

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 417 356**

51 Int. Cl.:

A61K 31/695 (2006.01) **A61Q 19/00** (2006.01)
A61K 31/785 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61K 33/30 (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01)
A61K 8/27 (2006.01)
A61K 8/89 (2006.01)
A61K 8/88 (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2002 E 02743761 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 1407752**

54 Título: **Polvos compuestos y preparaciones para aplicación externa que contiene dichos polvos**

30 Prioridad:

29.06.2001 JP 2001200002

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

07.08.2013

73 Titular/es:

SHISEIDO COMPANY, LTD. (100.0%)
5-5, Ginza 7-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0061, JP

72 Inventor/es:

YOSHIKAWA, NORINOBU;
SAKUMA, KENICHI;
OGAWA, KATSUKI;
TOMOMASA, SATOSHI;
KAWAI, ERIKO;
YOKOYAMA, HIROYUKI y
SUDA, YUKIMITSU

74 Agente/Representante:

ARPE FERNÁNDEZ, Manuel

ES 2 417 356 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

Polvos compuestos y preparaciones para aplicación externa que contiene dichos polvos

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 **[0001]** Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Japonesa 2001-200002 presentada el 29 de junio de 2001 y se incorpora aquí con referencia a todos los efectos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO DE LA TÉCNICA

[0002] La presente invención se refiere a polvo compuesto y preparación de aplicación externa para la piel que comprende el mismo, y, en particular, polvo que presenta actividad para cuerpo.

10 TÉCNICA ANTERIOR

[0003] Es conocido que diversos tipos de medicamentos, preparaciones externas para la piel y cosméticos son eficaces para la mejora y prevención de síntomas tales como enfermedades cutáneas, piel seca y espinillas. Se han utilizado como un componente eficaz de estos medicamentos y cosméticos, por ejemplo agentes antiflogístico, esencias extraídas de plantas o animales que son eficaces para la lucha contra la inflamación, o aquellos que
15 presentan retención de la humedad o efecto de retención del agua tales como aminoácidos, polisacárido, lípidos y polímeros naturales, debido a que estos componentes son eficaces para la prevención de la dermatitis o la prevención de la volatilización del agua a partir de una capa córnea de la epidermis.

[0004] Por otro lado, se presta una atención creciente no sólo para dermatitis mórbidas tales como la dermatitis atópica o espinillas graves, sino también a una condición que no es la dermatitis mórbida sino la reacción
20 hipersensible mostrada por cambios medioambientales, es decir, la llamada piel sensible. Puesto que tal piel se asocia frecuentemente con una inflamación o una función de barrera reducida, puede exhibir una reacción de hipersensibilidad o irritación en respuesta a diversas sustancias, por lo tanto, se hace necesaria una selección cuidadosa de los componentes eficaces.

[0005] Sin embargo, los medicamentos convencionales que se utilizan como componentes eficaces para piel seca,
25 penetran en la piel por absorción percutánea, por lo que en algunos casos tiene probabilidad de producir otros efectos no deseados para la piel. Por lo tanto, se requiere un componente eficaz que sea seguro y exento de irritaciones.

[0006] El documento JP-B2-2 780153 da a conocer una composición cosmética en polvo que comprende: (A) un
30 polvo fino cuyo diámetro medio de volumen acumulado es no menor de 0,1 µm y no mayor de 2 µm y cuyo índice de refracción es de 1,4 a 1,8, y (B) una partícula esférica, cuyo diámetro medio de volumen acumulado es de 3 a 50 µm, donde una cantidad total de los componentes (A) y (B) no es menor que 30% en peso de la composición total, y donde la totalidad o parte del componente (B) es la partícula esférica a la superficie de la cual se adhiere finas partículas de óxido de cinc.

[0007] El documento EP-A1-1112744 revela un inhibidor del activador de plasminógeno que contiene un óxido de
35 cinc específico que está recubierto por 0,1 a 70 por ciento en peso de sílice y que absorbe un activador de plasminógeno e inhibe eficazmente su actividad. El inhibidor puede ser utilizado como una preparación de aplicación externa para la piel.

[0008] El documento JP-2001-302230-A revela un polvo de mica que está salpicado de partículas de óxido metálico tal como óxido de cinc.

40 RESUMEN DE LA INVENCION

[0009] Un objetivo de la presente invención es proporcionar un polvo que tenga efecto de mejora en piel seca sin absorción percutánea, y una composición externa para piel que comprende la misma.

[0010] Como resultado de cuidadosos estudios para lograr el objeto, los inventores averiguaron que una enzima
45 específica en la piel se relaciona estrechamente con la piel seca y similares, y también que un cierto polvo compuesto adsorben o inhiben dicha enzima específica.

[0011] Por tanto, un polvo compuesto de la presente invención comprende un lugar de adsorción y un lugar de
operación, donde el lugar de adsorción está hecho de un material seleccionado a partir de un grupo que consiste en poliamida, polimetilmetacrilato y de resina de silicona y un lugar de operación hecho a partir de un compuesto metálico que libera iones de cinc, siendo dicho compuesto metálico un óxido,

50 donde dicho lugar de adsorción atrae o adsorbe un activador de plasminógeno,

donde dicho lugar de operación inhibe un activador de plasminógeno,
 donde cada uno de ambos lugares aparecen en la superficie del polvo,
 donde del 1 a 90% del área superficial del lugar de adsorción está recubierto por el lugar de operación, y
 donde el lugar de operación se conforma a modo de franjas o máculas en la superficie del lugar de adsorción.

- 5 **[0012]** En un polvo compuesto descrito anteriormente, es preferible que potencial ζ del lugar de adsorción para el pH empleado sea un valor negativo, donde dicho lugar de adsorción atrae o adsorbe el activador de plasminógeno, cuyo potencial ζ es un valor positivo, y en donde dicho sitio de adsorción inhibe dicho activador de plasminógeno.

[0013] En un polvo compuesto descrito anteriormente, es preferible que dicho lugar de adsorción tenga a pH 7,5, un potencial ζ de -10 mV o inferior.

- 10 **[0014]** En un polvo compuesto descrito anteriormente, es preferible que dicho lugar de adsorción tenga para pH 7,5, un potencial ζ de -20 mV o inferior.

[0015] En un polvo compuesto descrito anteriormente, es preferible que la tasa de inhibición del activador de plasminógeno sea del 40% o superior.

- 15 **[0016]** En un polvo compuesto descrito anteriormente, es preferible que la tasa de inhibición del activador de plasminógeno sea del 45% o superior.

[0017] En un polvo compuesto descrito anteriormente, es preferible que la tasa de inhibición del activador de plasminógeno sea del 50% o superior, en el que dicha tasa de inhibición del activador de plasminógeno se determina mediante la medición de una actividad de descomposición de un sustrato sintético causada por una solución tampón que comprende 0,1% de muestra y 300 U/ml de un activador de plasminógeno tipo uroquinasa de doble cadena.

- 20 **[0018]** En un polvo compuesto descrito anteriormente, el primer modo es un polvo compuesto en el que se forma el lugar de operación en forma de franjas o máculas en la superficie del lugar de adsorción.

[0019] En un polvo compuesto descrito anteriormente, es preferible que la cantidad que recubre el lugar de operación respecto del lugar de adsorción sea del 1 al 70% en peso.

- 25 **[0020]** En un polvo compuesto descrito anteriormente, es preferible que la tasa de recubrimiento del lugar de operación respecto de la superficie del lugar de adsorción sea del 2 al 70%.

[0021] En un polvo compuesto descrito anteriormente, es preferible que la tasa de recubrimiento del lugar de operación respecto de la superficie del lugar de adsorción sea del 4 al 50% en peso.

[0022] En un polvo compuesto descrito anteriormente, es preferible que el nivel de elución de iones de cinc durante la utilización sea de 40 ppm o menor.

- 30 **[0023]** En un polvo compuesto descrito anteriormente, es preferible que la relación entre potencial ζ y el nivel de elución de iones de cinc está representado por la fórmula (I):

$$\text{Potencial } \zeta \text{ (mV)} \leq \text{nivel de elución de iones de cinc (ppm)} \times 1,5 - 25 \text{ (I)}$$

[0024] Una composición de aplicación externa para mejorar la piel seca de acuerdo con la presente invención comprende uno o más de los polvos compuestos.

- 35 **[0025]** Una composición de aplicación externa para piel sensible de acuerdo con la presente invención comprende uno o más de los polvos compuestos descritos anteriormente.

[0026] El polvo compuesto descrito anteriormente se puede utilizar como agente para mejora de la piel seca.

[0027] El polvo del complejo descrito anteriormente puede ser utilizado como agente de cuidado para piel sensible.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 40 **[0028]**

La figura 1 muestra la constitución del polvo compuesto que está vinculada al primer modo de realización de la presente invención.

La figura 2 muestra la operación activa de inhibición de UK de un polvo compuesto en un enfoque general en la que los polvos mostrados en las figuras 2A a 2C no son parte de la invención tal como se reivindica.

- 45 La figura 3 muestra la relación entre nivel de elución de iones de cinc y la tasa de inhibición de UK de un polvo

compuesto.

La figura 4 es la fotografía de microscopio que muestra la estructura detallada de un polvo compuesto de acuerdo con la realización 1, que no es parte de la invención tal como se reivindica.

5 La figura 5 es la fotografía de microscopio que muestra la estructura detallada de un polvo compuesto de acuerdo con la realización 2, que no es parte de la invención tal como se reivindica.

La figura 6 es la fotografía de microscopio que muestra la estructura detallada de un polvo compuesto de acuerdo con la realización 3, que no es parte de la invención como se reivindica.

La figura 7 es la fotografía de microscopio que muestra la estructura detallada de un polvo compuesto de acuerdo con la realización 4, que no es parte de la invención tal como se reivindica.

10 La figura 8 es la fotografía de microscopio que muestra la estructura detallada de un polvo compuesto de acuerdo con la realización 5, que no es parte de la invención tal como se reivindica.

La figura 9 es la fotografía de microscopio que muestra la estructura detallada de un polvo compuesto de acuerdo con la realización 6, que no es parte de la invención tal como se reivindica.

15 La figura 10 es la fotografía de microscopio que muestra la estructura detallada de un polvo compuesto de acuerdo con la realización 7, que no es parte de la invención tal como se reivindica.

La figura 11 es la fotografía de microscopio que muestra la estructura detallada del talco de recubrimiento-óxido de cinc de varias cantidades de recubrimiento de óxido de cinc que no forman parte de la invención tal como se reivindica.

20 La figura 12 muestra la relación entre la tasa de recubrimiento de óxido de cinc y la tasa de inhibición de UK, el potencial ζ en el talco de recubrimiento-óxido de cinc que son el polvo compuesto, que no forman parte de la invención tal como se reivindica,

La figura 13 muestra la relación entre el potencial ζ y la cantidad de elución de iones de cinc de polvo orgánico de recubrimiento-óxido de cinc que son el polvo compuesto de esta invención.

25 La figura 14 es la fotografía de microscopio que muestra la estructura detallada de la poliamida de recubrimiento-óxido de cinc que es polvo compuesto de esta invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE UNA REALIZACIÓN PREFERENTE

[0029] El polvo compuesto y la preparación de aplicación externa para piel que comprende el mismo según la presente invención se encontraron por circunstancias tales como las siguientes.

30 **[0030]** Se ha puesto de manifiesto recientemente que un cambio de actividad de proteasa, especialmente un cambio de actividad de la enzima de tipo fibrinogenólisis (enzima activadora de plasminógeno), tales como plasmina o activador de plasminógeno, está estrechamente relacionado con una formación de diversos tipos de piel enferma acompañados con la piel seca o cornificación anormal.

35 **[0031]** Por ejemplo, se ha informado que una distribución de la plasmina en una capa celular epidérmica de piel seca formada experimentalmente fue cambiada respecto a una distribución de la plasmina en la capa de células epidérmicas de la piel normal, y el agente anti-plasmina es efectivo para la mejora y prevención de piel seca (Kenji Kitamura: J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn; 29(2), 1995). Además en el caso de la dermatitis atópica se informó también de alta actividad de fibrinogenólisis en la epidermis (T. Lotti: Department of Dermatology; 28(7), 1989). Por otro lado, en el caso de la psoriasis, representativa de piel enferma acompañada con inflamación y cornificación anormal, se informó de que existe una alta actividad del activador de plasminógeno en una porción de paraqueratosis en una epidermis de la parte afectada (Haustein: Arch. Klin. Exp. Dermatol; 234, 1969), y fue también reportado que un activador de plasminógeno se extrajo de una escama de la psoriasis mediante la utilización de una solución de tampón de alta concentración solución (Fraki, Hopsu: Arch Dermatol. Res, 256, 1976).

45 **[0032]** Un activador de plasminógeno es una proteasa que actúa selectivamente sobre un plasminógeno, (un precursor de plasmina) y transforma el plasminógeno en forma activa. Basado en los antecedentes existentes anteriormente enunciados, los presentes inventores prestaron atención al comportamiento de los diversos tipos de enzimas en la piel con motivo del desarrollo de un nuevo medicamento para la piel seca. Posteriormente se investigaron varios tipos de polvo inorgánico para la mejora y prevención de la piel seca, basado en la idea de que un material que adsorbe y desactiva un activador de plasminógeno en una superficie de la piel y que no presente el proceso de absorción percutánea, sería eficaz para la mejora y prevención de la piel enferma o la piel seca que
50 acompaña a un cambio de actividad de una enzima activadora de plasminógeno, y que también sería altamente seguro para el cuerpo humano. Como resultado de la exploración de varios tipos de polvo, se encontró que un polvo compuesto especificado adsorbe e inhibe el activador de plasminógeno.

Estructura de un polvo compuesto

[0033] Un polvo compuesto 10 de esta invención, típicamente como se muestra en la figura 1 (A), tiene un lugar de operación 14 formado como franjas o máculas en un polvo 12 con capacidad de adsorción de una enzima (lugar de adsorción).

- 5 **[0034]** En el caso de la figura 1 (A), es preferible ajustar la cantidad de recubrimiento y la tasa de recubrimiento con el fin de formar un lugar de operación de tal manera que el efecto de la operación en el lugar de operación pueda ejercerse suficientemente y el efecto de adsorción en el lugar de adsorción no sea interferido. Una cantidad preferida de recubrimiento del lugar de operación es del 1 al 70% en peso respecto del lugar de adsorción, y la tasa de recubrimiento del lugar de operación es del 1 al 90%, preferiblemente del 2 al 70%, especialmente del 4 al 50%
10 respecto de la área superficial del lugar de adsorción.

Lugar de adsorción

[0035] En el polvo compuesto de la presente invención, se selecciona un lugar de adsorción en relación con la enzima objetivo a adsorber. Es preferible que sea evaluado a partir de la correlación con potencial ζ de la enzima objetivo.

- 15 **[0036]** Cuando un polvo tiene una carga eléctrica en líquido, un ion con una carga eléctrica opuesta es atraído hacia dicho polvo por energía de la electricidad estática con el fin de compensar la carga eléctrica, se produce así una doble capa eléctrica. El potencial exterior de la capa doble es potencial ζ . En consecuencia, el potencial ζ se emplea preferiblemente para la evaluación de la condición de carga de la superficie de un objeto, lo que permite la evaluación de la capacidad de adsorción eléctricamente de una enzima.
- 20 **[0037]** El potencial ζ puede obtenerse de acuerdo con la fórmula de Smoluchowski: potencial $\zeta=4\pi\eta U/\epsilon$ (donde en la fórmula anterior, η es la viscosidad del disolvente, U es la movilidad de electroforesis, ϵ es la constante dieléctrica del disolvente).

- [0038]** Con el fin de obtener el potencial ζ , se emplea una electroforesis para medir la velocidad de la partícula coloidal (V) y la movilidad de electroforesis (U). Bajo el campo eléctrico (E), la partícula coloidal cargada se mueve.
25 V se obtiene por la fórmula: $V = L / t$ (en la que L es la distancia del desplazamiento y t es el tiempo), y U se obtiene por la fórmula: $U = V/E$.

- [0039]** Cuando la enzima objetivo es un activador de plasminógeno cuyo potencial ζ es de valor positivo, el potencial ζ de la sustancia que forma un lugar de adsorción es preferiblemente un valor negativo para un pH empleado. El potencial ζ de la sustancia que forma un lugar de adsorción es preferiblemente de -10 mV o inferior para pH 7,5, más
30 preferiblemente de -20 mV o inferior.

[0040] El método para medir el potencial ζ se discutirá más adelante.

[0041] La relación entre potenciales ζ de las sustancias principales a pH 7,5 y tasa de absorción de UK para 100 ppm se muestra en la tabla 1.

Tabla 1

Muestra	Potencial ζ (mV)	Tasa adsorción de UK (%)
Polvo inorgánico		
Silicio (Sunsphere L™)	-20.0	82
Mica (Eightpearl 300S™)	-18,9	79
Talco (Talk JA-68R™)	-19,3	78
Óxido de cinc (fabricado por Seido chemical industry Co. Inc.)		
	+5.5	29

Alumina (Maxlight A100™)	+17.3	0
<hr/>		
Polvo orgánico		
Poliamida (Nylon SP500™)	-32.0	34
Polimetacrilato (Ganzpearl™)	-18.0	42
Resina de silicona (Tospearl 145 ^a ™)	-14.0	30
Carbamato de etilo (Plastic powder™)	-13.0	27
Polvo esférico Organopolisiloxano		
extremo (Trefil E506S™)	-12.0	18
Celulosa (Celluflow C-25™)	-2.0	21
Polietileno (Flo-thene UF™)	+1.0	10
<hr/>		

[0042] El método para medir la tasa de adsorción de UK se discute más adelante en detalle.

[0043] Como se muestra en la tabla 1, menor potencial ζ tiende a producir una mayor tasa de adsorción de UK sobre polvos orgánicos respectivos y polvos inorgánicos, lo que indica una correlación entre potencial ζ y tasa de adsorción de UK.

[0044] Los materiales para un lugar de adsorción de acuerdo con la presente invención son polvos orgánicos, es decir, poliamida, metacrilato de polimetilo y resina de silicona y similares.

Lugar de operación

[0045] Se selecciona también un lugar de operación en relación con una enzima que es objetivo.

10 **[0046]** En el caso de la presente invención, la enzima objetivo es el activador de plasminógeno, y los compuestos metálicos que liberan iones de cinc son creados como un sitio de operación. Particularmente preferido puede ser, por ejemplo un ion metálico.

15 **[0047]** Los compuestos de metálicos que liberan los iones de cinc son compuestos inorgánicos, a saber, óxidos, cuando se utiliza un polvo compuesto de esta invención en una composición de aplicación externa, el compuesto es óxido de cinc.

[0048] Las siguientes son las tasas de inhibición de UK de diversos iones para la concentración de iones de 100 ppm.

Tabla 2

Muestra	Tasas de inhibición de UK (%)
Zn ²⁺	52
Zr ⁴⁺	45
Cu ²⁺	36
Ni ²⁺	30
Co ²⁺	27
Al ³⁺	16
Ce ³⁺	5
Na ⁺ , Li ⁺ , K ⁺ , Mn ²⁺ , Ba ²⁺ , Mg ²⁺ , Ba ²⁺ , Ca ²⁺	0

[0049] El método para medir la tasa de inhibición de UK se detalla más adelante.

5 **[0050]** Como se muestra en la tabla 2, los iones de cinc exhibieron el más excelente efecto inhibidor UK. Mientras que fue exhibido un análogo efecto inhibidor UK por el Ion de zirconio, hubo iones que no presentaron efecto sustancial de inhibición de UK tales como iones de sodio y de iones de calcio. Por consiguiente, se admite que hay una alta especificidad en la operación de cada ion a la enzima.

10 **[0051]** El óxido de cinc se ha usado principalmente como una composición externa como cosméticos, o agente de dispersión ultravioleta y como un pigmento blanco. Sin embargo, su efecto de dispersión ultravioleta no era suficiente, y el óxido de cinc redujo la estabilidad de una formulación por su actividad catalítica. En base a estos problemas, con el propósito de mejorar la estabilidad y la utilidad de un sistema de formulación sin disminuir la función de dispersión ultravioleta, se ha desarrollado el óxido de cinc que tiene tamaño de partícula más pequeño que el de óxido de cinc utilizado previamente (publicación de patente Japonesa N ° 60 Shou - 33766, publicación de patente japonesa N ° Hei 5-77644) o un compuesto con varios compuestos inorgánicos u orgánicos (patente japonesa expuesta al público No. Hei 1-190625, patente japonesa expuesta al público No. Hei 3-183620, patente japonesa expuesta al público No. Hei 7-277914, patente japonesa expuesta al público No. Hei 10-87434, la patente japonesa expuesta al público N ° Hei 10 -87467, la patente japonesa expuesta al público Hei 10-87468).

20 **[0052]** Por otro lado, el óxido de cinc está registrado en el código farmacéutico japonés, y se sabe que combinar con proteína existente en la piel para formar una película y que tiene como resultado un efecto farmacológico como astricción, la mejora de la inflamación y la protección. En base a estos efectos farmacológicos, el óxido de cinc ha sido utilizado en forma de una mezcla de óxido de cinc, lanolina y ungüento blanco o como una preparación en polvo mezclados con aquellos tales como talco o almidón para aplicar a la piel enferma, piel seca por utilización de pañales y así sucesivamente. Por otra parte, para añadir el efecto medicinal del óxido de cinc a otros materiales, el óxido de cinc se aplica a la piel en forma de mezcla con otros agentes tales como un agente anti-inflamatorio, material antibacteriano (publicación de patente japonesa N ° Hei 4-63.046, publicación de patente japonesa N ° Hei 6-76330, patente japonesa N ° abierto Hei 2-23361, patente japonesa expuesta al público No. Hei 6-157.277, patente japonesa expuesta al público No. Hei 8-217.616, patente japonesa expuesta al público N ° Shou 57-62220), agente anti-oxidante (patente Japonesa abierta N ° Hei 7-304665) y el inhibidor de la proteasa (patente Japonesa expuesta al público No. Hei 3-169822), o en forma de un compuesto.

30 **[0053]** Sin embargo, raramente existe un informe o una descripción adecuados sobre el carácter de óxido de cinc en medicina. Tal descripción sólo existe en la patente japonesa revelada n ° Hei 6-239728, donde se describe que la ultra micropartícula de óxido de cinc es más eficaz como astringente que el óxido de cinc utilizado anteriormente, pero no se describe en la literatura un ejemplo concreto.

Efecto compuesto

35 **[0054]** En un polvo compuesto de la presente invención, el efecto de un lugar de operación a una enzima específica se mejora aún más debido a la presencia de un sitio de adsorción de dicha enzima.

[0055] La figura 2 muestra el diagrama que indica la inhibición de la uroquinasa de cadena doble (UK)- tipo activador

de plasminógeno. Como se muestra en la figura 2 (A), cuando sólo está presente un lugar de operación, una inhibición suficiente de UK requiere una alta concentración del ion de cinc, que no es adecuado para incorporar una composición de aplicación externa desde el punto de vista farmacéutico.

5 **[0056]** Sin embargo, en los casos de un polvo compuesto que posee ambos lugares de operación y de adsorción, como es el caso con el óxido de cinc como lugar de operación y sílice como lugar de adsorción donde se forma el lugar de adsorción como una red en el lugar de operación (figura 2 (B) no conforme a la invención como se reivindica) o cuando el lugar de operación se forma como máculas en el lugar de adsorción (figura 2 (C) no de acuerdo con la invención como se reivindica), el lugar de operación actuar fácilmente sobre la UK debido a la adsorción de UK por el lugar de adsorción, por el que se permite que el efecto de inhibición de la actividad de UK
10 que se ejerza eficazmente incluso a una baja concentración de iones de cinc.

[0057] Incluso cuando un lugar de adsorción y un lugar de operación simplemente se mezclan, el efecto puede ser a veces más alto que los de los respectivos lugares utilizados de forma independiente. Sin embargo, una operación extremadamente alta a la enzima, tal como un activador del efecto inhibitor del plasminógeno, es exhibido en particular por un polvo compuesto que tiene el lugar de operación y el lugar de adsorción previstos para ser un
15 complejo en la superficie de dicho polvo compuesto.

[0058] Los presentes inventores ensayaron la tripsina como una referencia que es clasificada en una proteasa de serina al igual que un activador de plasminógeno. En el caso de la tripsina, la tripsina se adsorbe en polvo compuesto, pero su actividad se mantuvo igual que antes de la adsorción. Por lo tanto, debería ser obvio que no se puede decir que los polvos compuestos inhiban normalmente la actividad de la enzima.

20 **[0059]** A los efectos de mejora de las propiedades, tales como, efecto de dispersión ultravioleta, seguridad, estabilidad y facilidad de uso, ha sido desarrollado un polvo compuesto que tiene un componente de partícula compuesto de óxido de cinc y un material que recubre el óxido de cinc o está recubierto por óxido de cinc, tales como compuestos inorgánicos u orgánicos tales como carbonato, sulfato (patente japonesa expuesta al público No. Hei 10-87468), meta-silicato aluminato de magnesio (patente japonesa expuesta al público No. Hei 1-308819), de sílice, de alúmina (patente japonesa abierta N ° Hei 3-183620, patente japonesa expuesta al público No. Hei 10-87467), silicona modificada organofluorado (patente japonesa expuesta al público No. Hei 7-277914), poliéster, nylon y celulosa (patente japonesa No.2628058). Sin embargo no existe informe de que el óxido de cinc adsorbe la enzima en la piel y que opere la actividad de dicha enzima, en el tiempo que estos inventores conocen. A pesar de un óxido de cinc fluorescente fabricado por calcinación de óxido de cinc bajo la reducción de la atmósfera con hidrógeno o
25 monóxido de carbono (descrito en la patente japonesa abierta n ° Hei 5-117127) se puso a prueba, se mostró poca adsorción de un activador de plasminógeno y poca inhibición de su actividad, y no mostró ninguna mejoría de la piel.

[0060] El polvo compuesto de la presente invención se emplea preferiblemente para piel con dermatitis patológica o para piel sensible, debido a la capacidad de reducir la irritación.

35 **[0061]** Cuando se utiliza polvo compuesto de la presente invención como una preparación de aplicación externa para la piel, puede ser tratada con materiales tales como la silicona para dar propiedad hidrófoba en su superficie si es necesario.

[0062] Una preparación de aplicación externa para la piel de la presente invención puede comprender uno o más tipos de los polvos compuestos mencionados anteriormente y proporciona un excelente efecto sobre la adsorción del activador de plasminógeno e inhibición de su actividad, mejorando de los resultados de la piel, y es muy segura.

40 **[0063]** Se conocen dos tipos de activador de plasminógeno. Uno se llama uroquinasa y existe en la epidermis sana y el otro se llama activador de plasminógeno organizado que está presente en pieles mórbidas.

[0064] El polvo compuesto de la presente invención tiene un efecto para ambos tipos de activador de plasminógeno mencionados anteriormente. El efecto es sobre la adsorción de activador de plasminógeno y sobre la inhibición de la actividad del plasminógeno.

45 **[0065]** La cantidad de mezcla preferible de polvo compuesto en una preparación de aplicación externa para la piel de la presente invención es del 0,1 al 50,0% en peso por cantidad total, más preferiblemente del 2,0 al 20,0% en peso por cantidad total, y más preferentemente del 5,0 al 20,0% en peso por la cantidad total. Cuando se utiliza con menos del 0,1% en peso el efecto de la presente invención no es suficiente, y cuando se utiliza con más del 50,0% en peso, una preparación de aplicación externa para la piel resulta de difícil formulación.

50 **[0066]** En caso de mantenerse el efecto de la presente invención, una preparación externa para la piel de la presente invención puede incluir componentes generalmente aplicables para preparaciones de aplicación externa para la piel utilizadas como cosméticos o medicinas, tales como agentes de retención de humedad, ingredientes de aceite, absorbentes de radiación ultravioleta, emulsionantes, tensioactivos, espesantes, alcoholes, componentes de polvo, colorantes, componentes hidrófilos, agua, medicinas eutróficas de piel.

55 **[0067]** Además una preparación de aplicación externa para la piel de la presente invención puede comprender: un agente secuestrante como EDTA disódico, EDTA trisódico, citrato de sodio, polifosfato de sodio, metafosfato de

sodio, ácido glucónico y ácido málico: extractos de plantas tales como extracto de glicirricina, extracto de membrillo chino, extracto de Pyrola japónica (ichiyakusou); componentes medicinales tales como cafeína, taninos, verapamilo, ácido tranexámico y sus derivados, acetato de tocoferol, ácido glicirricínico y sus derivados o sales.; agentes de blanqueamiento, tales como la vitamina C, ascorbato de fosfato de magnesio, ascorbato de glucósido, arbutina, ácido kójico.; aminoácidos y sus derivados tales como arginina, lisina.; sacáridos tales como fructosa, manosa, eritritol, trehalosa, xilitol: y así sucesivamente.

[0068] Una preparación de aplicación externa para la piel de la presente invención se puede aplicar en formas tales como ungüento, crema, loción, lote, maquillaje, polvos para la cara, colorete, sombra de ojos, protector solar, lápiz labial, composición de baño, papel para absorción de aceite, polvo de papel y otras formas utilizados normalmente para preparaciones externas para la piel. Una forma de dicha preparación de aplicación externa para la piel es caprichosa.

[0069] Un polvo compuesto de esta invención presenta un excelente efecto especialmente en la piel, tales como piel sensible que tiene de dificultad para utilización de cosméticos de técnicas anteriores.

[0070] Una piel sensible se define en las publicaciones de la siguiente manera:

[0071] “Una piel generalmente susceptible a lesiones debidas a una respuesta específica a para-fármacos, cosméticos, plantas, rayos ultravioleta, metales a los que la mayoría de los seres humanos no responden de forma particular.”

[0072] “Una piel que es constitucionalmente sensible a sustancias alergénicas (polen, perfumes) o sustancias irritantes (alcoholes), debido a una reducida función de barrera de la piel”.

[0073] “Una piel susceptible a lesiones por una sustancia irritante sólo temporalmente cuando la resistencia de la piel o de las funciones fisiológicas de la piel están deterioradas debido a falta de sueño, exceso de trabajo, menstruación, cambio de estaciones, estrés mental y similares.”

[0074] “Una piel que muestra ansia sobre el uso de los cosméticos utilizados habitualmente.”

[0075] Por lo tanto, factores para condición de piel sensible son función barrera de la piel reducida, umbral de irritación de la piel reducido, sequedad de la piel, la sustancia que causa dermatitis de contacto, irritación físico-química, estrés, condición física, cambio de estaciones, rayos ultravioleta, menstruación y similares. También es posible que un falso cuidado de la piel en sí cause una piel sensible y la propia obsesión sólo produzca la piel sensible.

[0076] Como es utilizado en este documento, un sujeto que tiene una piel sensible se define como el que experimenta una sensación anormal en cualquiera de los procedimientos (1) a (5) mostrados a continuación.

(1) Aplicación de 100 ml de solución acuosa al 5% de ácido cítrico sobre la mejilla y se deja reposar durante 10 minutos.

(2) Aplicación de 100 ml de solución acuosa al 5% de ácido láctico sobre la mejilla y se deja reposar durante 10 minutos.

(3) Aplicación de 100 ml de solución de etanol al 50% sobre la mejilla y se deja reposar durante 10 minutos.

(4) una tela no tejida (2 x 2 cm) se impregna con 100 ml de solución acuosa al 0,2% de metilparabeno, y se deja reposar en la mejilla durante 10 minutos.

(5) una tela no tejida (2 x 2 cm) se impregna con 100 ml de solución acuosa al 5% de SDS, y se deja reposar en la mejilla durante 10 minutos.

[0077] La sensación anormal significa sensación relativamente dolorosa experimentada en la piel, tales como dolor punzante, sensación de irritación, sensación de picazón, ardor, molestias, dolor punzante y similares.

[0078] A partir de aquí, la presente invención se explicará mediante el uso de ejemplos específicos. Sin embargo, la presente invención no debe ser limitada a los mismos. A menos que se indique otra cosa, las cantidades se expresan como porcentaje en peso.

[0079] En primer lugar, se discuten a continuación métodos concretos para probar el efecto de adsorción de activador de plasminógeno, el efecto de inhibición del activador de plasminógeno y efecto de mejora de la piel.

1. Prueba (in vitro) de adsorción de activador de plasminógeno / inhibición de operación (1) Preparación de las muestras

[0080] Se utilizaron como muestras talco, mica, sílice, polvo compuesto del ejemplo (no de acuerdo con la invención como se reivindica), y óxido de cinc de la comparativa. 0,1% de una muestra se suspendió en agua y se evaluó el

efecto de inhibición de adsorción / activación a uroquinasa (UK).

(2) Medición de efecto de adsorción para el activador de plasminógeno (método de medición de tasa de adsorción de UK)

- 5 **[0081]** Se añadió tampón Tris-CIH (pH 7,4) a 20 µl de una suspensión de la muestra para dar la cantidad total de 180 µl, seguido de adición de 20 µl de solución que contiene un tipo de precursor de la uroquinasa (10µg/ml). La solución se dejó durante 5 minutos a temperatura ambiente, y el polvo de la muestra se filtró y el filtrado se recogió. El polvo de la muestra se lavó suficientemente con una cantidad constante de tampón Tris-CIH, y el tampón Tris-CIH utilizado para el lavado se añadió al filtrado, y esta solución se utilizó como la solución que contiene la uroquinasa no adsorbente. La concentración de dicha uroquinasa no adsorbente que contiene solución se determinó por el método
- 10 ELISA utilizando TintElize uPA (Biopool), y luego se calculó la cantidad de la uroquinasa adsorbida en la muestra de polvo.

(3) Medición de la activación del efecto inhibitor para un activador de plasminógeno (método de medición de la tasa de inhibición activa UK)

- 15 **[0082]** Se añadió tampón Tris-CIH (pH 7,5) se añadió en 20 µl de una suspensión de la muestra para dar la cantidad total de 180 µl, después de la adición de 20 µl de un tipo uroquinasa que contiene solución de activador (300U/ml). La solución se dejó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y se añadió a la solución 20 µl de S2444 (Chromogenix), sustrato sintético específico de uroquinasa, y la solución se dejó durante 30 minutos a 37° C. A continuación, la reacción se detuvo mediante la adición de 20 µl de solución de agua que conteniendo 12% de ácido tricloroacético, a continuación, el polvo de la muestra se filtró y la actividad de la uroquinasa fue derivada mediante
- 20 la medición de la absorbancia del filtrado a 405 nm, se calculó a continuación, tasa de inhibición de activación de un activador de plasminógeno.

2. Prueba (in vivo) para evaluar el efecto de prevención de piel seca (1) Preparación de las muestras

- 25 **[0083]** Al igual que el procedimiento de ensayo a la condición in vitro, como muestras se seleccionaron talco, mica, sílice, polvo compuesto del ejemplo (no de acuerdo con la invención como se reivindica), y óxido de cinc de la comparativa y se preparó una suspensión de la muestra por suspensión en agua de un 3% de un polvo de la muestra. A continuación, se evaluó el efecto de prevención de piel seca producido por el óxido de cinc de la presente invención.

(2) Dictamen del efecto preventivo de piel seca.

- 30 **[0084]** Una hoja de algodón (2 x 2 cm) empapada en un 5% de solución de SDS fue puesto sobre el interior de cada antebrazo de panelistas compuestos por 54 hombres y se dejó solo durante 15 minutos. Se lavó el antebrazo de un panelista, y luego se aplicó 0,5 ml de una suspensión de la muestra seleccionada para cada panelista en la parte en la que se puso dicha lámina de algodón, y se aplicó 0,5 ml de agua también como una referencia en la parte en la que se puso dicha lámina de algodón y no se aplicó la suspensión de la muestra (n = 3). Este procedimiento, la aplicación de la muestra y el agua, se repitió diariamente durante siete días. Después de transcurridos siete días, la
- 35 porción de prueba se lavó suficientemente, y se dejó durante 60 minutos, a continuación, se observó una condición de la piel seca producida por SDS y el punto de evaluación, se decidió en base a la norma del dictamen que se describe a continuación. La diferencia del punto de evaluación entre la muestra porción aplicada y la parte de referencia se deriva para cada panelista, y se resumen las diferencias derivadas para cada muestra, y el efecto de prevenir la piel seca de cada muestra se dictaminó a partir de la norma de dictamen que se describe a continuación.

- 40 <Norma utilizada para decidir el punto de evaluación sobre la condición de piel seca>

[0085]

Punto de evaluación 4:

Se observó un eritema obvio y / o capa córnea escamada.

Punto de evaluación 3:

- 45 Se observó un eritema medio y / o un pequeño grado de capa córnea escamada.

Punto de evaluación 2:

Se observó un poco de eritema y / o una grieta en la capa córnea.

Punto de evaluación 1:

La superficie de la capa córnea se ve blanca, o con aspecto de polvo pegado.

- 50 Punto de evaluación 0:

No se observó ningún síntoma.

<Normas de dictamen para el efecto preventivo de la piel seca>

[0086]

AA (Fue reconocido un efecto obvio):

5 La diferencia del punto de evaluación es más de 6.

A (Fue reconocido un poco de efecto):

La diferencia del punto de evaluación es 4 o 5.

B (Fue reconocida una tendencia preventiva):

La diferencia del punto de evaluación es 2 o 3.

10 C (No fue reconocido efecto):

La diferencia del punto de evaluación es menor que 1.

3. Método para la medición de potencial ζ [0104]

15 **[0087]** Se dispersó una muestra en solución tampón Tris-HCl a pH 7,5, se trató por ultrasonidos, y luego se midió. El potencial ζ se midió usando un fotómetro de dispersión de electroforesis LEZA-600 fabricado por Otsuka Electronics Co., Ltd. Cada muestra se midió 3 veces y se represento el valor medio de los resultados.

Concentración de óxido de cinc y tasa de inhibición activa de UK

[0088] La relación entre la concentración y la tasa de inhibición de UK se examinó sobre el ión de cinc, que exhibe un efecto inhibidor del activador de plasminógeno. La tasa de inhibición de UK se midió por el método descrito anteriormente.

Tabla 3

Concentración de iones de cinc (ppm)	Tasa de inhibición activa de UK (%)
0.1	3
1	4
10	21
40	30
45	40
50	50
100	52
1000	74

20

[0089] Como es evidente a partir de la tabla 3, una concentración mayor de iones de cinc dio una tasa de inhibición más alta. Una tasa de inhibición de UK del 40% o superior requiere una concentración de iones de cinc de 45 ppm o más, y una tasa de inhibición de UK del 50% o superior requiere una concentración de iones de cinc de 50 ppm o superior.

25 **[0090]** Sin embargo, la presencia del ion de cinc en una concentración más alta puede no ser preferible en vista de la preparación de un producto farmacéutico, y la concentración de iones de cinc es preferiblemente de 40 ppm o inferior.

Nivel de elución de ion de cinc y tasa de inhibición activa de UK

30 **[0091]** Se midieron los niveles de elución de iones de cinc de cualquiera de los diversos óxidos de cinc del mercado y un óxido de cinc recubierto de sílice como un polvo compuesto no de acuerdo con la presente invención (cantidad de recubrimiento de sílice: 20% en peso) y se investigó la relación con el tasa de inhibición de UK.

[0092] Una dispersión de cada muestra en un tampón Tris-HCl 0,01 (pH 7,5) se agitó, se centrifugó, y el filtrado se sometió a un análisis ICP para medir el nivel de elución de iones de cinc de cada muestra. De acuerdo con el método para medición de la tasa de inhibición de UK que se ha descrito anteriormente, se calculó la tasa de inhibición de UK de cada suspensión de la muestra.

Tabla 4

Muestra	Cantidad de elución de iones de cinc (ppm)	Tasa de inhibición activa de UK (%)
Sílice que cubre óxido de cinc	8,9	49
Óxido de cinc A del mercado	42,5	37
Óxido de cinc B del mercado	47,9	30
Óxido de cinc C del mercado	47,1	33
Óxido de cinc D del mercado	43,5	26
Óxido de cinc E del mercado	50,5	45
Óxido de cinc F del mercado	47,9	41

5

[0093] Como es evidente a partir de la tabla 4, casi no había diferencia en el nivel de elución de iones de cinc entre los diversos óxidos de cinc del mercado, cuyos niveles eran alrededor de 45 ppm.

[0094] En consecuencia, casi no había diferencia en la tasa de inhibición de UK entre los óxidos de cinc del mercado, cuyos valores fueron alrededor del 40%. Estos resultados estaban de acuerdo con la relación entre la concentración de iones de cinc y la tasa de inhibición de UK que se muestra en la tabla 3. Por consiguiente, la inhibición de la actividad por el óxido de iones por sí solo puede ser atribuible a la de iones de cinc eluido.

[0095] Sin embargo, la dispersión del polvo compuesto de óxido de cinc recubierto de sílice (que no es parte de la invención como se reivindica) exhibió el 45% de inhibición de UK a pesar de su bajo nivel de elución de iones de cinc 8,9 ppm, y este hecho no está de acuerdo con la relación entre la concentración de iones de cinc y la tasa de inhibición de UK que se muestra en la tabla 3. Por lo tanto, se sugirió que la inhibición de la actividad de UK por el óxido de cinc recubierto de sílice no es atribuible solamente a los iones de cinc eluidos.

[0096] En consecuencia, el nivel de elución de iones de cinc y la tasa de inhibición de UK de un óxido de cinc recubierto de sílice y óxido de cinc recubierto de alumina (que no son parte de la invención como se reivindica) se midieron por el método descrito anteriormente, y fue investigada la relación entre el nivel de elución de iones de cinc y la tasa de inhibición de UK. Los resultados se muestran en la figura 3.

Sílice (Potencial ζ : -20.0 mV, tasa de adsorción de UK: 82%)

Alumina (Potencial ζ : 17,3 mV, la tasa de adsorción de UK: 0%)

[0097] El óxido de cinc recubierto de alumina que utiliza una alumina (potencial ζ : 17,3 mV) exhibió una tasa de inhibición de UK menor en comparación con el óxido de cinc, mientras que óxido de cinc recubierto de sílice que utiliza un sílice (potencial ζ : -20 mV) exhibió una tasa más alta inhibición de UK en comparación con el óxido de cinc, incluso para un nivel inferior de elución de cinc.

[0098] Estos resultados pueden deberse a una inhibición eficaz de la actividad de UK por el ión de cinc como resultado de que los iones de cinc y la UK fueron adsorbidos sobre la superficie de la sílice, puesto que la potencial ζ de la sílice es negativo.

[0099] El hecho de que el polvo compuesto de óxido de cinc recubierto de sílice (que no es parte de la invención como se reivindica) exhiba una alta tasa de inhibición de UK, a pesar de una baja concentración de iones de cinc de la solución puede ser debido posiblemente a la inhibición de la actividad de UK por el óxido de cinc recubierto de sílice la cual es atribuible no sólo al ión de cinc eluido sino también al efecto de adsorción de UK de la sílice. La presencia del ion de cinc a una concentración elevada puede no ser preferible en vista de la preparación de un producto farmacéutico, tal como una composición externa.

[0100] Se prefiere un polvo compuesto de esta invención ya que exhibe un efecto inhibitor de UK incluso para una baja concentración del ión de cinc.

(A) Polvo compuesto con lugar de operación en el lugar de adsorción (recubrimiento polvo-óxido de cinc)

Forma de realización 1: recubrimiento de talco – óxido de cinc (que cubre en forma de máculas), que no forma parte de la invención tal como se reivindica: figura 4:

Cantidad recubrimiento: 10% en peso

5 **[0101]** Se cargó un recipiente de reacción separable 3L con 1000 ml de agua de intercambio iónico y 100 g de un talco (potencial ζ : -26,5 mV, tamaño medio de partícula: 16 μm), y equipado con un controlador de pH conectado a dos bombas de microtubo y un agitador. Una bomba de microtubo se conectó a una solución de cloruro de cinc preparado mediante disolución de 16,75 g de cloruro de cinc y 2,4 ml de solución acuosa 5M de ácido clorhídrico en 150 ml de agua de intercambio iónico y la otra bomba microtubo fue conectada a una solución alcalina preparada mediante disolución de 12 g de hidróxido de sodio en 150 ml de agua de intercambio iónico, y los tubos se fijaron para permitir una adición gota a gota al recipiente de reacción mientras se controla el pH.

10 **[0102]** Con agitación a temperatura ambiente, la reacción se llevó a cabo mientras se ajustaba la cantidad de las dos soluciones acuosas añadidas gota a gota por lo que el pH se mantuvo a 10. El período de tiempo de la adición gota a gota fue de unos 30 minutos. La precipitación resultante se lavó con agua y se filtró a 5 veces repetidamente, se secó en un horno a 120° C durante 15 horas y luego se molió utilizando un molino individual. El polvo obtenido se tamizó a través de un tamiz de malla 100 para obtener el material pretendido.

Forma de realización 2: recubrimiento de mica-óxido de cinc (que cubre en forma de máculas), que no forma parte de la invención tal como se reivindica: figura 5:

Cantidad de recubrimiento: 10% en peso

20 **[0103]** El material pretendido se obtuvo de manera similar a la realización 1, excepto por la utilización de mica (ζ potencial: -36.1 mV, tamaño medio de partícula: 18 μm) en lugar de talco.

Forma de realización 3: sílice esférica de recubrimiento-óxido de cinc (que cubre en forma de máculas), que no forma parte de la invención tal como se reivindica: figura 6:

Cantidad de recubrimiento: 10% en peso

25 **[0104]** El material pretendido se obtuvo de manera similar a la realización 1 excepto por la utilización de sílice esférica (potencial ζ : -25,1 mV, tamaño medio de partícula: 5 μm) en lugar de talco.

Forma de realización 4: sílice tabular de recubrimiento- óxido de cinc (que cubre en forma de máculas), que no forma parte de la invención tal como se reivindica: figura 7:

Cantidad de recubrimiento: 10% en peso

30 **[0105]** El material pretendido se obtuvo de manera similar a la realización 1, excepto por el uso de sílice tabular (ζ potencial: -24.7 mV, el tamaño medio de partícula: 4.5 μm) en lugar de talco.

Forma de realización 5: talco de recubrimiento- óxido de cinc (que cubre en forma de bandas), que no forma parte de la invención tal como se reivindica: figura 8:

Cantidad de recubrimiento: 10% en peso

35 **[0106]** Se cargó un recipiente de reacción separable 3L con 1000 mL de agua de intercambio iónico y 100 g de un talco (potencial ζ : -26,5 mV, tamaño medio de partícula: 16 μm), y equipado con un controlador de pH conectado a dos bombas de microtubo y un agitador. Una bomba de microtubo se conectó a una solución de cloruro de cinc preparada mediante disolución de 16,75 g de cloruro de cinc y 2,4 ml de solución acuosa 5M de ácido clorhídrico en 150 ml de agua de intercambio iónico y la otra bomba de microtubo fue conectado a solución alcalina preparada disolviendo 6,52 g de sodio y 7,95 g de hidróxido de sodio en 150 ml de agua de intercambio iónico, y los tubos se fijaron para permitir adición gota a gota al recipiente de reacción mientras se controlaba el pH.

40 **[0107]** Con agitación a temperatura ambiente, la reacción se llevó a cabo mientras se ajustaba la cantidad de las dos soluciones acuosas añadidas gota a gota por lo que el pH se mantuvo en 8. El período de tiempo de la adición gota a gota fue de unos 30 minutos. La precipitación resultante se lavó con agua y se filtró a 5 veces repetidamente, se secó en un horno a 80° C durante 15 horas y luego se molió utilizando un molino individual. El polvo obtenido se horneó durante 1 hora a 300 ° C y se tamizó a través de un tamiz de malla 100 para obtener el material pretendido.

Forma de realización 6: recubrimiento de mica-óxido de cinc (que cubre en forma de bandas), que no forma parte de la invención tal como se reivindica: figura 9

Cantidad de recubrimiento: 10% en peso

50 **[0108]** El material pretendido se obtuvo de manera similar a la realización 5, excepto por el uso de la mica (ζ potencial: -36.1 mV, el tamaño medio de partícula: 18 μm) en lugar de talco.

Forma de realización 7: sílice de recubrimiento-óxido de cinc (que cubre en forma de bandas), que no forma parte de la invención tal como se reivindica: figura 9

Cantidad de recubrimiento: 50% en peso

- 5 **[0109]** El material pretendido se obtuvo de manera similar a la realización 5, excepto por el aumento del recubrimiento de óxido de cinc del 10% al 50% mediante el aumento de la cantidad de solución mezclada añadida gota a gota.

Comparativa 1 talco del mercado

Comparativa 2 mica del mercado

Comparativa 3 sílice del mercado

- 10 **[0110]** Se cargó un recipiente de reacción separable 1L con 300 mL de agua de intercambio iónico, y equipado con un controlador de pH conectado a dos bombas de microtubo y un agitador. Una bomba de microtubo se conectó a una solución de cloruro de cinc, preparada mediante disolución de 16,75 g de cloruro de cinc y 2,4 ml de una solución acuosa 5M de ácido clorhídrico en 150 mL de agua de intercambio iónico y la otra bomba de microtubo fue conectada a una solución alcalina, preparada mediante disolución de 12 g de hidróxido de sodio en 150 mL de agua de intercambio iónico, y se fijaron los tubos para permitir la adición gota a gota al recipiente de reacción mientras se controlaba el pH.

- 15 **[0111]** Con agitación a temperatura ambiente, la reacción se llevó a cabo mientras se ajusta la cantidad de las dos soluciones acuosas añadidas gota a gota por lo que el pH se mantuvo en 10. El período de tiempo de adición gota a gota fue de unos 30 minutos. La precipitación resultante se lavó con agua y se filtró a 5 veces repetidamente, se secó en un horno a 120 ° C durante 15 horas y luego se molió utilizando un molino individual. El polvo obtenido se tamizó a través de un tamiz de malla 100 para obtener el material pretendido.

Tabla 5

(Realizaciones 1 a 7. que no forman parte de la invención como se reivindica)

Muestra	Lugar de adsorción	Forma de lugar de adsorción	Lugar de operación	Forma del lugar de operación
Realización 1	Talco	Tabular	Óxido de cinc	Recubriendo como máculas
Realización 2	Mica	Tabular	Óxido de cinc	Recubriendo como máculas
Realización 3	Sílice	Esférica	Óxido de cinc	Recubriendo como máculas
Realización 4	Sílice	Tabular	Óxido de cinc	Recubriendo como máculas
Realización 5	Talco	Tabular	Óxido de cinc	Recubriendo como bandas
Realización 6	Mica	Tabular	Óxido de cinc	Recubriendo como bandas
Realización 7	Sílice	Forma no fijada	Óxido de cinc	Recubriendo como bandas
Comparativa 1	Talco	Tabular	---	---
Comparativa 2	Mica	Tabular	---	---
Comparativa 3	Sílice	Forma no fijada	---	---
Comparativa 4	---	---	Óxido de cinc	Recubriendo como máculas
Cantidad recubrimiento (% en	potencial ζ (mV)	Tasa de Absorción	Tasa de Inhibición	Efecto de

ES 2 417 356 T3

peso)		(%)	(%)	Prevención
Realización 1				
10	-1.4	65	60	AA
Realización 2				
10	-1.2	58	50	AA
Realización 3				
10	-20.6	64	50	AA
Realización 4				
10	-9.3	60	51	AA
Realización 5				
10	+4.0	52	49	A
Realización 6				
10	+3.6	56	47	A
Realización 7				
50	+5.0	50	43	A
Comparativa 1				
---	-26.5	68	15	C
Comparativa 2				
---	-36.1	68	10	C
Comparativa 3				
---	-25.1	82	5	C
Comparativa 4				
---	+11.7	45	38	B

[0112] Como es evidente a partir de la tabla 5, el efecto de una piel seca era casi proporcionado a la tasa de inhibición de activador de plasminógeno. Uno con una tasa de inhibición del 40% o superior tenía un alto efecto prevención de la piel seca efecto, y uno con una tasa de inhibición del 50% o superior tenía un efecto marcado.

- 5 **[0113]** Cualquiera de los polvos compuestos exhibe una relativamente alta tasa de adsorción e inhibición, y tenía un alto efecto sobre la piel seca.

[0114] Mientras el talco, la sílice y la mica exhibieron excelentes tasas de adsorción de UK ya que su potencial ζ no eran superiores a -10 mV, cualquiera de ellos mostraron casi ningún efecto inhibitor UK cuando se empleo solo y no mostró ningún efecto de prevención de la piel seca (comparativas 1 a 3).

- 10 **[0115]** El efecto de prevención de la piel seca era más excelente a la cantidad de recubrimiento de óxido de cinc del 50% en peso (realización 7) que el de la cantidad de recubrimiento de óxido de cinc del 10% en peso (Realización 1). Esto puede atribuirse a la tendencia de una reducción del efecto de inhibición de la actividad de UK debido a la dificultad en la adsorción de UK resultante de la cobertura de los lugares de absorción de talco debido a una cantidad excesiva de recubrimiento de óxido de cinc.

- 15 **[0116]** Mientras potencial ζ del polvo compuesto en general en cada una de las realizaciones 5 a 7 fue positivo, se exhibió un efecto protector de la piel seca. Ya que potencial ζ en el lugar de adsorción en donde no está recubierto con el óxido de cinc fue negativa, la UK todavía podría ser adsorbida.

Cantidad de recubrimiento de óxido de cinc y tasa de inhibición de la actividad de UK

[0117] La relación entre la cantidad de recubrimiento de óxido cinc y la tasa de inhibición de actividad de UK se investigó utilizando talco de recubrimiento-óxido de cinc (que no forma parte de la invención como se reivindica).

[0118] Al igual que en la realización 1, se obtuvieron recubrimientos de talco-óxido de cinc con diversas cantidades de recubrimiento de óxido de cinc (figura 11).

Tabla 6

Cantidad recubrimiento ZnO (% en peso)	Tasa de Inhibición de UK (% en peso)	Potencial ζ (mV)
0	26	-19.3 (figura 11 A)
5	53	-7.5 (figura 11 B)
10	58	-2.1 (figura 11 C)
30	56	+9.1 (figura 11 D)

5

[0119] En el talco de recubrimiento-óxido de cinc, la UK se adsorbe sobre la superficie del talco, y el ion de cinc inhibe la actividad de UK.

[0120] En cantidad de recubrimiento de hasta el 10% en peso, el aumento de la cantidad de recubrimiento de óxido de cinc resulta en una mayor tasa de inhibición de UK, mientras que al 30%, cantidad de recubrimiento la tasa de inhibición de UK fue más bien reducida.

10

[0121] Estos hallazgos pueden ser atribuibles a la dificultad de permitir que los iones de cinc inhiban la actividad de UK debido a la dificultad en la adsorción de UK como resultado de demasiado alto potencial ζ debido a una cantidad excesiva del recubrimiento de óxido de cinc. Como resultado de una investigación posterior, se reveló que el efecto inhibitorio de UK (tasa de inhibición de UK: 40% o superior) se obtuvo con una cantidad de recubrimiento del 1 al 70% en peso.

15

[0122] En consecuencia, es preferible que en un polvo compuesto con un lugar de operación formado sobre un lugar de adsorción la cantidad de recubrimiento del sitio de operación es del 1 al 70% en peso

Tasa de recubrimiento de óxido de cinc y tasa de inhibición de actividad de UK.

[0123] Se investigó la relación entre la tasa de recubrimiento de óxido de cinc (área superficial) y la tasa de inhibición de actividad de UK.

20

[0124] Al igual que en la realización 1, se recubrimientos de talcos-óxido de cinc (no formando parte de la invención como se reivindica) con diferentes tasas de recubrimiento de óxido de cinc. Los resultados se muestran en la tabla 7 y la figura 12.

Tabla 7

Tasa de recubrimiento óxido de cinc (%)	Tasa de inhibición actividad de UK (%)	potencial ζ (mV)
0	26	-19
0.5	36	-17
1	40	-15
5	56	-6
10	60	-3
20	60	-1
30	57	+1
50	50	+4
70	45	+6

90	41	+8
95	39	+9
100	38	+10

[0125] Para tasas de recubrimiento hasta del 20% en peso, un aumento de la tasa de recubrimiento de óxido de cinc dio como resultado un aumento de la tasa de inhibición de UK, pero una vez supero el 20% de recubrimiento un aumento de la tasa de recubrimiento de óxido de cinc, resulta más bien en una reducción de la tasa de inhibición de UK. Estos hallazgos pueden ser debidos a la dificultad en permitir al ion de cinc inhibir la actividad de UK resultante del recubrimiento de los lugares de adsorción de la sílice debido a una cantidad excesiva de recubrimiento de óxido de cinc y también como resultado de la reducida capacidad de adsorción de UK debido al elevado potencial ζ debido al recubrimiento del óxido de cinc. Como se desprende de la figura 12, tasas de inhibición del 40% o mayores se obtienen para una tasa de recubrimiento del 1 al 90%, la tasa de inhibición de 45% mayor se obtiene para una tasa de recubrimiento del 2 al 70%, y la tasa de inhibición del 50% o mayor se obtiene para una tasa de recubrimiento del 4 al 50%.

[0126] En consecuencia, es preferible que en un polvo compuesto con un lugar de operación formado en la superficie de un lugar de adsorción, la tasa de recubrimiento del lugar de operación sea del 1 al 90%, típicamente del 2 al 70%, especialmente del 4 al 50%.

[0127] Mientras que el potencial ζ del polvo compuesto en general fue positiva para tasas de recubrimiento de óxido de cinc del 25% o superior, la UK todavía podría ser adsorbida ya que el potencial ζ en el lugar de adsorción sin recubrir con el óxido de cinc era negativa, por lo que exhibe efecto de inhibición de actividad de UK.

Potencial ζ y nivel de elución de iones de cinc.

[0128] En el polvo orgánico de recubrimiento de óxido de cinc, la UK se adsorbe sobre la superficie del polvo orgánico y el ion de cinc inhibe la actividad de UK.

[0129] El nivel de iones de cinc eluidos a partir de varios polvos orgánicos de recubrimiento de óxido de cinc se midió, y se investigó la relación con la tasa de inhibición de actividad de UK.

Formación polvo compuesto orgánico/óxido de cinc.

[0130] Se mezclaron de forma preliminar polvos orgánicos y óxido de cinc (blanco de cinc SEIDO), y dichos polvos orgánicos fueron recubiertos con dicho óxido de cinc por un procedimiento de fusión mecánica, mostrándose en la tabla 8 los polvos compuestos producidos 8. El procesamiento de fusión mecánica es un procedimiento en el que polvos mezclados se agitan a una alta velocidad de rotación y los polvos se golpean entre si durante a través de huecos estrechos con lo que forman un polvo compuesto.

Polvos orgánicos según la presente invención:

[0131]

Poliamida (Nylon SP500 TM: Potencial ζ : -32 mV)

Polimetacrilato de metilo (Ganzpearl TM: Potencial ζ de -18 mV)

Micropartículas de resina de silicona (Tospearl 145^a TM: Potencial ζ : -14 mV)

[0132] La relación entre el nivel de elución de iones de cinc y la tasa de inhibición de UK se muestra en la figura 13 con la designación de O cuando la tasa de inhibición de UK es del 40% o superior, y X cuando es menor del 40%.

Tabla 8

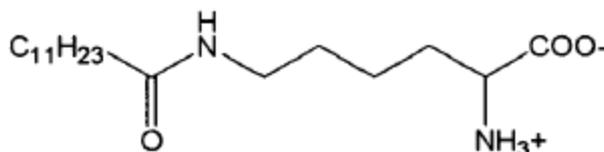
Cantidad de recubrimiento de óxido de cinc (% por peso)	ζ - potencial (mV)	Concentración de ion de cinc (ppm)	Tasa de inhibición de UK (%)
10	-25	2.3	50
Poliamida 20	-24	4.3	50
30	-23	5.4	59
Nylon SP500 TM	-22	7.1	51

40				
50		-20	8.1	49
10		-17	4.7	31
Polimetacrilato de metilo 20		-14	6.8	34
Ganzpearl 30	™	-14	9.5	47
40		-15	10.2	47
50		-15	10.3	46
Micropartículas de resina 10		-14	2.5	36
de 20	silicona	-13	4.8	35
Tospearl 145 ^a ™	40	-11	7.5	36

[0133] Como se desprende de la figura 13, se confirmó que el efecto de inhibición de UK se demuestra, cuando potencial ζ está por debajo de la línea inclinada de la figura 13. En consecuencia, es preferible que potencial $\zeta \leq$ nivel de elución de iones de cinc x 1,5 a 25.

- 5 **[0134]** También se reveló que el polvo compuesto del Nylon SP 500 ™ y el óxido de cinc exhibieron un efecto de prevención de piel seca.

[0135] La fotografía microscópica de la poliamida recubierta con 30% en peso del óxido de cinc se muestra en la figura 14.



- 10 **[0136]** Un polvo compuesto de acuerdo con la presente invención muestra no sólo un efecto promotor sobre un efecto de mejora de piel seca, sino también un efecto de reducción de la irritación en una piel sensible que tenga una patología de inflamaciones dérmicas.

- 15 **[0137]** Por otro lado, se impartió un polvo compuesto con un marcado efecto con capacidad repelente del agua mediante el tratamiento del 3% de silicona para obtener una muestra, que estaba, sin embargo, sin dispersar en el sistema de ensayo debido a su hidrofobicidad y no era capaz de ser examinada respecto de la tasa de inhibición (ND), pero que aún exhibió efecto de prevención de piel seca suficiente cuando se utilizó realmente, aunque el efecto fue menor que la de un polvo compuesto sin tratar.

- 20 **[0138]** El efecto de un polvo compuesto se examinó respecto del efecto de mejora de piel seca y el efecto irritante para condición de piel de una piel sensible. Como muestras se emplearon, una base en polvo mezclado con 10% en peso del talco de recubrimiento-óxido de cinc (realización 12 (no formando parte de la invención como se reivindica) y una base en polvo sin mezclar (comparativo 7) que tienen las composiciones (% en peso) mostradas en la tabla 13.

[0139] La forma de realización 12 se aplicó a una mejilla de cada uno de los 50 panelistas femeninos que tenían pieles sensibles descritas anteriormente una vez al día o más durante 8 semanas, mientras que al comparativo 7 se aplicó a la otra mejilla, y la condición de la piel subsiguiente se evaluó a partir de los siguientes criterios.

- 25 [1] Criterio de efecto de mejora de condición de la piel

[0140]

Muy bueno: La condición de la piel llegó a estar notablemente mejorada.

Buena: La condición de la piel llegó a ser mejorada.

Ligeramente buena: La condición de la piel llegó a estar un poco mejorada.

Mala: La condición de la piel se mantuvo sin cambios o más exacerbada.

<Evaluación del efecto de mejora en la condición de la piel>

5 **[0141]**

AA: La tasa de eficacia (la relación de los panelistas respondieron “Muy bueno”, “Bueno” y “ligeramente bueno”) es del 80% o superior.

A: La tasa de eficacia es del 50% o mayor y menor del 80%.

B: La tasa de eficacia es del 30% o mayor y menor del 50%.

10 C: La tasa de eficacia es menor del 30%.

[2] Sensación irritante de la piel

<Evaluación de la sensación de irritación en la piel>

[0142]

AA: La relación de los panelistas que experimentan sensación irritante en la piel es el 0%.

15 A: La relación de los panelistas que experimentan sensación irritante en la piel es menor del 5%.

B: La relación de los panelistas que experimentan sensación irritante en la piel es el 5% o mayor y menor del 10%.

C: La relación de los panelistas que experimentan una sensación punzante en la piel es del 10% o mayor.

[3] Criterio por método de réplica

[0143] Simultáneamente con el examen visual de la condición de la piel, una réplica de piel se obtiene sometiendo la morfología superficial de piel a un método de réplica utilizando una resina de miricina, y se observó al microscopio (x 17) y se evaluó.

20

<Criterio por el método de réplica>

[0144]

1: La estría de la piel y la piel convexa se perdieron y la capa córnea se peló en un área amplia.

25 2: La estría de la piel y la piel convexa no estaban claras y la capa córnea se peló.

3: La estría de la piel y la piel convexa se observaron pero más bien plana.

4: La estría de la piel y la piel convexa eran claras.

5: La estría de la piel y la piel convexa eran claras y bien reguladas.

Tabla 13

Realización 13

Comparativa 7

(no parte de la invención como se reivindica)

	Realización 13	Comparativa 7
Talco de recubrimiento de óxido de cinc	10,0	-----
Mica	36,0	36,0
Talco	Restante	Restante
Polvo PMMA esférico	8,0	8,0
Polvo de sílice esférica	3,0	3,0
óxido de titanio	7,5	7,5
Óxido de hierro rojo	2,0	2,0

ES 2 417 356 T3

Óxido de hierro amarillo	3,0	3,0	
Óxido de hierro negro	0,2	0,2	
aceite de Ester	2,0	2,0	
Aceite de silicona	4,0	4,0	
Aceite de hidrocarburo	2,0	2,0	
Sorbitan sesquisoestearato	1,0	1,0	
Antioxidante	Cantidad adecuada	Cantidad adecuada	
[1] efecto de mejora de condición de la piel	A	C	
[2] Sensación irritante de la piel	AA	A	
[3] Evaluación replica	1	Ninguno	4 personas
	2	4 personas	9 personas
	3	8 personas	17 personas
	4	29 personas	18 personas
	5	9 personas	2 personas
	Total	50 personas	50 personas

5 **[0145]** Como se prueba a partir de la tabla 13, la muestra de la realización 12 suplementada con talco de recubrimiento de óxido de cinc (no siendo parte de la invención como se reivindica) exhibieron un más excelente efecto de mejora sobre la piel sensible que la muestra de la comparativa 7, sin exhibir ningún efecto de irritación de la piel.

[0146]

10 Las siguientes formulaciones no son parte de las formulaciones de la invención como se reivindica. Cualquiera de estas formulaciones exhibió excelente habilidad de prevención y la mejora de capacidad contra una piel seca, así como un efecto de mejora en la dermatitis atópica, acné y similares, mientras que muestra una muy baja irritación a la piel sensible o piel alérgica.

Ejemplo Mezcla 1 Crema

[0147]

(Prescripción)	% en peso
1) Monoglicerina estearato	2,0
2) Alcohol estearílico	4,0
3) Cera de abeja	3,0
4) Lanolina	5,0
5) Etilparabeno	0,3
6) Monooleato de sorbitán P.O.E (20)	2,0
7) Escualeno	20,0
8) Talco de recubrimiento de óxido de cinc	5,0
9) Perfume	0,2

ES 2 417 356 T3

10) 1,3-butileno glicol	5,0
11) Glicerina	5,0
12) Agua destilada	restante

(el proceso)

- [0148]** Los componentes 1) a 7) y 9) se calientan y se mantienen a 75° C (fase oleosa). Los componentes 10) y 11) son disueltos en el componente 12), al que a continuación, se añade el componente 8), dispersado y calentado a 75° C (fase acuosa). La fase acuosa es añadida a la fase oleosa, emulsionada de manera uniforme utilizando un mezclador homogeneizador, y se enfrió a 30° C con agitación intensa.

Ejemplo de mezcla 2, preparación de aplicación externa estado en polvo

[0149]

(Prescripción)	% en peso
1) Talco	49,95
2) Silicia de recubrimiento de óxido de cinc	50,0
3) perfume	0,05

(El proceso)

- 10 **[0150]** Los componentes 1) y 2) se agitan y se mezclan intensamente usando un mezclador mientras se rocía el componente 3) de manera uniforme.

Ejemplo de mezcla 3 polvo para bebé

[0151]

(Prescripción)	% en peso
1) Talco	77,0
2) Carbonato de calcio	17,0
3) Almidón	0,5
4) Sílice de recubrimiento de óxido de cinc	5,0
5) germicida	0,3
6) Antisépticos	0,2

(El proceso)

[0152] Los componentes 1) a 6) se agitan y se mezclados a fondo usando un mezclador

- 15 Ejemplo mezcla 4 barra de labios

[0153]

(Prescripción)	% en peso
1) Cera de hidrocarburo	3,0
2) Cera de candelilla	1,0
3) Isoestearato de glicerilo	41,0
4) Parafina líquida	46,448
5) Numero rojo 202	0,5
6) Numero rojo 204	2,0

ES 2 417 356 T3

7) Numero rojo 223	0,05
8) Mica de recubrimiento de óxido de cinc	2,0
9) dióxido de titanio	4,0
10) Perfume	0,002

(El proceso)

[0154] Los componentes 1) a 4) se calientan y se disuelven a 85° C, combinado con los componentes 5) a 9), se agitan y se mezclan y luego se combinan con el componente 10) bajo agitación, se carga en un recipiente y se enfría

Ejemplo mezcla 5 maquillaje tipo emulsión

5 **[0155]**

(Prescripción)	% en peso
1) Ácido esteárico	0,4
2) Ácido isoesteárico	0,3
3) 2-etilhexanoato Cetílico	4,0
4) Parafina líquida	11,0
5) Éter estearílico P.O.E (10)	2,0
6) Talco	15,0
7) Óxido de hierro rojo	0,01
8) Óxido de hierro amarillo	0,001
9) Óxido de hierro negro	0,05
10) Alcohol cetílico	0,3
11) Antisépticos	0,07
12) Silicia de recubrimiento de óxido de cinc	5,0
13) Trietanolamina	0,4
14) Propilenglicol	5,0
15) Perfume	0,01
16) Resto del agua purificada	Resto

(El proceso)

[0156] Los componentes 1) a 11) se calientan y se disuelven / dispersan a 85° C, y luego se combinan con el componente 12) que se ha dispersado uniformemente. A esta mezcla, los componentes 13), 14) y 16) que se disolvieron y mezclados con calentamiento a 85° C, se añaden en porciones para proporcionar una emulsión. La temperatura de emulsión se mantiene durante 10 minutos bajo agitación, la mezcla se enfría a 45° C bajo agitación. A esta mezcla, se añadió el componente de 15), se enfrió a 35° C bajo agitación, y después se cargó en un recipiente.

Ejemplo mezcla 6 Paquete

[0157]

(Prescripción)	% en peso
1) Alcohol polivinílico	15,0
2) Polietilenglicol	3,0
3) Propilenglicol	7,0

4) Etanol	10,0
5) Sílica de recubrimiento de óxido de cinc	10,0
6) Metilparaben	0,05
7) Perfume	0,1
8) Agua purificada	Resto

(El proceso)

[0158] Los componentes 2), 3) y 6) se añaden al componente (8) y se disuelven. A continuación, se añade el componente 1) y se disuelve con calentamiento, y a continuación, el componente 5) se dispersa. A esta mezcla, se añaden los componentes 4) y 7) bajo agitación disolviéndose.

5 Ejemplo mezcla 7 maquillaje en barra

[0159]

(Prescripción)	% en peso
1) Caolín	13,0
2) Dióxido de titanio	12,0
3) Talco de recubrimiento de óxido de cinc	13,7
4) Óxido de hierro rojo	1,0
5) Óxido de hierro amarillo	0,7
6) Óxido de hierro negro	0,1
7) Escualeno	37,0
8) 2-etilhexanoato Cetílico	16,0
9) Sorbitan sesquioleato	1,0
10) Cera microcristalina	4,0
11) Cera de carnauba	1,3
12) Perfume	0,2

(El proceso)

[0160] Los componentes 7) a 9) se mezclan a 80° C, combinándose con los componentes 1) a 6), mezclados utilizando dispersión y se sometió a un molido TK. A esta mezcla, se añaden los componentes 10) y 11) que se han calentado y disuelto, se mezclan y se desgasifican. El componente 12) es mezclado suavemente, y la mezcla se carga a 80° C en un recipiente y después se enfría.

Ejemplo de mezcla 8 maquillaje en polvo solido

[0161]

(Prescripción)	% en peso
1) Sericita	22,0
2) Mica de síntesis	15,0
3) Talco	Resto
4) Sílice de recubrimiento de óxido de cinc	7,0
5) Óxido férrico	0,8
6) Óxido de hierro amarillo	2,0

ES 2 417 356 T3

7) Óxido de hierro negro	0,1
8) Polvo de silicona elástico	2,0
9) Polietileno esférico	4,0
10) Dimetilpolisiloxano	3,0
11) Parafina líquida	5,0
12) Vaselina	5,0
13) Sorbitan sesquiseostearato	1,0
14) Parabeno	Cantidad apropiada
15) Antioxidante	Cantidad apropiada
16) Perfume	Cantidad apropiada

(El proceso)

[0162] Los componentes 1) a 17) se agitan y se mezclan a fondo usando un mezclador

Ejemplo de mezcla 9 W / O base de maquillaje tipo emulsionada

[0163]

(Prescripción)	% en peso
1) Ciclometicona	30,0
2) Dimeticona	2,0
3) Resina de Silicona	1,0
4) Antioxidante	Cantidad apropiada
5) Octil metoxi cinamato	3,0
6) 4-terc-butil-4'-metoxibenzoilmetano	1,0
7) Ácido isoesteárico	1,0
8) Alumina de silicona tratada	8,0
9) Bentonita de catión modificado	2,0
10) Sílica de recubrimiento de óxido de cinc	5,0
11) Talco	5,0
12) Polvo de resina PMMA esférica	5,0
13) Agua purificada	Resto
14) Glicerina	4,0
15) Polietilenglicol	1,0
16) Antisépticos	Cantidad apropiada
17) Agente estabilizador	Cantidad apropiada
18) Perfume	Cantidad apropiada

5 (El proceso)

[0164] Los componentes 1) a 9) 12) 16) a 18) se disuelven con calentamiento a 85° C, combinándose con los componentes 10) y 11) y se dispersa (fase de oleosa). Al componente de 13), se añaden y se dispersan uniformemente los componentes 14) y 15) (fase acuosa). La fase de oleosa se añade a la fase acuosa mantenida a 85° C durante 100 minutos con agitación, se enfría con agitación a 45° C.

ES 2 417 356 T3

Ejemplo de mezcla 10 W / O base de maquillaje tipo emulsionada

[0165]

(Prescripción)	% en peso
1) Mica de síntesis de silicona tratada	15,0
2) Sericita de silicona tratada	7,0
3) Óxido de titanio de silicona tratada	12,0
4) Óxido férrico de silicona tratada	1,2
5) Óxido de hierro amarillo de silicona tratada	2,3
6) Óxido de hierro negro de silicona tratada	0,6
7) Mica de recubrimiento de óxido de cinc	12,0
8) Polvo de metacrilato de polimetilo esférico	4,0
9) Ciclometicona	Resto
10) Dimetilpolisiloxano	4,0
11) Escualeno	3,0
12) Silicona modificada de poliéter	2,0
13) Sorbitan sesquiisostearato	1,0
14) Dispersión auxiliar	Cantidad apropiada
15) Dipropilenglicol	2,0
16) Agua purificada	20,0
17) Parabeno	Cantidad apropiada
18) Antioxidante	Cantidad apropiada
19) Perfume	Cantidad apropiada

(El proceso)

- 5 **[0166]** Los componentes 1) a 14) se disuelven con calentamiento a 85° C (fase oleosa). Para el componente 16), se añade el componente 15) y dispersa se uniformemente (fase acuosa). La fase de oleosa se añade a la fase de acuosa mantenido a 85° C durante 100 minutos con agitación, combinado con los componentes 17) a 19), y se enfriada con agitación a 45° C.

Ejemplo de mezcla 11 polvo blanco

[0167]

(Prescripción)	% en peso
1) Talco	Resto
2) Mica de síntesis	22,0
3) Talco de recubrimiento de óxido de cinc	13,0
4) Polvo de silicona esférica	4,0
5) Escualeno	3,0
6) Parabeno	Cantidad apropiada
7) Perfume	Cantidad apropiada

- 10 (El proceso)

[0168] Los componentes 1) a 6) se agitan y se mezclan a fondo usando un mezclador mientras se pulveriza el componente 7) de manera uniforme.

Ejemplo de mezcla 12 W / O base de maquillaje tipo emulsionado

[0169]

(Prescripción)	% en peso
1) Sericita	17,0
2) Mica	20,0
3) Mica de recubrimiento de óxido de cinc	8,0
4) Óxido férrico	0,3
5) Óxido de hierro amarillo	1,2
6) Óxido de hierro negro	0,6
7) Polvo de polietileno esférico	6,0
8) Escualeno	10,0
9) Aceite de oliva	10,0
10) ácido esteárico	2,0
11) monoestearato de glicerilo	2,0
12) monoestearato de sorbitán POE (40)	2,0
13) glicerol	5,0
14) Trietanolamina	0,8
15) Modificador pH	Cantidad apropiada
16) Antisépticos	Cantidad apropiada
17) Agua purificada	Cantidad apropiada

5 (El proceso)

[0170] Los componentes 1) a 12) se disuelven con calentamiento a 85° C (fase oleosa). Al componente de 17), se añaden los componentes 13) a 15) y se dispersan uniformemente (fase acuosa). La fase oleosa se añade a la fase acuosa manteniendo 85° C durante 100 minutos bajo agitación, combinado con el componente de 16) y se enfría con agitación a 45° C.

10 Ejemplo de mezcla 13 W / O base de maquillaje tipo emulsionado

[0171]

(Prescripción)	% en peso
1) Agua purificada	Resto
2) Glicerina	20,0
3) Pentanodio-1,2	3,0
4) Glicol butileno-1,3	1,0
5) Parafina líquida	7,5
6) Ácido isoesteárico	0,5
7) Ácido ascórbico	0,2
8) Extracto de Matricaria	0,1

ES 2 417 356 T3

9) Extracto Saxifrage	0,3
10) di-2 etilhexil ftalato	0,3
11) Sílice esférica	4,0
12) Talco de recubrimiento de óxido de cinc	5,0
13) Talco	5,0
14) Agente de estabilización	Cantidad apropiada
15) Perfume	Cantidad apropiada

(El proceso)

5 **[0172]** Los componentes 5) a 14) se disuelven con calentamiento a 85° C (fase oleosa). Al componente 1), se añaden los componentes 2) a 4) y se dispersan uniformemente (fase acuosa). La fase oleosa se añade a la fase acuosa mantenido 85° C durante 100 minutos bajo agitación, combinándose con el componente de 15) y se enfría bajo agitación a 45° C.

Ejemplo de mezcla 14 sombra de ojos tipo aceite

[0173]

(Prescripción)	% en peso
1) Dimeticona	10,0
2) Aceite de Éster	10,0
3) Parafina líquida	Resto
4) Escualeno	1,0
5) Sorbitan sesquiosostearate	8,0
6) Cera de polietileno	8,0
7) Cera de ceresina	3,0
8) Mica	7,0
9) Polvo de celulosa esférica	5,0
10) Mica titanio	8,0
11) Sílice de recubrimiento de óxido de cinc	7,0
12) Caolín	10,0
13) Antioxidante	Cantidad apropiada
14) Perfume	Cantidad apropiada

(El proceso)

10 **[0174]** Los componentes 1) a 7) se disuelven con calentamiento a 85° C, combinándose con los componentes 8) a 12), se mezcla con agitación, y luego se combinan con los componentes 13) y 14) bajo agitación, se carga en un recipiente, y después se enfría.

Ejemplo de mezcla 15 barra de labios

[0175]

(Prescripción)	% en peso
1) Cera de polietileno	10,0
2) Cera de ceresina	3,0

ES 2 417 356 T3

3) Lanolina	20,0
4) Polibuteno	20,0
5) Octilmetoxicinamato	5,0
6) Dimeticona	12,0
7) Aceite de Ester	Resto
8) Óxido de titanio	4,5
9) Numero rojo 201	0,5
10) Numero rojo 202	1,1
11) Numero rojo 223	0,3
12) Polvo de polietileno esférico	3,0
13) Mica de titanio de recubrimiento de óxido férrico	12,0
14) Talco de recubrimiento de óxido de cinc	5,0
15) Polvo de nitruro de boro	5,0
16) Antioxidantes	Cantidad apropiada
17) Perfume	Cantidad apropiada

(El proceso)

[0176] Los componentes 1) a 7) se calientan y disuelven a 85° C, combinándose con los componentes 8) a 15), se agitan y se mezclan y luego se combinan con los componentes 16) y 17) bajo agitación, cargándose en un recipiente y se enfría.

5 Ejemplo de mezcla 16 maquillaje en polvo de doble modo

[0177]

(Prescripción)	% en peso
3) Talco de silicona tratada	13,0
4) Mica de recubrimiento de óxido de cinc	Restos
3) Talco de silicona tratada	15,0
4) Mica de recubrimiento de óxido de cinc	5,0
5) Óxido de titanio micropartícula de estearato de aluminio tratada	6,0
6) Óxido de titanio de silicona tratada	9,0
7) Óxido férrico de silicona tratada	1,2
8) Óxido de hierro amarillo de silicona tratada	2,5
9) Óxido de hierro negro de silicona tratada	0,9
10) Polvo de sulfato de bario	7,0
11) Polvo de poliuretano	1,0
12) Polvo de silicona elástica	5,0
13) Polvo de polietileno	2,0

ES 2 417 356 T3

14) Mica de titanio	4,0
15) Paraben	Cantidad apropiada
16) Dimetilpolisiloxano	3,0
17) Metil fenil polisiloxano	2,0
18) Vaselina	2,0
19) Octilmetoxicinamato	3,0
20) Sorbitan sesquiisostearate	1,0
21) Silicona de poliéter	1,0
22) Antioxidante	Cantidad apropiada
23) Perfume	Cantidad apropiada

(El proceso)

[0178] Los componentes 1) a 22) se calientan y disuelven a 85° C, y luego se pulveriza el componente 23) de manera uniforme.

Ejemplo de mezcla 16 maquillaje en polvo de doble modo

5 **[0179]**

(Prescripción)	% en peso
1) Sericita de silicona tratada	22,0
2) Mica de silicona tratada	Resto
3) Caolín de silicona tratada	10,0
4) Sílice de recubrimiento de óxido de cinc	7,0
5) Óxido de titanio micropartícula de silicona tratada	8,0
6) Óxido de titanio de silicona tratada	9,0
7) Óxido férrico de silicona tratada	1,2
8) Óxido de hierro amarillo de silicona tratada	2,5
9) Óxido de hierro negro de silicona tratada	0,9
10) Polvo de silicona elástica	8,0
11) Óxido de titanio de membrana de lauroil lisina	4,0
12) Parabeno	Cantidad adecuada
13) Dimetilpolisiloxano	4,0
14) Polietilenglicol	2,0
15) Poliéter fluoro	2,0
16) Octilmetoxicinamato	2,0
17) Sorbitan sesquiisostearate	1,0
18) Antioxidante	Cantidad apropiada
19) Perfume	Cantidad apropiada

(El proceso)

[0180] Los componentes 1) a 18) se calientan y disuelven a 85° C, y luego se pulveriza el componente 19) de

manera uniforme.

Ejemplo de mezcla 18 preparación limpiadora para limpieza

[0181]

(Prescripción)	% en peso
1) Agua purificada	91,945
2) Cloruro de sodio	0,35
3) Dipropilenglicol	2,0
4) Sodio hexa-metafosfato	0,005
5) Talco de recubrimiento de óxido de cinc	5,0
6) Bentonita	0,5
7) Metil parabeno	0,1
8) Octil dodecil éter POE (20)	0,1

(El proceso)

- 5 **[0182]** Los componentes 2) a 8) se disuelven y dispersan en el compuesto 1) bajo agitación a fondo, y se impregna una tela no tejida con esta mezcla.

Ejemplo de mezcla 19 polvo de papel

[0183]

(Prescripción)	% en peso
1) Colorante	25,0
2) Sílice de recubrimiento de óxido de cinc	3
3) Carboximetilcelulosa de sodio	0,2
4) Deshidroacetato sódico	0,1
5) Metafosfato de sodio	0,2
6) Monooleato de polioxietileno sorbitán (20E. O.)	0,2
7) Perfume	0,1
8) Agua purificada	Cantidad apropiada
8) Total	100

(El proceso)

- 10 **[0184]** La solución de revestimiento que mezclan los componentes 1) a 7) en el componente 8) está revestida en el papel, y secada.

[0185] Cualquiera de las composiciones de aplicación externa de los ejemplos de mezcla 1 a 19 tenían un efecto de adsorción de activador de plasminógeno de absorción y efecto de inhibición, y exhibe un excelente efecto de mejora y prevención de los efectos contra la piel seca o espinillas experimentado por un ser humano normal, así como dermatitis de contacto, la psoriasis, la dermatitis atópica.

15

[0186] Como se describió anteriormente, el polvo compuesto tiene capacidades de absorción y de funcionamiento sobre una enzima específica, y dicho polvo compuesto es altamente seguro y muestra excelentes efectos para la piel.

REIVINDICACIONES

1. Polvo compuesto que comprende: un lugar de adsorción hecho de un material seleccionado a partir de un grupo que consiste en poliamida, polimetilmetacrilato y de resina de silicona y un lugar de operación hecho a partir de un compuesto metálico que libera iones de cinc, siendo dicho compuesto metálico un óxido, donde dicho lugar de adsorción atrae o adsorbe un activador plasminógeno, donde dicho lugar de operación inhibe un activador plasminógeno, donde cada uno de ambos lugares aparecen en la superficie del polvo, en el que del 1 a 90% del área superficial del lugar de adsorción está cubierto por el lugar de operación, y en el que el lugar de operación se conforma a modo de franjas o máculas sobre la superficie del lugar de adsorción.
- 5 2. Polvo compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde la cantidad de recubrimiento del lugar de operación respecto del lugar de adsorción es del 1 al 70% en peso.
3. Polvo compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 donde la tasa de recubrimiento del lugar de operación respecto del lugar de adsorción es del 2 al 70%.
4. Polvo compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3 donde la tasa de recubrimiento del lugar de operación respecto del lugar de adsorción es del 4 al 50%.
- 15 5. Polvo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización como agente para la mejora de la piel seca.
6. Polvo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización como agente de cuidado para piel sensible.
- 20 7. Composición de aplicación externa para mejorar piel seca que al menos comprende el polvo compuesto de acuerdo con la reivindicación 5.
8. Composición de aplicación externa para piel sensible que comprende, al menos, el polvo compuesto de acuerdo con la reivindicación 6.
9. Utilización del polvo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de una composición externa para mejorar la piel seca.
- 25 10. Utilización del polvo compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de una composición para el cuidado externo de pieles sensibles.

FIG. 1

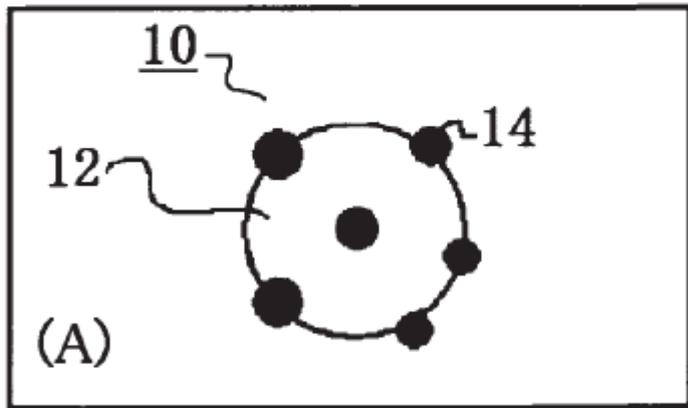
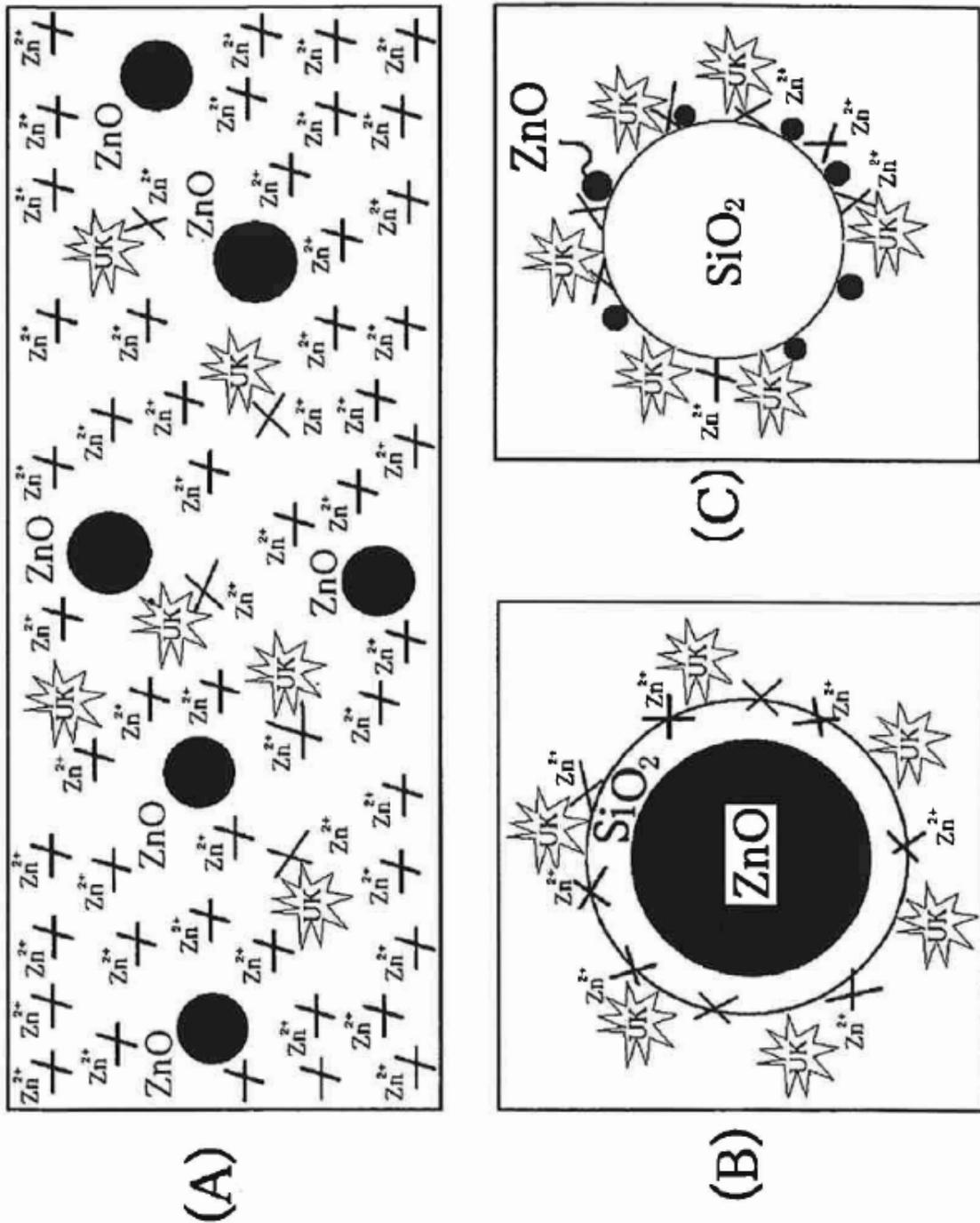


FIG. 2



NO FORMA PARTE DE LA INVENCION

FIG. 3

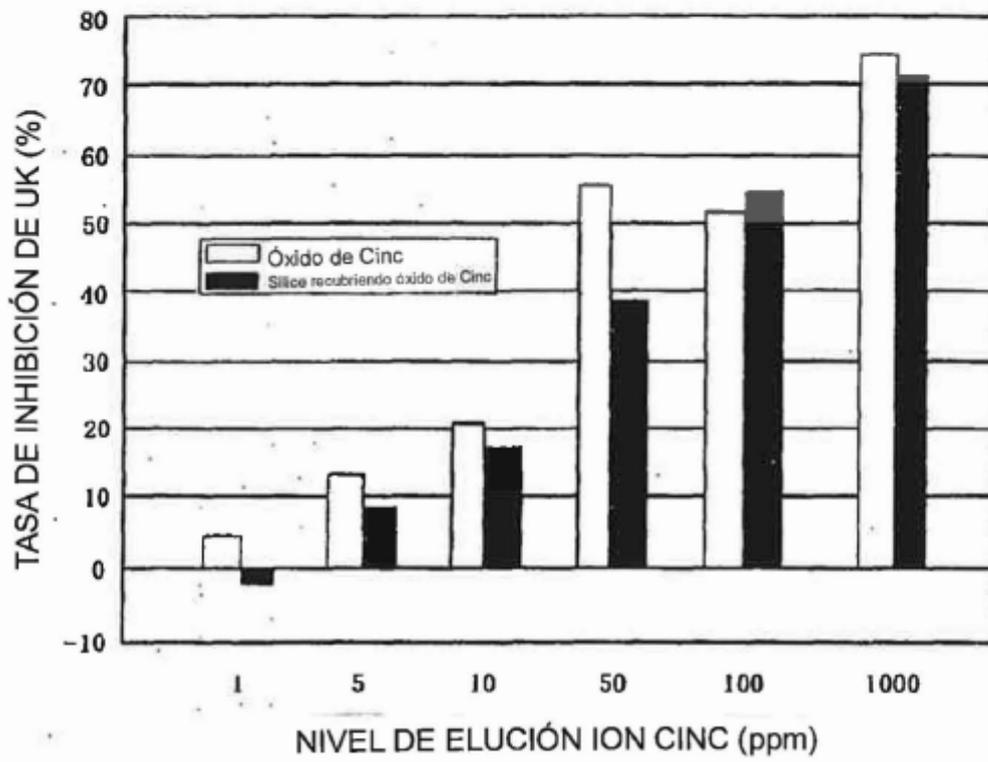
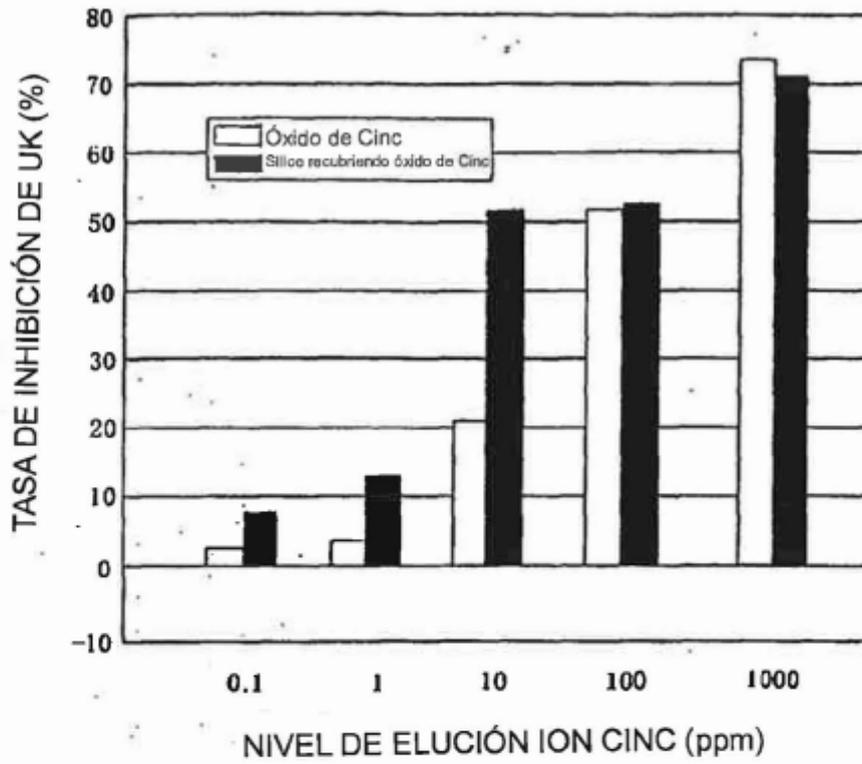


FIG. 4

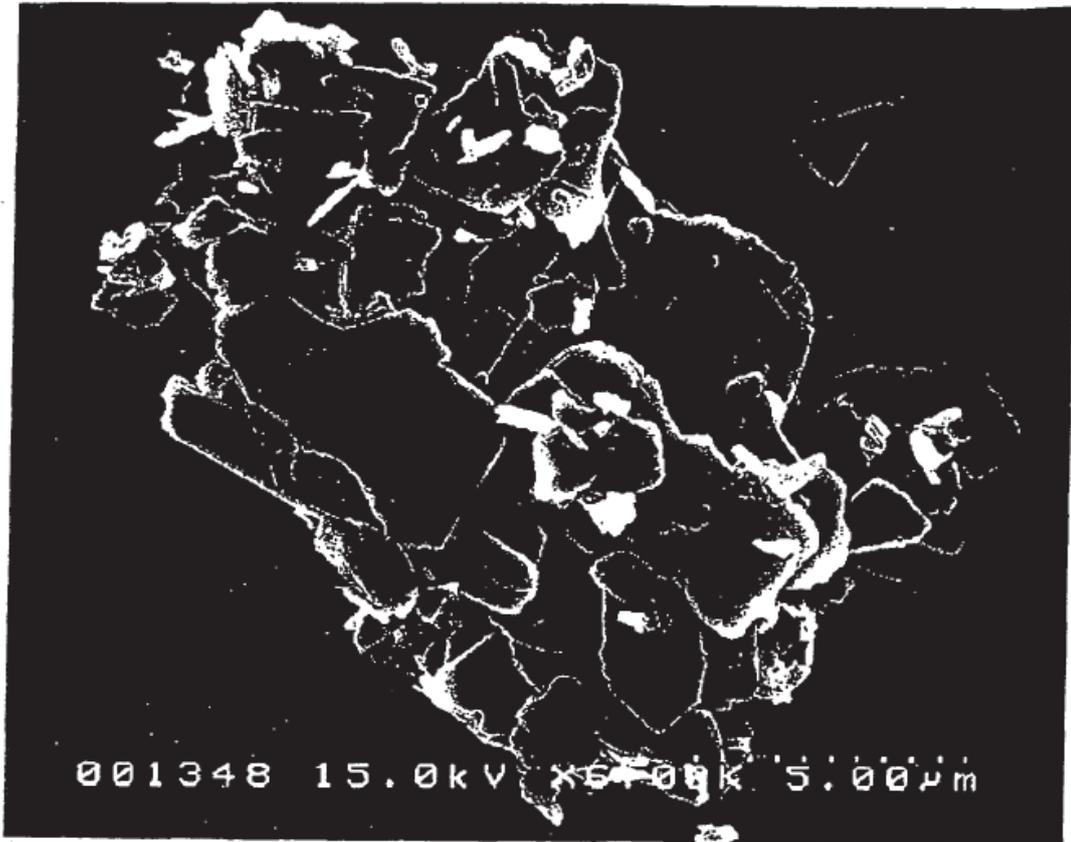


FIG. 5

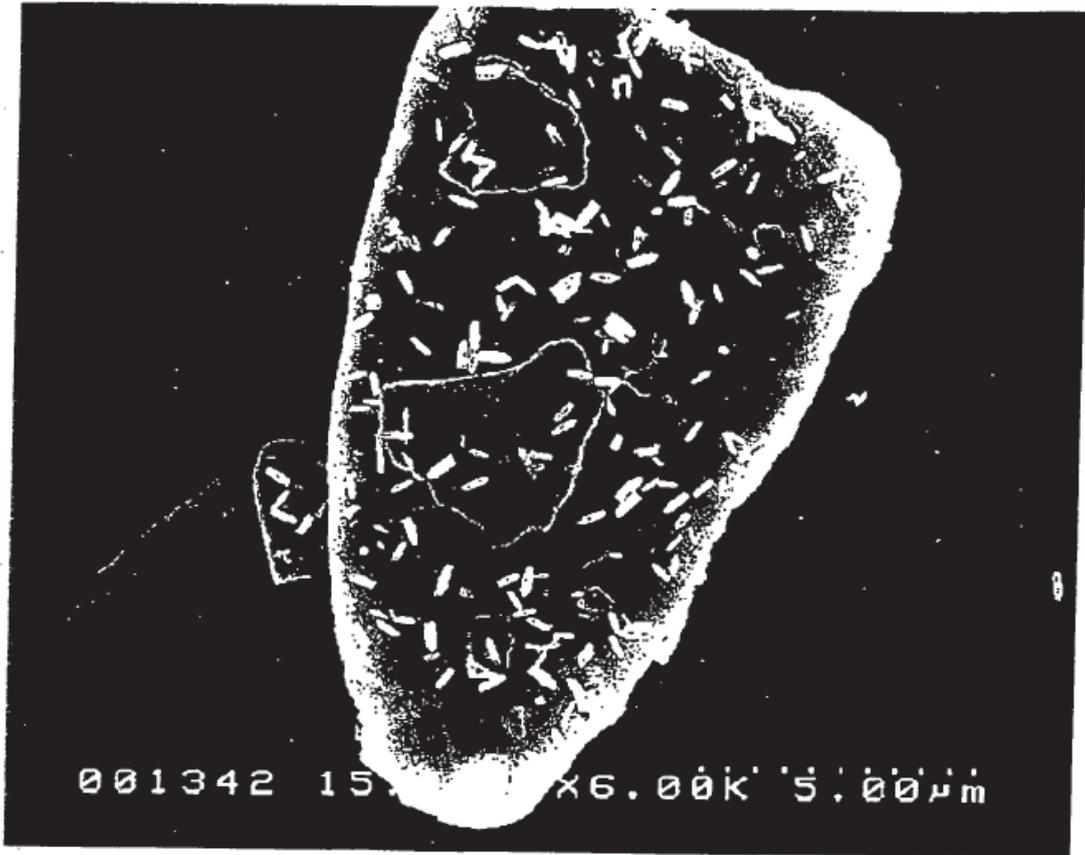


FIG. 6

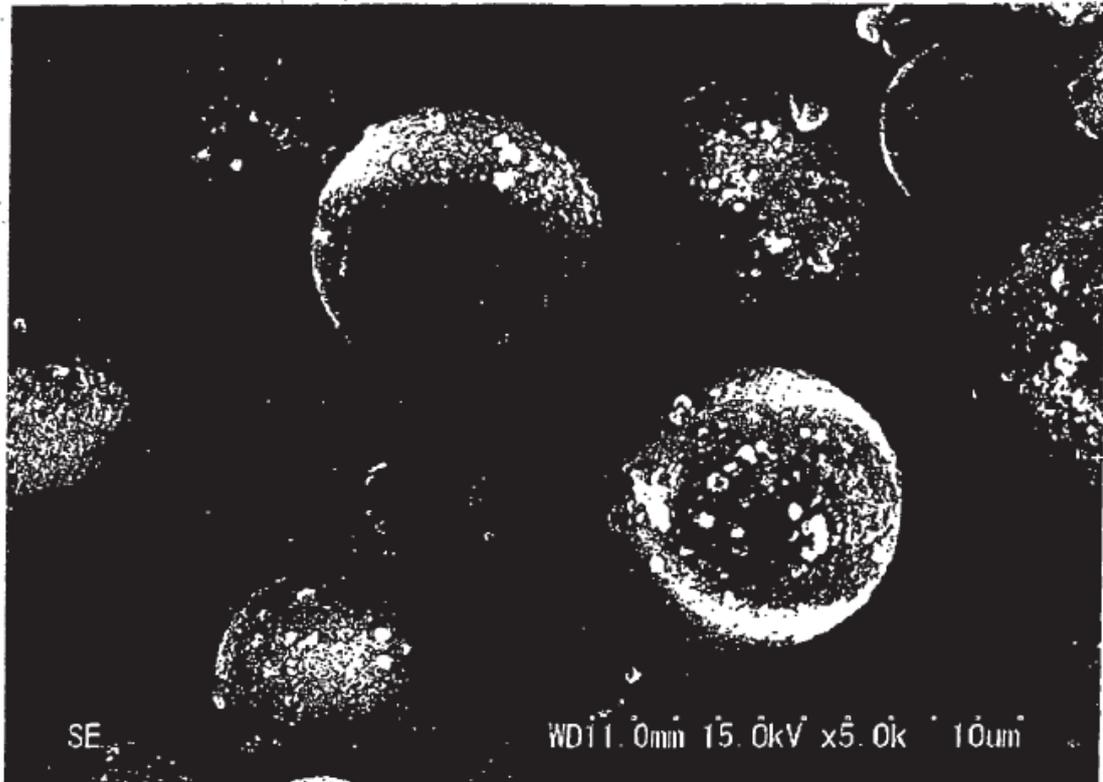


FIG. 7



FIG. 8



FIG. 9

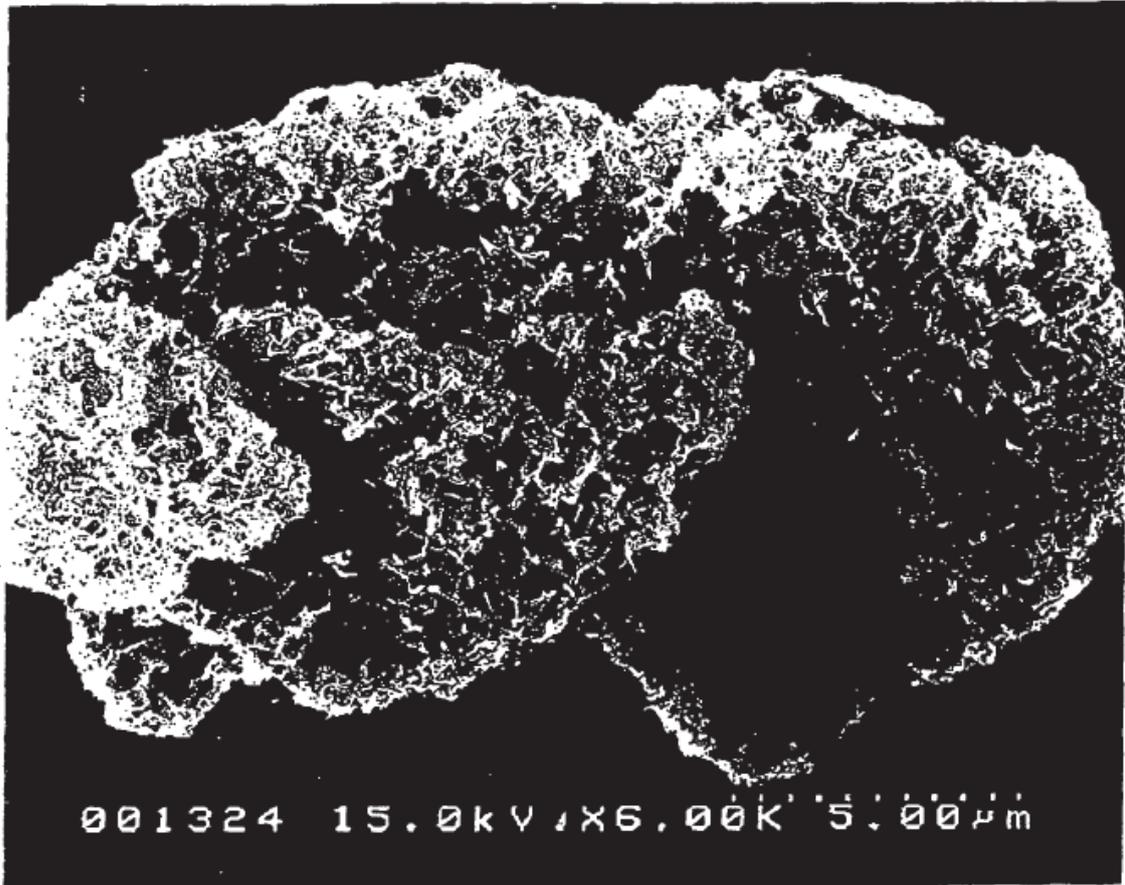


FIG. 10

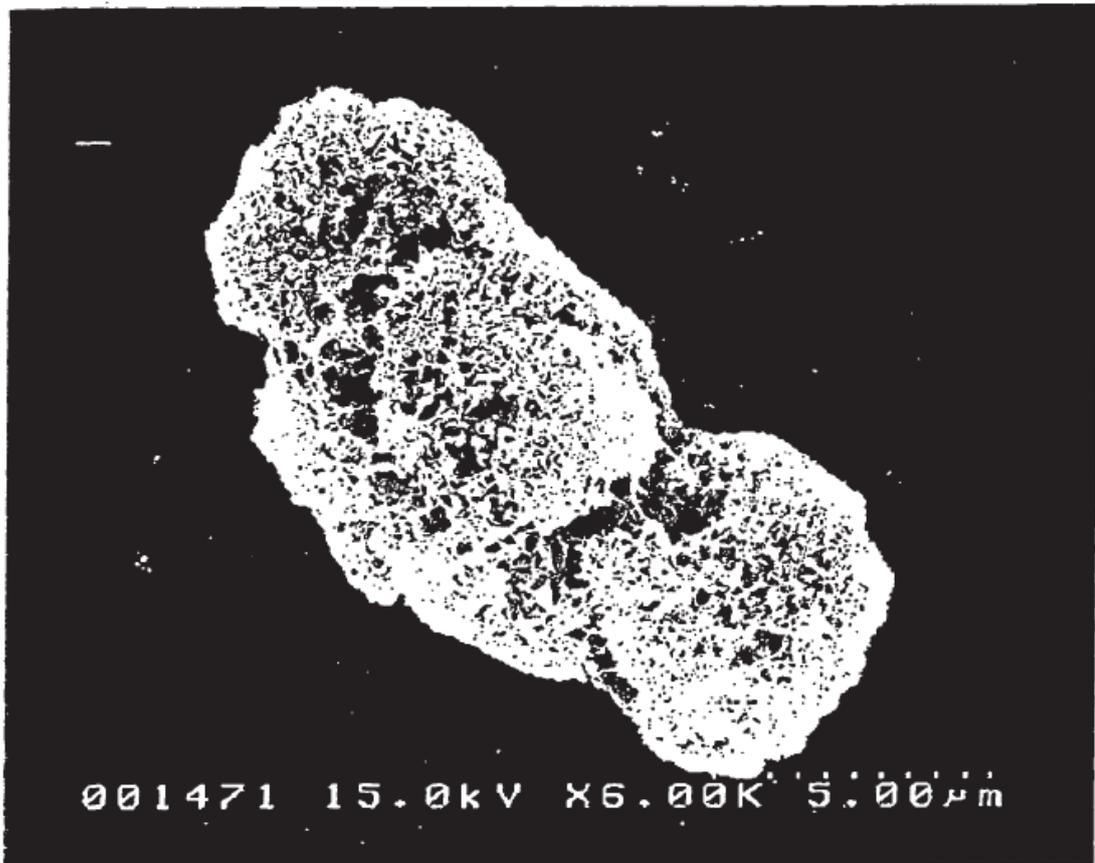
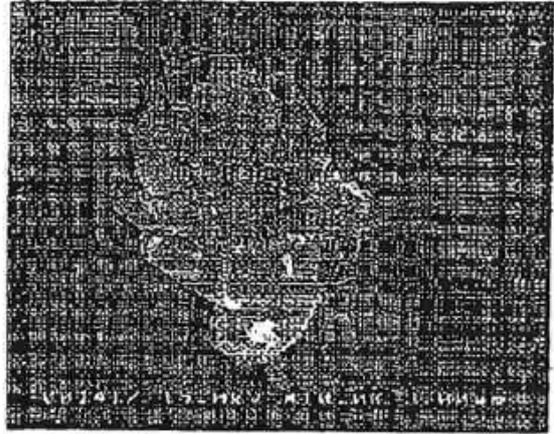


FIG. 11



CANTIDAD RECUBRIMIENTO DE ÓXIDO DE CINC
0% EN PESO A



CANTIDAD RECUBRIMIENTO DE ÓXIDO DE CINC
5% EN PESO B



CANTIDAD RECUBRIMIENTO DE ÓXIDO DE CINC
10% EN PESO C



CANTIDAD RECUBRIMIENTO DE ÓXIDO DE CINC
30% EN PESO D

FIG. 12

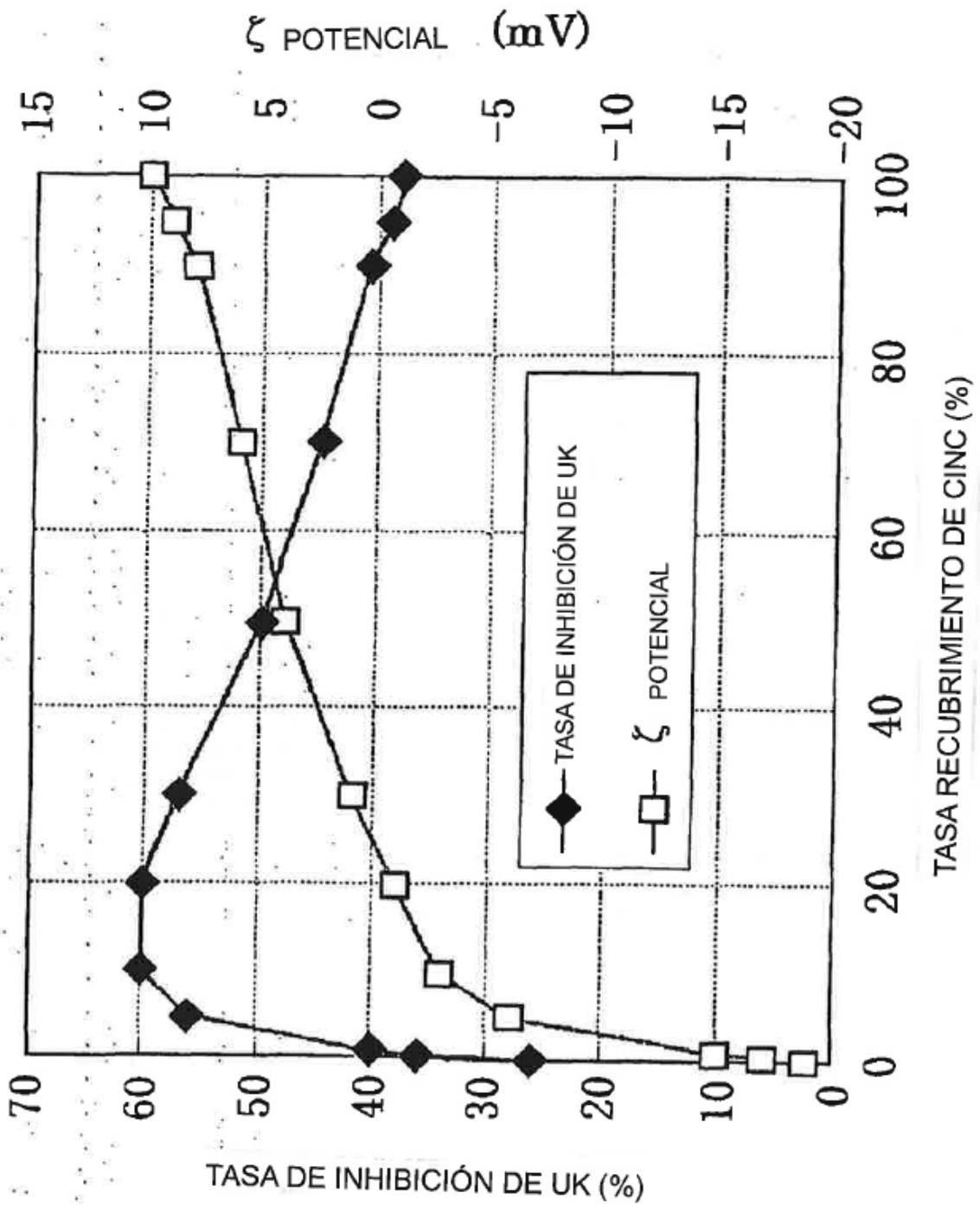


FIG. 13

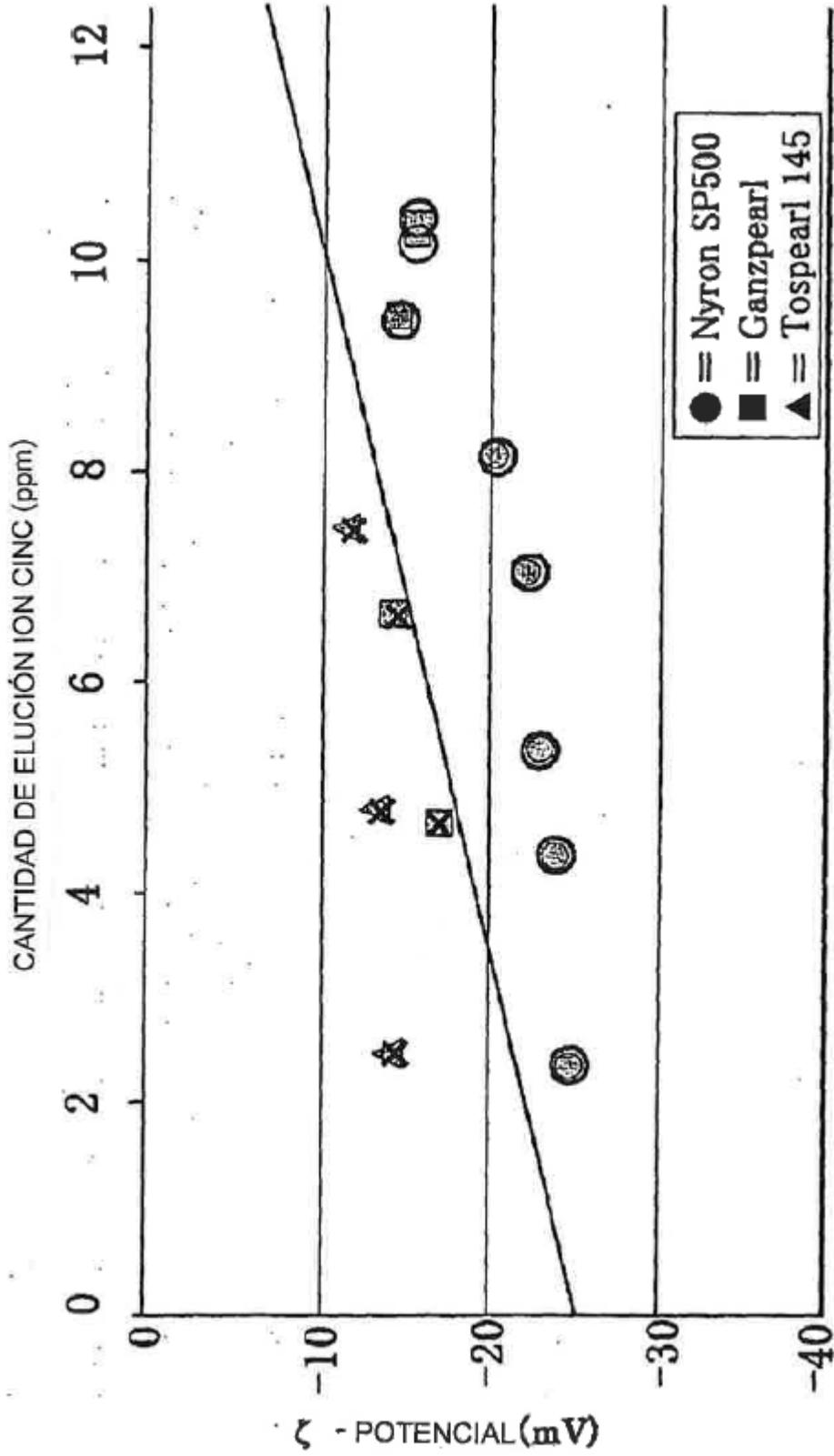
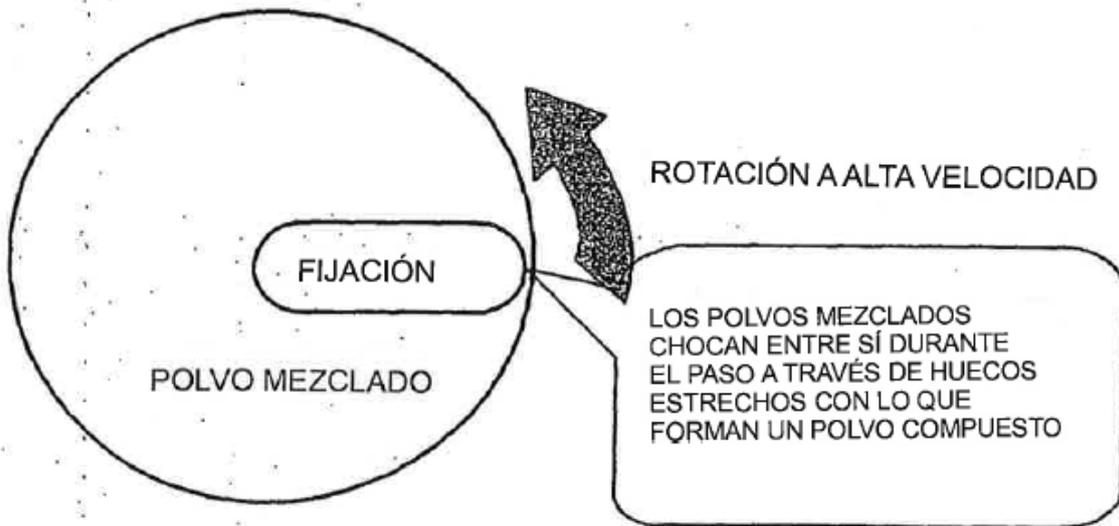


FIG. 14



PROCESO FUSIÓN MECÁNICA



REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

La lista de referencias citada por el solicitante lo es solamente para utilidad del lector, no formando parte de los documentos de patente europeos. Aún cuando las referencias han sido cuidadosamente recopiladas, no pueden excluirse errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patente citado en la descripción

- JP 2001200002 A [0001]
- JP 2780153 B [0006]
- EP 1112744 A1 [0007]
- JP 2001302230 A [0008]
- JP SHOU6033766 B [0051]
- JP HEI577644 B [0051]
- JP HEI1190625 B [0051]
- JP HEI3183620 B [0051] [0059]
- JP HEI7277914 B [0051] [0059]
- JP HEI1087434 B [0051]
- JP HEI1087467 B [0051] [0059]
- JP HEI1087468 B [0051] [0059]
- JP HEI463046 B [0052]
- JP HEI676330 B [0052]
- JP HEI223361 B [0052]
- JP HEI6157277 B [0052]
- JP HEI8217616 B [0052]
- JP SHOU5762220 B [0052]
- JP HEI7304665 B [0052]
- JP HEI3169822 B [0052]
- JP HEI6239728 B [0053]
- JP HEI1308819 B [0059]
- JP 2628058 B [0059]
- JP HEI5117127 B [0059]

10 **Bibliografía de patentes citada en la descripción**

- **KENJI KITAMURA:** *J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn*, 1995, vol. 29 (2 [0031]
- **HAUSTEIN.** *Arch. Klin. Exp. Dermatol*, 1969, 234 [0031]
- **T. LOTTI.** *Department of Dermatology*, 1989, vol. 28 (7 [0031]
- **FRAKI.** *Hopsu: Arch. Dermatol. Res*, 1976, 256 [0031]