



①



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
ISTITUTO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

⑪ **CH 693 624 A5**

⑤① Int. Cl.⁷: **A 61 K 007/42**
A 61 P 017/16

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein

Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

⑫ **FASCICOLO DEL BREVETTO A5**

②① Numero della domanda: 00912/03

②② Data di deposito: 22.05.2003

②④ Brevetto rilasciato il: 28.11.2003

④⑤ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 28.11.2003

⑦③ Titolare/Titolari:
Gecomwert Anstalt, c/o Schreiber & Zindel
Kirchstrasse 39
9490 Vaduz (LI)

⑦② Inventore/Inventori:
1 inventore ha rinunciato alla menzione – (CH)

⑦④ Mandatario:
Fiammenghi-Fiammenghi, Via San Gottardo 15
6900 Lugano (CH)

⑤④ **Preparati per la protezione solare, abbronzanti e di trattamento della pelle esposta al sole, atti ad aumentare e prolungare l'abbronzatura.**

⑤⑦ Preparati per la protezione solare o per l'abbronzatura e/o di trattamento della pelle prima e/o dopo l'esposizione, di qualsiasi forma e consistenza, atti ad essere impiegati per uso topico per accelerare e/o per aumentare e/o per prolungare l'abbronzatura della pelle esposta alle radiazioni solari, che comprende nella sua composizione il seguente gruppo di componenti:
a) tirosina coniugata con un acido grasso in forma liposomica o libera;
b) il Coenzima Q10 (Ubichinone);
c) un complesso comprendente: ceramidi, colesterolo e fitostingosina.



Descrizione

La presente invenzione è frutto della ricerca di nuove soluzioni che rispondano con sempre maggiore efficacia ai problemi dell'abbronzatura. Essa è stata messa a punto dalla richiedente per rispondere al desiderio di abbronzarsi ottenendo un intenso e naturale colore di pigmentazione, nonostante i sempre più ridotti periodi di vacanza e i disagi causati da condizioni atmosferiche non ottimali.

Va tenuto presente inoltre che, se nel corso degli anni è aumentata la consapevolezza dei rischi di un'esposizione non protetta, è aumentato anche l'interesse per un trattamento solare che favorisca e intensifichi l'abbronzatura, interesse a cui risponde con utilità e con efficacia la presente invenzione.

L'invenzione riguarda il campo dei preparati di qualsiasi forma e consistenza, quali oli, creme, soluzioni acquose, soluzioni idroalcoliche, gel, lipogel, unguenti, emulsioni, paste, stick, ecc. che sono impiegati per uso topico, ovvero distribuendoli sull'epidermide, onde proteggere dalle radiazioni solari e prodotti abbronzanti, e contemporaneamente accelerare e/o aumentare e/o prolungare l'abbronzatura durante e/o dopo l'esposizione solare, nonché prodotti per trattare la pelle prima e dopo l'esposizione al sole.

Più specificamente, l'invenzione riguarda un gruppo di componenti che, se viene inserito nella composizione dei suddetti preparati consente a quest'ultimi di raggiungere gli scopi ed i risultati menzionati sopra e specialmente quello di prolungare il meccanismo dell'abbronzatura anche per un successivo periodo di tempo nel quale la pelle non è più esposta alla radiazioni solari.

In particolare tale gruppo è costituito da tirosina coniugata con un acido grasso, in forma liposomica o libera, dal Coenzima Q10 (Ubichinone) e da un complesso comprendente ceramidi, colesterolo e fitosfingosina. In quantità predeterminate, tale gruppo di sostanze funzionali allo scopo sopradescritto è stato denominato dalla depositante «Bronzene Labo®».

E' noto che la pigmentazione della cute è il risultato della biosintesi della melanina a livello dei melanociti, cellule specializzate disposte sullo strato basale dell'epidermide. I melanociti anche se carichi di pigmento non colorano di per sé la pelle, per ottenere ciò è necessario che la melanina sia trasferita dai melanociti ai cheratinociti. La melanina è trasferita nei cheratinociti da particolari organuli detti melanosomi che si formano nei melanociti, attraverso le propaggini dendritiche dei melanociti stessi. Più precisamente il melanocita si avvolge con i suoi dendriti attorno ai cheratinociti e tramite i dendriti trasmette loro i melanosomi contenenti la melanina.

Fisiologicamente i melanociti vengono attivati dopo interazione della cute con radiazioni solari, cioè attraverso l'esposizione al sole.

Il precursore della melanina è l'aminoacido tirosina che grazie all'enzima tirosinasi viene convertito in DOPA (diidrossifenilalanina); successive reazioni biochimiche portano alla sintesi finale di melanina.

I preparati per l'esposizione al sole (e non), in qualsiasi forma e applicazione, contenenti il gruppo di componenti in oggetto, ad esempio quello, denominato dalla richiedente Bronzene Labo®, si propon-

gono di prolungare la formazione dell'abbronzatura, ovvero di prolungare la produzione della melanina anche dopo l'esposizione al sole, stimolo naturale per innescare l'attività della tirosinasi, attraverso la fornitura alla pelle di una particolare forma di tirosina coniugata con un acido grasso, preferibilmente acido oleico, in liposomi o libera, allo scopo di incrementare la disponibilità di tirosina nei melanociti e indurii in tal modo ad aumentare l'attività melanosintetica.

Il Coenzima Q10, presente in tutte le cellule all'interno dei mitocondri, ha un ruolo importante nel processo di respirazione mitocondriale che porta alla produzione di energia; supporta perciò da un punto di vista energetico l'attività biosintetica dei melanociti.

Le ceramidi, insieme al colesterolo e ai glicosfingolipidi, intervengono nella costruzione del cemento intercellulare dello strato corneo epidermico, limitando la desquamazione cellulare e aiutando così a mantenere più a lungo la pigmentazione cutanea.

Quando le radiazioni solari raggiungono la pelle inducono sui melanociti una reazione detta di melanogenesi che, a partire dall'aminoacido tirosina, si traduce nella sintesi di melanina, ovvero il pigmento naturale della pelle che si forma spontaneamente come reazione di difesa alle radiazioni stesse.

La tirosinasi catalizza le tappe iniziali di tale biosintesi e più precisamente l'idrossilazione della tirosina a DOPA (diidrossifenilalanina) e l'ulteriore ossidazione di quest'ultimo substrato a DOPA-chinone.

Le tappe successive che conducono alla sintesi della melanina avvengono spontaneamente senza bisogno di catalisi enzimatica.

Poiché la tirosina è il precursore della melanina esistono da tempo tentativi di intensificare l'abbronzatura fornendo la tirosina con un prodotto solare in modo da aumentare l'attività melanosintetica.

E' tuttavia noto che la tirosina pura applicata topicamente non ha una buona disponibilità all'applicazione cutanea.

Gli inventori perciò hanno cercato un derivato della tirosina biodisponibile e affine con gli strati superiori dell'epidermide: si tratta della molecola di tirosina coniugata con una catena lipofila, quale quella dell'acido oleico. E' anche possibile che, relativamente alla molecola di acido grasso coniugato alla tirosina, possano essere presenti anche altri acidi grassi quali linoleico, linolenico, palmitoleico, acidi saturi, derivanti dalla presenza di questi acidi grassi nella qualità di acido oleico usato nella sintesi.

La molecola di tirosina lipofila può essere fornita alla pelle inserita in liposomi o tal quale. Nel caso dell'inserimento in liposomi la veicolazione attraverso gli strati dell'epidermide fino ai melanociti è assicurata dal liposoma. Il liposoma assicura inoltre un rilascio graduale del suo contenuto, cioè la tirosina coniugata con acido oleico, per promuovere nel tempo la produzione di melanina.

Fornendo la tirosina sotto questa forma viene accelerata la velocità di reazione della sintesi melaninica; tale accelerazione è dovuta all'attivazione della tirosinasi; è infatti noto dalla biochimica che all'aumentare della concentrazione di precursore biochimico nella cellula (in questo caso il melanocita) aumenta in maniera esponenziale la velocità di lavoro dell'enzima,

incrementando in questo modo la formazione del prodotto finale di reazione, ovvero di melanina.

I melanociti ricevono con il gruppo di componenti secondo l'invenzione una scorta di tirosina che permette un'attivazione della tirosinasi continua e costante nel tempo, consentendo perciò un aumento del tenore di produzione di melanina costante nell'arco delle ore e non solo momentaneo, ovvero innescato dall'esposizione alla luce solare.

Nel caso in cui la tirosina venga fornita alla pelle tal quale la presenza della catena di acido oleico permette alla molecola di tirosina di ancorarsi nel doppio strato lipidico presente nella pelle e di facilitarne la penetrazione per giungere fino ai melanociti.

Al fine di valutare l'efficacia del gruppo di componenti in questione nel prolungare la formazione dell'abbronzatura, è stato condotto un test in vivo con una crema contenente tirosina coniugata con acido oleico allo 0,75%, condotto su 15 volontari per la durata di 14 giorni.

Sono state evidenziate tre zone adiacenti sulla cute dell'avambraccio di ogni volontario. La prima zona irradiata è stata trattata con un'emulsione contenente solo un filtro solare (placebo), la seconda con un'emulsione contenente sia il filtro che la tirosina lipofila, la terza non è stata trattata con alcuna emulsione (controllo). Le tre zone della pelle sono state irradiate contemporaneamente con luce UVA per 10 minuti ogni 24 ore (un'ora dopo l'applicazione delle creme) per due settimane. La lettura del colore della pelle è stata effettuata strumentalmente per mezzo dello strumento Minolta® CR 200 Chromameter, un misuratore dei colori delle superfici che è in grado di analizzare l'intensità della colorazione attraverso una lampada allo Xenon, scomponendola in tre diversi parametri (corrispondenti alla componente di bianco (-L*), di rosso (a*) e di giallo (B*)). Ogni lettura è stata effettuata 24 ore dopo ogni esposizione a luce UVA, per minimizzare i fenomeni di pigmentazione istantanea.

E' stato calcolato l'incremento percentuale medio di colore della pelle trattata con tirosina lipofila rispetto alla porzione di pelle trattata con placebo, assegnando all'intensità di colore della pelle irradiata in assenza di emulsione il valore di 100%.

I valori di incremento percentuale medio dei parametri bianco, rosso, giallo rilevati sono riportati nella tabella seguente:

Incremento percentuale dei 3 parametri

	BIANCO	ROSSO	GIALLO
1° giorno	-70,20%	66,60%	***
6° giorno	-79,00%	73,16%	62,26 %
media dopo 14 gg.	-69,00%	73,50%	65,00 %

*** il dato relativo al colore giallo al primo giorno del test non è rilevabile a causa di una pigmentazione immediata residua al momento della misura strumentale.

L'evoluzione dei tre parametri nel tempo testimonia una diminuzione del bianco con contemporaneo aumento delle componenti rossa e gialla, significativamente maggiori nella cute trattata con il derivato

della tirosina rispetto ai risultati che si ottengono nella parte di cute trattata con placebo. Queste modifiche nei tre parametri esaminati indicano un cambiamento del colore della pelle fin dal primo giorno di trattamento, da ascrivere alla presenza della tirosina coniugata con acido oleico.

La presenza del Coenzima Q1, o Ubichinone, nel gruppo di componenti attivi presenti nei preparati oggetto dell'invenzione è invece legata all'attività fondamentale che questa molecola svolge nel metabolismo energetico cellulare.

Il Coenzima Q10 riveste infatti un ruolo chiave nel permettere il funzionamento della catena respiratoria, a livello della membrana mitocondriale. La catena respiratoria è un complesso organizzato di trasportatori di elettroni, attraverso il quale gli elettroni vengono trasferiti da diversi substrati all'ossigeno, creando un flusso che permette la conversione di energia potenziale in energia chimica grazie alla formazione di nuove molecole di ATP. Il Coenzima Q10 è il cofattore di almeno tre enzimi mitocondriali che fanno parte della catena di trasporto degli elettroni; esso è considerato il principale fattore in grado di influenzare il funzionamento della catena respiratoria mitocondriale, e quindi la produzione di ATP.

La lipofilia della molecola di Coenzima Q10 ne permette l'assorbimento attraverso lo strato epidermico in seguito ad applicazione topica. Una volta penetrata, la molecola può andare a ripristinare la quantità di Coenzima Q10 presente all'interno dei melanociti, accelerando quindi il flusso di elettroni nella catena di respirazione mitocondriale e quindi aumentando, in ultima analisi, la quantità di ATP che viene prodotto e che è a disposizione del buon funzionamento delle vie metaboliche biosintetiche dei melanociti, in primo luogo della melanogenesi.

L'associazione di tirosina e Coenzima Q10 è volta quindi a fornire, nello stesso tempo, il substrato della tirosinasi, enzima chiave della melanogenesi, e la quantità di energia necessaria per lo svolgimento delle reazioni che fanno parte di tale processo biosintetico.

Il terzo principio attivo, facente parte del gruppo di componenti presente nei preparati oggetto dell'invenzione, è un concentrato lipidico qualitativamente identico a quello presente nella cute che è noto essere composto di ceramidi, colesterolo, fitosfingosina e acidi grassi liberi.

La funzione fisiologica di tale complesso è quella di migliorare la proprietà di barriera della cute e di riparare la pelle danneggiata e sensibile. Il complesso lipidico congloba i corneociti come una sorta di collante lipidico conferendo all'epidermide la sua funzione di barriera. Le proprietà funzionali della barriera si devono proprio alla sua struttura a muro cementato.

Particolare importanza è rivestita, all'interno di questo complesso lipidico, dalle ceramidi; quest'ultime sono componenti naturali della membrana cellulare nello strato più esterno dell'epidermide. Il loro ruolo di «legante» intercellulare è critico nel mantenere lo stato di idratazione e l'integrità della superficie dell'epidermide. La quantità di ceramidi contenute nell'epidermide è direttamente proporzionale all'idratazione della stessa e al mantenimento della sua funzione di barriera.

Con Bronzene Labo® viene ad esempio fornito alla pelle un complesso lipidico contenente ceramidi (1,5% del tot. del complesso lipidico), colesterolo (0,5% del tot. del complesso lipidico) e fitosfingosina (0,5% del tot. del complesso lipidico) che mima la composizione del cemento intercellulare allo scopo di migliorare la cementazione fra i corneociti; in questo modo viene ritardata la desquamazione degli strati superficiali e quindi l'abbronzatura viene mantenuta integra più a lungo.

Si noti che tutte le percentuali indicate nella presente domanda, anche quando non indicato esplicitamente, sono percentuali in peso.

Sull'argomento in questione sono stati pubblicati diversi documenti, fra i quali la domanda di brevetto europea 94 402 885.1 della ditta L'OREAL, il brevetto US-A-4 515 773 della Repligen Corporation e la domanda di brevetto GB 2 213 376 A della ditta Induchem AG, ma, anche se in alcuni di essi sono citati alcuni composti aventi una certa affinità molecolare con i componenti facenti parte del gruppo descritto nella presente domanda, in nessuno si prevede di utilizzare gli stessi componenti, né tanto meno di associarli per la realizzazione di un preparato con effetti sull'abbronzatura della pelle.

L'oggetto della presente invenzione è pertanto costituito da un preparato per l'esposizione al sole o da applicare prima e/o dopo l'esposizione al sole, di qualsiasi forma, consistenza e applicazione, come descritto nella allegata rivendicazione 1. Va fatto notare che tale preparato può contenere anche altri componenti con specifiche funzioni quali ad esempio pigmenti, sostanze idratanti ecc, e può svolgere allo stesso tempo e senza problemi di sorta anche tali ulteriori funzioni, fra le quali quella di fornire un filtro ed/od una protezione di qualsiasi gradazione nei confronti delle radiazioni ultraviolette. Verrà ora eseguita una descrizione più dettagliata di un esempio realizzativo di un preparato realizzato in modo che la sua composizione comprenda il gruppo di componenti che caratterizzano la presente invenzione.

Delle preferite composizioni del detto gruppo, che hanno permesso di ottenere dei risultati particolarmente vantaggiosi sono quelle nelle quali:

- la tirosina, coniugata con acido oleico, è presente in ragione di una percentuale variabile fra lo 0,01% ed il 10% del peso;
- il Coenzima Q10 è presente in ragione di una percentuale variabile fra lo 0,00001% e 1,1% del peso;
- le ceramidi sono presenti in ragione di una percentuale variabile fra lo 0,001% e 1,1% del peso;
- la fitosfingosina è presente in ragione di una percentuale variabile fra 0,001% e 1,1% del peso;
- il colesterolo è presente in ragione di una percentuale variabile fra 0,001% ed 1% del peso.

L'impiego di questa composizione, o di altre ottenibili diverse da quelle indicate sopra, ma comprese in quanto descritto nella rivendicazione 1, deve essere deciso in base al tipo di pelle ed alle particolari eziologie.

Rivendicazioni

1. Preparato per la protezione solare o per l'abbronzatura e/o per trattare la pelle prima e/o dopo l'esposizione alle radiazioni solari, atto ad essere impiegato per uso topico per accelerare e/o per aumentare e/o per prolungare l'abbronzatura della pelle esposta a tali radiazioni, caratterizzato dal comprendere nella sua composizione il seguente gruppo di componenti:
 - a) tirosina coniugata con almeno un acido grasso in forma liposomica o in forma libera;
 - b) il Coenzima Q10 (Ubichinone);
 - c) un complesso comprendente: ceramidi, colesterolo e fitosfingosina.
2. Preparato secondo la rivendicazione 1, nel quale la tirosina in forma liposomica o libera è coniugata con acido oleico.
3. Preparato secondo la rivendicazione 2, nel quale la tirosina coniugata con acido oleico è presente in ragione di una percentuale variabile fra lo 0,01% ed il 10% del peso.
4. Preparato secondo la rivendicazione 3, nel quale:
 - d) la tirosina coniugata con acido oleico è presente in ragione di una percentuale variabile fra lo 0,01% ed il 10% del peso;
 - e) il Coenzima Q10 è presente in ragione di una percentuale variabile fra lo 0,00001% e 1,1% del peso;
 - f) le ceramidi sono presenti in ragione di una percentuale variabile fra lo 0,001% e 1,1% del peso;
 - g) il colesterolo è presente in ragione di una percentuale variabile fra 0,001% e 1,1% del peso;
 - h) la fitosfingosina è presente in ragione di una percentuale variabile fra 0,001 e 1,1% del peso.