



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 840**

51 Int. Cl.:

A61K 8/36 (2006.01)

A61K 8/63 (2006.01)

A61K 8/68 (2006.01)

A61K 8/86 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06792426 .6**

96 Fecha de presentación : **13.10.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **2051691**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.04.2009**

54 Título: **Composición para tratamiento de la piel.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.10.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.10.2010

73 Titular/es: **Evonik Goldschmidt GmbH**
Goldschmidtstrasse 100
45127 Essen, DE

72 Inventor/es: **Korevaar, Cornelis Gerrit Nijs;**
Farwick, Mike;
Meyer, Jürgen;
Lersch, Peter;
Reidick, Wilma y
Weitemeyer, Christian

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Composición para tratamiento de la piel.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a composiciones tópicas constituidas por lípidos incorporados en estructuras laminares que previenen la cristalización para biodisponibilidad y aplicación a la piel humana optimizadas.

10 **Antecedentes y técnica anterior**

La piel es un tejido altamente complejo que actúa como protector contra los ataques físicos, químicos y biológicos. La misma juega un papel crucial en la protección contra la deshidratación y el control de la temperatura corporal (A Short Textbook of Cosmetology, KF de Polo (Ed.), Verlag für chemische Industrie, H. Ziokowski GmbH, Augsburg (D), 1998). Esta barrera es proporcionada por la “capa córnea” (*stratum corneum*, SC), que representa la capa más externa de la epidermis. La capa córnea es una barrera delgada inerte que retiene el agua, que regula a la vez el contenido de humedad de la piel y protege la misma contra las influencias externas.

Debido a su estructura, a menudo se compara con una pared de ladrillo en la cual los corneocitos no viables están incrustados como ladrillos en una matriz de lípidos (“Mortero”) (Elias PM, J. Invest. Dermatol. 80 (Suppl 1), 44 (1983)). La mezcla de lípidos está ensamblada en estructuras laminares densamente compactadas constituidas por ceramidas, colesterol y ácidos grasos. En la bibliografía se dan diferentes composiciones de lípidos de la piel dependiendo de la extracción y los métodos analíticos empleados así como del origen de la piel utilizada para análisis. Sobre una base ponderal, estos lípidos están constituidos por aproximadamente 47% en peso de ceramidas, 24% en peso de colesterol, 11% en peso de ácidos grasos libres y 18% en peso de ésteres de colesterol (Rawlings AV, Int. J. Cosmet. Sci. 25, 1-33 (2003)).

El ambiente lipídico del *stratum corneum* es un factor esencial para el mantenimiento del equilibrio de la piel. Como resultado de la edad, la salud o las condiciones ambientales, ocurren cambios en la composición lipídica, que conducen a una debilitación de la función de barrera (Rawlings, A.V. *et al.*, J. Invest. Dermatol. 103, 731-740 (1994); Motta S; Arch Dermatol. 1994; 130, 452-456; Choi *et al.*, J Invest Dermatol. 2005 Mar.,124(3), 587-595). Estos descubrimientos llevan al concepto de que las ceramidas en combinación con colesterol y ácidos grasos son componentes valiosos de los productos para cuidado de la piel, dado que la aplicación tópica de tales productos puede restablecer los bajos niveles de lípidos del *stratum corneum*.

Es bien conocido en la bibliografía que la aplicación tópica de mezclas de lípidos que contienen ceramidas, ácidos grasos y colesterol mejora la eficiencia de la piel en diversas condiciones subóptimas, v.g. la recuperación de la barrera en la piel cronológicamente envejecida (Zettersten *et al.*, J Am Acad Dermatol. 1997 Sep. 37, 403-408), en piel psicológicamente estresada (Choi *et al.*, J Invest Dermatol. 2005 Mar., 124 (3), 587-595) o mejora de las propiedades de barrera y la condición clínica de la piel en la dermatitis de contacto (Beradesca *et al.*, Contact Dermatitis, 2001, 45, 280-285).

EP 0 644 764 (Elias *et al.*) describe mezclas específicas de lípidos constituidas por acilceramidas, ceramidas o glucosilceramidas junto con colesterol y/o ácidos grasos para la humidificación epidérmica y reparación de la función de barrera. La invención se refiere al tratamiento de enfermedades de la piel que exhiben hiperproliferación y rupturas de la función de barrera.

La actividad de las ceramidas de cadena corta sobre la proliferación y diferenciación de los queratinocitos ha sido descrita en la bibliografía (Pillai *et al.* J Invest Dermatol. Symp. Proceed.I, 39-43). US 5.578.641 (Jackson *et. al.*) han descrito las aplicaciones tópicas de uno o más compuestos intermedios o precursores del camino de las ceramidas para la complementación de los caminos de producción de ceramidas propias de la piel en la epidermis. Las estructuras enumeradas incluyen bases esfingoides libres y sus N-acil-ceramidas derivadas con una longitud de cadena de carbonos de 1 a 10 átomos. La invención se refiere al tratamiento de piel seca y/o (foto-)deteriorada para la reducción o retardo de la formación de arrugas.

EP 0 975 325 (Lambers) describe composiciones que comprenden una combinación de una base esfingoide libre y una ceramida que muestra un efecto sinérgico positivo sobre la función de la barrera lipídica.

La organización física de la estructura de la bicapa de membrana es crucial para una barrera eficaz de la piel y esto es proporcionado por un conjunto de laminillas lipídicas en una configuración ortorrómbica estrechamente compactada. La investigación detallada acerca del ensamblaje de los lípidos SC ha sido realizada estableciendo el denominado “modelo sándwich” (Bouwstra J *et al.*, Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 14, 52-62 (2001)). Por microscopía electrónica y difracción de rayos X se observan los lípidos SC como secuencias alternantes ancha/estrecha/ancha de bicapas que representan dos capas lipídicas anchas con estructura cristalina separadas por una capa lipídica central estrecha con dominio fluido. La relación óptima para la aplicación tópica de las ceramidas lipídicas del *stratum corneum*, colesterol y ácidos grasos está comprendida en el intervalo 1:1:1 sobre una base molar. La organización estructural de los lípidos del *stratum corneum in vivo* puede ser mimetizada por mezclas de lípidos

preparadas con ceramidas sintéticas 1, 2, 3 y 9 bien definidas (de Jager *et al.*, J. Lipid Res. 2005 Dec. 46(12), 2649-2656). Utilizando el sistema más reciente de designación con letras de clasificación de las ceramidas (Motta *et al.* BBA, 1993, 1182, 147-151, estas ceramidas se denominan Cer(amida) EOS, Cer NS, Cer NP y Cer EOP, respectivamente.

Aunque la importancia dermatológica de las ceramidas es conocida, queda todavía un objetivo retador para incorporar ceramidas de manera estable en formulaciones cosméticas. En este contexto, estable significa que no sólo la formulación es estable físicamente, sino también que las ceramidas no se separan recristalizadas de estas formulaciones.

Ha habido publicaciones que explican de qué modo las ceramidas pueden incluirse en formulaciones cosméticas evitando este fenómeno de cristalización (v.g. T. Dietz, P. Hameyer, SÖFW-Journal (5), 2-9 (2003)). En estos estudios, se demostró en el ejemplo de la Ceramida 3 (NS) que hasta 1% en peso de esta ceramida puede incluirse en emulsiones cosméticas de aceite en agua sin cristalización. Como paso crucial en la formulación con éxito de ceramidas se puso de relieve que las ceramidas tenían que disolverse en la fase de aceite en un primer paso del proceso. Con objeto de conseguir esto, las fases de aceite tenían que calentarse a 90°C.

Lamentablemente, un procesamiento de este tipo no es posible para muchos tipos de formulaciones cosméticas debido a limitaciones en el equipo de proceso disponible o debido a restricciones causadas por ingredientes sensibles a la temperatura en las formulaciones. También por razones ecológicas y económicas (procesamiento más largo, costes de calentamiento), una vía de procesamiento de este tipo no es óptima.

Además, en el documento de Dietz se ha descrito también que todos los intentos para incluir Ceramida 3 (Cer NS) de una manera estable en emulsiones de agua en aceite han fallado. Aparecían cristales de Ceramida 3 (Cer NS) en todas las formulaciones al cabo de unos pocos días de almacenamiento a la temperatura ambiente incluso para concentraciones muy bajas de ceramida de 0,1% en peso en estas formulaciones.

Una limitación de la inclusión estable de ceramidas en formulaciones justamente a las emulsiones de aceite en agua es una restricción importante para los formuladores de cosméticos dado que las emulsiones de agua en aceite son conocidas por sus ventajas humidificantes, especialmente para pieles secas.

Adicionalmente, es aún más retadora la inclusión de ceramidas con cadenas laterales N-acilo que sean más largas que 18 átomos de carbono estables en formulaciones dado que estas ceramidas de cadena larga tienden a cristalizar mucho más fácilmente.

Sin embargo, con objeto de proporcionar una mezcla de ceramidas/colesterol/ácidos grasos que sea capaz de mimetizar estructuras laminares idénticas a piel, Bouwstra y su grupo demostraron que son especialmente necesarias tales ceramidas de cadena larga (Bouwstra, J.A. *et al.* J. Lipid Research 1998, 39, 186-196; Bouwstra, J.A. *et al.* J. Invest. Dermatol. 2002, 118, 606-617; de Jager, M.W. *et al.* Chem. Phys. Lipids 2003, 124, 123-134).

Por todas estas razones, existe la necesidad de ofrecer al formulador de cosméticos y productos farmacéuticos una composición que sea capaz de

- 1) mimetizar estructuras laminares idénticas a piel, que contengan ceramidas de cadena larga (cadena lateral de N-acilo más larga que 18 átomos de carbono) sin cristalización de ceramidas en la composición durante el almacenamiento,
- 2) incorporarse fácilmente en formulaciones sin la necesidad de calentar la fase de aceite o la fase acuosa a temperaturas superiores a 40°C. Para ello, la composición precisa ser líquida a la temperatura ambiente y no debería presentar problema alguno de compatibilidad con los ingredientes aniónicos, anfóteros o catiónicos,
- 3) permitir la inclusión estable de ceramidas de cadena larga en emulsiones de aceite en agua así como en emulsiones de agua en aceite. En ambos tipos de sistemas de emulsión, la composición debería ser capaz de prevenir la recristalización de las ceramidas durante el almacenamiento.

Sorprendentemente, se ha encontrado que estos dos objetivos pueden cumplirse por un diseño adecuado de una composición para tratamiento de la piel basada en emulsionantes hidrófilos no iónicos, aumentadores de la consistencia, mezclas específicas de ceramida que contienen ceramidas de cadena media y larga, ácidos grasos y colesterol. Este colesterol puede derivarse de animales, ser producido por un microorganismo, tener origen vegetal o ser sintetizado a partir de material derivado de plantas.

Adicionalmente, se encontró sorprendentemente que la inclusión de ceramidas de cadena corta (cadenas alquílicas C4 a C8) no cambiaba la organización laminar de los lípidos. Esta inclusión, sin embargo, daba como resultado una producción incrementada de ceramidas en la piel.

ES 2 345 840 T3

Por esta razón, las ceramidas de cadena corta actuaban sorprendentemente como reguladores cuando la composición cosmética se aplicaba a la piel.

La presente invención corresponde por tanto a composiciones líquidas y bombeables para tratamiento de la piel que contienen (expresándose todos los porcentajes como % en peso):

A) 0,1 a 10% en peso, preferiblemente 0,2 a 8% en peso, y de modo especialmente preferible 0,5 a 5% en peso de una mezcla constituida por:

A1) 10 a 80% en peso de una ceramida o de una mezcla de al menos dos ceramidas con la salvedad de que al menos una de estas ceramidas contiene una cadena lateral alquilo, alquenilo o acilo larga de 20 a 26 átomos de carbono y que menos del 40% en peso tiene una cadena lateral más larga que 26 átomos de carbono,

A2) 10 a 45% en peso de colesterol,

A3) 10 a 45% en peso de ácidos grasos libres con cadenas alquilo, alquenilo, alcadienilo, alcatrienilo, alcapolienilo C12 a C30, o combinaciones de los mismos;

B) 0,5 a 10% en peso, preferiblemente 1 a 8% en peso, de modo especialmente preferible 4 a 6% en peso, de un emulsionante no iónico o una mezcla de emulsionantes no iónicos con un valor HLB combinado de 12 a 19;

C) $\geq 40\%$ en peso de agua y opcionalmente:

D) 0,1 a 10% en peso, preferiblemente 0,1 a 6% en peso, de modo especialmente preferible 1 a 5% en peso, de aumentadores de la consistencia como estearato de glicerilo o alcoholes C16-C22 y opcionalmente,

E) adyuvantes y aditivos

con la salvedad de que A) a E) tienen que sumar 100% en peso.

Las principales ventajas de la mezcla de inventiva son:

1) tiene condición líquida y bombeable/susceptible de vertido a la temperatura ambiente, es decir aproximadamente 20°C a 30°C y

2) no exhibe cristalización alguna de ceramidas en el almacenamiento durante hasta 1 año a temperaturas comprendidas entre -5°C y 40°C y

3) puede incorporarse fácilmente en formulaciones cosméticas sin necesidad de calentar la fase de aceite o la fase acuosa a temperaturas superiores a 40°C, no presentando efecto alguno de incompatibilidad con ingredientes aniónicos, anfóteros o catiónicos y

4) hace posible la inclusión estable de las ceramidas de cadena larga en emulsiones de aceite en agua así como en emulsiones de agua en aceite por prevención de la recrystalización de las ceramidas en estas formulaciones en el almacenamiento durante hasta 1 año a temperaturas comprendidas entre 5°C y 40°C,

5) hace posible la inclusión estable de mezclas específicas de ceramidas que son capaces de mimetizar estructuras laminares idénticas a piel, tanto en emulsiones de aceite en agua como en emulsiones de agua en aceite por prevención de la recrystalización de las ceramidas en estas formulaciones en el almacenamiento durante hasta 1 año a temperaturas entre 5°C y 40°C,

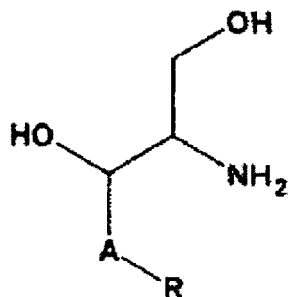
6) permite la adición de ceramidas de cadena corta a estas mezclas específicas de ceramidas sin pérdida de ninguna de las ventajas mencionadas anteriormente.

En una realización preferida de la invención, la composición para tratamiento de la piel contiene 0,5 a 5% en peso de la mezcla ceramida/colesterol/ácidos grasos libres A) y 4 a 6% en peso de un emulsionante no iónico o una mezcla de emulsionantes no iónicos con un valor HLB combinado de 12 a 19 y 1 a 5% en peso de aumentadores de la consistencia como estearato de glicerilo o alcoholes C16 a C22 y opcionalmente adyuvantes y aditivos que suman 100% en peso con el agua.

ES 2 345 840 T3

La o las ceramidas presentes en la mezcla A1) están constituidas por:

- 1) una base esfingoide con una estructura general de acuerdo con la fórmula 1



en donde

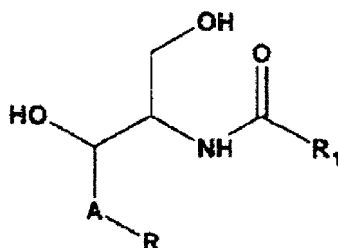
A es -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, o -C(H)OH-CH₂- y

R es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 10 a 22 átomos de carbono y que puede contener opcionalmente uno o más enlaces dobles y/o puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo.

Preferiblemente, R es un grupo alquilo de cadena lineal que tiene 12 a 18 átomos de carbono o C(H)OH acoplado a un grupo alquilo de cadena lineal que tiene 11 a 17 átomos de carbono.

Las combinaciones más preferidas de A y R son fitoesfingosina (P), esfingosina (S), 6-hidroxiesfingosina (H) y esfinganina (Sa).

La base esfingoide anterior está acoplada por un eslabón amídico a un ácido graso (tanto ácidos grasos hidroxilados como no hidroxilados) de acuerdo con la fórmula 2



en donde

R¹ es una cadena alquilo lineal o ramificada que contiene 1 a 55 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 50 átomos de carbono y más preferiblemente 5 a 44 átomos de carbono.

La cadena alquilo puede estar interrumpida por un átomo de oxígeno o por un grupo éster interno; eventualmente, puede contener uno o más enlaces dobles y puede estar sustituida eventualmente con uno o más grupos hidroxilo,

o

una o más ceramidas idénticas a piel. Estas son ceramidas con una composición como la anterior pero con una configuración estereoquímica, que es idéntica a las ceramidas naturales presentes en la piel de los mamíferos,

o

una o más ceramidas naturales. Estas son ceramidas con una composición como la anterior, que se extraen de piel de mamíferos y han mantenido su configuración estereoquímica original durante el proceso de extracción,

o

combinaciones de las mismas.

ES 2 345 840 T3

En una realización preferida de la invención, la mezcla A ceramidas/colesterol/ácidos grasos libres contiene una combinación de ceramidas naturales o idénticas a piel A1) constituida por:

A1a) un contenido > 30% en peso de ceramidas con una cadena larga alquilo, alquenilo o acilo > C18, si bien el contenido de acilceramidas de cadena muy larga ($\geq$ C27) no debe ser mayor que 40% en peso;

A1b) un contenido de 1 a 30% en peso de ceramidas con una cadena alquilo corta C4 a C8.

La mezcla A1) presente en la composición de acuerdo con la invención está constituida preferiblemente por:

- una combinación de al menos 2 ceramidas con una cadena lateral larga alquilo, alquenilo o acilo, significando larga más de 18 átomos de carbono;
- al menos una de estas ceramidas debería ser Ceramida NS, NP, NH con una longitud de cadena de 20 a 26 átomos de carbono, y debería formar al menos 40% en peso de la mezcla A1);
- acilceramidas como Ceramida EOS, EOP, EOH no deberían estar presentes en proporción mayor que 40% en peso de la mezcla A1);
- parte de las ceramidas derivadas de esfingosina, 6-hidroxisfingosina y fitoesfingosina puede estar intercambiada por sus equivalentes derivados de esfinganina;
- opcionalmente ceramidas de longitud media de cadena lateral (16 a 18 átomos de carbono) pueden añadirse a la mezcla A1) hasta un máximo de 30% en peso;
- opcionalmente, 1) ceramidas de longitud de cadena lateral corta (4 a 8 átomos C) o 2) bases esfingoides y/o ceramidas con una cadena lateral de 2 átomos de carbono pueden añadirse a la mezcla A1). Esto, hasta un máximo de 30% en peso de (1) y 15% en peso de (2), respectivamente.

En una realización más preferida de la invención, la mezcla A ceramidas/colesterol/ácidos grasos libres contiene combinaciones específicas de ceramidas A1 naturales o idénticas a piel, que son capaces de mimetizar las estructuras laminares idénticas a piel (a las que se hace referencia en lo sucesivo como A1 lam). Para este objetivo, la mezcla de ceramidas A1_{lam} debería estar constituida por al menos 3, pero preferiblemente 4 ceramidas naturales o idénticas a piel:

- 8 a 35% en peso, preferiblemente 9 a 15% en peso de una o dos acil-ceramidas con una cadena lateral de $\geq$ 27 átomos de carbono, en donde hasta 45% en peso de las acil-ceramidas totales pueden ser ceramida 9,
- $\geq$ 10% en peso, preferiblemente 25 a 40% en peso de al menos una Ceramida NS o AS basada en esfingosina,
- $\geq$ 10% en peso, preferiblemente 25 a 40% en peso de al menos una Ceramida NP o AP basada en fitoesfingosina, preferiblemente Ceramida 3 (Cer NS) y opcionalmente puede añadirse hasta 30% en peso de ceramidas naturales o idénticas a piel con una cadena lateral alquilo corta (C4 a C8).

Combinaciones muy preferidas de mezcla A1_{lam} que son capaces de mimetizar estructuras laminares idénticas a piel están constituidas por:

- 50 a 70% en peso de Ceramida NS + Ceramida NP en una relación 45/55. Ambas con una longitud de cadena lateral de 20 a 26 átomos C. Hasta 20% en peso de la suma NS + NP puede estar reemplazado por Ceramida NH con una longitud similar de cadena lateral;
- 14 a 20% en peso de Ceramida EOS + Ceramida EOP en una relación de 6 a 4. Ambas con longitudes de cadena lateral comprendidas entre 27 y 32 átomos C. Hasta 20% en peso de la suma EOS + EOP puede estar reemplazado por Ceramida EOH con una longitud similar de cadena lateral;
- $\geq$ 10% en peso, preferiblemente 15% en peso, de Ceramida NP con una longitud media de cadena lateral de 16 a 18 átomos C. Aproximadamente 30% en peso de la Ceramida NP puede estar reemplazado por su equivalente basado en esfingosina [NS], 6-OH-esfingosina [NH] o esfinganina [NSa];
- $\geq$ 0% en peso, preferiblemente 10% en peso, de Ceramida AP con una longitud de cadena lateral de 16 a 24 átomos C. Aproximadamente 30% en peso de la Ceramida NP puede estar reemplazado por su equivalente basado en esfingosina [NS], 6-OH-esfingosina [NH] o esfinganina [NSa];
- de manera opcional, aproximadamente 10% en peso de Ceramida NS + NP de cadena corta (cadena lateral de 4 a 8 átomos C) en una relación 1/1 puede añadirse a la mezcla A1. Hasta 20% en peso de la suma NS +

ES 2 345 840 T3

NP puede estar reemplazado por Ceramida NH o NSa con una longitud similar de cadena lateral. Cuando se utiliza esta opción, las dosificaciones de las ceramidas de cadena media y larga en la mezcla A1_{lam} se reducen proporcionalmente.

Los ácidos grasos libres A3) presentes en la composición de acuerdo con la invención están constituidos preferiblemente por ácidos grasos con una cadena alquilo, alqueniilo, alcadieniilo, alcatrieniilo, alcapolienilo de C12 a C30, muy preferiblemente de C18 a C26, o combinaciones de los mismos. En una realización preferida de la invención, se utiliza ácido behénico (C22) como componente del ácido graso libre A3).

El emulsionante o la mezcla de emulsionantes no iónicos B) presente en la composición de acuerdo con la invención incluyen compuestos de al menos uno de los grupos siguientes:

- productos de adición de 2 a 30 moles de óxido de etileno y/o 0 a 5 moles de óxido de propileno con alcoholes grasos lineales que tienen 8 a 22 átomos de carbono, con ácidos grasos que tienen 12 a 22 átomos de carbono y con alquilfenoles que tienen 8 a 15 átomos de carbono en el grupo alquilo;
- mono- y diésteres de ácidos grasos C_{12/18} de productos de adición de 1 a 30 moles de óxido de etileno con glicerol;
- mono- y diésteres de glicerol y mono- y diésteres de sorbitán de ácidos grasos saturados e insaturados que tienen 6 a 22 átomos de carbono y productos de adición de los mismos con óxido de etileno;
- mono- y oligoalquilglicosidos que tienen 8 a 22 átomos de carbono en el radical alquilo y productos de adición con óxido de etileno de los mismos;
- productos de adición de 2 a 200 moles de óxido de etileno en aceite de ricino y/o aceite de ricino hidrogenado;
- ésteres parciales basados en ácidos grasos lineales, ramificados, insaturados o saturados C₆₋₂₂, ácido ricinoleico, y ácido 12-hidroxiesteárico y glicerol, poliglicerol, pentaeritritol, dipentaeritritol, alcoholes-azúcar (v.g. sorbitol), alquil-glucosidos (v.g. metil-glucosido, butil-glucosido, lauril-glucosido), y poliglucosidos (v.g. celulosa). En este caso, se prefiere el uso de ésteres parciales de glicerol, de poliglicerol y de sorbitol. Estos son, por ejemplo, laurato de glicerilo, poligliceril-4-laurato y laurato de sorbitán;
- mono-, di- y trialquil-fosfatos;
- ésteres mixtos de pentaeritritol, ácidos grasos, ácido cítrico y alcoholes grasos de acuerdo con DE-11 65 574 y/o ésteres mixtos de ácidos grasos que tienen 6 a 22 átomos de carbono, metilglucosa y polioles, preferiblemente glicerol o poliglicerol.

El emulsionante o la mezcla de emulsionantes no iónicos B) presentes en la composición de acuerdo con la invención está constituido preferiblemente por un emulsionante no iónico etoxilado o una mezcla de emulsionantes etoxilados no iónicos con un valor HLB total de 12 a 19, muy preferiblemente con un valor HLB de 14 a 18.

El valor HLB para un emulsionante etoxilado E_i se calcula típicamente por la fórmula (1)

$$(1) \quad HLB_i = \frac{E_i}{5}$$

siendo E_i el porcentaje en peso de grupos óxido de etileno en el emulsionante etoxilado i. Cuando se utiliza una mezcla de emulsionantes, el valor HLB total (HLB_{mezcla}) se calcula como la media ponderada másica simple lineal como viene dada por la fórmula (2)

$$(2) \quad HLP_{\text{mezcla}} = \sum_i \left[\left(\frac{m_i}{m_{\text{total}}} \right) \cdot HLB_i \right]$$

siendo (m_i/m_{total}) la fracción másica del emulsionante i.

ES 2 345 840 T3

Este tipo de cálculo del valor HLB de los emulsionantes y mezclas de emulsionantes no iónicos está basado en ecuaciones empíricas deducidas por Griffins (W.C. Griffin, J. Soc. Cosmet. Chem., 1949, 1, 311 y W.C. Griffin, J. Soc. Cosmet. Chem., 1954, 5, 249).

5 Cálculos alternativos del valor HLB se resumen en varios libros de texto sobre la ciencia de las emulsiones (v.g. B. P. Binks (edt.), Modern Aspects of Emulsion Science, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1998).

En una realización preferida de la invención, se utiliza Ceteareth-255 (HLB = 16,2) como componente B) emulsionante no iónico hidrófilo.

10

Como adyuvantes y aditivos G de acuerdo con la invención pueden utilizarse todos los adyuvantes y aditivos habituales en aplicaciones cosméticas y farmacéuticas y conocidos por las personas expertas en la técnica. Éstos incluyen, por ejemplo reguladores adicionales de la consistencia, espesantes, ceras, filtros fotoprotectores UV, antioxidantes, hidrotropos, conservantes, aceites esenciales, tintes e ingredientes biogénicos activos adicionales como se describen por ejemplo en DE 10 2005 011 785.6.

15

Como se ha explicado anteriormente, la composición líquida y bombeable para tratamiento de la piel puede incorporarse fácilmente en formulaciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas en un proceso en frío.

20

La formulación cosmética o dermatológica puede ser una solución acuosa, una emulsión de agua en aceite (W/O), una emulsión de aceite en agua (O/W), un gel acuoso o acuoso-alcohólico, una toallita húmeda o un aerosol. En caso de que sea necesario un proceso en caliente para preparar el tipo de formulación deseado, v.g. barras sólidas o emulsiones que contienen cera, la composición líquida y bombeable para tratamiento de la piel puede utilizarse también para dicho tipo de procesamiento en caliente.

25

La formulación cosmética o dermatológica es preferiblemente una emulsión W/O o una emulsión O/W que contiene 1 a 50% en peso de una fase aceite y 47 a < 99% en peso de agua, con respecto al peso de la formulación total. La fase de aceite puede contener todos los tipos de emolientes cosméticos conocidos por las personas expertas en la técnica. Las emulsiones están estabilizadas por todo tipo de emulsionantes, polímeros estabilizadores y espesantes conocidos por las personas expertas en la técnica. Ejemplos de tales emolientes, emulsionantes, polímeros estabilizadores y espesantes se describen en DE 10 2005 011 785.6.

30

Por consiguiente, la invención proporciona adicionalmente preparaciones cosméticas, dermatológicas o farmacéuticas que comprenden una composición para tratamiento de la piel que contiene ceramidas de acuerdo con la invención.

35

En una realización de la invención, la composición para tratamiento de la piel se incluye en una formulación tópica para tratamiento de la piel con una cantidad eficaz comprendida entre 0,001 y 20% en peso.

40

En una realización preferida de la invención, la composición para tratamiento de la piel se incluye en una formulación tópica para tratamiento de la piel con una cantidad eficaz comprendida entre 0,05 y 10% en peso con objeto de maximizar los beneficios con costes mínimos.

Además de la composición para tratamiento de la piel, pueden incluirse también otros agentes principios activos específicos beneficiosos para la piel tales como principios activos antienvjecimiento, humidificadores, filtros solares, agentes de aclaramiento de la piel y agentes para bronceado de la piel.

45

Compuestos bioactivos adicionales típicos son:

50

- vitaminas y derivados de las mismas como tocoferol, ácido ascórbico, niacinamida, retinol, pantenol;

- antioxidantes como ácido alfa-lipoico, Coenzima Q10, idebenona, polifenólicos, flavonoides, estilbenos, hidroxiestilbenos, xantonas o isoflavonas;

55

- anti-inflamatorios como bisabolol, alantoína, fitantriol, fitoesfingosina, esfingosina;

- agentes humidificantes, aminoácidos, ácido hialurónico, ácido poliglútamico, trimetilglicina, mioinositol, ácido piroglutamático, taurina, guanidina e hidroxiácidos;

60

- principios activos antienvjecimiento como péptidos, péptidos modificados, hidrolizados de proteínas, lisofosfolípidos, beta-glucanos, creatina, alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos, extractos de plantas o extractos microbianos;

- agentes anticelulíticos como cafeína o carnitina;

65

- agentes blanqueantes de la piel como ácido kójico, arbutina, vitamina C y derivados, hidroquinona, creatinina;

- agentes para bronceado de la piel como dihidroxiacetona, eritrola o N-acetil-tirosina.

Adicionalmente, pueden utilizarse adyuvantes y aditivos habituales en aplicaciones cosméticas y farmacéuticas y conocidos por las personas expertas en la técnica. Éstos incluyen, por ejemplo, co-emulsionantes, reguladores de la consistencia, espesantes, ceras, filtros UV orgánicos e inorgánicos, pigmentos, tampones, hidrotropos, ingredientes activos desodorantes y antitranspirantes, repelentes de insectos, antioxidantes, agentes de autobronceado, conservantes, aceites esenciales y tintes (como se describen por ejemplo en DE 10 2005 011 785.6).

Además de formulaciones tópicas para tratamiento de la piel, la composición para tratamiento de la piel puede incorporarse también en formulaciones para cuidado del cabello tales como, por ejemplo, champúes y acondicionadores, donde la misma puede exhibir un efecto estimulante sobre la eficiencia del cuero cabelludo.

Otra realización de la invención es por consiguiente el uso de la composición líquida y bombeable para tratamiento de la piel para aplicaciones de cuidado del cabello.

Las composiciones líquidas y bombeables para tratamiento de la piel de acuerdo con la invención pueden utilizarse también en los denominados productos “lavables”, v.g., formulaciones para lavado corporal o geles de baño o ducha.

Por consiguiente, otra realización de la invención es el uso del tratamiento líquido y bombeable para cuidado de la piel en aplicaciones “lavables”.

Para preparar formulaciones que contengan la composición líquida y bombeable para tratamiento de la piel de acuerdo con la presente invención, puede emplearse la manera usual de preparación de tales formulaciones. Las formulaciones que contienen la composición inventiva para tratamiento de la piel pueden envasarse de cualquier manera adecuada tal como en un tarro, una botella, un tubo, aplicador de bola, o análogos, de la manera convencional.

La piel está sometida a deterioro por maltrato ambiental (viento, acondicionadores de aire, calefacción central, contaminación, exposición al sol, etc.) acompañado por el paso del tiempo (envejecimiento cronológico, trastornos dermatológicos, cambios hormonales). Estos factores conducen a una eficiencia disminuida de la piel que se manifiesta en sí misma, entre otras cosas, por piel seca, rugosa y rígida. Estos efectos pueden observarse *in vivo* por parámetros tales como humedad de la piel (medida con el corneómetro), función de barrera (medida de la pérdida transepidérmica de agua) o elasticidad (medida con el cutómetro). Concomitantemente a los parámetros observables fisiológicamente, existen también procesos implicados a un nivel molecular:

- expresión de genes implicados en diferenciación y acumulación de componentes estructurales y enzimáticos de la barrera de la piel (v.g. Filagrina, Loricrina, Involucrina, Transglutaminasa);
- expresión de genes implicados en los componentes lipídicos de la barrera, especialmente la biosíntesis de los esfingolípidos (v.g. serina-palmitoil-transferasa y glucosil-ceramida-transferasa);
- expresión de genes responsables de la formación de uniones estrechas como una capa de separación entre la epidermis viable y el *stratum corneum* cornificado (v.g. Claudina-1) y el transporte de agua en las capas viables de la epidermis (v.g. Aquaporina-3).

Los productos cosméticos que tratan o retardan los signos visibles de envejecimiento y mejoran la protección ambiental deberían aumentar el marcador de expresión de los genes arriba mencionados conduciendo a una mejora susceptible de medida de los parámetros clásicos de eficiencia de la piel.

Estudios dermatológicos han revelado que la aplicación de formulaciones cosméticas que contienen las composiciones para tratamiento de la piel ha demostrado dicho aumento significativo de estos marcadores de expresión.

Ejemplos

Las emulsiones de los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la materia que constituye el objeto de la invención con mayor detalle, sin limitarla a estos ejemplos. Los datos de concentración en todos los ejemplos se expresan como % en peso.

Ejemplos de composiciones líquidas y bombeables para tratamiento de la piel

Los ejemplos STC 1 a 10 ilustran composiciones líquidas y bombeables para tratamiento de la piel de acuerdo con la invención. Las composiciones para tratamiento de la piel se preparan por calentamiento de la fase de aceite a 90 hasta 120°C dependiendo de las ceramidas presentes (a fin de que se encuentren por encima del punto de fusión de las ceramidas dosificadas) y calentamiento de la fase acuosa a 90°C. A continuación, se combinan ambas fases y se

ES 2 345 840 T3

homogeneizan durante un corto tiempo. Se obtienen composiciones líquidas y bombeables para tratamiento de la piel que pueden incorporarse fácilmente en, v.g., formulaciones cosméticas.

5		STC 1	STC 2	STC 3	STC 4	STC 5
	Fase de Aceite					
10	Cetareth-25	6,00%	5,00 %	4,00%	6,00%	4,00%
	Estearato de Glicerilo			2,00%		2,00%
	Alcohol Estearílico	2,00%	3,00%	2,00%	2,00%	2,00%
15	Ácido Behénico	0,51%	0,51%	0,51%	0,77%	0,77%
	Colesterol ³⁾	0,50%	0,50%	0,50%	0,75%	0,75%
	Ceramida 1 (EOS) C ₂₇₋₃₂ ⁴⁾	0,094%	0,094%	0,094%	0,142%	0,142%
20	Ceramida 9 (EOP) C ₂₇₋₃₂ ⁴⁾	0,058%	0,058%	0,058%	0,088%	0,088%
	Ceramida 2 (NS) C ₂₂ ⁵⁾	0,276%	0,276%	0,276%	0,414%	0,414%
	Ceramida 3 (NP) C ₂₂ ⁵⁾	0,329%	0,329%	0,329%	0,494%	0,494%
25	Ceramida 3 (NP) C ₁₆ ⁵⁾	0,154%	0,154%	0,154%	0,231%	0,231
	Ceramida 6 (AP) C ₁₈ ⁵⁾	0,089%	0,089%	0,089%	0,134%	0,134%
30	Ceramida 3 (NP) C ₆ ⁵⁾ [= n-Hexanoil-Fitoesfingosina]	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%
	Ceramida 2 (NS)C ₆ ⁵⁾ [= n-Hexanoil-Esfingosina]	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%
35	OxynexLM ¹⁾	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
	Fase Acuosa					
	Glicerina	3,00%	3,00%	3,00%	3,00%	3,00%
40	Euxyl® K 300 ²⁾	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%
	Agua	hasta 100 %	hasta 100 %	hasta 100 %	hasta 100 %	hasta 100 %
45	Consistencia	Líquido fluido	Líquido fluido	Líquido	Líquido fluido	Líquido
	Cristales	no	no	no	no	no
50	<u>Estabilidad</u>	Estable	Estable	Estable	Estable	Estable

¹⁾ Oxynex® LM (Merck): o mezcla alternativa de antioxidantes

²⁾ Euxyl® K300 (Schülke & Mayr): mezcla de conservantes

³⁾ Colesterol de origen animal o vegetal

⁴⁾ C₂₇₋₃₂ significa con una longitud de cadena lateral de ácidos grasos de 27 a 32 átomos de carbono

⁵⁾ C_n significa con una longitud de cadena de ácidos grasos de aproximadamente n átomos de carbono.

ES 2 345 840 T3

	STC 6	STC 7	STC 9	STC 9	STC 10
Fase de Aceite					
Cetareth-25	6,00%	6,00%	5,00%	4,00%	6,00%
Estearato de Glicerilo				2,00%	
Alcohol Estearílico	2,00%	2,00%	3,00%	2,00%	2,00 %
Ácido Behénico	0,51%	0,51%	0,51%	0,51%	0,77%
<u>Colesterol</u>	0,15%	0,30%	0,30%	0,15%	0,23%
Ceramida 1 (EOS) C ₂₇₋₃₂ ⁴⁾	0,094%	0,094%	0,094%	0,094%	0,142%
Ceramida 9 (EOP) C ₂₇₋₃₂ ⁴⁾	0,058%	0,058%	0,058%	0,058%	0,088%
Ceramida 2 (NS) C ₂₂ ⁵⁾	0,276%	0,276%	0,276%	0,276%	0,414%
Ceramida 3 (NP) C ₂₂ ⁵⁾	0,329%	0,329%	0,329	0,329%	0,494%
Ceramida 3 (NP) C ₁₆ ⁵⁾	0,154%	0,154%	0,154%	0,154%	0,231%
Ceramida 6 (AP) C ₁₈ ⁵⁾	0,089%	0,089%	0,089%	0,089%	0,134%
Ceramida 3 (NP) C ₆ ⁵⁾ [= n-Hexanoil-fitoesfingosina]	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%
Ceramida 2 (NS) C ₆ ⁵⁾ [= n-Hexanoil-Esfingosina]	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%
Oxyne [®] LM ¹⁾	0,10 %	0,10%	0,10%	0,10%	0,10%
Fase Acuosa					
Glicerina	3,00%	3,00%	3,00%	3,00%	3,00%
Euxyl [®] K 300 ²⁾	1,00 %	1,00%	1,00%	1,00%	1,00%
Agua	hasta 100 %	hasta 100 %	hasta 100 %	hasta 100 %	hasta 100%
Consistencia	Líquido fluido	Líquido fluido	Líquido fluido	Líquido fluido	Líquido
Cristales	no	no	no	no	no
Estabilidad	Estable	Estable	Estable	Estable	Estable

Todas las composiciones son estables durante al menos un año a temperaturas de -5 a 40°C. No puede encontrarse cristal alguno de ceramida durante este periodo para todas las temperaturas testadas. Esto ilustra la excelente estabilidad al almacenamiento de las composiciones para tratamiento de la piel.

Ejemplos de mezclas ceramida/colesterol/ácidos grasos libres capaces de mimetizar las estructuras laminares idénticas a piel

Sumario de materiales y métodos en los experimentos SAXD

Métodos

Todos los métodos utilizados en los estudios de difracción SAXD se derivaban del trabajo de Prof. Bouwstra y su grupo (de Jager *et al.*, J. Lipid Res. 2004, 45, 923 - 932; de Jager *et al.*, J. Lipid Res. 2005, 46, 2649 - 2656).

Composiciones de la mezcla A1_{lam} [la suma de ceramidas de cadena larga + media es 100%].

ES 2 345 840 T3

Ceramidas naturales

Mezcla CER (1-6) de cerdo, composición conforme a Bouwstra *et al.*, J. Lipid Res., 1998, 39, 186 a 196. (Téngase en cuenta lo siguiente: composición en % molar en lugar de % en peso).

Mezcla Cer humana, Composición conforme a: Bouwstra *et al.*, J. Invest. Dermatol., 2002, 118, 606-617. (Téngase en cuenta lo siguiente: composición en % molar en lugar de % en peso).

Ceramidas idénticas a piel

SynthCER II, Composición en % molar (De Jager *et al.*, J. Lipid Res. 2005, 46, 2649-2656)

Ceramida 1 (C₃₀) 15; Ceramida 2 (C₂₄) 51; Ceramida 3 (C₂₄) 16; Ceramida 3 (C₁₆) 9; Ceramida 4 (C₂₄) 4; Ceramida 6 (C₂₄) 5

SynthCER II₂, Composición en % molar (De Jager *et al.*, J. Lipid Res. 2005, 46, 2649-2656)

Ceramida 1 (C₃₀) 10; Ceramida 9 (C₃₀) 5; Ceramida 2 (C₂₄) 51; Ceramida 3 (C₂₄) 16; Ceramida 3 (C₁₆) 9; Ceramida 4 (C₂₄) 4; Ceramida 6 (C₂₄) 5

Scer6A = STC, esta patente.

	Scer6A %mol	Scer6A %p	Scer6A +C2c6C3c6
Ceramida 1 (EOS) C ₂₁₋₃₂ ⁴⁾	6,25	9,4%	9,4%
Ceramida 9 (EOP) C ₂₇₋₃₂ ⁴⁾	3,75	5,8%	5,8%
Ceramida 2 (NS) C ₂₂ ⁵⁾	28,5	27,6%	27,6%
Ceramida 3 (NP) C ₂₂ ⁵⁾	33,0	32,9%	32,9%
Ceramida 3 (NP) C ₁₆ ⁵⁾	18,6	15,4%	15,4%
Ceramida 6 (AP) C ₁₈ ⁵⁾	9,9	8,9%	8,9%
Ceramida 3 (NS) C ₆ ⁵⁾ [= n-Hexanoil-Fitoesfingosina]	0,0	0,0%	5,0%
Ceramida 2 (NS) C ₆ ⁵⁾ [= n-Hexanoil-Esfingosina]	0,0	0,0%	5,0%

⁴⁾ C₂₇₋₃₂ significa con una longitud de cadena lateral de ácidos grasos de 27 a 32 átomos de carbono

⁵⁾ C_n significa con una longitud de cadena de ácidos grasos de aproximadamente n átomos de carbono.

A2 Composiciones de colesterol

Colesterol

Si no se menciona específicamente otra cosa, se utilizó colesterol HP de origen animal, que fue suministrado por Solvay Pharmaceuticals, Veenendaal.

Colesterol semisintético derivado de plantas

Colesterol de origen vegetal proporcionado por Degussa Care Specialties o Syntechol suministrado por Sigma.

A3 Ácidos Grasos Libres

Mezcla FFA, composición de acuerdo con de Jager *et al.*, J. Lipid Res. 2004, 45, 923-932;

- 5 Ácidos grasos C16:0, C18:0, C20:0, C22:0, C23:0, C24:0 y C26:0 se mezclaron en relaciones molares de, respectivamente, 1,3, 3,3, 6,7, 41,7, 5,4, 36,8 y 4,7% en peso respectivamente;

FFA, ácido linoleico: como anteriormente, pero C23:0 reemplazado por ácido linoleico;

- 10 FFA, ácido araquidónico: como anteriormente, pero con C23:0 reemplazado por ácido araquidónico.

Ácido behénico [C16 a C24]

- 15 Mezcla de ácidos grasos libres derivados de plantas que contiene principalmente ácido behénico ($\pm$ 85% molar). Están presentes adicionalmente C16:0, C18:0, C20:0, C21:0, C23:0 y C24:0.

Preparación de las mezclas para difracción SAXD

- 20 Las muestras se prepararon con la mixtura de ceramidas arriba descrita. La mixtura mCER se mezcló con colesterol y ácidos grasos libres en relación equimolar, si no se menciona específicamente otra cosa. Se combinaron cantidades apropiadas de lípidos individuales disueltos en cloroformo:metanol (2:1) para producir mezclas de aproximadamente 1,5 mg de peso total en la composición deseada con una concentración total de lípidos de 7 mg/ml. Se utilizó un
25 Camag Linomat IV para aplicar las mezclas de lípidos sobre mica. Esto se realizó a una tasa de 4,3 μ l/min bajo una corriente continua de nitrógeno. Las muestras se equilibraron durante 10 minutos a la temperatura apropiada de 65°C y se hidrataron subsiguientemente con un tampón acetato de pH 5,0. Finalmente, se homogeneizaron las muestras por 10 ciclos sucesivos congelación/descongelación entre -20°C y la temperatura ambiente, durante los cuales las muestras se mantuvieron bajo argón gaseoso.

Difracción de rayos X con ángulo pequeño (SAXD)

- 35 Todas las medidas se realizaron en la instalación European Synchrotron Radiation Facility ESRF, Grenoble) utilizando la estación BM26B. La longitud de onda de rayos X y la distancia de muestra a detector eran 1,24 Å y 1,7 m, respectivamente. Los datos de difracción se recogieron con un detector bidimensional multihilo de área llena de gas. La calibración espacial de este detector se realizó utilizando behenato de plata. Las muestras se montaron en un soporte de muestras de temperatura controlada con ventanas de mica. Los patrones de difracción de las mezclas de
40 lípidos se obtuvieron a la temperatura ambiente durante un periodo de 10 minutos.

- La difracción de rayos X con ángulo pequeño proporciona información acerca de las unidades estructurales mayores en la muestra, a saber la distancia de repetición de una fase laminar. La intensidad de dispersión I (en unidades arbitrarias) se midió en función del vector de dispersión q (en nm recíprocos). El último se define como $q = (4 \pi \sin \theta) / \lambda$, donde θ es el ángulo de dispersión y λ es la longitud de onda. A partir de las posiciones de una serie de picos equidistantes (q_n), se calculó la periodicidad, o el espaciado d , de una fase laminar utilizando la ecuación $d = 2\pi / q_n$, siendo n el número de orden del pico de difracción.

Ejemplo 1

Patrones SAXD como en el caso de A1: mezcla SynthCerII₁ (Fig. 1) y mezcla Scer6 [Fig. 2]

- 55 Exactamente como ha sido publicado por el Prof. Bouwstra y su grupo CER II₁ y Scer6 muestran patrones SAXD similares a la mezcla Cer humana y la mezcla Cer [1-6] de cerdo. Compárense Fig. 1 y Fig. 2.

Ejemplo 2

- 60 Patrones SAXD como en el caso de la mezcla A1 lam

Scer6

Scer6 + 10% Ceramidas de cadena corta NS + NP

- 65 Scer6 FFA ácido linoleico.

ES 2 345 840 T3

Los patrones SAXD muestran que la formación de las estructuras laminares LPP y SPP no se ven afectadas por la adición de ceramidas de cadena corta.

A pesar de la presencia de ácido linoleico en la mezcla de ácidos grasos, se forman todavía las estructuras LPP y SPP. Lo mismo ocurre para ácido araquidónico (no representado).

Compárese Fig. 3.

Ejemplos de formulaciones cosméticas para cuidado de la piel

Estos ejemplos ilustran la facilidad de uso de las composiciones para tratamiento de la piel (STC 1, STC 2 y STC 4) en la preparación de composiciones cosméticas para tratamiento de la piel. Las formulaciones para tratamiento de la piel pueden añadirse a la fase acuosa a la temperatura ambiente. Dependiendo del procesamiento, la fase acuosa puede procesarse a la temperatura ambiente o puede calentarse, v.g. a 80°C. Por tanto, las composiciones para tratamiento de la piel pueden utilizarse en el procesamiento en frío y en caliente de emulsiones O/W (formulaciones 1 a 4 y 5 a 8) y para el procesamiento de emulsiones W/O (formulaciones 9 a 12).

Todas las formulaciones ha sido testadas con éxito en cuanto a la estabilidad durante al menos 6 meses a temperaturas desde -5°C a 40°C, y adicionalmente durante 3 meses a 45°C. La estabilidad a la congelación se testó con éxito en 3 ciclos congelación-descongelación entre la temperatura ambiente y -15°C.

Ejemplos de formulación 1 a 4

Emulsiones O/W procesadas en frío

Procesamiento: las fases A y B se combinan a la temperatura ambiente, y se homogeneiza la emulsión. Posteriormente se añaden las fases adicionales.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 345 840 T3

	1	2	3	4
5	A (Fase de Aceite)			
10	Bis-PEG/PPG-16/16 PEG/PP G16/16 Dimeticona, Triglicérido Caprílico/Cáprico ³⁾	2,00 %	2,00 %	2,00 %
15	Laurato de Sorbitán, Poligliceril-4-laurato, Citrato de Dilaurolo ⁴⁾		1,50 %	
20	Triglicérido Caprílico/Cáprico	5,00 %		
	Estearato de Etilhexilo	3,30 %	4,00 %	5,00 %
25	Palmitato de Etilhexilo		4,00 %	5,00 %
	Carbonato de Dietilhexilo	3,30 %	5,50 %	7,50 %
	Aceite Mineral	5,00 %		
30	Octildodecanol		4,00 %	
	Cocoato de decilo		3,50 %	
	Isononanoato de Cetearilo		3,00 %	
35	Acetato de Tocoferilo	1,00 %	0,50%	0,50 %
	B (Fase Acuosa)			
40	Composición para Tratamiento de la Piel 1 (STC 1)	5,00 %	5,00 %	5,00 %
	Composición para Tratamiento de la Piel 2 (STC 2)		5,00 %	
45	Agua	60,80 %	68,20 %	75,5 %
	Glicerina	2,00 %	3,00 %	3,00 %
50	Etanol	10,0 %		
	Alantoína	0,10 %	0,10 %	
	Pantenol	1,00 %	0,50 %	
55	Creatina		0,30 %	

ES 2 345 840 T3

5	Dispersión de Carbomer 1 ⁵⁾			1,40%	
	Dispersión de Carbomer 2 ⁶⁾		1,90%		
	Dispersión de Carbomer 3 ⁷⁾				1,00%
	Goma de Xantano		0,10%	0,10%	
10	Poliacrilamida, Isoparafina C13-14, Laureth-7 ⁸⁾	1,50%			
	Polisorbato 80		0,20 %		0,20%
15	C				
	Hidróxido de Sodio (10% en agua)		0,70%	cant.suf.	0
	Z				
20	Conservante, Perfume	cant.suf.	cant.suf.	cant.suf.	cant.suf.
25	Consistencia	Loción	Loción de baja viscosidad	Loción	Loción pulverizable

³⁾ ABIL® Care 85 (Degussa)

⁴⁾ TEGO® Care LTP (Degussa)

⁵⁾ La dispersión Carbomer 1 está constituida por 10% de TEGO® Carbomer 140 (Degussa) y 10% de TEGO® Carbomer 141 (Degussa) dispersadas en palmitato de etilhexilo

⁶⁾ La dispersión Carbomer 2 está constituida por 15% de Carbomer® 141 (Degussa) dispersada en estearato de etilhexilo

⁷⁾ La dispersión Carbomer 3 está constituida por 10% de TEGO® Carbomer 140 (Degussa) y 10% de TEGO® Carbomer 341 ER (Degussa) dispersada en palmitato de etilhexilo

⁸⁾ Sepigel® 305 (Seppic).

Ejemplos de formulación 5 a 8

Emulsiones O/W procesadas en caliente

Procesamiento: Las fases A) y B) se calientan por separado a aprox. 80°C. La fase A) se añade a la fase B) con agitación, y sigue un paso de homogeneización. Las emulsiones se enfrían a 60°C, se añade la fase C), y se homogeneiza luego la emulsión durante un corto tiempo. Todas las fases restantes se añaden a temperatura inferior a 40°C.

ES 2 345 840 T3

	5	6	7	8
A (Fase de Aceite)				
Bis-PEG/PPG-16/16 PEG/PPG16/16 Dimeticona, Triglicérido Caprílico/Cáprico ³⁾	1,00 %			
Ceteareth-25	1,00 %			
Poligliceril-3 Diestearato de Metilglucosa ⁹⁾		3,00 %		
Estearato-Citrato de Glicerilo ¹⁰⁾			1,50 %	
Ceteareth-15, Estearato de Glicerilo ¹¹⁾				2,50 %
Estearato de Glicerilo	5,00 %	0,50 %		
Alcohol Estearílico	2,00 %	1,00 %		1,00 %
Palmitato de Etilhexilo	6,00 %	4,00 %	5,00 %	
Carbonato de Dietilhexilo	6,00 %	12,00 %	6,00%	
Triglicérido Caprílico/Cáprico	6,00 %	3,00 %		
Palmitato de Isopropilo			2,50 %	
Estearato de Etilhexilo				5,20 %
Ricinoleato de Cetilo				3,00 %
Palmitato de Isocetilo				2,00 %
Dimeticona				0,50 %
Acetato de Tocoferilo		0,50 %		
B (Fase Acuosa)				
Composición para Tratamiento de la Piel 1(STC1)	5,00 %			5,00 %
Composición para Tratamiento de la Piel 4 (STC4)		5,00 %	5,00 %	

ES 2 345 840 T3

	Agua	66,30%	66,60%	75,10%	76,40%
5	Glicerina	3,00%	3,00 %	3,00%	3,00%
	Pantenol			0,50%	
	C				
10	Dispersión de Carbomer 4 ¹²⁾	0,50%	1,00%		
	Dispersión de Carbomer 5 ¹³⁾			1,00%	1,00%
	D				
15	Hidróxido de Sodio(10% en agua)	0,20%	0,40%	0,40%	0,40%
	Z				
20	Conservante, Perfume	cant.suf.	cant.suf.	cant.suf.	cant.suf.
25	Consistencia	Crema	Crema	Loción	Loción de baja viscosidad

⁹⁾ TEGO® Care 450 (Degussa)

¹⁰⁾ AXOL® C 62 (Degussa)

¹¹⁾ TEGO® Care 215 (Degussa)

¹²⁾ La dispersión Carbomer 4 consiste en 20% de TEGO® Carbomer 134 (Degussa) dispersada en palmitato de isopropilo

¹³⁾ La dispersión Carbomer 5 consiste en 20% de TEGO® Carbomer 141 (Degussa) dispersada en palmitato de etilhexilo.

45 Ejemplos de formulación 9 a 12

Emulsiones W/O

50 Procesamiento: se calienta la fase A) a aprox. 80°C. Se añade la fase B) mientras se agita, y sigue un paso de homogeneización. Las emulsiones se enfrían a 30°C y se homogeneiza la fase C) de nuevo durante un corto tiempo.

ES 2 345 840 T3

	9	10	11	12
A (Fase de Aceite)				
Poligliceril-4 Diisoestearato/ Polihidroxiestearato/ Sebacato ¹⁴⁾	3.00 %	2.00 %	3.00 %	
Diisoestearoil-Poligliceril-3 Dilinooleato Dímero ¹⁵⁾		1.00 %		
Cetil PEG/PPG-10/1 Dimeticona ¹⁶⁾				2.00 %
Cera Microcristalina	0.10 %	0.10 %	0.10 %	0.50 %
Aceite de Ricino Hidrogenado	0.10 %	0.10 %	0.10 %	0.50 %
Carbonato de Dietilhexilo	7.00 %	7.00 %		
Triisoestearina	3.00 %			
Ciclometicona	7.00 %			
Benzoato de Alquilo C12-15		7.00 %		
Triglicérido Caprílico/Cáprico		6.80 %		
Parafina Perlíquida 30 mPas)			8.90 %	10.50 %
Palmitato de Etilhexilo			8.90 %	10.50 %
B (Fase Acuosa)				
Composición para Tratamiento de la Piel 1 (STC 1)	5.00 %			5.00 %
Composición para Tratamiento de la Piel 2 (STC 4)		2.00 %	2.00 %	
Agua	69.80 %	69.50 %	72.50 %	67.50 %
Glicerina	3.00 %	3.00 %	3.00 %	3.00 %
Creatina	1.00 %			
Sulfato de magnesio	1.00 %	1.50 %	1.50 %	
Heptahidratado				
Cloruro de sodio				0,50 %
Z				
Conservante, Perfume	cant.suf.	cant.suf.	cant.suf.	cant.suf.
Consistencia	Loción	Loción	Loción	Loción

¹³⁾ ISOLAN[®] GPS (Degussa)

¹⁴⁾ ISOLAN[®]PDI (Degussa)

¹⁵⁾ ABIL[®] EM 90 (Degussa).

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida y bombeable para tratamiento de la piel que contiene:

- A) 0,1 a 10% en peso de una mezcla constituida por:
 - A1) 10 a 80% en peso de una ceramida o de una mezcla de al menos dos ceramidas con la salvedad de que al menos una de estas ceramidas contiene una cadena lateral alquilo, alquenilo o acilo larga de 20 a 26 átomos de carbono y que menos del 40% en peso tiene una cadena lateral más larga que 26 átomos de carbono,
 - A2) 10 a 45% en peso de colesterol,
 - A3) 10 a 45% en peso de ácidos grasos libres con cadenas alquilo, alquenilo, alcadienilo, alcatrienilo o alcapolienilo C12 a C30, o combinaciones de los mismos;
- B) 0,5 a 10% en peso de un emulsionante no iónico o una mezcla de emulsionantes no iónicos con un valor HLB combinado de 12 a 19;
- C) $\geq 40\%$ en peso de agua y opcionalmente:
- D) 0,1 a 10% en peso de aumentadores de la consistencia y opcionalmente,
- E) adyuvantes y aditivos

con la salvedad de que A) a E) tienen que sumar 100% en peso.

2. Una composición líquida y bombeable para tratamiento de la piel de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene:

- A1) 10 a 80% en peso de una mezcla de ceramidas idénticas a piel constituidas por
 - A1a) un contenido $> 30\%$ en peso de ceramidas con una cadena larga de alquilo, alquenilo o acilo con $> C18$, mientras que el contenido de acilceramidas de cadena muy larga con $> C26$ es $\leq 40\%$ en peso;
 - A1b) un contenido de 1 a 30% en peso de ceramidas con una cadena alquilo corta con C4 a C8.

3. Una composición líquida y bombeable para tratamiento de la piel de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 ó 2 con:

- A1) que está constituida por al menos 3, pero preferiblemente 4 ceramidas naturales o idénticas a piel:
 - 8 a 35% en peso, preferiblemente 9 a 15% en peso de una o dos acil-ceramidas con una cadena lateral > 27 átomos de carbono, en donde hasta 45% en peso de las acil-ceramidas totales es ceramida 9
 - $> 10\%$ en peso, preferiblemente 25 a 40% en peso de al menos una ceramida NP o AP basada en fitoesfingosina, preferiblemente ceramida 3 (Cer NS) y opcionalmente
- se añaden hasta 30% en peso de ceramidas naturales o idénticas a piel con una cadena lateral alquilo corta con C4 a C8,;

y que contiene D).

4. Una composición líquida y bombeable para tratamiento de la piel de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 3 que contiene 0,2 a 8% en peso de la mezcla ceramida/colesterol/ácidos grasos libres A.

5. Una composición líquida y bombeable para tratamiento de la piel de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 4 que contiene 1 a 8% en peso de un emulsionante no iónico o una mezcla de emulsionantes no iónicos con un valor HLB combinado de 12 a 19.

6. Una composición líquida y bombeable para tratamiento de la piel de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 5 que contiene 0,1 a 6% en peso de aumentadores de la consistencia.

ES 2 345 840 T3

7. Una composición líquida y bombeable para tratamiento de la piel de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 6 que contiene 0,5 a 5% en peso de la mezcla ceramida/colesterol/ácidos grasos libres A) y 4 a 6% en peso de un emulsionante no iónico o una mezcla de emulsionantes no iónicos con un valor HLB combinado de 12 a 19 y 1 a 5% en peso de aumentadores de la consistencia y opcionalmente adyuvantes y aditivos añadidos hasta 100% en peso con agua.

8. Una composición líquida y bombeable para tratamiento de la piel de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 7 en la cual la mezcla de ceramidas

A1) está constituida por la combinación de ceramidas:

- 50 a 70% en peso de ceramida NS + ceramida NP en una relación 45/55 con una longitud de cadena lateral de 20 a 26 átomos C; en donde hasta 20% en peso de las NS + NP puede estar reemplazado por ceramida NH con una longitud similar de cadena lateral;
- 14 a 20% en peso de ceramida EOS + ceramida EOP en una relación de 6 a 4; en donde hasta 20% en peso de las EOS + EOP puede estar reemplazado por ceramida EOH con una longitud similar de cadena lateral;
- > 10% en peso de ceramida NP con una longitud media de cadena lateral de 16 a 18 átomos C; en donde hasta 30% en peso de la ceramida NP puede estar reemplazado por su equivalente basado en Esfingosina [NS], Esfingosina 6-OH [NH] o Esfinganina [NSa];
- > 0% en peso de ceramida AP con una longitud de cadena lateral de 16 a 24 átomos C, en donde hasta 30% en peso de la ceramida NP puede estar reemplazado por su equivalente basado en Esfingosina [NS], Esfingosina 6-OH [NH] o Esfinganina [NSa];
- > 0% en peso de ceramida NS + NP con una longitud de cadena lateral de 4 a 8 átomos C, en una relación 1/1.

9. Una composición líquida y bombeable para tratamiento de la piel de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 8 en la cual los componentes ácidos grasos libres A3) se seleccionan de un grupo de ácidos grasos con una cadena alquilo o alquenilo de C14 a C28.

10. Una composición líquida y bombeable para tratamiento de la piel de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 9 en la cual se utiliza ácido behénico como componente de los ácidos grasos libres A3).

11. Una composición líquida y bombeable para tratamiento de la piel de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 10 en la cual el emulsionante o la mezcla de emulsionantes no iónicos B) está constituido(a) por un emulsionante no iónico o una mezcla de emulsionantes no iónicos con un valor HLB total de 14 a 18.

12. Una composición líquida y bombeable para tratamiento de la piel de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 11 en la cual se utiliza Cetareth-25 como componente del emulsionante no iónico B).

13. Una composición cosmética, dermatológica o farmacéutica para tratamiento de la piel que contiene 0,001 a 20 en peso y la composición para tratamiento de la piel de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 12.

14. Una composición cosmética, dermatológica o farmacéutica para tratamiento de la piel de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13 que contiene al menos un componente con principios activos adicionales para beneficio de la piel seleccionados del grupo constituido por vitaminas, antioxidantes, antiinflamatorios, principios activos antienviejimiento, agentes anti-celulitis, humidificadores, filtros solares, agentes para aclaramiento de la piel o agentes para bronceado de la piel.

15. Formulaciones para cuidado del cabello que contienen una composición de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 14.

16. Formulaciones "lavables" que contienen una composición de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 14.

17. Uso de formulaciones cosméticas que contienen una composición de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 14 para tratamiento de la piel seca.

18. Uso de formulaciones cosméticas que contienen una composición de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 14 para tratamiento de la piel envejecida.

19. Uso de formulaciones cosméticas que contienen una composición de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 14 para mejora de la firmeza de la piel.

Fig. 1

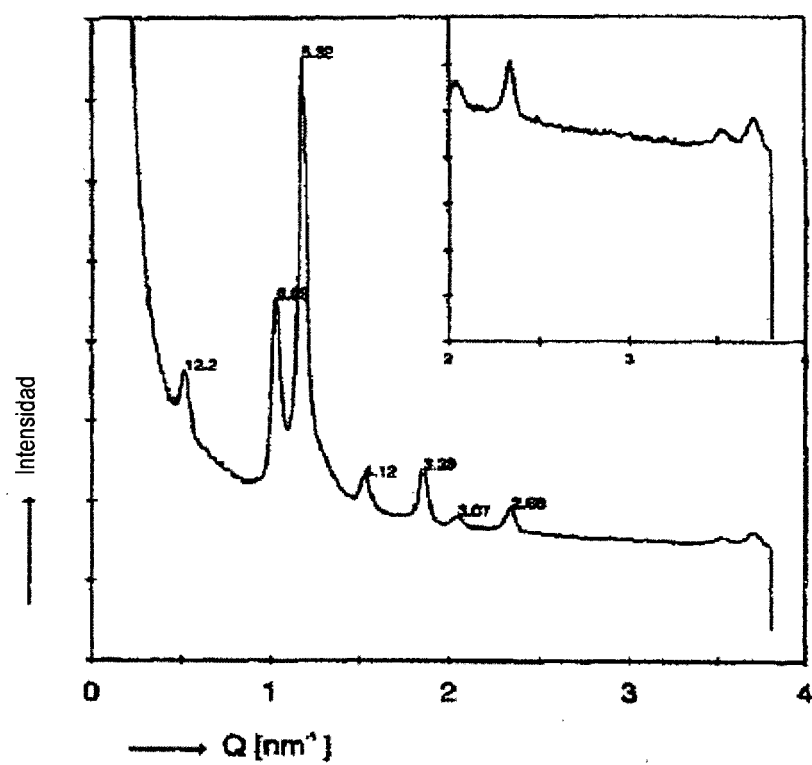


Fig. 2

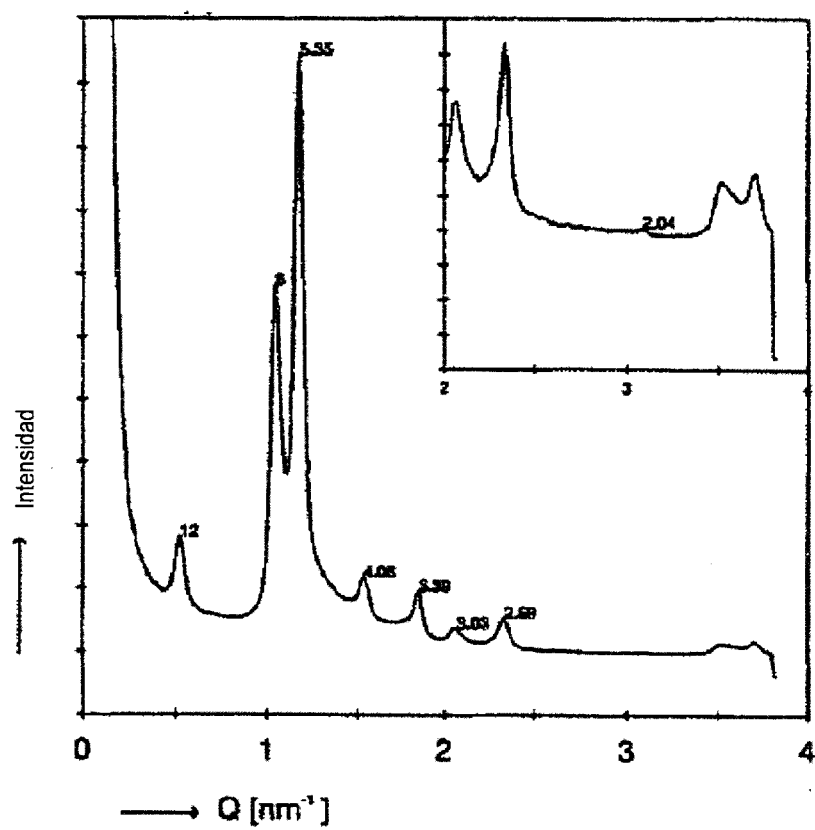


Fig. 3

