo 4

LOCIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE LA ALOPECIA ANDROGÉNICA CON LECITINA

5 [0078]

Componente (nomenclatura INCI)	Cantidad p/v (%)
Agua	según sea necesario hasta 100 ml
Hialuronato de hidroxipropiltrimonio	0,005-0,50
Poliuretano-26	0,004-4,0
Lecitina (LECITINA 2)	0,005-5,0
Alcohol desnaturalizado	15,0-20,0
Espermidina HCl	0,005-0,15
Biotina	0,001-0,10
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,5-2,0
Di-t-butil-4-hidroxihidrocinnamato de octadecilo	0,05
Perfume	0,20
Aceite de semilla de Helianthus annuus	0,001-0,01
Ácido láctico	según lo requerido a pH 5,0

[0079] La lecitina de soja utilizada tenía un contenido de 94 % en peso de fosfatidilcolina y 6% en peso de lisofosfatidilcolina.

10

Ejemplo 5

SUERO PARA EL CUIDADO DEL CABELLO

15 [0080]

Componente (nomenclatura INCI)	Cantidad p/v (%)
Agua	según sea necesario hasta 100 ml
Hialuronato de hidroxipropiltrimonio	0,005-0,50
Poliuretano-26	0,004-4,0
Lecitina (Glycine max L.)	0,005-5,0
Alcohol desnaturalizado	15,0-20,0
Espermidina HCl	0,005-0,15
Octatrienoato de potasio	0,001-0,20
Biotina	0,01-0,10
Pantotenato de calcio	0,1-3,0
Extracto de hoja de Ajuga reptans	0,001-0,1
Soja Fermentada (Glycine max L.)	0,001-0,5
Aceite de ricino hidrogenado	0,50-0,9
Di-t-butil-4-hidroxihidrocinnamato de octadecilo	0,05
Perfume	
Etoxidiglicol	0,05-1,0
Hidroxipropil guar	0,1-0,8
Ácido láctico	según lo requerido a pH 5,0

Ejemplo 6

20 BÁLSAMO ACONDICIONADOR CON LECITINA

[0081]

Componente (nomenclatura INCI)	Cantidad p/p (%)
Agua	según sea necesario hasta 100 g
Alcohol cetearílico	0,5-4,0
Hialuronato de hidroxipropiltrimonio	0,005-0,50
Poliuretano-26	0,004-4,0
Lecitina (Glycine max L.)	0,005-5,0
Ácido palmítico	0,5-4,0
Ácido mirístico	0,5-4,0
Proteína de trigo hidrolizada	0,05-1,00
Cloruro de cetrimonio	1,0-3,0
Metosulfato de behentrimonio	0,5-3,0
Pantenol	0,5-3,0

(continuación)

Componente (nomenclatura INCI)	Cantidad p/p (%)
Pentilenglicol	5,0
Espermidina HCl	0,005-0,15
Fenoxietanol	1,0
Perfume	según sea necesario

[0082] La lecitina utilizada tenía un contenido de fosfatidilcolina del 96 % en peso y un contenido de lisofosfatidilcolina del 4 % en peso.

Ejemplo 7

[0083] Se ha realizado un estudio clínico doble ciego aleatorizado para evaluar la eficacia de una loción para el cuidado del cabello con el sistema de liberación modificado del Ejemplo 2. La loción se aplica al cuero cabelludo de los sujetos dos veces a la semana, en comparación con la aplicación diaria de una loción con la misma composición pero sin el sistema de fosfolípidos de la invención.

[0084] 120 sujetos de ambos sexos afectados por defluvio telógeno han participado en el estudio, dividido en 3 grupos y sometido a tratamiento con:

1. loción con nueva liberación dos veces a la semana (grupo 1)
2. loción sin la tecnología de liberación aplicada diariamente (grupo 2)
3. loción placebo (sin los principios activos funcionales y sin la tecnología de liberación) (grupo 3).

[0085] Se han realizado evaluaciones objetivas instrumentales y dermatológicas sobre la inclusión de los sujetos en el estudio (T0), después de 1 mes de tratamiento (T30), después de 2 meses de tratamiento (T60) y después de 3 meses de tratamiento (T90).

[0086] Los sujetos reclutados no deberían haber recibido terapia sistémica o tópica para la pérdida del cabello en los tres meses anteriores al estudio. También se han excluido los sujetos afectados por patologías dermatológicas o sistémicas o sometidos a terapia con medicamentos específicos.

[0087] Los datos de eficacia para la loción se resumen a continuación.

[0088] En particular, el % de pelo velloso se ha evaluado

	T0 (% medio)	T30 (% medio)	T60 (% medio)	T90 (% medio)
Grupo 1	6,08	5,13	4,98	4,67
Grupo 2	5,26	4,50	4,38	4,21
Grupo 3	4,51	4,45	4,48	4,59

[0089] Mientras que el % de variación sobre T0 se resume en la siguiente tabla

	T30 (% medio)	T60 (% medio)	T90 (% medio)
Grupo 1	-15,62	-18,09	-23,19
Grupo 2	-14,45	-16,73	-19,96
Grupo 3	-1,3	-0,66	+ 1,77

[0090] Los datos preliminares obtenidos han permitido resaltar la eficacia de la nueva tecnología aplicada a una loción anti-pérdida del cabello. El efecto observado fue mayor que el obtenido para la loción sin la tecnología nueva.

[0091] El contenido de la solicitud de patente italiana MI2011A000644 de 14/04/2012 se reivindica en el presente documento y se integra en la presente descripción en su totalidad.

Ejemplo 8

[0092] Se ha creado un procedimiento de estudio para verificar la eficacia resultante del uso de un sistema para la liberación de agentes cosméticos de la invención, simulando el tratamiento con una composición cosmética que contiene el sistema en el laboratorio y verificando la resistencia a un ciclo de lavado repetido en comparación con

una composición cosmética (comparador) que tiene la misma formulación pero sin dicho sistema.

1. MATERIALES

5 1.1. Formulaciones probadas

[0093] Se han preparado las formulaciones indicadas a continuación:
Sistema 1

Componente (nomenclatura INCI)	% p/v
Hialuronato de hidroxipropiltrimonio	0,071
Alcohol desnaturalizado	10,750
Pantotenato de calcio	1,671
Lecitina (Glycine max L.), Alcohol	0,050
Poliuretano-26	0,020
Agua	según sea necesario hasta 100 ml

10

Sistema 2

Componente (nomenclatura INCI)	% p/v
Hialuronato de hidroxipropiltrimonio	0,500
Alcohol desnaturalizado	10,750
Pantotenato de calcio	1,671
Lecitina (Glycine max L.), Alcohol	0,050
Poliuretano-26	4,000
Agua	según sea necesario hasta 100 ml

15

[0094] Para detectar la liberación de las formulaciones antes mencionadas espectrofotométricamente, todas las formulaciones probadas se han complementado con el mismo porcentaje (1,67 %) de pantotenato de calcio (pico de absorbancia entre 190 y 200 nm).

[0095] De esta manera ha sido posible obtener una cuantificación relativa de la liberación de la formulación después de los lavados.

20

1.2. Controles positivos (sistemas 1 y 2)

[0096] Para excluir cualquier absorbancia de otros constituyentes de la formulación que contiene el sistema (1 y 2) de la invención, se han preparado las mismas formulaciones sin pantotenato de calcio en paralelo de acuerdo con las siguientes formulaciones:

25

Componente (nomenclatura INCI)	% p/v
Hialuronato de hidroxipropiltrimonio	0,071
Alcohol desnaturalizado	10,750
Lecitina (Glycine max L.), Alcohol	0,050
Poliuretano-26	0,020
Agua	según sea necesario hasta 100 ml

Componente (nomenclatura INCI)	% p/v
Hialuronato de hidroxipropiltrimonio	0,500

(continuación)

Alcohol desnaturalizado	10,750
Componente (nomenclatura INCI)	% p/v
Lecitina (Glycine max L.), Alcohol	0,050
Poliuretano-26	4,000
Agua	según sea necesario hasta 100 ml

1.3. Controles negativos (soluciones sin la tecnología)

- 5 **[0097]** Dos formulaciones que contienen agua y etanol o agua, etanol y pantotenato de calcio, respectivamente, se han preparado como controles negativos para el experimento (ningún sistema de la invención).

Componente (nomenclatura INCI)	% p/v
Alcohol desnaturalizado	10,750
Agua	según sea necesario hasta 100 ml

Componente (nomenclatura INCI)	% p/v
Alcohol desnaturalizado	10,750
Pantotenato de calcio	1,671
Agua	según sea necesario hasta 100 ml

10 1.4. Modelo de estudio

[0098] 6 mechones de pelo de donante no tratado, dispuestos en mechones que tienen el mismo peso (aproximadamente 2,9 g).

15 2. PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

[0099]

20 2.1. Día 1: tratamiento de los mechones con las diferentes formulaciones y los controles positivo y negativo

1. Preparación, en mechones de aproximadamente 2,9 g cada uno, de 6 muestras de mechones de donantes sin tratar;
- 25 2. Dispensación 30 ml de cada formulación y los correspondientes controles positivos y negativos, en tubos Falcon estériles adecuadamente etiquetados;
3. Inmersión de los mechones en las formulaciones correspondientes y los controles con la ayuda de pinzas. Los mechones se han sumergido completamente en las formulaciones durante un tiempo de 3 minutos;
4. Incubación, al expirar los 3 minutos. Los mechones se retiraron de los tubos Falcon (con la ayuda de pinzas), se dejaron gotear aproximadamente en los tubos Falcon y se dejaron secar durante 2 minutos;
- 30 5. Tratamiento de los mechones secos con un secador de pelo de aire caliente durante 15 minutos y el descanso posterior durante la noche a temperatura ambiente para completar el secado;

2.2. DIA 2-3: LAVADO DE LOS MECHONES Y LECTURA ESPECTROFOTOMÉTRICA

35 Los mechones, ahora secos, han sido sometidos a 4 lavados secuenciales en agua destilada, de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación:

1. Para cada formulación y para los correspondientes controles positivos y negativos, 4 tubos Falcon, conteniendo cada uno 30 ml de agua destilada, se han preparado y etiquetado adecuadamente para el lavado;
- 40 2. Cada mechón se ha sumergido completamente durante 1 minuto en el primer tubo Falcon de lavado (con la ayuda de pinzas);
3. Al término de la incubación en agua destilada, los mechones se mantuvieron en posición vertical y se dejó que gotearan en el mismo tubo Falcon de lavado hasta que el goteo haya terminado;
- 45 4. Los mechones se han sumergido en el lavado posterior, de acuerdo con el mismo método descrito anteriormente;

5. El procedimiento se ha repetido para los lavados 3 y 4;
6. Los mechones se han colocado una vez más para secar por goteo;
7. Los fluidos de lavado se han sometido a análisis espectrofotométrico.

- 5 - Se han realizado lecturas espectrofotométricas utilizando un espectrofotómetro Jasco modelo V-530;
- Las lecturas se han realizado utilizando una cubeta de cuarzo de acuerdo con las siguientes condiciones: intervalo de longitud de onda igual a 190-280 nm, 200 nm/min, intervalo de lectura 0,1 nm;
- Cada solución leída se diluyó 50 veces en agua destilada en un volumen de cubeta final igual a 2 ml;
- Cada lectura se ha realizado por duplicado;
- 10 - Las lecturas preliminares de las formulaciones (a la misma dilución) y los controles negativos y positivos se realizaron antes de la inmersión de los mechones para obtener el máximo pico de absorbancia de la formulación mencionada y luego determinar el % de pantotenato de calcio liberado después de cada lavado.

15 2.3. PROCESAMIENTO DE DATOS

Al término de las lecturas espectrofotométricas, los espectros de absorbancia obtenidos se han procesado utilizando el paquete de software "Essential eFTIR".

20 2.3.1. Validación del método experimental utilizado:

1. Los espectros de absorbancia de las formulaciones tal como son y el control negativo que contiene pantotenato de calcio se han comparado con las formulaciones y controles correspondientes sin dicha sustancia;
2. Para cada comparación, se ha seleccionado el pico máximo correspondiente a la absorbancia de pantotenato de calcio;

25 2.3.2. Evaluación de la liberación de pantotenato de calcio

3. Los espectros de absorbancia de las formulaciones tal como están y los controles positivos y negativos que contienen pantotenato de calcio se han comparado con los espectros de absorbancia de los lavados correspondientes (4 lavados);
4. El pico máximo correspondiente a la absorbancia de pantotenato de calcio para las formulaciones tal como son y para los lavados correspondientes se ha seleccionado para cada comparación;

35 3. RESULTADOS

3.1.1. Validación del método experimental utilizado:

[0100] La comparación de los espectros de absorbancia negativa que contienen pantotenato de calcio con el control correspondiente sin dicha sustancia ha permitido determinar la validez del método experimental utilizado.

[0101] Como se ve claramente en la figura 1, el pico de absorbancia solo se registra alrededor de 200 nm y solo en el control que contiene pantotenato de calcio.

[0102] Según los datos actuales, los espectros de absorbancia de las formulaciones, ya que contienen pantotenato de calcio, se han comparado con las formulaciones y controles correspondientes sin dicha sustancia.

[0103] De nuevo en este caso, solo se ha registrado un pico de absorbancia alrededor de 200 nm y solo en las formulaciones que contienen pantotenato de calcio.

[0104] De este modo, utilizando el procedimiento experimental descrito, es posible obtener una clara determinación de la cantidad de formulación liberada de los mechones tratados con las diversas formulaciones después del lavado secuencial en agua destilada. Dicha cantidad será expresable en términos del % de pantotenato de calcio liberado. La figura 3 destaca los resultados de la comparación de los espectros de absorbancia de las formulaciones tal como son y del control negativo que contiene pantotenato de calcio y las formulaciones y controles correspondientes sin dicha sustancia. (A) Control negativo; (B) Sistema de formulación 1; (C) Sistema de formulación 2.

3.1.2. Evaluación de la liberación de pantotenato de calcio:

[0105] Los espectros de absorbancia de las formulaciones como son y el control negativo que contiene pantotenato de calcio se han comparado con los espectros de absorbancia de los lavados correspondientes (4 lavados).

[0106] El pico máximo correspondiente a la absorbancia de pantotenato de calcio para las formulaciones tal como son y para los lavados correspondientes se ha seleccionado para cada comparación (Fig. 4).

[0107] En particular, la figura 4 muestra la comparación de los espectros de absorbancia de las formulaciones como son, el control negativo que contiene pantotenato de calcio y los correspondientes lavados. (A) Control negativo; (B) Sistema de formulación 1; (C) Sistema de formulación 2.

[0108] A partir del análisis de los picos espectrofotométricos de los lavados correspondientes en comparación con el pico de la formulación tal como está (antes de la inmersión de la cerradura), ha sido posible cuantificar la resistencia al lavado por medio del análisis indirecto del % de liberación de pantotenato de calcio (Fig. 5/Prueba de liberación de pantotenato de calcio).

[0109] Específicamente, la figura 5 muestra el porcentaje de pantotenato de calcio liberado por la solución sin el sistema, por la solución con el sistema 1 y por la solución con el sistema 2, con respecto a los 4 lavados secuenciales. Los datos se expresan como el % medio $\pm$ SD con respecto al pantotenato de calcio en las formulaciones antes de la inmersión del mechón. Cada experimento se ha realizado por duplicado. Los resultados del % de liberación total después de los 4 lavados para las formulaciones probadas se informan en las Figuras 6 A y B.

[0110] Específicamente, la Figura 6A muestra el porcentaje total de pantotenato de calcio liberado por la solución sin el sistema, por la solución con el sistema 1 y por la solución con el sistema 2 respectivamente, después de los 4 lavados secuenciales. La Figura 6 B muestra el porcentaje total de pantotenato de calcio residual en el mechón tratado con la solución sin el sistema, con la solución con el sistema 1 y con la solución con el sistema 2, respectivamente, después de los 4 lavados secuenciales.

[0111] Los datos se expresan como el % medio $\pm$ SD con respecto al pantotenato de calcio en las formulaciones antes de la inmersión del mechón. Cada experimento se ha realizado por duplicado.

[0112] Los datos muestran una marcada diferencia en el lavado con la formulación con el sistema 1 y con la formulación con el sistema 2.

[0113] En conclusión, se ha observado que:

- después del aclarado, la composición cosmética sin el sistema pierde más del 90 % de la actividad (pantotenato de calcio) en general;
- la composición cosmética que contiene el sistema 1 pierde solo el 37 % de la actividad en general;
- la composición cosmética que contiene el sistema 2 pierde solo el 72 % de la actividad en general.

REIVINDICACIONES

1. Sistema para la liberación de agentes cosméticos **caracterizado por que** comprende

- i) al menos un fosfolípido,
- ii) cloruro de 2-hidroxi-3-(N,N,N-trimetilamonio)propilo del ácido hialurónico,
- iii) un derivado de poliuretano catiónico que es un copolímero de perfluoropoliéter-poliuretano (PFPE-PU) que comprende una cadena perfluoropolietérea (Rf) que tiene la estructura:



en la que $p/q = 0,5 - 3,0$,
 en la que dicha cadena perfluoropolietérea (Rf) tiene un peso molecular de 500 a 4000, preferentemente de 1000 a 2000 y más preferentemente de 1400 a 1600,

en cantidades cosméticamente aceptables.

2. Sistema según la reivindicación 1, **caracterizado por que** dicho fosfolípido comprende una fracción de fosfolípido seleccionada entre fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, dipalmitoilfosfatidilcolina, lisofosfolípidos, fosfolípidos zwitteriónicos, esfingomielina, esfingolípidos, glicerofosfolípidos, esfingoglicolípidos o mezclas de los mismos.

3. Composición cosmética que comprende al menos un ingrediente cosméticamente activo, uno o más excipientes o vehículos y un sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2.

4. Uso de una composición cosmética de acuerdo con la reivindicación 3, como una composición que no se aclara (se queda aplicada) para el cabello y el cuero cabelludo seleccionados entre

- lociones a base de agua,
- lociones hidroalcohólicas,
- emulsiones fluidas,
- geles hidrofílicos,
- sueros.

5. Uso de una composición cosmética de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado por que** dichas

- lociones a base de agua se seleccionan entre soluciones o dispersiones coloidales acuosas,
- lociones hidroalcohólicas son soluciones o dispersiones coloidales hidroalcohólicas,
- emulsiones fluidas son emulsiones de aceite en agua o agua en aceite,
- geles hidrófilos son soluciones acuosas o hidroalcohólicas gelificadas formadas por la adición de polímeros a un disolvente,
- dichos sueros son soluciones serosas alcohólicas o hidroalcohólicas.

6. Uso de un sistema de acuerdo con la reivindicación 1 para hacer un agente o una composición cosmética adhesiva para la epidermis o una estructura queratínica del cuerpo humano.

FIG. 1

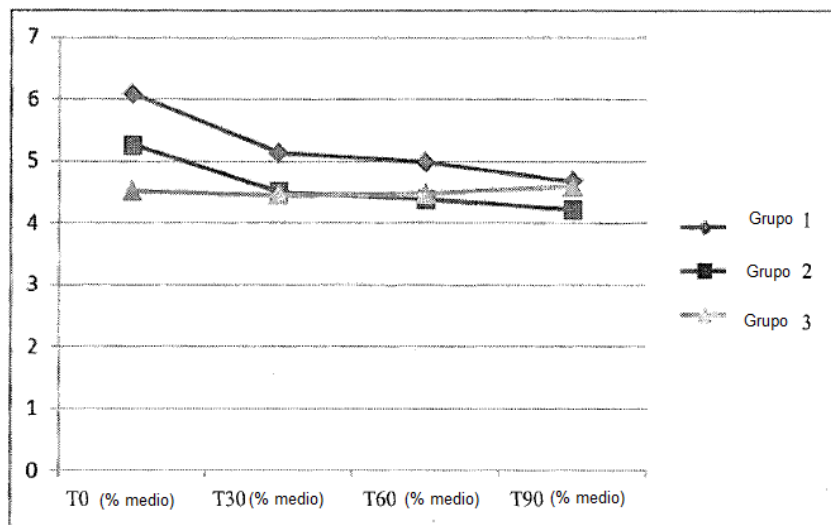


FIG. 2

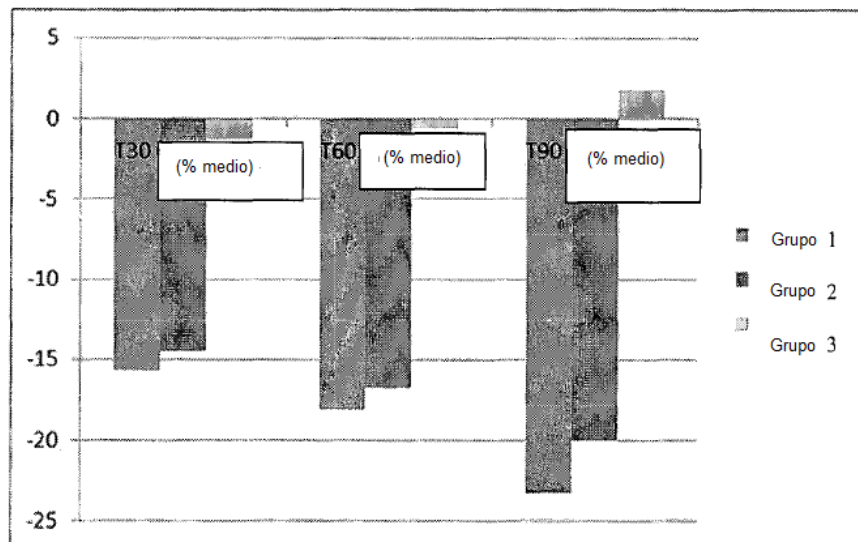


FIG. 3

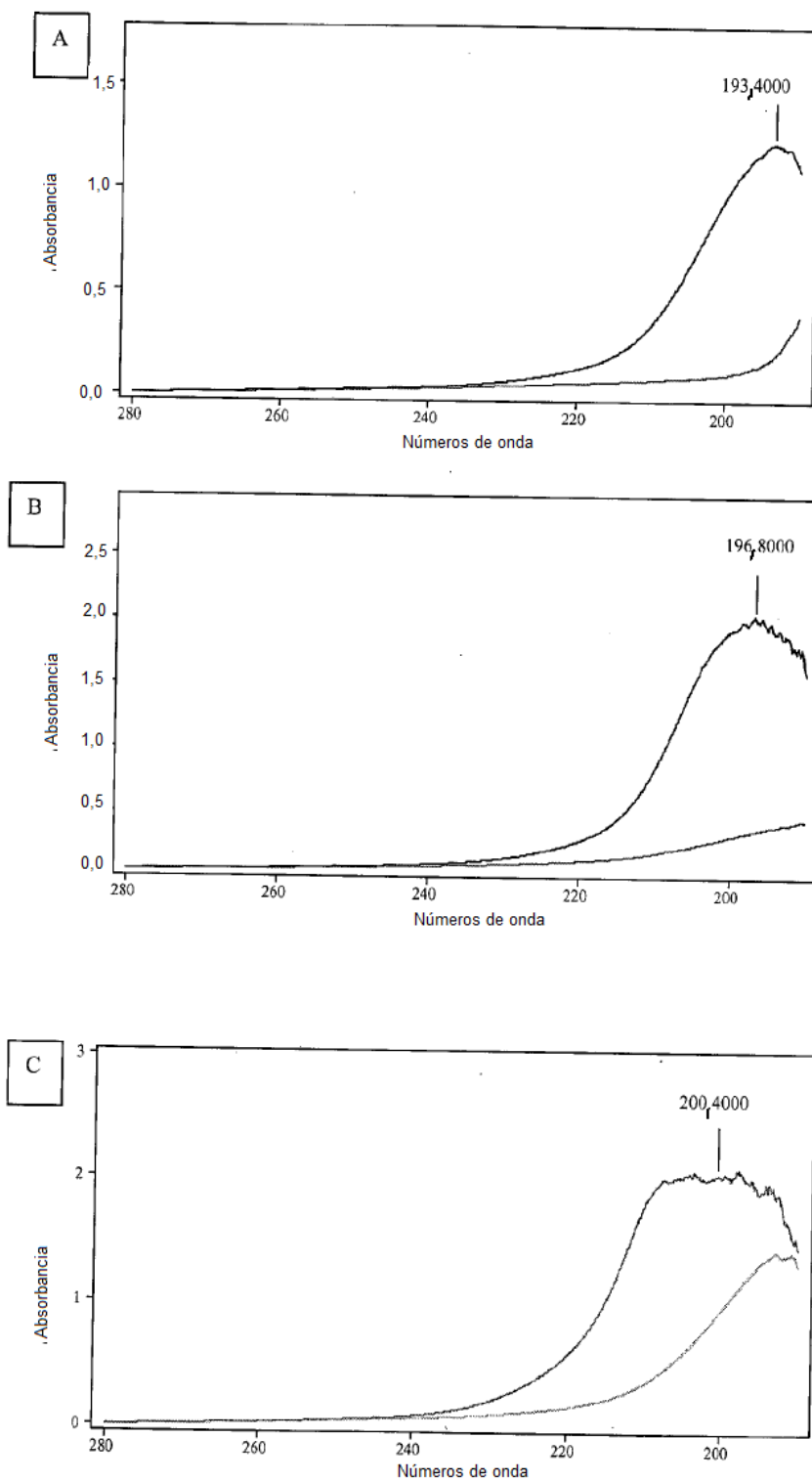


Fig. 4

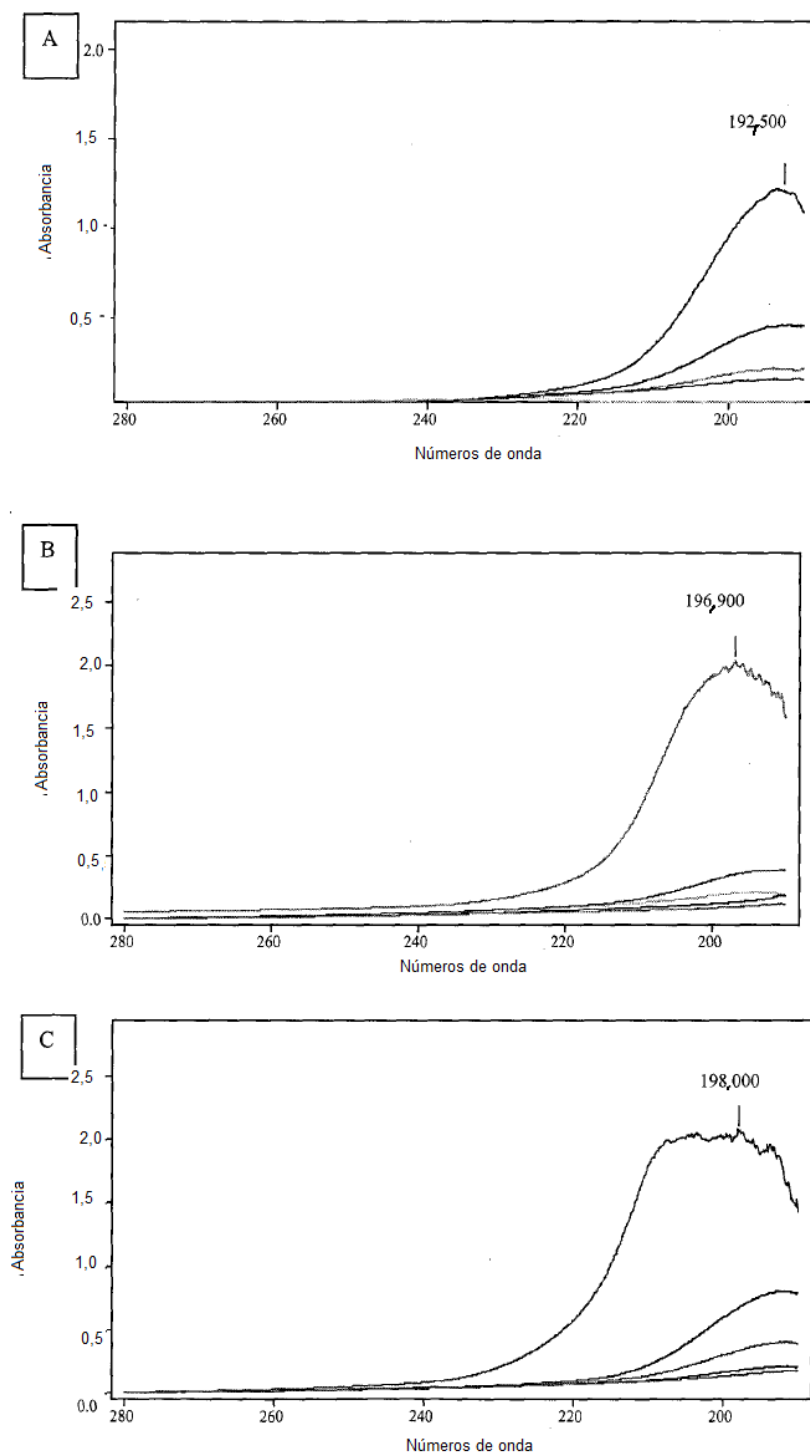


FIG. 5

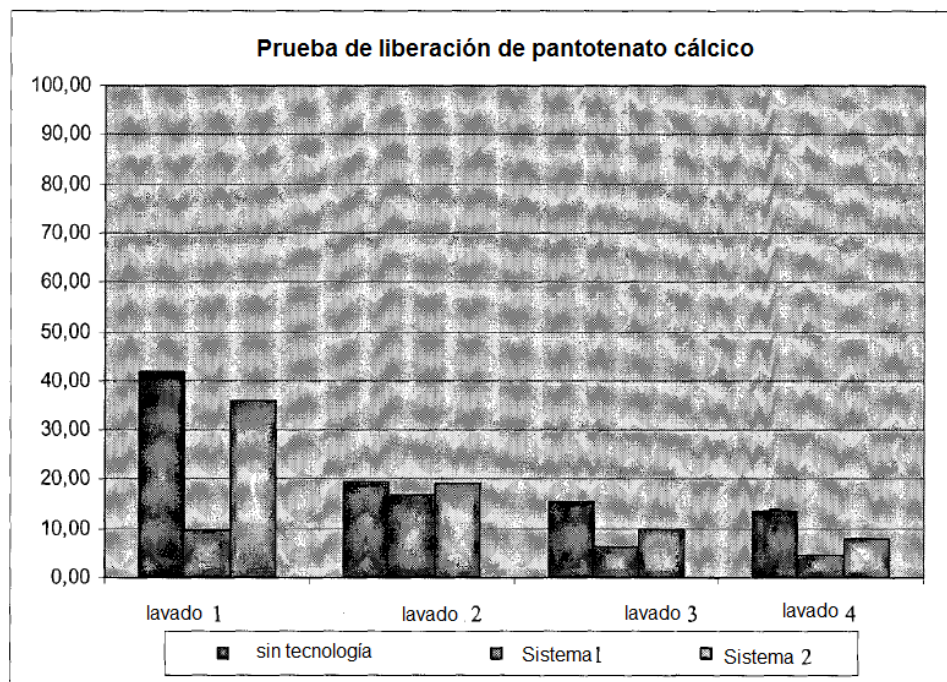


FIG. 6.

