

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 029**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 8/67</b>	(2006.01) <b>A61K 47/24</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/36</b>	(2006.01) <b>A61P 17/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/44</b>	(2006.01) <b>A61Q 19/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/55</b>	(2006.01)	
<b>A61K 9/127</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/201</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/355</b>	(2006.01)	
<b>A61K 31/6615</b>	(2006.01)	
<b>A61K 47/08</b>	(2006.01)	
<b>A61K 47/18</b>	(2007.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2012 PCT/JP2012/051751**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2012 WO12102364**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2012 E 12739031 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 2668939**

54 Título: **Composición que contiene ácido graso poliinsaturado**

30 Prioridad:

**27.01.2011 JP 2011015331**

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

**02.02.2021**

73 Titular/es:

**SUNSTAR INC. (100.0%)  
3-1, Asahimachi Takatsuki-shi  
Osaka 569-1195, JP**

72 Inventor/es:

**HAYASHI, NAOKO y  
MASUDA, KENJI**

74 Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.**

ES 2 804 029 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composición que contiene ácido graso poliinsaturado

5 La presente invención se refiere a una utilización externa de una composición que contiene un ácido graso poliinsaturado como un blanqueador de la piel, y a la composición para la utilización en el tratamiento del melasma y de la hiperpigmentación posinflamatoria.

10 Los ácidos grasos poliinsaturados se mezclan en composiciones para utilización externa (por ejemplo, cosméticos y productos farmacéuticos de utilización externa) en previsión del efecto blanqueador de la piel, etc. Sin embargo, es conocido que los ácidos grasos poliinsaturados tienen poca estabilidad a lo largo del tiempo, y el contenido de ácidos grasos poliinsaturados de las composiciones disminuye con el tiempo. Además, las composiciones mezcladas con ácidos grasos poliinsaturados pueden colorearse o desarrollar malos olores. Particularmente en  
15 Japón, las leyes, regulaciones, etc., requieren composiciones para utilización externa que contengan un ácido graso poliinsaturado como principio activo para retener establemente el 90% o más del ácido graso poliinsaturado, basado en la cantidad especificada, durante tres años después de la producción. Por lo tanto, se ha deseado el desarrollo de técnicas efectivas de estabilización. Por ejemplo, se han propuesto las siguientes técnicas para mejorar la estabilidad a lo largo del tiempo de los ácidos grasos poliinsaturados: una técnica para mezclar eugenol, isoeugenol, vitamina K, o similares (PTL 1); técnicas de mezcla de ácidos grasos poliinsaturados esterificados  
20 (PTL 2 a PTL 4); una técnica para producir un aerosol que comprende gas nitrógeno y un contenido que contiene un lípido que contiene ácidos grasos altamente insaturados (PTL 5); y una técnica para producir una emulsión en la que un ácido graso poliinsaturado se mezcla con una cantidad específica de un agente dispersante, tal como la vitamina E (PTL 6).

25 PTL 1: JP63-72654A

PTL 2: JP2007-126438A

30 PTL 3: JP2007-269683A

PTL 4: JP2007-269684A

PTL 5: JP8-81326A

35 PTL 6: JP2010-502733A

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición para utilización externa que comprenda un ácido graso poliinsaturado con mayor estabilidad a lo largo del tiempo.

40 Como resultado de una exhaustiva investigación a partir de la situación anterior, en el contexto de la presente invención se descubrió sorprendentemente que se puede obtener una composición que comprende un ácido graso poliinsaturado con excelente estabilidad a lo largo del tiempo incorporando el ácido graso poliinsaturado o un derivado del mismo en liposomas, dispersando los liposomas en un medio de dispersión (fase continua), y añadiendo a la fase continua por lo menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en tocoferol y  
45 ácido fólico. En el contexto de la presente invención se realizaron unas mejoras adicionales para lograr la presente invención.

Más específicamente, la presente invención y sus formas de realización se definen en las reivindicaciones.

50 En la utilización externa de la composición como blanqueador de la piel de la presente invención, y en la composición para utilización en el tratamiento de melasma e hiperpigmentación posinflamatoria de la presente invención, los ácidos grasos poliinsaturados contenidos en los liposomas tienen estabilidad a lo largo del tiempo. Esto permite la utilización eficaz del efecto blanqueador, etc., de los ácidos grasos poliinsaturados.

55 En la utilización externa de la composición como blanqueador de la piel, y en la composición para utilización en el tratamiento de melasma e hiperpigmentación posinflamatoria de la presente invención, la composición comprende los siguientes componentes (A) y (B):

(A) por lo menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en tocoferol y ácido fólico; y

60 (B) liposomas que contienen un ácido graso poliinsaturado o un derivado del mismo.

En la composición usada en la presente invención, el componente (B) se dispersa en un medio de dispersión (fase continua) que contiene el componente (A). Es decir, la composición usada en la presente invención es un sistema de dispersión en el que el componente (A) está contenido en un medio de dispersión, y el componente (B) es un dispersoide.

En otras palabras, la composición usada en la presente invención comprende los componentes (A) y (B) anteriores, en la que el componente (B) se dispersa en un medio de dispersión (fase continua) que contiene el componente (A).

En la composición usada en la presente invención, el componente (A) está contenido en una fase continua en la que se dispersan por lo menos los liposomas. Además, el componente (A) está contenido preferentemente no solo en la fase continua, sino asimismo en los liposomas. El componente (A) que se debe contener en los liposomas es más preferentemente tocoferol. El componente (A) puede incorporarse en los liposomas usándolo en combinación con un fosfolípido, un ácido graso poliinsaturado, etc., como materiales de partida para preparar los liposomas.

Cuando está contenido en la fase continua o en los liposomas, el tocoferol utilizado en la presente invención se selecciona preferentemente de entre el grupo que consiste en  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol,  $\delta$ -tocoferol, acetato de dl- $\alpha$ -tocoferol, dl- $\alpha$ -tocoferol, y acetato de d- $\alpha$ -tocoferol. Estos tocoferoles se pueden utilizar solos o en combinación de dos o más. Resulta más preferido utilizar uno o más de  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol y  $\delta$ -tocoferol, que son tocoferoles presentes de forma natural. En particular, el  $\delta$ -tocoferol es el más preferido de entre estos tocoferoles, porque se pueden obtener muchos efectos.

El contenido de tocoferol es preferentemente de aproximadamente 0.005 a 0.5% en masa, y más preferentemente de aproximadamente 0.01 a 0.1% en masa, basado en el peso total de la composición usada en la presente invención. El efecto de la presente invención puede exhibirse adicionalmente con un contenido de tocoferol de 0.005% en masa o más. Además, el efecto se puede obtener efectivamente con un contenido de tocoferol de 0.5% en masa o menos (es decir, cuando el contenido de tocoferol es mayor que 0.5% en masa, el efecto obtenido puede ser bajo a pesar del alto contenido de tocoferol).

En la presente invención, los liposomas contienen un ácido graso poliinsaturado. El ácido graso poliinsaturado utilizado en la presente invención presenta preferentemente 18 a 22 (18, 19, 20, 21 o 22) átomos de carbono. Asimismo se prefieren los ácidos grasos poliinsaturados que presentan 2 a 6 (2, 3, 4, 5 o 6) dobles enlaces. Más preferidos son los ácidos grasos poliinsaturados que presentan 18 a 22 átomos de carbono y 2 a 6 dobles enlaces. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen ácido linoleico, ácido  $\alpha$ -linolénico, ácido  $\gamma$ -linolénico, ácido dihomo- $\gamma$ -linolénico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, y similares. Además, en la presente invención asimismo se pueden utilizar sales de ácidos grasos poliinsaturados. Los ejemplos de las mismas incluyen sales metálicas de ácidos grasos poliinsaturados, tales como sales de sodio de ácidos grasos poliinsaturados y sales de potasio de ácidos grasos poliinsaturados; sales de aminoácidos de ácidos grasos poliinsaturados, tales como sales de arginina de ácidos grasos poliinsaturados y sales de lisina de ácidos grasos poliinsaturados; sales de aminas de ácidos grasos poliinsaturados, tales como sales de trietanolamina de ácidos grasos poliinsaturados y sales de monoetanolamina de ácidos grasos poliinsaturados; y similares. Los ejemplos específicos de sales de ácidos grasos poliinsaturados incluyen sales de sodio de ácido linoleico, sales de potasio de ácido  $\alpha$ -linolénico, etc.; sales de arginina de ácido linoleico, sales de lisina de ácido  $\alpha$ -linolénico, etc.; y sales de trietanolamina del ácido linoleico, sales de monoetanolamina del ácido  $\alpha$ -linolénico, etc.

Además, en la presente invención, asimismo se puede utilizar un derivado de ácido graso poliinsaturado en lugar de o además del ácido graso poliinsaturado. Los ejemplos preferidos del derivado incluyen monoésteres y diésteres de ácidos grasos poliinsaturados, tales como linoleato de etilo,  $\alpha$ -linolenato de etilo, monoglicérido de ácido linoleico, monoglicérido de ácido  $\alpha$ -linolénico, diglicérido de ácido linoleico, y diglicérido de ácido  $\alpha$ -linolénico.

Particularmente preferidos de entre los mismos son ácido linoleico, ácido  $\alpha$ -linolénico, linoleato de etilo,  $\alpha$ -linolenato de etilo, monoglicérido de ácido linoleico, y monoglicérido de ácido  $\alpha$ -linolénico; entre los cuales, el ácido linoleico es el más preferido. Los ácidos grasos poliinsaturados o derivados de los mismos se pueden usar solos o en combinación de dos o más. El contenido de dicho ácido graso poliinsaturado o un derivado del mismo es preferentemente 0.01 a 1% en masa, más preferentemente 0.05 a 0.5% en masa, incluso más preferentemente 0.08 a 0.2% en masa, y todavía más preferentemente 0.09 a 0.11% en masa, basado en el peso total de la composición de la presente invención. Cuando el contenido del ácido graso poliinsaturado o derivado del mismo es 0.01% en masa o más, los efectos blanqueadores se pueden obtener más eficientemente usando la composición usada en la presente invención. Por el contrario, cuando el contenido es 1% en masa o inferior, existe menos riesgo de que la composición genere un olor desagradable o se decolore con el tiempo, y que no se obtengan efectos que coincidan con el contenido de ácidos grasos poliinsaturados.

Los liposomas utilizados en la presente invención contienen preferentemente lecitina como componente (particularmente componente de membrana). Los ejemplos de lecitina incluyen lecitina de soja, lecitina de maíz, lecitina de aceite de semilla de algodón, lecitina de yema, lecitina de clara de huevo, y similares. Además, en lugar de o además de la lecitina, asimismo se puede utilizar un derivado de lecitina. Los ejemplos de derivados de lecitina incluyen lecitina hidrogenada, y compuestos obtenidos mediante la introducción de polietilenglicol, aminoglicanos, etc., en fosfolípidos de una lecitina mencionada anteriormente. Entre los mismos, se prefieren lecitina de soja, lecitina de yema, lecitina de soja hidrogenada, y lecitina de yema hidrogenada; y se prefieren particularmente

lecitina de soja y lecitina de yema. Además, asimismo se puede usar preferentemente lecitina purificada obtenida al aumentar la pureza de los fosfolípidos (por ejemplo, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, y esfingomielina) presentes en la lecitina. Estas lecitinas o derivados de lecitina se pueden usar solos o en combinación de dos o más.

5 La composición utilizada en la presente invención puede producirse, por ejemplo, preparando una dispersión liposómica en la que los liposomas que contienen un ácido graso poliinsaturado o un derivado del mismo (componente (B)) se dispersan en un medio de dispersión líquido, y añadiendo el componente (A) a la fase continua de la dispersión liposómica. El agua puede usarse generalmente como medio de dispersión de la dispersión liposómica. Cuando el medio de dispersión de la dispersión liposómica es agua, y cuando el componente (A) es una sustancia poco soluble en agua (tocoferol), el componente (A) puede dispersarse en el agua o disolverse en el agua junto con un tensioactivo. En la presente invención, el componente (A) se disuelve preferentemente en el medio de dispersión.

15 El método para producir la dispersión liposómica no está particularmente limitado, y pueden usarse métodos estándares. Los ejemplos de tales métodos son los siguientes:

(1) un método para producir liposomas mezclando homogéneamente un fosfolípido, un ácido graso poliinsaturado o un derivado del mismo, y otros componentes que se deben contener, e hidratando la mezcla resultante con una disolución acuosa que contiene un ajustador del pH, un alcohol polihidroxilado, azúcares, etc.;

(2) un método para producir liposomas disolviendo un fosfolípido, un ácido graso poliinsaturado o un derivado del mismo, y otros componentes que se deben contener, en un alcohol, alcohol polihidroxilado, o similar, e hidratando la mezcla resultante con una disolución acuosa que contiene un ajustador del pH, un alcohol polihidroxilado, azúcares, etc.;

(3) un método para producir liposomas formando en agua un complejo de un fosfolípido, un ácido graso poliinsaturado o un derivado del mismo, y otros componentes que se deben contener, usando ondas ultrasónicas, una prensa francesa, un homogenizador, o similares; y

(4) un método para producir liposomas mezclando y disolviendo en etanol un fosfolípido, un ácido graso poliinsaturado o un derivado del mismo, y otros componentes que se deben contener, y añadiendo la disolución etanólica resultante a una disolución acuosa de cloruro de potasio, seguido de eliminación del etanol.

La dispersión liposómica puede contener un polímero, una proteína y su hidrolizado, mucopolisacáridos, etc. Es decir, la dispersión liposómica puede producirse usando un polímero, proteína, hidrolizado de proteína, mucopolisacáridos, etc., como materiales. Los ejemplos del polímero a mezclar en la dispersión liposómica incluyen, pero no se limitan a, un polímero de carboxivinilo, goma de xantano, alginato de sodio, y similares. Entre ellos, se prefiere un polímero de carboxivinilo y goma de xantano, y se prefiere particularmente goma de xantano. Estos polímeros se pueden usar solos o en combinación de dos o más. El contenido de polímero es, pero no está particularmente limitado a, 0.001 a 20% en masa, preferentemente 0.01 a 10% en masa, y particularmente de manera preferida 0.05 a 5% en masa, basado en la dispersión liposómica total. Los ejemplos de la proteína y el hidrolizado de la misma incluyen colágeno, elastina, queratina, caseína, y otras proteínas; hidrolizados de estas proteínas; sales de los hidrolizados; ésteres de los hidrolizados; y productos tratados con enzimas de los hidrolizados. El contenido de la proteína y el hidrolizado de la misma es, pero no está particularmente limitado a, 0.001 a 5% en masa, y preferentemente 0.01 a 1% en masa, basado en la dispersión liposómica total. Los ejemplos de mucopolisacáridos incluyen sulfato de condroitina, ácido hialurónico, sulfato de dermatán, sulfato de heparán, ácido mucoitinsulfúrico, heparina y derivados de la misma, y sus sales; entre ellos, se prefieren particularmente el sulfato de condroitina, el ácido hialurónico, y sus sales de sodio. El contenido de mucopolisacárido es, pero no está particularmente limitado a, 0.0005 a 5% en masa, y preferentemente 0.001 a 1% en masa, basado en la dispersión liposómica total.

55 La composición utilizada en la presente invención puede producirse incorporando el componente (A) en la fase continua de la dispersión liposómica, como se describió anteriormente. Además, los componentes distintos del componente (A) asimismo se pueden incorporar en la fase continua de la dispersión liposómica dentro de un intervalo que no perjudique el efecto de la presente invención.

60 Por ejemplo, cuando el medio de dispersión de la dispersión liposómica es agua, y cuando el componente (A) es una sustancia poco soluble en agua (tocoferol), como se describió anteriormente, se puede añadir adicionalmente un tensioactivo y se puede disolver en la fase continua (es decir, el agua, que es el medio de dispersión) de la dispersión.

65 Los ejemplos preferidos del tensioactivo incluyen tensioactivos no iónicos, tales como tensioactivos de polioxietilenaquíter, éster de ácido graso polioxietileno, éster de ácido graso de polioxietilensorbitano, aceite

de ricino hidrogenado polioxi-etileno, y éster de ácido graso poliglicerolado. Entre ellos, se prefieren ésteres de ácido graso hexaglicerolados y ésteres de ácido graso decaglicerolados, tales como monolaurato de hexaglicerol, monomiristato de hexaglicerol, monoestearato de hexaglicerol, monooleato de hexaglicerol, monolaurato de decaglicerol, monooleato de decaglicerol, monolinoleato de decaglicerol, y monoisoestearato de decaglicerol. Estos tensioactivos se pueden usar solos o en combinación de dos o más.

Además, la L-cistina y/o la L-treonina pueden estar contenidas (preferentemente disueltas) en la fase continua de la dispersión liposómica. La utilización de L-cistina y L-treonina en la "composición que comprende un componente (A) y un componente (B), dispersándose el componente (B) en una fase continua que contiene el componente (A)" resulta preferida porque puede aumentar aún más la estabilidad del ácido graso poliinsaturado.

La L-cistina y la L-treonina se pueden usar solas o en combinación en la presente invención; sin embargo, resulta preferido utilizarlas en combinación, ya que se puede obtener un mayor efecto. La cantidad de L-cistina y L-treonina es preferentemente 0.0001 a 0.2% en masa, más preferentemente 0.0005 a 0.1% en masa, y todavía más preferentemente 0.001 a 0.06% en masa, basado en el peso total de la composición usada en la presente invención.

Puesto que la presente invención se refiere a la utilización externa de la composición, asimismo se pueden usar componentes que pueden usarse generalmente en la producción de composiciones para utilización externa (contenidos en la fase continua de la dispersión liposómica). Los ejemplos de tales componentes incluyen humectantes, polímeros solubles en agua, componentes oleosos, agentes colorantes, antioxidantes, agentes secuestrantes, conservantes, ajustadores del pH, refrigerantes, agentes aromatizantes, agentes absorbentes y dispersantes de rayos UV, antioxidantes, propiedades medicinales, y similares.

Los ejemplos de humectantes incluyen polioles, tales como propilenglicol, 1,3-butilenglicol, y glicerol; polisacáridos de alto peso molecular, extracto de plantas, metabolitos de microorganismos, y similares. Estos humectantes se pueden usar solos o en combinación de dos o más.

Los ejemplos de polímeros solubles en agua incluyen derivados de celulosa, polímeros de carboxivinilo, goma de xantano, polivinilpirrolidona, copolímeros de (acrilatos/itaconato de steareth-20), copolímeros de (acrilatos/acrilato de alquilo de C10-30), copolímeros de (acrilatos/acrilato de palmeth-25), copolímeros de (acrilatos/itaconato de ceteth-20), copolímeros de (acrilatos/metacrilato de alquilo de C12-22), copolímeros de (acrilatos/metacrilato de beheneth-25), polímeros cruzados de (acrilatos/metacrilato de steareth-20), agar, pectina, goma gelana, gelatina, minerales arcillosos, y similares. Estos polímeros solubles en agua se pueden usar solos o en combinación de dos o más.

Los ejemplos de componentes oleosos incluyen aceite animal, aceite vegetal, aceite mineral, aceite de hidrocarburo, aceite de éster, ceras, alcohol superior, ácido graso superior, aceite de silicona y derivados de los mismos, vaselina, aceite esencial, y similares. Estos componentes oleosos se pueden usar solos o en combinación de dos o más.

Además, puesto que la presente invención se refiere a la utilización externa de la composición, los componentes que generalmente pueden estar contenidos en liposomas asimismo se pueden usar en la preparación de liposomas dentro de un intervalo que no perjudique el efecto de la presente invención. Los ejemplos de los mismos incluyen antioxidantes, tales como ácido ascórbico; ácidos orgánicos, tales como ácido láctico y ácido cítrico; lípidos, tales como fosfatidilglicerol y fosfatidiletanolamina; polímeros naturales, tales como quitosano, fucoidano, y ácido hialurónico; polímeros sintéticos, tales como polietilenglicol y polímero de carboxivinilo; azúcares, tales como trehalosa, lactulosa, y maltitol; polioles, tales como glicerol; y similares.

La composición usada en la presente invención se utiliza como una composición para utilización externa (una composición para aplicarse a la piel) como blanqueador de la piel, o la composición es para utilización en el tratamiento de melasma e hiperpigmentación posinflamatoria. La forma de dosificación de la composición no está particularmente limitada. Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen paquetes faciales, pasta, ungüento, crema, gel, loción, emulsión, esencia, loción facial, aerosol, y similares.

En la presente invención, la composición se utiliza como una composición para utilización externa. La diana de la aplicación no está particularmente limitada, sino que es preferentemente un ser humano que quiere blanquear la piel.

La utilización externa de la composición como un blanqueador de la piel, y la composición para utilización en el tratamiento de melasma e hiperpigmentación posinflamatoria, puede comprender la etapa de aplicar la composición utilizada en la presente invención a la piel diana. Más específicamente, la utilización externa de la composición como un blanqueador de la piel puede ser, por ejemplo, para el tratamiento de manchas o falta de brillo. Además, la composición de la presente invención es para utilización en el tratamiento de melasma e hiperpigmentación posinflamatoria. La diana de la aplicación y la dosis de la aplicación son como se describen anteriormente.

## Ejemplos

5 A continuación se describen ejemplos de la presente invención; sin embargo, la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos. “%” denota “% en masa” a menos que se especifique lo contrario.

Ensayo de estabilidad a lo largo del tiempo del ácido graso poliinsaturado

10 Se preparó una dispersión liposómica que contienen ácido linoleico de la manera descrita en el ejemplo 3 del documento JP11-1423A. Más específicamente, se mezclaron homogéneamente lecitina de soja, ácido linoleico y dl- $\alpha$ -tocoferol con 1,3-butilenglicol, y se le añadió agua purificada. La mezcla resultante se trató con una prensa francesa, preparando así una dispersión liposómica (contenido de ácido linoleico: 0.5% o 1,0%). La cantidad de cada componente utilizado en la preparación fue tal que el contenido de lecitina de soja fue 4% en masa, el contenido de dl- $\alpha$ -tocoferol fue 0.05% en masa, y el contenido de 1,3-butilenglicol fue 4% en masa, basado en el peso total de la dispersión liposómica.

20 Después, según las formulaciones mostradas en la tabla 1 a continuación, los componentes se mezclaron para producir composiciones (ejemplos y ejemplos comparativos). Los “otros componentes” en la tabla 1 fueron los mismos en todos los ejemplos. El desglose de los “otros componentes” se proporciona en la tabla 2. El valor numérico de cada componente en la tabla 1 y 2 muestra su cantidad (% en masa).

25 El ejemplo 1 comparativo muestra un caso en el que solo se usan L-cistina y L-treonina sin la adición de tocoferol y ácido fólico. El ejemplo 2 comparativo muestra un caso en el que se usa un extracto de regaliz soluble en aceite, que es conocido que presenta propiedades antioxidantes, en lugar de tocoferol o ácido fólico.

30 Además, las composiciones se dejaron reposar a 40°C durante 2 meses después de la producción. Después, se cuantificó la cantidad de ácido linoleico en cada composición para examinar la estabilidad del ácido linoleico en cada composición. La determinación cuantitativa del ácido linoleico se realizó mediante una cromatografía de líquidos de alto rendimiento (serie 1100, producida por Agilent). La relación residual de ácido linoleico se calculó a partir de los valores cuantitativos después de dejarlo, sobre la base de los valores de la teoría de mezclamiento. La relación residual de ácido linoleico después de dejarlo a 40°C durante 2 meses se evaluó como se expone a continuación: composiciones con una relación residual de ácido linoleico de 95% o más: A; 90% o más y menos de 95%: B; menos de 90%: C. La tabla 1 asimismo presenta los resultados.

Tabla 1

Nombre del componente	Ej.																Ej. Comp.	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	1	2
Dispersión liposómica que contiene ácido linoleico (contenido de ácido linoleico: 0.5%)	-	20	-	20	20	-	20	-	20	-	-	-	20	-	-	20	20	20
Dispersión liposómica que contiene ácido linoleico (contenido de ácido linoleico: 1%)	10	-	10	-	-	10	-	10	-	10	10	10	-	10	10	-	-	-
Acetato de dl- $\alpha$ -tocoferol	0.06	-	-	-	-	-	0.01	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.05	-	-	-	-
Vitamina E natural (producto mezclado $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , $\delta$ )	-	0.06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$\delta$ -tocoferol	-	-	0.01	0.03	0.06	0.09	-	-	-	-	-	-	-	-	0.015	0.03	-	-
Ácido fólico	-	-	-	-	-	-	0.025	0.02	0.01	0.005	0.015	0.025	-	0.015	0.005	-	-	-
L-cistina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.001	-	-	0.001	0.001	-
L-treonina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.002	-	-	0.02	0.02	-
Extracto de regaliz soluble en aceite	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.06
Otros componentes (véase la Tabla 2 para el desglose)	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4
Agua	Balan oe	Balan oe	Balan oe	Balan oe	Balan oe	Balan oe	Balan oe	Balan oe	Balan oe	Balan oe	Balan oe	Balan oe	Balan oe	Balan oe	Balan oe	Balan oe	Balan oe	Balan oe
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
pH	7.38	7.2	7.50	6.96	6.79	6.96	7.22	7.27	7.34	7.33	7.15	7.02	7.03	7.45	7.36	7.44	7.47	6.9
Relación residual después de dejarse a 40°C durante 2 meses (%)	93	94	95	97	98	99	99	98	95	98	98	97	95	99	97	99	88	84
Evaluación de estabilidad del ácido linoleico	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	C

Tabla 2

Laurato de poliglicerilo-10	0.4
Tetraoctanoato de pentaeritritilo	0.5
Glicerol	1
1,3-butilenglicol	3.5
Aceite de oliva	1.5
Escualano	2.5
Dimeticona	0.25
Carbómero	0.7
2-glucósido de ácido L-ascórbico	2
Metilparabeno	0.2
Hidróxido de potasio	0.8
Aromatizante	0.05
Total	13.4

5 La tabla 1 demostró que la estabilidad del ácido linoleico en la composición que contiene un extracto de regaliz soluble en aceite (ejemplo 2 comparativo) era pobre. Asimismo se encontró que entre las composiciones que contenían tocoferol solo, las que contenían acetato de dl- $\alpha$ -tocoferol tenían un mayor efecto de estabilización del ácido linoleico que las que contenían vitamina E natural o  $\delta$ -tocoferol. Se descubrió además que las composiciones que contenían L-cistina y L-treonina en combinación con tocoferol tenían un mayor efecto de estabilización del ácido linoleico que las que contienen tocoferol solo.

10 A continuación se presentan ejemplos de formulación de las composiciones utilizadas en la presente invención. “%” denota “% en masa” a menos que se especifique lo contrario. Todos los componentes contenidos en la dispersión liposómica, distintos de los liposomas, están contenidos en la fase continua.

15 Tabla 3

**Ejemplo 1 de formulación: esencia**

Componente	Cantidad (%)
Dispersión liposómica que contienen ácido linoleico (contenido de ácido linoleico: 1%)	20
d- $\delta$ -tocoferol	0.08
L-treonina	0.03
L-cistina	0.01
1,3-butilenglicol	5
Aceite de oliva	3
Glicerol	2
Glucósido de ácido ascórbico	2
Escualano	1.5
Copolímero de (acrilatos/itaconato de steareth-20)	1.5
Monolaurato de decaglicerol	1
Aceite de avellana	0.5
Hidroxiestearato de colesterilo	0.4
Metilpolisiloxano	0.3
Parabeno	0.1
Fenoxietanol	0.1
Goma de xantano	0.05
Hidróxido de potasio	Cantidad adecuada
Agua purificada	Balance
Total	100

20 Tabla 4

**Ejemplo 2 de formulación: emulsión**

Componente	Cantidad (%)
Dispersión liposómica que contienen ácido linoleico (contenido de ácido linoleico: 0.5%)	16
$\gamma$ -tocoferol	0.05
L-treonina	0.02
1,3-butilenglicol	5
Aceite de oliva	4
Escualano	4
Polioxietilen cetil éter	0.5



Componente	Cantidad (%)
Metilpolisiloxano	0.5
Tetraoctanoato de pentaeritritilo	0.5
Parabeno	0.2
Polímero de carboxivinilo	0.2
Glicirricinato de dipotasio	0.1
Aromatizante	0.1
Hidróxido de potasio	Cantidad adecuada
Agua purificada	Balance
<b>Total</b>	<b>100</b>

5

Tabla 5

**Ejemplo 3 de formulación: crema**

Componente	Cantidad (%)
Dispersión liposómica que contienen ácido $\alpha$ -linolénico (contenido de ácido $\alpha$ -linolénico: 1.0%)	5
Acetato de dl- $\alpha$ -tocoferol	0.05
Ácido fítico	0.005
Glicerol	10
Aceite de espuma de prado	8
Escualano	6
Dipropilenglicol	5
Tetraisopalmitato de ascorbilo	3
Monoestearato de glicerilo lipófilo	2
Cetanol	2
Monoestearato de poliglicerilo	1
Decametilciclopentasiloxano	1
Alcohol behenílico	0.3
Polímero cruzado de (acrilatos/acrilato de alquilo de C10-30)	0.4
Hidróxido de potasio	Cantidad adecuada
Agua purificada	Balance
<b>Total</b>	<b>100</b>

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Utilización externa de una composición que comprende un componente (A) y un componente (B) mostrados a continuación, dispersándose el componente (B) en una fase continua que contiene el componente (A):
- (A) por lo menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en tocoferol y ácido fólico; y
- (B) liposomas que contienen un ácido graso poliinsaturado o un derivado del mismo, como un blanqueador de la piel.
- 10 2. Utilización según la reivindicación 1, en la que el tocoferol es por lo menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en  $\alpha$ -tocoferol,  $\beta$ -tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol,  $\delta$ -tocoferol, acetato de dl- $\alpha$ -tocoferol, dl- $\alpha$ -tocoferol, y acetato de d- $\alpha$ -tocoferol.
- 15 3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que el ácido graso poliinsaturado presenta 18 a 22 átomos de carbono.
- 20 4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la fase continua contiene por lo menos ácido fólico.
5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la fase continua contiene por lo menos  $\delta$ -tocoferol.
- 25 6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la fase continua contiene además por lo menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en L-cistina y L-treonina.
7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que los liposomas contienen asimismo por lo menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en tocoferol y ácido fólico.
- 30 8. Utilización de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, como un blanqueador de la piel para el tratamiento de manchas o falta de brillo.
9. Composición como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la utilización en el tratamiento del melasma y de la hiperpigmentación posinflamatoria.