



No. 03-050565- -00011-0000

Fecha: 2009-07-29 16:32:23 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 31

As. 91.237

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.S.D.

REF: Expediente No. 03-050.565 – Solicitud de patente de invención a nombre de PATRICK FRANKE.

Respuesta a oficio No. 3924 de 3 de abril de 2009

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado sustituto del señor PATRICK FRANKE, según lo acredita el documento de sustitución de poder anexo, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486, según el concepto técnico No. 224 notificado por fijación en lista de fecha 3 de abril de 2009.

Con el fin de subsanar las observaciones del señor Examinador, se presentan un nuevo capítulo descriptivo y un nuevo capítulo reivindicatorio de 1-14 reivindicaciones.

Por una parte, acogiendo las sugerencias del señor Examinador, se modificó el capítulo descriptivo para aclarar el objeto de la invención, en concordancia con lo expresado en la respuesta al segundo examen de patentabilidad. Además, se incluyeron especificaciones de las pruebas estándar realizadas para la presente invención que demuestran la solución al problema técnico objetivo, lo cual se explicará en detalle más adelante. Finalmente, se incluyeron detalles sobre el sistema buffer ácido láctico/lactato de sodio incluido en la fase acuosa, el cual hace parte de la solución al problema técnico objetivo.

Específicamente en cuanto a la observación del señor Examinador relacionada con los ejemplos de la descripción, en primer lugar se desea resaltar que el ejemplo 6 muestra los efectos de hidratación y cualidades cosméticas de las formulaciones A, B y C que carecen de alérgenos e ingredientes irritantes. Como se observa, dicho ejemplo establece directamente la relación solicitada, ya que se demuestra una ventaja con respecto al estado del arte al mostrar que las formulaciones específicas de la invención que carecen de los ingredientes utilizados tradicionalmente en la técnica aún así satisfacen las cualidades hidratantes y cosméticas deseadas, y logran prescindir de sustancias potencialmente alergénicas e irritantes para un usuario.

En segundo lugar, en cuanto al patrón de referencia solicitado por el señor Examinador para las pruebas dermatológicas y oftalmológicas del mismo ejemplo 6, se desea aclarar lo siguiente. Estas pruebas se realizaron con el fin de demostrar las cualidades hipoalergénicas (tolerancia cutánea) y el perfil de irritación de las formulaciones de la invención. Para ello, se realizó un estudio aleatorio doble ciego monocéntrico, cuyos resultados estadísticos indicaron que las propiedades hipoalergénicas y el perfil de irritación de las formulaciones son satisfactorios. El solicitante resalta respetuosamente que un estudio doble ciego implica tener un grupo control, con lo cual se cumple con lo recomendado por el señor Examinador de comparar con un patrón de referencia. Asimismo, se destaca que los resultados estadísticos comprueban que la invención cumple el objetivo mencionado, lo cual es precisamente la finalidad de dichos estudios. Por ende, para fines de la invención, solo se incluyen los resultados concernientes al grupo de estudio que confirman las cualidades de la invención.

Finalmente, sobre la recomendación del señor Examinador de incluir ejemplos en los cuales se use un estándar de comparación para evidenciar el efecto inesperado de la invención, respetuosamente se llama su atención a los ejemplos 4, 5, 6 y 7, en los cuales se señalan los resultados de pruebas estándar de estabilidad microbiológica y físicoquímica, prueba HRIPT de riesgo de irritación y sensibilidad, estudio aleatorio doble ciego monocéntrico de tolerancia cutánea y potencial de irritación y fototoxicidad. Todas las pruebas mencionadas se

realizaron siguiendo protocolos estándar que permiten evaluar y determinar las propiedades de las formulaciones, con el fin de determinar si las formulaciones cumplen el objeto de la invención: proveer una formulación hipoalergénica y no irritante que no contiene elementos alergénicos e irritantes usados tradicionalmente en la técnica, y que aún así se mantiene estable, hidrata la piel y brinda una sensación placentera al usuario.

Especialmente se destaca que las pruebas estándar de estabilidad microbiológica y físicoquímica cumplen con los requerimientos farmacológicos de la USP (Unites States Pharmacopeia) basadas en conteos microbianos. De manera similar, se resalta que la prueba HRIPT de riesgo de irritación es una prueba ampliamente conocida en la técnica apta para evaluar de manera confiable los efectos irritantes que pueda producir una formulación en un usuario. Finalmente, como se mencionó anteriormente, el ejemplo 6 presenta los resultados de un estudio doble ciego aleatorio monocéntrico, en el cual se evidencian estadísticamente perfiles de irritación “muy buenos” y “excelentes” de las formulaciones y tolerancia “excelente”. De tal manera, se observa nuevamente que dado que las pruebas incluidas en la descripción son pruebas estándar aceptadas en la técnica, que además indican que las formulaciones de la presente invención cumplen satisfactoriamente el objeto de la presente invención, no hace falta comparar con un estándar adicional para comprobar los efectos que provee la invención.

De otra parte, en lo referente al nuevo capítulo reivindicatorio presentado, se explica que se modificó la reivindicación 1 para mejorar su claridad definiendo el preámbulo y la parte característica, y para especificar la composición de interés que subsana las observaciones relacionadas con la patentabilidad de la invención.

Dichas observaciones del señor Examinador expresan que los documentos EP0847750 (D1) y US 5,919,398 (D3) afectan el nivel inventivo de la presente invención, dado que en su concepto podría obtenerse combinando las formulaciones divulgadas en D1 y D3.

Al respecto, en primer lugar se aclara que la combinación de componentes y las cantidades definidas tanto en la nueva reivindicación 1 como en las

reivindicaciones independientes 8, 9 y 10 no fueron anticipadas por el arte previo. En particular, se resaltan las cantidades de triglicérido caprílico/cáprico y el sistema buffer ácido láctico y lactato de sodio.

En segundo lugar, se resalta que la presente invención se destaca por revelar formulaciones que prescinden del uso de componentes tradicionales alergénicos e irritantes como preservativos y PEGs, y que sin embargo se mantiene estable y provee efectos de humectación y sensación en la piel deseados por un usuario. En contraste, D1 incluye preservativos y D3 no revela una formulación que requiera explícitamente la ausencia de dichos componentes alergénicos e irritantes y que además se mantenga estable. Cabe mencionar que aunque D3 sugiera componentes de la presente invención, como lo señala el señor Examinador en su concepto, D3 no enseña de manera evidente u obvia como lograr obtener las formulaciones de la presente invención que proveen la solución al problema técnico planteado. Por lo tanto, es evidente que la de la presente invención es una composición diferencial con características ventajosas sobre el estado de la técnica, obtenida gracias a una selección inventiva cuantitativa y cualitativa del gran número de ingredientes conocidos en el arte, en la cual se prescindió intencionalmente de ingredientes ampliamente aceptados y utilizados para composiciones para el cuidado de la piel, que como tales no es obvio eliminar.

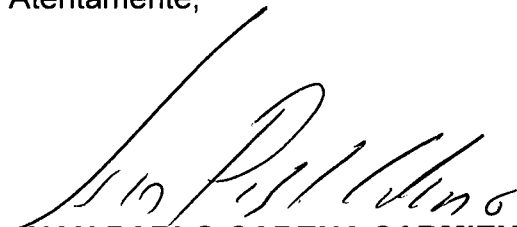
En relación con lo anterior, se desea manifestar respetuosamente que las indicaciones que el señor Examinador señalada como “sugeridas” en su concepto, no son indicaciones precisas que le permitirían al técnico versado en la materia obtener la presente invención de manera obvia a partir de dicho documento. En especial, se desea resaltar la sugerencia que contendría D3 de eliminar los componentes ampliamente aceptados para los composiciones para el cuidado de la piel. Las secciones de D3 señaladas por el señor Examinador únicamente mencionan el problema de la irritación generada por el surfactante, pero no mencionan retirar de la formulación fragancias, conservadores, colorantes, extractos vegetales, PEGs, alcohol cetilestearílico, alcohol lanolínico, alcoholes bajos y proteínas, ni mucho menos una formulación que sea estable a pesar de retirar los componentes usados tradicionalmente para ese fin.

Por consiguiente, dado que D1 y D3 ni por sí mismos ni en combinación revelan la las características técnicas diferenciales reivindicadas, y que la presente invención provee un efecto técnico sorprendente al lograr el objeto de la invención prescindiendo de los elementos tradicionales ampliamente aceptados y frecuentemente usados en el arte previo, se evidencia que la presente solicitud sí tiene nivel inventivo.

En consecuencia, en vista de los argumentos presentados y a la luz de los nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones a la presente solicitud, ya que la invención cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, 29 de julio de 2009

MXB/DSP

Anexos

Brigard & Castro

Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

AS:91237

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

REF.: Expediente No. 03-050.565

CARLOS H. PALACIO EASTMAN, mayor de edad y vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de Apoderado General de

PATRICK FRANKE

Manifiesto por el presente que SUSTITUYO el Poder conferido en el abogado **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**, también mayor de edad y vecino de esta ciudad, identificado como aparece el pie de su firma, para que actúe ante esa División en las diligencias que se adelantan dentro del expediente de la referencia.

El apoderado sustituto queda ampliamente facultado para intervenir ante esa División; presentar solicitudes, modificaciones, y afectaciones; presentar oposiciones; presentar objeciones; presentar demandas de cancelación; interponer y presentar recursos; pagar; notificarse; desistir; conciliar y transigir; renunciar; sustituir y reasumir este Poder; y en general adelantar todas las actuaciones requeridas para la defensa y efectividad de los intereses de mi representada.

Ruego se le reconozca personería en los términos de esta sustitución.

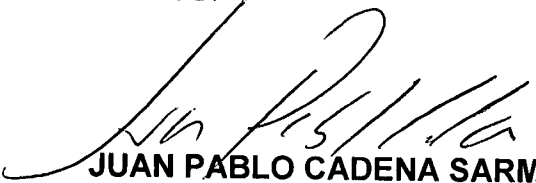
Respetuosamente,


CARLOS H. PALACIO EASTMAN

C.C. No. 79.311.882 de Bogotá

T.P. 62154 del C.S.J.

ACEPTO:


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

C.C. No. 80.410.337 de Usaquén

T.P. 57492 del C.S.J.

MINISTRIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA

El anterior escrito dirigido a: _____

Fue presentado personalmente ante el suscrito

Notario Cuarenta y Seis de Bogotá por:

Carlos H. Palacio Eastman

quien se identificó con la E. G. 79.211.882

de Bogotá y T. P. 62.154

C.D. y además declaró que el contenido

del anterior documento es cierto y que la firma

que lo autoriza fue puesta por él, en consonancia

la firma en Bogotá, 21 ABR 2006

[Firma] 



FORMULACIONES PARA EL CUIDADO DE LA PIEL HIPOALERGÉNICAS y NO IRRITANTES

Campo de la Invención

Esta invención está relacionada con formulaciones para el cuidado de la piel hipoalergénicas y no irritantes. Las formulaciones de la invención son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas tal como para tratar piel seca, piel sensible y para terapia de condiciones de la piel tal como eczema y psoriasis. Las formulaciones de la invención son benéficas y superiores a las formulaciones previamente conocidas que reclaman ser hipoalergénicas y no irritantes.

Antecedentes de la Invención

La piel humana actúa como una barrera y capa protectora contra las inclemencias químicas, físicas y mecánicas. La función principal de la capa exterior de la piel -la capa callosa- es evitar la pérdida de agua y sustancias vitales hacia el ambiente mientras que evita que materiales exógenos nocivos entren al tejido vivo. Las personas expertas en la técnica hacen referencia a la capa callosa exterior tal como *stratum corneum* (SC). Otras funciones de la SC incluyen la regulación de los mecanismos homeostáticos para asegurar las condiciones de estado uniforme de frente a un ambiente cambiante, mecanismos de reparación después de afectar la barrera por enfermedad o inclemencias exógenas y la presencia de sustancias antibacterianas para proteger contra la infección. Para poder cumplir con estas funciones, la SC necesita estar hidratada y ser flexible.

Los mecanismos complicados en la piel mantiene el estado de hidratación esencial de la SC. Sin embargo, muchos factores funcionan para comprometer a la barrera SC e incrementar la velocidad de pérdida de agua. La exposición a condiciones severas, incluyendo el frío, el clima de invierno seco, lavado frecuente con jabón y agua caliente, exposición a agentes tensoactivos, productos químicos irritantes o solventes pueden provocar la sequedad de la piel. Además de los factores externos que provocan las condiciones de piel seca, se conocen varias enfermedades que están caracterizadas por una condición o comportamiento anormal de la SC. Ejemplos de estas enfermedades, son dermatitis atópica, psoriasis e ictiosis.

La SC muda grupos de células conocidos tal como corneocitos de la superficie de la piel mientras que se reponen continuamente desde de las capas

subyacentes. Este proceso usualmente es imperceptible debido al pequeño tamaño de los grupos, pero en la piel seca, los agregados más grandes de estas células se mudan en forma de escamas u hojuelas. La piel seca está caracterizada por una sensación seca, áspera y una apariencia escamosa. Puede provocar comezón y tornarse roja e irritada, y las personas que sufren de piel muy seca (sequedad excesiva) pueden rascarse las áreas afectadas de manera repetida. Si tales condiciones no se tratan, la piel severamente seca puede resquebrajarse y sangrar. La acumulación de escamas quebradizas gruesas puede ocurrir tal como en la psoriasis y varias formas de ictiosis.

Los humectantes de piel se utilizan para ayudar a prevenir que la piel se seque o para devolverle a la piel seca su condición normal. Se conocen varios compuestos que actúan como hidratantes o humectantes de piel. Entre estos están el glicerol (glicerina), úrea, petrolato (vaselina), glicoles de polietileno (los PEG), lanolinas (ceras de lana), ácido láctico (lactato) y ceramidas. En los productos del cuidado de la piel, estos ingredientes se formulan junto con una gran variedad de otros ingredientes utilizados para maximizar la eficacia, la estabilidad y la vida de anaquel. Para los productos del cuidado de la piel, las impresiones subjetivas del usuario son particularmente importantes. De este modo, los ingredientes para mejorar las propiedades subjetivas tal como pegajosidad/adiposidad, distribución/propagación, absorción, olor, o color también se adicionan. Típicamente, los productos del cuidado de la piel están compuestos de aproximadamente 20-50 ingredientes diferentes, ya que es la experiencia de la persona experta en la técnica que resultados favorables pueden no lograrse por medio de formulaciones con menos ingredientes.

Los ingredientes de las formulaciones del cuidado de la piel generalmente se combinan para formar una emulsión, ya que consisten de ingredientes hidrofóbicos e hidrofílicos. En principio, dos tipos básicos de emulsiones son posibles. En una emulsión de aceite en agua (O/W), la fase de aceite forma la fase discontinua, mientras que en una emulsión de agua en aceite (W/O), la fase de agua representa la fase discontinua.

La mayoría de los productos de cuidado de la piel están formulados como emulsiones O/W. Las emulsiones O/W usualmente son preferidas para cosméticos, debido a sus propiedades cosméticas favorables que son agradables para los consumidores. Una emulsión O/W sin embargo, representa un efecto desfavorable de tales propiedades agradables para el usuario, ya que las emulsiones O/W generalmente son menos efectivas que las emulsiones W/O para tratar o mejorar las condiciones de la piel seca.

Se ha sugerido que las emulsiones W/O son adecuadas como una terapia adjunta en el tratamiento de la psoriasis, proporcionando de este modo un efecto de escasez en esteroides (Watsky et al., 1992, *Cutis* 50, 1992). En la Patente Norteamericana No. 5,561,166, de Sattler et al., se describe una composición W/O que contiene urea y sales de ácido láctico para el tratamiento de la piel seca. Adicionalmente, la Patente Norteamericana No. 5,552,147 describe composiciones cosméticas que contienen ácidos alfa hidroxí carboxílicos dispersos en vaselina con la ayuda de un fosfátido.

Un problema común asociado con los productos del cuidado de la piel es que provocan efectos adversos en consumidores o pacientes. Tales efectos no deseados incluyen irritación (subjetiva y objetiva), dermatitis de contacto alérgico, dermatitis de fotocontacto, y reacciones de contacto inmediato ("*Dry Skin and Moisturizers: Chemistry & Function*" p. 403, Eds. Loden & Maibach, 2000). En este contexto, se deberá entender que las reacciones irritantes son distintas a las reacciones alérgicas debido a sus diferentes características y/o modo de acción. Las técnicas establecidas, como las pruebas por parches, son conocidas por aquellos expertos en la técnica y pueden utilizarse para diferenciar entre los dos tipos de reacción (véase por ejemplo, "*Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology*", pp. 6-10, Eds. De Groot, Weyland and Nater, Elsevier 1994).

El efecto secundario más frecuentemente observado es la dermatitis de contacto alérgico. Esta reacción usualmente es causada por fragancias y conservadores presentes en estos productos. Otro origen de las reacciones alérgicas son los humectantes como lanolina y sus derivados, emulsificantes como cocamidopropil betaína, y emolientes.

Aunque muchos de los ingredientes típicamente utilizados en las formulaciones del cuidado de la piel tienen un potencial de irritación o sensibilización alérgica conocido y el índice de reacciones alérgicas en los consumidores o pacientes ha incrementado dramáticamente los últimos años, estos ingredientes aún se utilizan en la mayoría de los productos en el mercado del cuidado de la piel hoy en día. Varias formulaciones del cuidado de la piel reclaman tener bajo contenido de ciertos alérgenos y/o irritantes. La Patente Norteamericana No. 5,863,546 describe composiciones cosméticas, que difieren significativamente de las formulaciones de la piel de la invención, que excluyen ciertos alérgenos e irritantes.

El arte previo no ha podido proporcionar una formulación del cuidado de la piel que evite ingredientes irritantes y alérgicos pero que retengan las propiedades favorables, en particular en el campo médico del cuidado de la piel.

Esto puede atribuirse al hecho de que el editar estrictamente tales ingredientes afecta otras propiedades deseadas tal como humedad efectiva de la piel seca, estabilidad de la formulación y atributos sensoriales favorables desde el punto de vista del paciente/consumidor.

Por consiguiente, existe la necesidad de una formulación del cuidado de la piel hipoalergénica y no irritante que efectivamente humecte la piel sensible seca mientras que al mismo tiempo muestren una estabilidad física/microbiológica y cumpla con las expectativas estéticas subjetivas del paciente/consumidor.

Objeto y Resumen de la Invención

Es el objeto de la presente invención solucionar los problemas asociados con las formulaciones del cuidado de la piel disponibles y conocidas proporcionando una formulación del cuidado de la piel hipoalergénica y no irritante. Como se explicó arriba, es conocimiento científico común que una composición de agua en aceite para el tratamiento de piel seca y sensible debe contener ciertos ingredientes para asegurar la estabilidad de la emulsión, además de la efectividad y la sensación placentera en la piel. Estos ingredientes son comúnmente perfumes o sustitutos de perfume (fragancias), conservadores, colorantes, extractos vegetales, glicoles polietilénicos (PEGs), alcohol cetilestearílico, alcohol lanolínico, alcoholes bajos, proteínas y otras sustancias con potencial alergénico conocido. Sin embargo, la mayoría de estos ingredientes son incompatibles y/o perjudiciales para la piel del paciente ya que tienen un conocido potencial para producir alergias o irritaciones.

Por ende, el objeto de la presente invención es proveer una composición para el cuidado de la piel seca y sensible que no contenga los ingredientes tradicionales mencionados arriba, cuyas propiedades irritantes y alergénicas son ampliamente conocidas, y que a pesar de la ausencia de estos ingredientes la composición sea estable. Además, aparte de ser hipoalergénicas y no irritantes, el objeto de la invención contempla que las formulaciones de la invención humecten efectivamente la piel sensible y seca y sean agradables para el paciente/consumidor.

Al estar libres de ingredientes con potencial alergénico conocido, las formulaciones de la invención son particularmente adecuadas para pacientes con piel sensible y para el cuidado médico de la piel, como por ejemplo para la terapia o apoyo de la terapia de la psoriasis y el eczema. No obstante, se deberá notar que el término "libres de ingredientes con potencial alérgico conocido" pretende significar que tales sustancias no se incluyen a propósito en las formulaciones,

aunque pueden estar presentes en cantidades muy limitadas, por ejemplo, como contaminantes de otros ingredientes. Ya que se conoce que el potencial alergénico y/o irritante de los ingredientes generalmente depende de su concentración, deberá entenderse que la presencia de cantidades muy limitadas de tales ingredientes aún significa estar dentro del alcance de la presente invención.

Las formulaciones de la invención comprenden una fase acuosa dispersa en una fase de aceite. En esta modalidad, la fase de aceite puede comprender octanoato cetearílico, éter 5 dicaprilílico, triglicérido caprílico/cáprico, poligliceril-3-diisoestearato y poligliceril-2-dipolihiidroxiestearato.

Por otro lado, las formulaciones tienen relativamente pocos ingredientes, de preferencia menos de 15, más preferiblemente 12 ó 13 ingredientes.

Por otro lado, la fase acuosa de las formulaciones comprende los ingredientes de agua purificada, sulfato de magnesio y un sistema buffer ácido láctico y lactato de sodio. Este último permite ajustar el valor de pH de la solución resultante a aproximadamente 4.2 – 4.8, valor que previene el crecimiento microbiano y por lo tanto permite que la composición permanezca estable. Adicionalmente, la fase acuosa puede además comprender glicerina.

En una modalidad, la fase de aceite de la formulación puede además comprender petrolato y cera alba. Adicionalmente, la fase de aceite puede comprender etilhexilglicerina o, alternativamente, la fase acuosa puede además comprender propilenglicol.

En una segunda modalidad, la fase de aceite puede además comprender etilhexilglicerina. En esta segunda modalidad, la fase acuosa puede además comprender urea.

La invención proporciona además un método para fabricar las formulaciones del cuidado de la piel hipoalergénicas y no irritantes de la invención. También proporciona formulaciones comprendiendo adicionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos, vitaminas o análogos de vitaminas y/o un protector solar, así como también formulaciones que se utilizan en la profilaxis y el tratamiento de piel seca sensible o en la terapia de piel eczematosa o psoriática.

Es otro objeto de la invención proporcionar un método para la profilaxis y el tratamiento de piel seca sensible o para apoyo de terapia de la piel eczematosa o de la piel psoriática o tópicamente administrando una cantidad terapéuticamente efectiva de las formulaciones del cuidado de la piel dermatológica de la presente invención.

Descripción Detallada de la Invención

La invención proporciona formulaciones del cuidado de la piel hipoalergénicas y no irritantes que tienen propiedades superiores. Las formulaciones de la invención, modalidades ejemplares las cuales se describirán con detalle más adelante, son particularmente adecuadas para el cuidado médico de la piel y para el tratamiento de piel sensible seca. A pesar de no tener ingredientes como perfumes o sustitutos de perfumes, conservadores, colorantes, extractos de planta, los PEG, alcohol cetilestearílico, alcohol lanolínico, alcoholes bajos y proteínas, las formulaciones de la invención inesperadamente retienen muchas propiedades deseables.

Aunque muchos de los ingredientes comúnmente utilizados en las formulaciones del cuidado de la piel no están presentes, las formulaciones del cuidado de la piel de la invención son altamente efectivas con una tolerancia a la piel máxima. Para las formulaciones, se escogieron materias primas con una tolerancia a la piel probada y una alta estabilidad fisicoquímica y microbiológica. Enfocándose en las propiedades de los ingredientes individuales, se seleccionó una mezcla de lípidos de piel con base en las propiedades sensoriales, tacto y polaridad. Además, para poder solucionar los problemas de la técnica anterior, se eliminaron las sustancias con potenciales alergénicos o irritantes conocidas y solo fueron empleados ingredientes seleccionados, de preferencia con propiedades multifuncionales, y tipos modernos de emulsificantes biodegradables. Estas formulaciones exhiben un alto grado de dispersidad y son adecuadas para la aplicación en la zona de clima IV.

Aunque son adecuadas para uso médico, las formulaciones del cuidado de la piel de la invención tienen propiedades cosméticas favorables, tal como excelente absorción, carencia de pegajosidad, fragancia y brilloso aceitoso. Esto se puede evidenciar por los resultados de los estudios de valoración sensoriales realizados con varias modalidades de la invención (véase Tabla 3).

Las formulaciones de la invención además muestran una estabilidad física/microbiológica excelente (véase Ejemplo 4) y cumple con los requerimientos de las directivas cosméticas de la Unión Europea y los Estados Unidos. Las formulaciones son fisicoquímicamente estables y cumplen con los requerimientos de United States Pharmacopeia (USP) en términos de estabilidad microbiológica. Aunque no tienen conservadores, se puede esperar una vida de anaquel de por lo menos 2 años para las formulaciones de la invención.

En una modalidad preferida de la presente invención, la formulación del cuidado de la piel se encuentra en la forma de una formulación semisólida (crema), que es particularmente adecuada para la aplicación tópica sobre la cara. Tal formulación de preferencia es una emulsión W/O.

La siguiente tabla muestra los ingredientes de tal formulación preferida de la invención en donde cada ingrediente puede estar presente en una cantidad independientemente de la cantidad de los otros de acuerdo a los rangos dados en la tabla siguiente, expresados como porcentaje en peso (% p/p).

(A) Fase de aceite		preferida	más preferida	mucho más preferida
petrolato	1-6%	2-5%	2.5-4%	2.75 - 3.5%
octanoato cetearílico	1-6%	2-5%	2.5-4%	2.75-3.5%
éter dicaprilílico	1-5%	1-3%	2-3%	2.5-3%
triglicérido caprílico/caprico	4-12%	5-10%	7-9%	7.5-8.5%
cera alba	0.5-4%	1.0-2.5%	1.5-2.5%	1.75 - 2.25%
poligliceril-3-diisostearato	3-6%	4-5%	4.25-4.75%	4.4-4.6%
poligliceril-2-dipolihidroxiestearato	0.5-3%	1-2%	1.25 -1.75%	1.4-1.6%
etilhexiglicerina	0-1%	0-0.8%	0.2-0.6%	0.25-0.5%
(B) Fase acuosa				
glicerina	0-7%	0-5%	2-4%	2.5-3.5%
sulfato de magnesio	0.2-2%	0.5 -1.5%	0.8-1.2%	0.9-1.1%
ácido láctico	0-2%	0.05-1.5%	0.05-0.5%	0.05-0.25%
lactato de sodio	0.5-6%	1-5%	1.5-2.5%	1.6-2.0%
agua purificada	Adicionar hasta 100%	Adicionar hasta 100%	Adicionar hasta 100%	Adicionar hasta 100%

En una segunda modalidad preferida, la formulación semisólida (crema) comprende los siguientes ingredientes, en donde cada ingrediente puede estar presente en una cantidad independientemente de la cantidad de los otros ingredientes, de acuerdo con los rangos proporcionados en la siguiente tabla y expresados tal como porcentaje en peso (% p/p).

(A) Fase de Aceite		preferida	más preferida	mucho más preferida
petrolato	1-6%	2-5%	2.5-4%	2.75-3.5%
octanoato cetearílico	1-6%	2-5%	2.5-4%	2.75-3.5%
éter dicaprilílico	1-5%	1-3%	2-3%	2.5-3%
triglicérido caprílico/cáprico	4-12%	5-10%	7-9%	7.5-8.5%
cera alba	0.5-4%	1.0 - 2.5%	1.5-2.5%	1.75-2.25%
poligliceril-3-diisostearato	3-6%	4-5%	4.25-4.75%	4.4-4.6%
poligliceril-2-dipolihidroxiestearato	0.5-3%	1-2%	1.25 -1.75%	1.4 -1.6%
(B) Fase acuosa				
glicerina	0-7%	0-5%	2-4%	2.5-3.5%
sulfato de magnesio	0.2-2%	0.5-1.5%	0.8-1.2%	0.9-1.1%
ácido láctico	0-2%	0.05-1.5%	0.05-0.5%	0.05-0.25%
lactato de sodio	0.5-6%	1-5%	1-3%	1-2.5%
propilenglicol	4-12%	5-10%	7-9%	7.5-8.5%
agua purificada	adicionar hasta 100%	adicionar hasta 100%	adicionar hasta 100%	adicionar hasta 100%



De preferencia, la formulación anterior es una emulsión W/O. También es particularmente adecuada para la aplicación sobre la cara.

En una tercera modalidad preferida de la invención, la formulación del cuidado de la piel se encuentra en la forma de una formulación semilíquida (loción) (de preferencia W/O) que es adecuada para la aplicación tópica en todo el cuerpo. Cada ingrediente puede estar presente en una cantidad independientemente de la cantidad de los otros ingredientes de acuerdo con los rangos proporcionados en la siguiente tabla y expresados como porcentaje en peso (% p/p).

(A) Fase de aceite		preferida	más preferida	mucho más preferida
octanoatocetearílico	1-8%	2-5%	3.5-5%	4.5 - 5%
éter dicaprilílico	1-5%	1-3%	2-3%	2.5-3%
triglicérido caprílico/cáprico	6-20%	8-15%	12 -15%	14-15%
poligliceril-3-diisostearato	1-4%	1.5-3%	1.75- 2.25%	1.9 - 2.1%

poligliceril-2-dipolihidroxiestearato	2-6%	3-5%	3.5-4.5%	3.75 - 4.25%
etilhexilglicerina	0-1%	0-0.8%	0.2-0.6%	0.25- 0.5%
(B) Fase acuosa				
glicerina	0-6%	0-5%	2-4%	2.5-3.5%
sulfato de magnesio	0.25-2%	0.5-1.5%	0.8-1.2%	0.9-1.1%
ácido láctico	0-2%	0.05-1.5%	1-1.4%	1.2 -1.3%
lactato de sodio	0.5-7%	1-5%	3-4.5%	3.25-4.25%
urea	0.5 -12%	0.5-10%	3-7%	4-6%
agua purificada	adicionar hasta 100%	adicionar hasta 100%	adicionar hasta 100%	adicionar hasta 100%

Se deberá entender que los porcentajes o rangos de porcentaje antes mencionados proporcionados para los ingredientes de las formulaciones de acuerdo con la invención pueden estar sujetos a pequeñas variaciones (por ejemplo, debido a grados variables de pureza de los ingredientes) sin apartarse del espíritu de la invención.

Sin embargo, los ingredientes utilizados para las formulaciones farmacológicas de la invención deberán ser de alta calidad y pureza.

Las formulaciones del cuidado de la piel hipoalergénicas y no irritantes de la invención son adecuadas como emolientes, para la terapia o apoyo de terapia de piel eczematosa y psoriática, así como también para el tratamiento del cuidado de la piel terapéutico diario de piel seca sensible.

Además, las formulaciones de la invención pueden además comprender uno o más de los ingredientes seleccionados de un protector solar, una vitamina o análogo de vitamina, tal vitamina E, Vitamina K, Calcipotriol, Tacalcitol, o un compuesto farmacéuticamente activo, tal como corticoides, antimicóticos, inmunosupresores, ácido salicílico , ácidos alfa- o beta-hidroxi, o ácido linoleico.

El grupo de corticoides puede incluir pero no se limita a hidrocortisona y derivados de la misma, tal como aceponato de metilprednisolona, valerato de diflucortolona, fluocortolona/pivalato/hexanoato/monohidrato, fluocortinbutilo, betametasona y derivados de los mismos, clobetasola, triamcinolona, acetonida, dexametasona, prednisolona, y pivalato de clocortolona. El grupo de antimicóticos puede incluir pero no se limita a cetoconazol, isoconazol, miconazol, y clotrimazol; y el grupo de inmunosupresores puede incluir pero no se limita a ascomicina y

derivados de la misma, ciclosporina A, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, y similares.

La invención además proporciona un método contundente y de fácil aplicación para fabricar las formulaciones del cuidado de la piel de la invención. La fabricación de las formulaciones del cuidado de la piel se logran preparando la fase de aceite fundiendo los ingredientes de la fase de aceite tal como octanoato cetearílico, éter dicaprílico, triglicérido caprílico/cáprico, poligliceril-3-diisoestearato, poligliceril-2-dipolihidroxiestearato, petrolato, cera alba, y etilhexilglicerina, con agitación hasta que todos los ingredientes se fundan completamente. Los ingredientes elegidos para la fase de aceite dependerán de la fase de aceite deseada, como se describió anteriormente.

Para la fase acuosa, el agua purificada se calienta en un recipiente separado y los ingredientes de la fase acuosa, sulfato de magnesio, lactato de sodio, ácido láctico, y opcionalmente glicerina, urea y propilenglicol, se adicionan dependiendo de la composición deseada de la fase acuosa (véase lo anterior, por ejemplo). Tales ingredientes se disuelven agitando y subsecuentemente, el valor de pH de la solución resultante se ajusta con el sistema buffer ácido láctico/lactato de sodio a aproximadamente 4.2 – 4.8. Tanto la fase acuosa como la de aceite de preferencia se calientan a aproximadamente 75 - 85°C durante la fusión y la disolución, respectivamente.

Antes de la combinación de la fase acuosa y de aceite, la fase de aceite se filtra a través de cartuchos de filtro con unidades de filtro de 0.1 mm para filtración de partículas. Subsecuentemente, la emulsión se prepara transfiriendo la fase de aceite fundida como se preparó anteriormente a la fase acuosa calentada y, mientras se agita y se homogeniza, enfriar la emulsión hasta condiciones de vacío, de preferencia de aproximadamente -0.6 a -0.9 bar, a temperatura ambiente.

De preferencia, la fase de aceite se transfiere a la fase acuosa mientras que se agita a aproximadamente 40min⁻¹ a 75-85°C, se enfría hasta aproximadamente 58-62°C mientras que se agita y homogeniza a 3000 min⁻¹, se enfría adicionalmente hasta aproximadamente 38-42°C mientras que se agita y homogeniza a 4000 min⁻¹, y finalmente se enfría hasta aproximadamente 23-27 °C mientras que se agita. Después del proceso de enfriamiento, las emulsiones de W/O semisólidas o semilíquidas preparadas de la presente invención pueden depositarse en recipientes apropiados.

La invención se ilustra adicionalmente en los ejemplos. Los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de la formulación A semisólida

Una formulación semisólida de acuerdo con la invención (designada como Formulación A, a continuación) se preparó en tamaño de lote de 50 kg utilizando un homogenizador y mezcladora de ungüento (disponible bajo el nombre comercial Becomix® RW 60 de Berents, Alemania), equipado con una charola de acero inoxidable de 60 L, un agitador tipo ancla infinitamente variable, homogeneizador y un sistema de control de proceso, medidor de pH, charola de porción de acero inoxidable equipada con un agitador infinitamente variable, recipientes de almacenamiento de acero inoxidable para ungüento, y cartuchos de filtro sinterizados de acero inoxidable, 0.1 mm para filtración de partículas.

Para la preparación de la fase acuosa, se cargó el homogenizador/mezcladora de ungüento con 33.7 kg de agua purificada, 1.5 kg de glicerina, 0.5 kg de sulfato de magnesio, y 0.992 kg de lactato de sodio y se agitó (40 min^{-1}) a $80 \pm 2^\circ\text{C}$ hasta que todos los componentes se disolvieron por completo. Subsecuente, el valor de pH se revisó y se ajustó con 0.058 kg de ácido láctico a un pH de aproximadamente 4.6.

La fase de aceite se preparó cargando el recipiente de porción con 1.5 kg de petrolato, 1.5 kg de octanoato cetearílico, 1.5 kg de éter dícaprílico, 4.0 kg triglicérido caprílico/cáprico, 1.0 kg de cera alba, 2.25 de poligliceril-3-diisoestearato, 0.75 kg de poligliceril-2-dipolihiidroxiestearato, y 0.15 kg de etilhexilglicerina y se fundió completamente a $80 \pm 2^\circ\text{C}$ mientras que se agitó hasta que no hubo material no fundido visible. Finalmente, la fase de aceite se filtró a través de los cartuchos de filtro de acero inoxidable con unidades de filtro de 0.1 mm para filtración de partículas antes de adicionarla a la fase de agua.

La emulsión se preparó subsecuentemente transfiriendo la fase de aceite a la fase acuosa en la mezcladora/homogenizadora de ungüento con agitación a (40 min^{-1}) a $80 \pm 2^\circ\text{C}$. La mezcla resultante entonces se enfrió a $60^\circ \pm 2^\circ\text{C}$ mientras que se agitó y homogeneizó (ciclo 3000 min^{-1}). La emulsión resultante entonces se agitó y se homogeneizó adicionalmente (ciclo de 4000 min^{-1}) durante el enfriamiento a $40^\circ \pm 2^\circ\text{C}$. Finalmente, la agitación de la emulsión continúa hasta que la emulsión obtuvo una temperatura de $25^\circ \pm 2^\circ\text{C}$. Durante el proceso de enfriamiento completo se aplicó un vacío de entre -0.6 y 0.9 bar.

Se revisó la homogeneidad por apariencia uniforme de la crema resultante por medio de microscopia. Después de pasar esta prueba de homogeneidad, el producto fue vertido en contenedores de volumen.

Ejemplo 2: Preparación de formulación B semisólida

La formulación B fue preparada igual que la formulación A, con la excepción de que se adicionaron 4 kg de propilenglicol a la fase acuosa y no se adicionó etilhexilglicerina a la fase de aceite.

Ejemplo 3: Preparación de formulación C semisólida

La formulación C semilíquida fue esencialmente preparada igual que las formulaciones A y B en los Ejemplos 1 y 2. Las diferencias en los procesos de fabricación se describirán más adelante.

Para la producción de la formulación C en un tamaño de lote de 50 kg, la mezcladora, /homogeneizadora de ungüento se cargó con 28.35 kg de agua purificada, 1.5 kg de glicerina, 0.5 kg de sulfato de magnesio, 1.867 kg de lactato de sodio, y 2.5 kg de urea y se agitó (40 min^{-1}) a $80 \pm 2^\circ\text{C}$ hasta que todos los componentes se disolvieron por completo. Subsecuentemente, el valor del pH se verificó y se ajustó con 0.633 kg de ácido láctico a un pH de aproximadamente 4.2.

La fase de aceite se preparó cargando el recipiente 15 de fusión con 2.5 kg de octanoato cetearílico, 1.5 kg de éter dicaprilílico, 7.5 kg triglicérido caprílico/cáprico, 1.0 kg de poligliceril-3-diisoestearato, 2.25 kg de poligliceril-2-dipolihidroxiestearato, y 0.15 kg etilhexilglicerina y se fundió completamente a $80 \pm 2^\circ\text{C}$, mientras que se agitó hasta que no hubo material sin fundir visible.

Después de la filtración en partículas, ambas fases se combinaron para formar una emulsión como se describe en el Ejemplo 1. Después de pasar la prueba de homogeneidad, la loción resultante se vertió en contenedores de volumen.

Ejemplo 4: Estabilidad microbiológica/fisicoquímica

Las formulaciones A, B y C como se prepararon en los Ejemplos 1 a 3 se sometieron a las siguientes pruebas de estabilidad:

- Almacenamiento a 4°C , 25°C , 30°C , 40°C , 50°C a una humedad ambiental durante 5 meses.
- Prueba de ciclo de $-4^\circ\text{C}/50^\circ\text{C}$ durante dos semanas.
- Prueba de reto microbiológico de acuerdo con los requerimientos de USP (United States Pharmacopeia) de cuenta microbiana.

Las formulaciones se empacaron en contenedores PE (HDPE/LDPE) en tamaños de lote de 2 - 25 kg y se probaron en cuanto a parámetros como valor de pH, viscosidad (abs.), imagen microscópica y macroscópica, contenido de urea (formulación C), y compatibilidad con el material del contenedor.

Los resultados de las pruebas mostraron que las formulaciones A-C de los Ejemplos 1-3 son fisicoquímicamente estables bajo todas las condiciones probadas y cumplen con los requerimientos de estabilidad microbiológicos de USP.

Ejemplo 5: Riesgo de irritación y sensibilidad (Prueba - HRIPT)

Se llevó a cabo una prueba de parche de agresión repetida humana (HRIPT), ampliamente conocida en la técnica, como un estudio doble ciego controlado aleatorio de 40 días para evaluar el potencial de irritación y sensibilidad en las formulaciones dermatológicas del cuidado de la piel de la invención. El estudio comenzó con 58 voluntarios sanos de cualquier sexo entre 18 y 65 años (casos en ITT, n= 58)" sin embargo, tres voluntarios desertaron y 55 voluntarios completaron el estudio (casos VC, n= 55).

En la fase de inducción (día 1 - 20), los voluntarios fueron sometidos a nueve tratamientos de oclusión durante 24 horas con 75 µL de las formulaciones de prueba tal como se prepararon en los Ejemplos 1-31, aplicadas en la espalda en los días 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19. Los campos de prueba no tratados, en los cuales no hubo aplicación de la formulación de prueba, se utilizaron como un control concurrente. Las reacciones de la piel se evaluaron 24 horas (1/2 hora después de la remoción de las cámaras de prueba; en los días 2, 4, 6, 9, 11, 13, 16, 18, 20; nueve lecturas) y 48 horas después de la aplicación de los tratamientos de oclusión en las espaldas de los voluntarios (1/2 hora después de la remoción de las cámaras de prueba en los días 3, 5, 10, 12, 17, 19; seis lecturas) por medio de una calificación visual de 6 puntos.

Calificación visual de 6 puntos	
0	Negativo/sin reacción
0.5	Eritema dudoso
1	Eritema
2	Eritema e induración (edema)

3	Eritema, induración (edema y vesículas)
4	Eritema, induración (edema) y ampollas,

El índice de irritación acumulativo promedio (M.C.I.I.) se calculó para las lecturas de 24 horas (M.C.I.I./24 h.) y para las lecturas de 48 horas (M.C.I.I./48 h).

Después de intervalos sin tratamiento (15 días; días 21-35; sin tratamiento), se hizo una aplicación de reto de oclusión de las formulaciones de prueba durante 24 horas en sitios de prueba aún no tratados de la espalda de los voluntarios. Las formulaciones de prueba se evaluaron en 24 h, 48 h, 72 h, y 96 h después de la aplicación por la misma calificación visual de 6 puntos (fase de reto; 5 días, días 36-40).

Resultados

Sensibilidad: No ocurrió ningún caso de sensibilidad ni en la población ITT ni en la población VC.

Irritación: No se observó irritación potencial significativa en comparación con el campo de prueba no tratado en la población ITT ni en la población VC.

Además, no se observaron eventos adversos o eventos adversos serios relacionados con las formulaciones de prueba durante el curso del estudio.

Ejemplo 6: Tolerancia Cutánea y Potencial de Irritación

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la tolerancia cutánea de las formulaciones para el cuidado de la piel de la invención durante un periodo de cuatro semanas cuando se utilizan en la manera pretendida (aplicación de dos veces al día en la cara o cuerpo, respectivamente) en el grupo de pacientes/consumidores objetivo que tiene piel sensible y seca. Los objetivos secundarios de este estudio fueron evaluar el potencial de irritación de las formulaciones de prueba A y B alrededor de los ojos, evaluar el efecto de hidratación de todas las formulaciones de prueba medido por corneometría, evaluar la aceptación cosmética general de los voluntarios de todas las formulaciones de prueba, y finalmente evaluar la aceptación cosmética de las formulaciones de prueba A y B tal como bases de maquillaje.

El estudio fue diseñado como un estudio doble ciego aleatorio de un solo centro con comparación de tratamientos interindividuo, entre las formulaciones de

prueba A, B y productos comercialmente disponibles comparativos de aplicación facial y entre la formulación de prueba C y productos comercialmente disponibles comparativos de aplicación corporal, y fue realizado por 28 días consecutivos.

Se escogieron para este estudio voluntarios sanos de ambos sexos entre 18 y 65 años de edad que cumplen con el criterio de inclusión/exclusión específico, con piel seca de acuerdo con valores bajos de corneometría (≤ 70). Además, 50% de los voluntarios eran individuos sanos con diátesis atópica de acuerdo con la calificación de atópica de Diepgen sin un historial de dermatitis atópica. El otro 50% de los voluntarios no sufrían de diátesis atópica. Todos los voluntarios en todos los grupos de tratamiento fueron tratados en la cara y el cuerpo dos veces al día en casa durante 28 días consecutivos con las formulaciones de prueba respectivas.

Para la medición de los efectos de hidratación de las formulaciones de prueba de aplicación facial, se realizó corneometría de ambos pómulos en los días 1 y 29. Para la formulación de prueba de aplicación corporal se realizó corneometría de ambas piernas inferiores anteriores en pantalla y en los días 1 y 29.

Una valoración clínica se realizó en pantalla en los días 1, 8, 15 y 29 utilizando una calificación visual de 5 puntos (ningunos/ dudosos/ ligeros/ moderados/ severos/ signos de irritación, eritema y/o escamación). A raíz de los resultados de la calificación visual de 5 puntos se creó un perfil de producto de irritación con cuatro grupos de irritación siendo la variable principal de este estudio. Se preguntó a cerca de los síntomas subjetivos en los días 8, 15 y 29 utilizando una calificación de 5 puntos para una evaluación subjetiva (ninguna/ dudosa/ ligera/ moderada/ severa sensación de picazón/ quemazón/ pruritus con especificación en caso de cualquier respuesta positiva). Adicionalmente, se llevaron a cabo exámenes oftalmológicos que estudiaron la parte anterior y posterior de los ojos así como también la mucosa conjuntiva y síntomas oftalmológicos subjetivos utilizando una calificación de 5 puntos para síntomas oftalmológicos subjetivos en los días 1 y 29.

Adicionalmente, los voluntarios llenaron un cuestionario en el día 29 relacionado con el perfil sensorial y la aceptación cosmética general (parámetros: distribución/ propagación, absorción, sensación sobre la piel, pegajosidad, adiposidad, brillo aceitoso, olor y color; evaluación en una escala de 5 puntos).

Resultados

La Tabla 1 resume el efecto de hidratación medido por corneometría de las tres modalidades de la invención (formulaciones A, B, y C) en comparación con un producto de referencia.

Tabla 1: Medición de Efecto de Hidratación por Corneometría

Efecto de hidratación (Corneometría)	Mejoría de hidratación en el día 29 (en %) subgrupo I (sujetos atópicos)	Mejoría de hidratación en el día 29 (en %) subgrupo II (sujetos no atópicos)	Mejoría de hidratación en el día 29 (en %) subgrupo I + II
Formulación A (crema)	43.1	21.0	32.1
Formulación B (crema)	31.2	39.1	35.1
Formulación C (leche)	38.6	45.7	42.2
Producto de referencia §	37.1	22.2	29.7

Medido por corneometría de ambos pómulos (Formulaciones A y B) y ambas piernas inferiores anteriores (Formulación C), respectivamente.

§ Emulsión W/O comercialmente disponible.

Adicionalmente, la aplicación de las formulaciones de prueba A, B y C durante 28 días dio como resultado una mejoría de hidratación significativa entre 32% y 42%, promediando ambos subgrupos (sujetos atópicos y no atópicos).

Los resultados del estudio de tolerancia cutánea de las formulaciones A, B, y C se resumen en la Tabla 2. Las Tablas 2(a) y (b) muestran los resultados de los estudios dermatológicos y oftalmológicos, respectivamente.

Tabla 2: Resultados del Estudio de Tolerancia (Potencial de Irritación)

Tabla 2(a): Investigación Dermatológica

Investigación dermatológica (ITT)	Formulaciones para cara		Formulación para cuerpo
	Formulación A	Formulación B	Formulación C
(1) Perfil de irritación: signos objetivo			-
(2) Discontinuación parcial o transitoria del tratamiento relacionado o posiblemente relacionado con la formulación de prueba	1/20 pacientes: irritación moderada y discontinuación de tratamiento en el día 14	1/20 pacientes: irritación ligera; reducción de la dosis de tratamiento	-
Signos objetivos de irritación: (1)+(2)	5%	5%	
(3) Perfil de irritación, síntomas subjetivos	1/20 pacientes: picazón ligera	2/20 pacientes: urticaria ligera; 1/20 pacientes: picazón ligera	2/19 pacientes: urticaria ligera

23 207

Signos subjetivos de irritación: (3) reacciones moderadas o severas			-
Suma promedio de la calificación de irritación	0.10 ± 0.10	0.10 ± 0.10	0.00 ± 0.00
Conclusión	Perfil de irritación muy bueno	Perfil de irritación excelente	Perfil de irritación excelente

Tabla 2(b): Investigación oftalmológica

Investigación Oftalmológica	Formulaciones para cara		Formulación para
	Formulación A	Formulación B	Formulación C
Síntomas oftalmológicos objetivos	1/20 pacientes: alergia conjuntiva moderada del ojo izquierdo y alergia conjuntiva ligera del ojo derecho*	-	Formulación para cuerpo no probada alrededor de los ojos
Síntomas oftalmológicos subjetivos	1/20 pacientes: síntomas subjetivos moderados*	1/20 pacientes: urticaria ligera, lagrimeo de ojo izquierdo*	
Aplicación interrumpida debido a síntomas oftalmológicos	-	-	
Conclusión	Tolerancia excelente de las formulaciones aplicadas alrededor de los ojos		

* Estudios subsecuentes demostraron que los síntomas anteriores no fueron causados por las Formulaciones A y B.

Tal como es evidente a partir de los resultados tabulados, todas las formulaciones dermatológicas de la invención probadas mostraron un perfil de irritación muy bueno o aún excelente.

Adicionalmente, los resultados del cuestionario relacionado con la aceptación cosmética de las formulaciones A, B y C se representan en los Tablas 3(a)-(i). Los siguientes parámetros fueron probados: calidad cosmética general (Tabla 3(a)); distribución/propagación (Tabla 3(b)); absorción (Tabla 3(c)); sensación sobre la piel (Tabla 3(d)); pegajosidad (Tabla 3(e)); adiposidad (Tabla 3(f)); brillo aceitoso (Tabla 3(g)); olor (Tabla 3(h)); color (Tabla 3(i)).

Tabla 3: Resultados de las pruebas de valoración sensoriales

Todos los valores están dados en % de voluntarios.

Tabla 3(a): Opinión general de las cualidades cosméticas de las formulaciones A-C

Opinión General	Excelente	Muy buena	Buena	Aceptable	Mala	Sin comentario
Formulación A (crema)	16	42	32	5	5	0
Formulación B (crema)	15	10	45	5	10	15
Formulación C (loción)	26	16	37	5	11	5

Tabla 3(b): Distribución/Propagación

Opinión General	Muy fácil	Fácil	Moderadamente fácil	Difícil	Muy difícil
Formulación A (crema)	16	26	26	5	26
Formulación B (crema)	30	0	30	20	20
Formulación C (loción)	11	5	16	11	58

Tabla 3(c): Absorción

Opinión General	Muy rápida	Rápida	Algo rápida	Lenta	Muy lenta	Sin comentario
Formulación A (crema)	26	11	26	11	26	0
Formulación B (crema)	30	15	10	15	25	5
Formulación C (loción)	21	0	11	21	47	0

Tabla 3(d): Sensación sobre la piel

Opinión General	Demasiado ligera	Ligera	Perfecta	Pesada	Muy pesada
Formulación A (crema)	11	5	26	21	37
Formulación B (crema)	10	5	30	25	30
Formulación C (loción)	5	5	11	21	58

Tabla 3(e): Pegajosidad

Opinión General	Nada pegajosa	Poco pegajosa	Ligeramente pegajosa	Algo pegajosa	Pegajosa
Formulación A (crema)	26	5	37	11	21
Formulación B (crema)	15	10	45	15	15
Formulación C (loción)	0	0	26	32	42

Tabla 3(f): Adiposidad

Opinión General	Nada grasosa	Poco grasosa	Ligeramente grasosa	Algo grasosa	Grasosa
Formulación A (crema)	11	5	32	42	11
Formulación B (crema)	15	0	20	55	10
Formulación C (loción)	5	5	26	63	0

Tabla 3(g): Brillo aceitoso

Opinión General	No deja brillo aceitoso	Deja un muy ligero brillo aceitoso	Deja un ligero brillo aceitoso	Deja brillo aceitoso	Deja mucho brillo aceitoso	Sin comentario
Formulación A (crema)	21	5	21	37	16	
Formulación B (crema)	15	0	25	20	40	
Formulación C (loción)	16	0	11	37	32	5

Tabla 3(h): Olor

Opinión General	Ninguno	Si, muy ligero	Si, ligero	Si, moderado	Si, fuerte	Si, muy fuerte
Formulación A (crema)	53	16	21	0	5	5

Formulación B (crema)	40	35	15	5	5	0
Formulación C (loción)	58	21	16	5	0	0

Tabla 3(i): Color

Opinión General	Muy agradable	Agradable	Desagradable	No importa	Sin comentario
Formulación A (crema)	16	53	16	16	0
Formulación B (crema)	20	45	15	20	0
Formulación C (loción)	16	53	26	5	0

Ejemplo 7: Fototoxicidad

Para poder evaluar el potencial fototóxico de las formulaciones dermatológicas para el cuidado de la piel de la invención, las formulaciones semisólidas del ejemplo 1 y 2 se probaron en un estudio de fototoxicidad durante 5 días consecutivos. El estudio se diseñó como un estudio doble ciego aleatorio de un solo centro con comparación individual de tratamientos y comparación interindividual de tratamientos para las formulaciones de prueba A y B. Se enlistaron en el estudio 12 voluntarios de ambos sexos entre los 18 y 50 años de edad que cumplieron con el criterio de inclusión/exclusión específico. Se aplicaron 50µl de cada formulación de prueba bajo condiciones de oclusión por duplicado en la espalda de los sujetos en los días 1 durante 24 horas. Un campo de prueba duplicado sin aplicación de las formulaciones (cámara de prueba vacía con/sin radiación UV) se utilizó como control.

En el día 1 y 2, se valoró la dosis de eritema mínima (MED) por irradiación de seis campos de prueba pequeños con UVA/B en la espalda superior del voluntario. Las cámaras de prueba con las formulaciones de prueba por duplicado se aplicaron en el día 1 a los campos de prueba designados en ambos lados de la espalda media de los voluntarios. En el día 2, las cámaras de prueba se removieron después de 24 horas y los campos de prueba (20 J/cm² UVA + 0.75 x MED UVA + UVB) fueron irradiados en el lado izquierdo de la espalda media. Las reacciones de piel fueron valoradas después de una hora (día 2), después de 24 horas (día 3), después de 48 horas (día 4) y después de 72 horas (día 5) utilizando una calificación de 5 puntos visuales:

Calificación visual de 5 puntos	
0	Sin eritema
0.5	Eritema dudoso (eritema casi imperceptible sin borde claramente definido)
1	Eritema ligero pero definido con borde claramente definido (MED)

26
2-10

2	Eritema moderado claramente definido
3	Eritema severo con o sin infiltración
4	Eritema severo con vesículas o reacción vejigosa

El número de voluntarios que experimentó una reacción fototóxica durante el estudio determinó el potencial fototóxico en las formulaciones de prueba.

Resultados: No se observaron casos de fototoxicidad con las formulaciones farmacológicas A y B durante el estudio en la formulación de prueba.

Ejemplo 8: Riesgo de Fotosensibilización

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el potencial de fotosensibilización de las formulaciones dermatológicas de la invención en una población de n=25 voluntarios sanos de ambos sexos entre los 18 y los 65 años con tipo de piel Fitzpatrick I, II o III que cumplieron con el criterio específico de inclusión/exclusión, utilizando el método modificado de Kaidbey & Kligman (Kaidbey & Kligman, 1980, *Contact Dermatitis* 6, 161-169). El objetivo secundario de este estudio fue evaluar el potencial de sensibilización de las formulaciones.

El estudio fue diseñado como un estudio doble ciego aleatorio de un solo centro, con comparación intraindividual e interindividual de los tratamientos para las formulaciones de prueba incluyendo las formulaciones A y B (crema) y se realizó durante 6 semanas consecutivas. Como control, los campos de prueba no tratados en los que no se aplicaron formulaciones de prueba se incluyeron en el estudio.

Durante la fase de inducción, una serie de plastas de prueba con todas las formulaciones de prueba y un campo vacío se fijaron en los lados izquierdos de las espaldas. Durante la fase de reto, dos series de plastas de prueba se fijaron en cada lado de la espalda. Solo el lado derecho de la espalda fue irradiado. La asignación de las formulaciones de prueba a los campos de prueba fue idéntica para cada voluntario durante la inducción y la fase de reto. Para cada aplicación, se aplicaron 50µl de la formulación de prueba bajo condiciones de oclusión en las espaldas de los voluntarios en los días 1, 4, 8, 11, 15, 18 y 36.

La MED de cada sujeto se determinó irradiando dosis incrementadas de UVA/UVB/ con un simulador solar en sitios previamente seleccionados de las espaldas de los voluntarios. Se llevó a cabo la calificación 24 horas después de la irradiación. La MED es la dosis más pequeña (mJ/cm²) necesaria para inducir un eritema visible claramente delineado.

27
211

En la fase de inducción (20 días; día 1-20), seis aplicaciones de oclusión de una serie de formulaciones de prueba se realizaron durante 24 horas en el lado izquierdo de las espaldas de los voluntarios en los días 1, 4, 8, 11, 15, 18. Después de 24 h, los tratamientos de oclusión se removieron y todos los campos de prueba se expusieron consecutivamente a 3 x MED UVA/UVB con un simulador solar en los días 2, 5, 9, 12, 16 y 19. Los resultados se evaluaron 24 horas después en la irradiación por una calificación visual de seis puntos.

En la fase de reto (5 días; día 36-40) después del intervalo sin tratamiento 15 días; día 21-35), se realizó durante 24 horas aplicación de oclusión de dos series de formulaciones de prueba en sitios no tratados en ambos lados de las espaldas de los voluntarios (aplicación de reto).

Consecutivamente, los campos de prueba se expusieron en el lado derecho de las espaldas a 10 J/cm² UVA más 0.75 x MED (UVA/UVB) (irradiación de reto en el día 37). Los resultados se evaluaron una hora después de la irradiación de reto y adicionalmente 24 h, 48 h y 75 h después de la irradiación de reto mediante una calificación visual de 6 puntos.

La siguiente calificación visual de 6 puntos fue utilizada durante la fase de inducción y de reto:

Calificación visual de 6 puntos	
0	Sin eritema
0.5	Eritema dudoso
1	Eritema definido con borde claramente definido (MED)
2	Eritema con infiltración/barros
3	Eritema con vesículas o reacción vejigosa
4	Eritema con reacción vejigosa erosionada y/o reacción de diseminación elevada más allá de los límites del sitio del parche

Resultados: No se observaron casos de fotosensibilidad bajo las condiciones descritas para las formulaciones dermatológicas A y B del Ejemplo 1 y 2 (formulaciones faciales) en ninguno de los voluntarios.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación del cuidado de la piel hipoalergénica no irritante, caracterizada porque
 - a) no tiene fragancias, conservadores, colorantes, extractos vegetales, PEGs, alcohol cetilestearílico, alcohol lanolínico, alcoholes bajos y proteínas;
 - b) comprende una fase acuosa dispersa en una fase de aceite;
 - i. la fase de aceite comprende 1-8% en peso de octanoato cetearílico, 1-5 % en peso de éter dicaprilílico, 6-20% en peso de triglicérido caprílico/cáprico, 1-4% en peso de poligliceril-3-diisostearato y 2-6% en peso de poliglicerilo-2-dipolihiidroxiestearato;
 - ii. la fase acuosa comprende agua purificada, 0.2-2% en peso de sulfato de magnesio, 0-2% en peso de ácido láctico y 0.5-7% en peso de lactato de sodio; y
 - c) la formulación tiene un número total de ingredientes que es menor a 15.
2. La formulación del cuidado de la piel de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la fase agua además comprende glicerina.
3. La formulación del cuidado de la piel de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la fase de aceite además comprende etilhexilglicerina.
4. La formulación del cuidado de la piel de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la fase de aceite de la formulación además comprende pretolato y cera alba.
5. La formulación del cuidado de la piel de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque la fase de aceite además comprende etilhexilglicerina.
6. La formulación del cuidado de la piel de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque la fase acuosa además comprende propilenglicol.
7. La formulación del cuidado de la piel de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque la fase acuosa además comprende urea.

8. Una formulación semi-sólida para el cuidado de la piel, caracterizada porque comprende los siguientes ingredientes, expresados como un rango de porcentaje en peso (%p/p):

(1) fase de aceite:

a) petrolato:	2 - 5%
b) octanoato cetearílico:	2 - 5%
c) éter dicaprilílico:	1 - 3%
d) triglicérido caprílico/ cáprico:	5 - 10%
e) cera alba:	1.0 - 2.5%
f) poligliceril-3-diisostearato:	4 - 5%
g) poliglicerilo-2-dipolihidroxiestearato:	1 - 2%
h) etilhexilglicerina:	0 - 0.8%

(2) fase acuosa:

a) glicerina:	0 - 5%
b) sulfato de magnesio:	0.5 - 1.5%
c) ácido láctico:	0.05 - 1.5%
d) lactato de sodio:	1 - 5%
e) agua purificada:	adicionar hasta 100%

9. Una formulación semi-sólida para el cuidado de la piel, caracterizada porque la formulación comprende los siguientes ingredientes, expresados como un rango de porcentaje en peso (%p/p):

(1) fase de aceite:

a) petrolato:	2 - 5%
b) octanoato cetearílico:	2 - 5%
c) éter dicaprilílico:	1 - 3%
d) triglicérido caprílico/ cáprico:	5 - 10%
e) cera alba:	1.0 - 2.5%
f) poligliceril-3-diisostearato:	4 - 5%
g) poliglicerilo-2-dipolihidroxiestearato:	1 - 2%

(2) fase acuosa:

a) glicerina:	0 - 5%
b) sulfato de magnesio:	0.5 - 1.5%
e) ácido láctico:	0.05 - 1.5%

- | | |
|----------------------|----------------------|
| d) lactato de sodio: | 1 - 5% |
| → e) propilenglicol: | 5 - 10% |
| f) agua purificada: | adicionar hasta 100% |

10. Una formulación semi-líquida para el cuidado de la piel, caracterizada porque comprende los siguientes ingredientes, expresados como un rango de porcentaje en peso (%p/p):

(1) fase de aceite:

- | | |
|---|----------|
| a) octanoato cetearílico: | 2 - 5% |
| b) éter dicaprilílico: | 1 - 3% |
| c) triglicérido caprílico/ cáprico: | 8 - 15% |
| d) poligliceril-3-diisostearato: | 1.5 - 3% |
| e) poliglicerilo-2-dipolihiidroxiestearato: | 3 - 5% |
| f) etilhexilglicerina: | 0-0.8% |

(2) fase acuosa:

- | | |
|-------------------------|----------------------|
| a) glicerina: | 0 - 5% |
| b) sulfato de magnesio: | 0.5 - 1.5% |
| c) ácido láctico: | 0.05 - 1.5% |
| d) lactato de sodio: | 1 - 5% |
| e) urea: | 0.5 - 10% |
| f) agua purificada: | adicionar hasta 100% |

11. La formulación para el cuidado de la piel de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la formulación además comprende uno o más compuestos farmacéuticamente activos, vitaminas o análogos de vitaminas y/o bloqueadores solares.

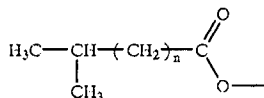
12. La formulación para el cuidado de la piel de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque el compuesto farmacéuticamente activo es un corticoide, un antimicótico, ácido salicílico, ácido alfa- o beta- hidroxí y/o ácido linolénico; la vitamina es Vitamina E, o Vitamina K; y el análogo de vitamina es Cacipotriol o Tacalcitol.

13. Un método para fabricar una formulación para el cuidado de la piel hipoalergénica y no irritante, caracterizado porque comprende los pasos de:

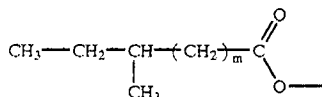
- a) preparar una fase de aceite fundiendo los ingredientes de la fase de aceite tal como se define en la reivindicación 1;
- b) preparar una fase acuosa calentando el agua purificada y disolviendo dentro de la misma los ingredientes de la fase acuosa mientras que se agita y se ajusta al valor de pH de la solución resultante con ácido láctico a 4.4 - 4.8;
- c) preparar una emulsión de agua en aceite transfiriendo la fase de aceite fundida del paso (a) a la fase acuosa calentada del paso (b) y, mientras se agita y homogeneiza, enfriar la emulsión hasta temperatura ambiente mientras se aplica un vacío de -0.6 a -0.9 bar (-60,000 a -90,000 Pa).

14. El método de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque el paso (a) y el paso (b) se realizan a una temperatura de 75-85°C, el paso (c) comprende los pasos de
- (i) transferir la fase de aceite del paso (a) a la fase acuosa del paso (b) mientras que se agita a 40 min^{-1} a 75-85°C,
 - (ii) enfriar la emulsión hasta aproximadamente 58-62°C mientras que se agita y homogeneiza a 3000 min^{-1} ,
 - (iii) enfriar la emulsión aún más hasta 38-42°C mientras que se agita y homogeneiza a 4000 min^{-1} ,
 - (iv) enfriar la emulsión aún más hasta 23-27°C mientras que se agita, y
 - (v) verter la emulsión dentro de contenedores apropiados.

selected from the group consisting of methyl, ethyl, propyl and isopropyl, myristoyl, palmitoyl, stearoyl and eicosoyl, and from the group which is distinguished by the chemical structures



[0094] where n is from 10 to 20, the isostearoyl radical being preferred, and



[0095] where m is from 9 to 19.

[0096] k is preferably from 1-5, particularly preferably from 2 to 4.

[0097] Sun protection active ingredient combinations according to the invention which have proved particularly advantageous are those which are monoglyceryl esters, diglyceryl esters, triglyceryl esters and are tetraglyceryl esters and monoesters of isostearic acid, tetraglyceryl monoisostearate being particularly preferred, which in analogy to the CTFA nomenclature is also called polyglyceryl-4 isostearate.

[0098] Isostearic esters of this kind are obtainable, for example, under the product name "Isolan GI 34" from Henkel Goldschmidt Chemical Corp.

[0099] Other sun protection active ingredient combinations according to the invention which have proved particularly advantageous are those which are monoglyceryl esters, diglyceryl esters, triglyceryl esters and tetraglyceryl esters and are diesters of isostearic acid, triglyceryl diisostearate being particularly preferred, which in analogy to the CTFA nomenclature is also called polyglyceryl-3 diisostearate.

[0100] Such isostearates can, for example, be obtained under the product name "Lameform TGI" from Henkel KGaA.

[0101] Other sun protection active ingredient combinations according to the invention which have proved particularly advantageous are those which are monoglyceryl esters, diglyceryl esters, triglyceryl esters and tetraglyceryl esters and comprise mixtures of monoesters and diesters of isostearic acid, approximately equimolar mixtures being particularly preferred, such as, for example, diglyceryl sesquiiisostearate, which in analogy to the CTFA nomenclature is also called polyglyceryl-2 sesquiiisostearate.

[0102] Such isostearates can, for example, be obtained under the product name "Hostacerin DGI" from Hoechst AG.

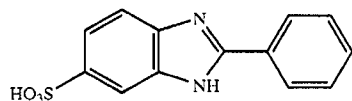
[0103] Sun protection active ingredient combinations according to the invention which have proved particularly

advantageous are those whose polyester radicals are derived from hydroxystearic acid, "polyglyceryl-2 polyhydroxystearate" being particularly advantageous, which is assigned the registry numbers 156531-21-4 and 144470-58-6 in Chemical Abstracts, and which can, for example, be obtained under the trade name DEHYMULSO® PGPH from Henkel KGaA.

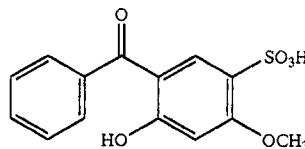
[0104] According to the invention, such surface-active substances can be present in concentrations of from 0.005 to 50% by weight, based on the total weight of the preparations. Concentrations of from 0.5-10% by weight, in particular from 1.0-5% by weight, are preferred.

[0105] Advantageous sulphonated UV filter substances in the context of the present invention are in particular:

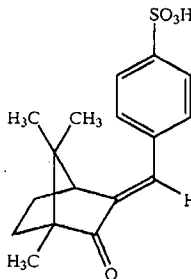
[0106] 2-phenylbenzimidazole-5-sulphonic acid and its salts, for example the sodium, potassium or its triethanolammonium salt



[0107] sulphonic acid derivatives of benzophenones, preferably 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone-5-sulphonic acid and its salts, for example the corresponding sodium, potassium or triethanolammonium salt:



[0108] sulphonic acid derivatives of 3-benzylidenecamphor, such as, for example, 4-(2-oxo-3-bornylidenemethyl)benzenesulphonic acid, and its salts, for example the corresponding sodium, potassium or triethanolammonium salt:



[0109] 2-methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenemethyl)benzenesulphonic acid and its salts, for example the

[0141] Advantageous oil-soluble UVB filter substances are, for example:

[0142] 3-benzylidenecamphor derivatives, preferably 3-(4-methylbenzylidene) camphor and 3-benzylidenecamphor;

[0143] 4-aminobenzoic acid derivatives, preferably 2-ethylhexyl 4-(dimethylamino)benzoate and amyl 4-(dimethylamino)benzoate;

[0144] esters of cinnamic acid, preferably 2-ethylhexyl 4-methoxycinnamate and isopentyl 4-methoxycinnamate;

[0145] derivatives of benzophenone, preferably 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone, 2-hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenone and 2,2'-dihydroxy-4-methoxybenzophenone;

[0146] esters of benzalmalonic acid, preferably di(2-ethylhexyl) 4-methoxybenzalmalonate;

[0147] 2,4,6-trianilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazine.

[0148] The list of UVB filters mentioned which can be used in combination with the active ingredient combinations according to the invention is of course not intended to be limiting.

[0149] As mentioned above, the present invention allows a comparable or even higher sunscreen filter action to be achieved than was allowed to date by the prior art, for a lower total concentration of UV filter substances. It has also proved to be particularly advantageous to introduce an additional content of cosmetically or pharmaceutically acceptable electrolytes. Over wide concentration ranges, it is possible for the concentration of the UV filter substance or substances to be reduced by the same or certainly at least a comparable amount as that with which the preparation is topped up, as it were, with one or more electrolytes. The lower limit at which this behaviour manifests itself in a manner relevant to the consumer has as a rule proved to be a total content of about 0.5% by weight of UV filter substances.

[0150] The preparations according to the invention therefore advantageously comprise electrolytes, in particular one or more salts with the following anions: chlorides, and furthermore inorganic oxo element anions, and of these in particular sulphates, carbonates, phosphates, borates and aluminates. Electrolytes based on organic anions can also advantageously be used, for example lactates, acetates, benzoates, propionates, tartrates, citrates and many others. Comparable effects can also be achieved by ethylenediaminetetraacetic acid and salts thereof.

[0151] Cations of the salts which are preferably used are ammonium, alkylammonium, alkali metal, alkaline earth metal, magnesium, iron and zinc ions. It requires no mention per se that only physiologically acceptable electrolytes should be used in cosmetics. Particular preference is given to potassium chloride, sodium chloride, magnesium sulphate, zinc sulphate and mixtures thereof. Salt mixtures such as occur in the natural salt from the Dead Sea are also advantageous.

[0152] The concentration of the electrolyte(s) should be from about 0.1-10.0% by weight, particularly advantageously from about 0.3-8.0% by weight, based on the total weight of the preparation.

[0153] The cosmetic and/or dermatological sunscreen preparations according to the invention can have the customary composition and be used for cosmetic and/or dermatological sun protection, and also for treatment, care and cleansing of the skin and/or hair and as a make-up product in decorative cosmetics.

[0154] For use, the cosmetic and dermatological preparations according to the invention are applied to the skin and/or hair in an adequate amount in the manner customary for cosmetics.

[0155] Those cosmetic and dermatological preparations which are in the form of a sunscreen product are particularly preferred. These can additionally comprise at least one further UVA filter and/or at least one further UVB filter.

[0156] The cosmetic and dermatological preparations according to the invention can comprise cosmetic auxiliaries such as are usually used in such preparations, for example preservatives, bactericides, perfumes, dyes, pigments which have a colouring action, thickeners, humidifying and/or humectant substances, fats, oils, waxes or other customary constituents of a cosmetic or dermatological formulation, such as alcohols, polyols, polymers, foam stabilizers, electrolytes, organic solvents, further emulsifiers or silicone derivatives.

[0157] An additional content of antioxidants is in general preferred. Favourable antioxidants which can be used according to the invention are all the antioxidants which are suitable or customary for cosmetic and/or dermatological applications.

[0158] The antioxidants are advantageously chosen from the group consisting of amino acids (for example glycine, histidine, tyrosine and tryptophan) and derivatives thereof, imidazoles (for example urocanic acid) and derivatives thereof, peptides, such as D,L-carnosine, D-carnosine, L-carnosine and derivatives thereof (for example anserine), carotenoids, carotenes (for example α -carotene, β -carotene and lycopene) and derivatives thereof, chlorogenic acid and derivatives thereof, liponic acid and derivatives thereof (for example dihydroliponic acid), aurothioglucose, propylthiourea and other thiols (for example thioredoxin, glutathione, cysteine, cystine, cystamine and the glycosyl, N-acetyl, methyl, ethyl, propyl, amyl, butyl and lauryl, palmitoyl, oleyl, γ -linoleyl, cholesteryl and glyceryl esters thereof) and salts thereof, dilauryl thiodipropionate, distearyl thiodipropionate, thiodipropionic acid and derivatives thereof (esters, ethers, peptides, lipids, nucleotides, nucleosides and salts) and sulphoximine compounds (for example buthionine sulphoximines, homocysteine sulphoximine, buthionine sulphones and penta-, hexa- and heptathionine sulphoximine) in very low tolerated dosages (for example pmol to μ mol/kg), and furthermore (metal) chelators (for example α -hydroxy fatty acids, palmitic acid, phytic acid and lactoferrin), α -hydroxy acids (for example citric acid, lactic acid and malic acid), humic acid, bile acid, bile extracts, bilirubin, biliverdin, EDTA, EGTA and derivatives thereof, unsaturated fatty acids and derivatives thereof (for example γ -linolenic acid, linoleic acid and oleic acid), folic acid and derivatives thereof, ubiquinone and ubiquinol and derivatives thereof, vitamin C and derivatives (for example ascorbyl palmitate, Mg ascorbyl phosphate and ascorbyl acetate), tocopherols and derivatives (for example vitamin E acetate), vitamin A and derivatives (vitamin A palmitate) and

coniferyl benzoate of benzoin resin, rutic acid and derivatives thereof, α -glycosylrutin, ferulic acid, furfurylidene-glucitol, carnosine, butylhydroxytoluene, butylhydroxyanisole, nordihydroguaiac resin acid, nordihydroguaiaretic acid, trihydroxybutyrophenone, uric acid and derivatives thereof, mannose and derivatives thereof, zinc and derivatives thereof (for example ZnO and ZnSO₄), selenium and derivatives thereof (for example selenium-methionine), stilbene and derivatives thereof (for example stilbene oxide and trans-stilbene oxide) and the derivatives of these active ingredients mentioned which are suitable according to the invention (salts, esters, ethers, sugars, nucleotides, nucleosides, peptides and lipids).

[0159] The amount of the abovementioned antioxidants (one or more compounds) in the preparations is preferably from 0.001 to 30% by weight, particularly preferably from 0.05-20% by weight, in particular from 1-10% by weight, based on the total weight of the preparation.

[0160] If vitamin E and/or derivatives thereof are the antioxidant(s), it is advantageous to choose the particular concentrations thereof from the range of from 0.001-10% by weight, based on the total weight of the preparation.

[0161] If vitamin A or vitamin A derivatives or carotenes or derivatives thereof are the antioxidant(s), it is advantageous to choose the particular concentrations thereof from the range of from 0.001-10% by weight, based on the total weight of the preparation.

[0162] The oil phase of the preparations according to the invention is advantageously chosen from the group consisting of esters of saturated and/or unsaturated, branched and/or unbranched alkanecarboxylic acids having a chain length of from 3 to 30 C atoms and saturated and/or unsaturated, branched and/or unbranched alcohols having a chain length of from 3 to 30 C atoms, or from the group consisting of esters of aromatic carboxylic acids and saturated and/or unsaturated branched and/or unbranched alcohols having a chain length of from 3 to 30 C atoms. Such ester oils can then advantageously be chosen from the group consisting of isopropyl myristate, isopropyl palmitate, isopropyl stearate, isopropyl oleate, n-butyl stearate, n-hexyl laurate, n-decyl oleate, isooctyl stearate, isononyl stearate, isononyl isononanoate, 2-ethylhexyl palmitate, 2-ethylhexyl laurate, 2-hexyldecyl stearate, 2-octyldodecyl palmitate, oleyl oleate, oleyl erucate, erucyl oleate, erucyl erucate and synthetic, semi-synthetic and naturally occurring mixtures of such esters, for example jojoba oil.

[0163] Furthermore, the oil phase can advantageously be chosen from the group consisting of branched and unbranched hydrocarbons and waxes, silicone oils, dialkyl ethers, from the group consisting of saturated or unsaturated, branched or unbranched alcohols, and fatty acid triglycerides, especially the triglyceryl esters of saturated and/or unsaturated, branched and/or unbranched alkanecarboxylic acids having a chain length of from 8 to 24, in particular from 12-18 C atoms. The fatty acid triglycerides can advantageously be chosen, for example, from the group consisting of synthetic, semi-synthetic and naturally occurring oils, for example olive oil, sunflower oil, soya oil, groundnut oil, rapeseed oil, almond oil, palm oil, coconut oil, palm kernel oil and many others of this type.

[0164] Any desired mixtures of such oil and wax components are also advantageously to be used in the context of the present invention.

[0165] The oil phase is advantageously chosen from the group consisting of 2-ethylhexyl isostearate, octyldodecanol, isotridecyl isononanoate, isoeicosane, 2-ethylhexyl cocoate, C₁₂₋₁₅-alkyl benzoate, caprylic/ capric triglyceride and dicaprylyl ether.

[0166] Mixtures of C₁₂₋₁₅-alkyl benzoate and 2-ethylhexyl isostearate, mixtures of C₁₂₋₁₅-alkyl benzoate and isotridecyl isononanoate and mixtures of C₁₂₋₁₅-alkyl benzoate, 2-ethylhexyl isostearate and isotridecyl isononanoate are particularly advantageous.

[0167] Of the hydrocarbons, paraffin oil, squalane and squalene are advantageously to be used in the context of the present invention.

[0168] Furthermore, the oil phase can advantageously contain cyclic or linear silicone oils or consist entirely of such oils, although it is preferable to use an additional content of other oil phase components in addition to the silicone oil or silicone oils.

[0169] Cyclomethicone (octamethylcyclotetrasiloxane) is advantageously used as a silicone oil to be used according to the invention. However, other silicone oils are also advantageously to be used in the context of the present invention, for example hexamethylcyclotrisiloxane, polydimethylsiloxane and poly(methylphenylsiloxane).

[0170] Mixtures of cyclomethicone and isotridecyl isononanoate and of cyclomethicone and 2-ethylhexyl isostearate are furthermore particularly advantageous.

[0171] The content of the oil phase is advantageously between 1 and 50% by weight, based on the total weight of the preparations, preferably 2.5-30% by weight, particularly preferably 5-15% by weight.

[0172] The aqueous phase of the preparations according to the invention optionally advantageously comprises alcohols, diols or polyols of low C number, as well as ethers thereof, preferably ethanol, isopropanol, propylene glycol, glycerol, ethylene glycol, ethylene glycol monoethyl or monobutyl ether, propylene glycol monomethyl, monoethyl or monobutyl ether, diethylene glycol monomethyl or monoethyl ether and analogous products, and also alcohols of low C number, for example ethanol, isopropanol, 1,2-propanediol and glycerol, and, in particular, one or more thickeners, which can advantageously be chosen from the group consisting of silicon dioxide, aluminium silicates, polysaccharides and derivatives thereof, for example hyaluronic acid, xanthan gum and hydroxypropylmethylcellulose, particularly advantageously from the group consisting of polyacrylates, preferably a polyacrylate from the group consisting of the so-called Carbopols, for example Carbopols of types 980, 981, 1382, 2984 and 5984, in each case individually or in combination.

[0173] The following examples are intended to illustrate the present invention without limiting it. Unless stated otherwise, all the amounts, contents and percentage contents are based on the weight and the total amount or on the total weight of the preparations.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



219
D4

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 7/48	A1	(11) International Publication Number: WO 98/17246 (43) International Publication Date: 30 April 1998 (30.04.98)
(21) International Application Number: PCT/IB97/01318 (22) International Filing Date: 21 October 1997 (21.10.97) (30) Priority Data: 96/12821 22 October 1996 (22.10.96) FR (71) Applicant (for all designated States except US): ROC [FR/FR]; 48/50, rue de Seine, F-92700 Colombes (FR). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): CASTELLI, Dominique [FR/FR]; 12, rue Poncelet, F-75017 Paris (FR). RIES, Gerd [DE/DE]; Johnson & Johnson, Kaiserswerther Strasse 270, D-40474 Düsseldorf (DE). FRITEAU, Laurence [FR/FR]; 60, rue de Ecoles, F-94000 Creteil (FR). BOUSIGNIERE, Elisabeth [FR/FR]; 6, rue du Général Roguet, F-92100 Clichy (FR). FREDON, Laurent [FR/FR]; 18, avenue de la République, F-92400 Courbevoie (FR). (74) Agents: MARTIN, Jean-Jacques et al.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: USE OF COMPLEXES FOR THE PREPARATION OF COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF SENSITIVE SKIN, PREPARATION PROCESS AND <u>HYPOALLERGENIC COMPOSITIONS</u> (57) Abstract The present invention relates to the use of at least two compounds chosen from components having an a) anti-radical, b) anti-inflammatory and c) anti-allergic activity for the preparation of a composition exhibiting at least two of the a), b) and c) activities intended for the treatment of sensitive and/or allergic skin. It also relates to a process for the preparation of such compositions and to the compositions thus obtained.		

Quantitative determination of SOD seems to confirm this analysis with protection of skins treated with cream No. 3 with respect to detrimental radical changes generated by U.V. radiation. Skins treated with
5 creams 1 and 2 have only a tendency towards protection, more marked in the case of cream No. 1.

Example 4: Compositions containing combinations according to the invention

A) Formulation with depigmenting agents

10		%
	- Water	70.965
	- Octyl methoxycinnamate	6.000
	- Glyceryl stearate/PEG-100 stearate	5.000
	- Glycerol	5.000
15	- C ₁₂ -C ₁₅ alkyl benzoate	4.000
	- Petrolatum	1.500
	- Cetyl palmitate	1.000
	- Cetyl alcohol	1.000
	- Stearyl alcohol	0.500
20	- Sodium sulphite	0.025
	- Sodium disulphite	0.025
	- Hydroquinone	2.000
	- Citric acid	0.15
	- Carbomer	0.300
25	- Tocopheryl acetate	0.100
	- Phenoxyethanol	0.730
	- Methylparaben	0.200
	- Propylparaben	0.070
	- Sodium hydroxide	0.135
30	- Disodium EDTA	0.200
	- β -Glucan	1.0
	- Ginkgo biloba extract	0.1

B) Formulation with retinol

		%
35	- Water	56.42
	- Cetearyl octanoate	9.00
	- Octyl methoxycinnamate	8.00

United States Patent [19]

Vishnupad et al.

[11] Patent Number: 4,832,858

[45] Date of Patent: May 23, 1989

[54] WATER DISPERSIBLE PETROLEUM JELLY COMPOSITIONS

[75] Inventors: Mohan Vishnupad, Monroe; Jose E. Ramirez, Trumbull; Robert A. Bornfreund, Ridgefield, all of Conn.

[73] Assignee: Chesebrough-Pond's Inc., Greenwich, Conn.

[21] Appl. No.: 16,600

[22] Filed: Feb. 19, 1987

[51] Int. Cl.⁴ C10M 173/00

[52] U.S. Cl. 252/49.5; 44/51; 252/11; 252/49.9; 252/52 A; 252/308; 514/786; 514/939; 514/941; 514/943

[58] Field of Search 252/11, 49.5, 52 A, 252/49.9, 308, 786; 514/939, 941, 943; 44/51

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,617,754	11/1952	Neely	167/91
3,176,964	4/1965	Cottell et al.	261/1
3,228,842	1/1966	Markland	167/87
3,489,690	1/1970	Lachampt et al.	252/308
3,852,475	12/1974	Tarangel	424/361
3,926,413	12/1975	D'Urso	259/4 R
3,957,971	5/1976	Oleniacz	424/70
4,035,514	7/1977	Davis	424/365
4,184,978	1/1980	France et al.	252/309
4,216,201	8/1980	Calvo	424/63
4,218,221	8/1980	Cottell	44/51
4,244,702	1/1981	Alliger	44/51
4,284,630	8/1981	Yu et al.	514/937
4,395,266	7/1983	Han	44/51
4,407,824	10/1983	Eckert	514/939
4,422,952	12/1983	Koulbanis et al.	252/309
4,618,441	10/1986	Tsai	252/49.5

4,654,155 3/1987 Kipp et al. 252/49.5
4,690,774 9/1987 Vishnupad et al. 252/309

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

1127039 7/1982 Canada

OTHER PUBLICATIONS

Colloid Chemistry Theoretical & Applied, vol. V, J. Alexander, ed., (1944), pp. 346-351, Emulsification and Emulsions and Sonic and Ultrasonic Waves.

"Influence of Power on Quality of Emulsions Prepared by Ultra-Sound", Higgins, D. M. et al., J. of Pharmaceutical Sciences, vol. 61, #10, 10-1972, pp. 1567-1570. Cosmetic and Toiletry Formulations, Flick, E. W., pp. 225-226, Noyes Publications, Mass., 1984.

Ultrasonic Emulsification, McCarthy, W. W. Ph. D., 1964, pp. 821-824 and 920.

Chemical Abstracts, vol. 99, 27934P (1983), A Comparative Study of Emulsions Prepared by Ultrasound & by a Conventional Method.

Chemical Abstracts, vol. 76, 63643b(1972), Emulsions Preparation in an Ultrasonic Field I. Diluted Emulsions of the Oil/H₂O Type.

Primary Examiner—William R. Dixon, Jr.

Assistant Examiner—Margaret B. Medley

Attorney, Agent, or Firm—Melvin H. Kurtz

[57]

ABSTRACT

A stable, water dispersible petroleum jelly formulation, which is an oil-in-water emulsion, is described which comprises water, petroleum jelly, optional humectant, and emulsifier. The composition is formed by ultrasonically emulsifying the various components which will ultimately form the emulsion.

16 Claims, No Drawings

The aqueous phase of the present invention comprises water, an optional but preferred humectant, and an oil-in-water emulsifier which is effective to confer the water dispersible characteristics on the composition of the present invention as essential ingredients. Generally speaking the weight percentage of the aqueous phase can range anywhere from about 30% to about 85%, by weight, of the entire emulsion.

The amount of water which can be contained in the aqueous phase of the emulsions of the present invention can range from about 30% to about 85%, by weight, of the aqueous phase.

The optional, though preferred, humectant which can be present in the aqueous phase of the emulsion of the present invention are those which are generally used in skin care products. The humectant can be present from about 0% to about 90%, by weight, of the aqueous phase. Examples of suitable humectants include glycerine, propylene glycol, sorbitol, sucrose, and the alkali metal salts of pyrrolidone carboxylic acid.

The oil-in-water emulsifying agent which is an essential component of the present invention should be present at from about 2% to about 6%, by weight, of the aqueous phase. Representative, compatible emulsifying agents that can be utilized include the dialkanolamine alkyl phosphate emulsifiers such as the diethanolamine monoalkyl phosphate species which are complex mixtures of esters of phosphoric acid and long chain alkyl groups. A commercially available material of this type is available under the trademark AMPHISOL and is a complex alkyl phosphate of diethanolamine carrying CAS Registry No. 69331-39-1.

In accordance with the present invention it has been found necessary that the aforementioned components which make up the emulsion be processed through an ultrasonic emulsifier in order to insure production of a stable emulsion. Conventional emulsifying apparatus such as colloid mills and homomixers do not produce stable emulsions in accordance with the present invention. Generally speaking, the size of the petroleum jelly or modified petroleum jelly component in the continuous water phase should range anywhere from about 15% to about 70% in preferred embodiments. Appropriate ultrasonic emulsifier apparatus which can be used to make the emulsions of the present invention are known to persons of ordinary skill in the art. A preferred type of apparatus is available under the trademark SONOLATOR from Sonic Corp., Stratford, CT.

U.S. Pat. Nos. 3,926,413 and 3,176,964, both of which are incorporated herein by reference, illustrate the general construction details of the SONOLATOR apparatus. Stated simply, such an apparatus operates by the feeding (≥ 200 lbs. force/in²), through a jet into a cavitation zone in the form of a thin flat liquid stream at velocities of ≥ 200 ft./sec, where it impinges onto a fixed blade and forces the blade to resonate at its natural, ultrasonic, resonant frequency. Cavitation is induced along the leading edge of the blade and the shock waves caused by the collapse of the cavitation bubbles shatter the large liquid globules and produce fine homogenization.

A suitable generalized and preferred manufacturing procedure for the compositions of the present invention is as follows:

OIL PHASE PREPARATION

1. Petroleum jelly and glyceryl monostearate are heated (e.g., to 70° C.).

2. Propyl paraben is melted into the resulting oil phase.
3. The diethanolamine monoalkyl phosphate emulsifier is then added, and the resulting compositions is mixed until uniform.
4. Oil soluble humectant(s) are then added and mixture is resumed.

WATER PHASE PREPARATION

1. Water is heated to 70° C.
2. The water soluble ingredients are dissolved in the heated water and mixing is resumed.

After the above preparation of the respective water and oil phases, they are combined and processed in the following manner:

1. The water phase is added to the oil phase and is mixed until uniform, keeping the mixture hot (e.g., 70° C.).
2. The resulting mixture is passed once (or multiple times) through the ultrasonic emulsifier (SONOLATOR emulsifier apparatus) at sufficient pressure (e.g., 1500 psi) to give the desired viscosity.
3. The resulting emulsion is collected in a kettle, cooled (e.g., to 60° C.) and fragrance is then added.

The emulsions which are the subject of the present specification and claims are of the oil-in-water type and are readily dispersible in water. Their pH ranges from about 5.4 to 5.8 with the following typical preferred viscosity ranges depending upon the power and number of cycles of the compositions through the SONOLATOR apparatus:

Initial (at room temperature)	
1 cycle:	975-2000 cps
2 cycles:	1000-3000 cps
3 cycles:	1700-3000 cps

The compositions, in general, can have viscosities of from about 900 to about 3000 cps.

The Examples which follow set forth certain specific embodiments of the present invention.

EXAMPLE 1

The following ingredients were used to make a water dispersible petroleum jelly oil-in-water emulsion:

Ingredient	Weight Percent
Petroleum jelly	50.00
Diethanolamine monoalkyl phosphate (AMPHISOL)	3.00
Glyceryl monostearate	2.00
Propyl paraben	0.10
Methyl paraben	0.15
Deionized water	34.25
propylene glycol	10.00
Bath oil fragrance	0.50

The petroleum jelly and glyceryl monostearate were heated to 70° C. forming an oil phase mixture to which was then added the propyl paraben and diethanolamine monoalkyl phosphate (AMPHISOL). The resulting oil phase mixture was mixed until uniform.

The water was heated to 70° C. and the methyl paraben was dissolved therein. The propylene glycol was added to the resulting aqueous mixture and mixed into it forming an aqueous phase mixture.

United States Patent [19]

Stindl

[11] Patent Number: 5,017,605

[45] Date of Patent: May 21, 1991

[54] COSMETIC CREAM PREPARATION CONTAINING WATER/OIL AND OIL/WATER EMULSIONS

[75] Inventor: Wolfgang Stindl, Eisenstadt, Austria

[73] Assignee: Schering Wien Ges. m.b.H., Vienna,
Austria

[21] Appl. No.: 388,752

[22] Filed: Aug. 3, 1989

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 74,173, Jul. 16, 1987, abandoned, which is a continuation of Ser. No. 815,498, Jan. 2, 1986, abandoned, which is a continuation of Ser. No. 614,926, May 29, 1984, abandoned, which is a continuation of Ser. No. 376,444, May 10, 1982, abandoned.

[30] Foreign Application Priority Data

May 8, 1981 [AT] Austria 2071/81

[51] Int. Cl.⁵ A61K 31/215

[52] U.S. Cl. 514/529; 514/506;
514/772; 514/938; 514/939; 514/943

[58] Field of Search 514/772, 836, 938, 939,
514/943, 506, 529

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,284,630 8/1981 Yu et al. .

4,348,415 9/1982 Tsutsumi et al. .

OTHER PUBLICATIONS

Matsumoto et al.—Chem. Abst., vol. 85, (1976), p. 182,720v.

Taguchi et al.—Chem. Abst., vol. 93 (1980), p. 101346t.
Kosmetika Aerosole Riechstoffe, 57 Jahrgang, Ausberg, Jun. 28, 1984, nr. 10-2. Juniheft CA 94:1453895.
Double Emulsions, Mixed Emulsions and Pseudoemulsions Die Emulsionen in Der Hauttherapie, S. Hitzel Verlag, Stuttgart, p. 23, 1951 (F. Schmidt-La Baume).
Brunnegger et al., Sci. Pharm. 53, 1985, pp. 223-236.
Test Report I, Test to rework AT-2071/81.

Viviane Brochure, translation of pp. 3 and 6-13.

Primary Examiner—Sam Rosen

Attorney, Agent, or Firm—Millen, White & Zelano

[57] ABSTRACT

A cosmetic preparation consists essentially of a mixture of a stable oil/water emulsion of cosmetically acceptable ingredients and a stable water/oil emulsion of cosmetically acceptable ingredients. The new preparation is prepared by mixing the two original emulsions such that a superfinely dispersed product is obtained. The particle size of the inner phases of the emulsions is 2-50 μ m. The preparation provides needed ingredients such as fats or moisture to skin of varying types. An example of the cosmetic preparation is a cream containing jojoba oil.

13 Claims, No Drawings

26 223

COSMETIC CREAM PREPARATION CONTAINING WATER/OIL AND OIL/WATER EMULSIONS

This application is a continuation of Ser. No. 07/074,173, filed July 16, 1987, which is a continuation of Ser. No. 06/815,498, filed Jan. 2, 1986, which is a continuation of Ser. No. 06/614,926, filed May 29, 1984, which is a continuation of Ser. No. 06/376,444, filed May 10, 1982, all now abandoned.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to a cosmetic preparation in the form of a salve, paste, cream or the like, which contains hydrophilic and/or lipophilic substances, a lipid phase, an aqueous phase, emulsifiers, preservatives and fragrances.

Numerous cosmetic creams, salves or the like of this kind are known. Particularly, these include the so-called nourishing and moisturizing creams, which are based on either an oil/water emulsion or a water/oil emulsion. The problem with such creams, however, is that the various different areas of the skin or different skin types which have different fat or moisture requirements, cannot have their specialized needs met with the application of creams of this type. Measured by their fat and/or moisture requirements, individual areas of the skin generally receive either too much or too little of one or more of the lipid phase, nutritional substances or moisture and the like when such a cream is applied. Furthermore, the application of various creams one after another, based first on the one and then on the other emulsion type, does not solve this problem.

SUMMARY OF THE INVENTION

Accordingly, it is an object of this invention to provide cosmetic salves, creams or the like, with which different areas of the skin can simultaneously be supplied with fat, nutritional substances and/or moisture in accordance with their specific needs.

Upon further study of the specification and appended claims, further objects and advantages of this invention will become apparent to those skilled in the art.

These objects have been attained, in one aspect, by providing a cosmetic preparation in the form of a salve, cream or the like, comprising hydrophilic and/or lipophilic substances, wherein the lipid phase and the aqueous phase are in the form of a superfinely dispersed mixture of an oil/water emulsion containing an oil/water emulsifier and preservatives and a water/oil emulsion containing a water/oil emulsifier.

In another aspect of this invention, these objects have been attained by providing a method for producing a cosmetic preparation in the form of a salve, paste, cream or the like, comprising producing an oil/water emulsion from the lipid phase, aqueous phase, oil/water emulsifier and preservatives, producing a water/oil emulsion from the lipid phase, aqueous phase and water/oil emulsifier, intimately stirring the two emulsions, with the addition of hydrophilic and/or lipophilic substances, in a vacuum at a temperature of 20° to 40° C., and then mixing the resultant finely dispersed mixture with fragrances.

DETAILED DISCUSSION

Using the cream containing the superfinely dispersed mixture of the two types of emulsions, there is produced

on the skin an oil/water or water/oil hydrolipid film which is appropriate for that location of skin depending on its moisture content or skin type.

In accordance with this invention, "superfine" refers to a particle size of the emulsion mixture of from 2 to 50 μm .

Although in terms of the varying needs of the skin, it might appear to be obvious simply to mix the two types of emulsions in order to produce a cream which will satisfy such needs, in fact, this is not the case at least since, heretofore, no process was available for achieving such a combination. This is because the two emulsion types could heretofore not be kept in a stable form in the presence of each other; quite the contrary, depending on the components used, invariably, soon after preparation, at the latest, a conversion of one emulsion type into the other occurred. Thus, in the final analysis only one emulsion type actually remained in the cream thus produced.

Surprisingly, in accordance with this invention, if the two emulsion types are combined at a temperature of 20° to 40° C., preferably at about 30° C., in a vacuum, in a particularly gentle yet still very intensive manner in the container of a conventional stirring apparatus, such that a very fine dispersion of the two emulsions is finally attained, e.g., one whose particle size is 2 to 50 μm preferably 5 to 15 μm , then the two types of emulsions are maintained in the resultant cream. That is, they exist in one another's presence; yet are essentially unchanged in nature. This emulsion system remains stable even after substantial dilution, for instance with 50-250 wt. % of a liquid phase.

Without intending to limit this invention in any way, it is presumed that both the particle size and the cooperation of the emulsifiers are of significance for the stability of the emulsion system of this invention. It is essential that in producing the cosmetic preparation according to the invention, the emulsions are dispersed and not homogenized.

The two emulsions are united in a vacuum of, e.g., 0.5 to 100 torr, preferably 0.5 torr to 50 torr, the precise value not being critical. The appropriate stirring conditions such as stirring speed time, charge size etc., which can be used to achieve the necessary superfine intimate mixture, as is well known to one skilled in the art, are dependent on which of the available conventional stirring apparatus is used and can readily be ascertained in a manner known per se using routine preliminary experiments where necessary. Suitable stirrers are well known and discussed, e.g. in the references cited below. All stirrers suitable for the preparation of salves, creams or the like may be used for the inventive preparation.

The oil/water emulsions per se and the water/oil emulsions per se are fully conventional and can be produced in fully conventional manner, using conventional emulsifiers (See, e.g., Kirk Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, 3rd edition, 1979, John Wiley and Sons, New York etc., Vol. 8, pp. 900-930; and Dr. Otto-Albrecht Neumüller, *Römpps Chemie Lexikon* [Römpps's Chemistry Lexicon], 7th edition, 1973, Franck'sche Verlagshandlung, Stuttgart, pp. 1009-1013 whose disclosures are incorporated by reference herein). The waxes, emulsifiers and other ingredients employable in these emulsions and the relative amounts employed, are the same as those conventionally used for emulsified skin-care preparations (See, e.g., Dr. Otto-Albrecht Neumüller, *Römpps Chemie Lexikon*, 7th edition, 1972, Franck'sche Verlagshandlung, Stuttgart, pp.