

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 808 200**

(51) Int. Cl.:

A61K 8/31	(2006.01)	A61K 8/9794	(2007.01)
A61K 8/34	(2006.01)	A61K 8/365	(2006.01)
A61K 8/36	(2006.01)		
A61K 8/44	(2006.01)		
A61K 8/49	(2006.01)		
A61K 8/67	(2006.01)		
A61Q 17/04	(2006.01)		
A61K 8/97	(2007.01)		
A61K 8/35	(2006.01)		
A61K 8/9789	(2007.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2005 E 05005536 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2020 EP 1591105**

(54) Título: **Uso de antioxidantes para la preparación de una composición farmacéutica o cosmética para la protección de la piel frente al deterioro por radiación infrarroja**

(30) Prioridad:

17.03.2004 EP 04006336

(73) Titular/es:

**STADA ARZNEIMITTEL AG (100.0%)
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel, DE**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.02.2021

(72) Inventor/es:

Los inventores han renunciado a ser mencionados

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 808 200 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

Uso de antioxidantes para la preparación de una composición farmacéutica o cosmética para la protección de la piel frente al deterioro por radiación infrarroja

La invención se refiere al uso de antioxidantes para la preparación de una composición farmacéutica o cosmética para la protección de la piel frente al deterioro por radiación infrarroja.

El efecto perjudicial de la parte ultravioleta de la radiación solar sobre la piel es conocido desde hace tiempo. Para la protección de la piel tanto frente a la radiación UVA como frente a la radiación UVB se han desarrollados numerosas sustancias de filtro químicas y físicas, las cuales, mediante aplicación sobre la piel en forma de composiciones dermatológicas o cosméticas, debilitan el efecto de los rayos solares en el intervalo UVA y UVB.

10 Investigaciones recientes han dado como resultado que también la radiación infrarroja tiene una influencia nociva sobre la piel. La radiación infrarroja no es solo un componente esencial de la luz solar, sino también de la luz artificial.

La luz infrarroja cercana, luz IR-A, con un intervalo de longitudes de onda de 760-1400 nm, activa la formación de metaloproteinasa-1 de la matriz en los fibroblastos de la piel humana, inducida a través de la activación de la vía de señales MAPK. La metaloproteinasa-1 de la matriz es la corresponsable del envejecimiento prematuro de la piel.

15 El mecanismo fotobiológico a través del cual la luz IR-A activa la MAP quinasa es desconocido.

Misión de la presente invención es indicar una posibilidad para la protección de la piel frente al deterioro por radiación IR.

Este problema se resuelve mediante el uso definido en la reivindicación independiente.

20 Las reivindicaciones dependientes son formas de realización ventajosas de la invención.

Sorprendentemente, se encontró que el uso de antioxidantes para la preparación de composiciones farmacéuticas o cosméticas conduce a productos que protegen a la piel de manera eficaz frente a la influencia perjudicial de la radiación IR.

25 En el estado de la técnica se conocen numerosas composiciones cosméticas que contienen, entre otros, antioxidantes. Así, por ejemplo, el documento EP-A-1 120 407 se refiere a un inhibidor para el estrés oxidativo que suprime la expresión de proteínas citotóxicas y la activación de un factor de regulación de la transcripción génica y contiene cisteína o bien derivados de cisteína como sustancia activa. Las composiciones conforme al documento EP-A-1 120 407 pueden contener, entre otros, antioxidantes. El documento US 6.159.481 está dirigido a un

30 preparado protector solar y antioxidativo que comprende un complejo de selenio y levadura. También las composiciones conforme al documento US 6.159.481 pueden contener, además, antioxidantes. El documento US 2003/0091518 se refiere a composiciones cosméticas y/o farmacéuticas que comprenden un extracto de Brassicaceae y uno o varios componentes del grupo consistente, entre otros, en antioxidantes y factores de protección UV/IR, así como a su uso como agente para el cuidado de la piel y el cabello. El documento FR 2 802 421 se refiere a una crema de día y de noche hidratante, que fue desarrollada para el cuidado de la cara y las

35 manos de personas que reaccionan de manera sensible frente a la acción del calor mediante radiación infrarroja. Las composiciones conforme al documento FR 2 802 421 pueden contener, junto a los componentes activos, entre otros, antioxidantes. El documento WO 02/081027 está dirigido a composiciones que comprenden antioxidantes, así como a su uso como composición cosmética y farmacéutica para la protección de la piel, con el fin de prevenir lesiones celulares y de la piel que son provocadas por radicales oxígeno libres. Sin embargo, en el estado de la

40 técnica no se encuentra indicio alguno de que los antioxidantes utilizados en las composiciones sirvan para la protección de rayos IR. Con ello, el estado de la técnica no pudo indicar el camino para la presente invención.

De manera sorprendente, se ha comprobado que composiciones farmacéuticas o cosméticas que comprenden antioxidantes elegidos del grupo consistente en ácido cafeico y sus derivados, en particular ésteres del ácido cafeico, carotinoides (p. ej., licopeno, luteína), tioles (p. ej., N-acetilcisteína), extracto de semilla de *Vitis Vinifera* (uva), extracto de hojas de *Cichorium intubybus* (achicoria) y extracto de *Leontopodium Alpinum* (Edelweiss), extracto de té verde, curcumina, silimarina, apigenina, resveratrol o emblica ofrecen una protección eficaz frente a la radiación IR. Pueden emplearse individualmente o en combinación de varios antioxidantes.

50 Emblica se obtiene de los frutos de la planta medicinal *Phyllanthus emblica* de manera cuidadosa mediante destilación de vapor de agua. Las sustancias constitutivas principales de emblica son los ácidos tánicos de bajo peso molecular emblicanina A y B.

Independientemente de una enseñanza científica, la solicitante presume que la protección IR eficaz mediante administración de composiciones farmacéuticas con contenido en antioxidantes se basa en una influencia de los antioxidantes sobre la activación de la vía de señales de MAPK. El mecanismo fotobiológico a través del cual la luz IR activa la MAP quinasa es ciertamente desconocido, pero la solicitante presume que esta activación es inducida a

través de especies de oxígeno reactivas, los denominados radicales libres. El uso de acuerdo con la invención de antioxidantes conduce presumiblemente a una disminución del contenido de especies de oxígeno reactivas. Con ello, se contrarresta la formación de metaloproteinasa-1 de la matriz activada por radiación IR e inducida a través de la vía de señales de MAP quinasa.

5 Las composiciones de acuerdo con la invención pueden administrarse por vía tópica, oral, parenteral o rectal.

Las composiciones a administrar por vía tópica se aplican sobre la piel preferiblemente en forma de crema, pomada, pasta, loción, gel, gel de hidrodispersión, aerosol, spray o barra.

Como antioxidantes preferidos para la aplicación tópica se han manifestado, en particular, emblica, luteína, licopeno, así como extracto de té verde, curcumina, sylimarina, apigenina y resveratrol.

10 El contenido en antioxidantes en las composiciones farmacéuticas a aplicar por vía tópica asciende a 0,001-25 % en peso, en particular a 0,01-10 % en peso.

Composiciones a administrar por vía tópica pueden comprender otras sustancias aditivas habituales para composiciones dermatológicas, tales como, p. ej., agentes espesantes, agentes suavizantes, sustancias humectantes y/o hidratantes, agentes tensioactivos, agentes conservantes, antiespumantes, grasas, aceites, ceras, bactericidas, perfumes, agentes propulsores, colorantes y/o pigmentos o similares.

Como agentes espesantes se emplean, en la medida en que estén contenidos, preferiblemente xantano o ácidos poliacrílicos y sus derivados, tales como, por ejemplo, los de la serie Carbopol o también Permulen TR-1.

Composiciones de este tipo se emplean preferiblemente antes, durante o después de una irradiación de la piel con rayos IR.

20 Las composiciones a administrar por vía tópica comprenden, en formas de realización preferidas de la invención, además, uno o varios filtros UV inorgánicos y/u orgánicos.

Composiciones de este tipo pueden emplearse preferiblemente durante la irradiación de la piel con rayos solares para la protección frente a daños por rayos IR y UV.

25 Filtros UV inorgánicos ventajosos son óxidos de metales, en particular óxidos del titanio o zinc. Cuando están contenidos pigmentos inorgánicos, estos se emplean preferiblemente en forma micronizada, preferiblemente, en tamaños de partículas menores que 100 µm. Entonces están contenidos preferiblemente en cantidades de 1-25 % en peso, en particular de 1-10 % en peso. En este caso, es particularmente ventajoso que los filtros de protección solar físicos estén presentes en forma hidrofóbica, es decir, que estén configurados en la superficie de modo que repelan el agua. Esto puede tener lugar, p. ej., debido a que las partículas de pigmento son revestidas con una capa superficial hidrofóbica a base de silicona. Pigmentos de este tipo se pueden adquirir en el comercio, por ejemplo de la razón social Tayca, bajo el nombre comercial MT100T.

30 Filtros UV orgánicos de acuerdo con la invención son filtros UV-A y/o UV-B solubles en aceite o hidrosolubles.

Como filtros UV solubles en aceite adecuados se han de mencionar:

- 35 – ésteres del ácido cinámico, por ejemplo, éster isoamílico del ácido p-metoxicinámico (Neo Heliopan 1000) o éster etilhexílico del ácido metoxicinámico (Neo Heliopan AV);
- ácido p-aminobenzoico, sus ésteres y derivados, por ejemplo 2-etilhexil-p-dimetilaminobenzoato (Eskalol 507);
- benzofenonas, por ejemplo, benzofenona-3 (Neo Heliopan BB);
- derivados de bencilidenalcanfor, por ejemplo 4-metilbencilidenalcanfor (Eusolex 6300);
- hidroxifeniltriazinas, por ejemplo bis-etilhexiloxifenolmetoxifenilo (Tinosorb S);
- 40 – dibenzoilmetanos, por ejemplo butilmetoxydibenzoilmetano (Parsol 1789);
- octiltrazona (Uvinul T150) y
- octocrileno (Neo Heliopan 303).

45 Filtros UV solubles en aceite, en la medida en que estén contenidos, están contenidos preferiblemente en cantidades de 0,1-15 % en peso, preferiblemente de 0,5-10 % en peso, en particular de 0,5-8 % en peso en las composiciones a administrar por vía tópica.

Como filtros UV hidrosolubles adecuados se han de mencionar:

- sales del ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico (Neo Heliopan Hydro), así como el propio ácido sulfónico;

- 2,2'-(1,4-fenilen)bis(ácido 1H-bencimidazol-4,6-disulfónico sal monosódica) (Neo Heliopan AP);
- derivados del ácido sulfónico del 3-bencilidenalcanfor, por ejemplo ácido 4-(2-oxo-3-bornilidenmetil)bencenosulfónico, ácido 2-metil-5-(2-oxo-3-bornilidenmetil)sulfónico y sus sales.

5 También los filtros UV hidrosolubles, en la medida en que estén contenidos, están contenidos preferiblemente en cantidades de 0,1-15 % en peso, preferiblemente de 0,5-10 % en peso, en particular de 0,5-8 % en peso en las composiciones a administrar por vía tópica.

Las composiciones a administrar por vía oral se administran preferiblemente en forma de comprimidos, cápsulas, zumo, gotas, pastillas efervescentes o liofilizado.

10 Pueden contener coadyuvantes habituales, tales como p. ej., disolventes, aceleradores de la disolución, emulsionantes, inductores de disolución, agentes humectantes, agentes antiespumantes, formadores de sales, tampones, formadores de gel, agentes espesantes, formadores de película, aglutinantes, agentes deslizantes, agentes lubricantes, agentes de desmoldeo, agentes reguladores del flujo, aceleradores de la descomposición o agentes disgregantes, agentes de sorción, cargas, así como agentes conservantes, correctores del sabor y del olor, así como agentes colorantes.

15 Antioxidantes preferidos para la administración oral son, en particular, luteína, licopeno, así como emblica.

El contenido de antioxidantes en las composiciones farmacéuticas a administrar por vía oral asciende a 1-600 mg, preferiblemente a 2-300 mg, de manera particularmente preferida a 5-200 mg.

Los antioxidantes pueden utilizarse en la preparación de composiciones cosméticas y farmacéuticas que discurren según procedimientos habituales.

20 Los siguientes ejemplos de realización explican la invención, sin limitarla.

Ejemplo 1 (Gel de hidrodispersión)

Neo Heliopan 1000® (p-metoxicinamato de isoamilo)	5,0 g
Neo Heiliopan AV® (metoxicinamato de etilhexilo)	5,0 g
Eusolex 6300® (4-metilbenciliden alcanfor)	3,0 g
Parsol 1789® (butil metoxidibenzoinmetano)	2,0 g
Uvinul T150® (etilhexil triazona)	2,0 g
α-tocoferol	0,5 g
emblica	0,5 g
glicerol	3,0 g
EDTA disódico	0,1 g
pantenol	1,0 g
agua E	68,35 g
Permulen TR1® (acrilatos polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30)	0,4 g
hidróxido de sodio puro	0,15 g
alcohol desnaturalizado	9,0 g

Fase A:

Disolver 4-metilbenciliden alcanfor, etilhexil triazona y butil metoxidibenzoinmetano en p-metoxicinamato de isoamilo y metoxicinamato de etilhexilo. Añadir tocoferol, dispersar acrilatos polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30.

25 Fase B:

Disolver hidróxido de sodio puro en una parte de agua E.

Fase C:

Disolver en agua emblica, glicerol, EDTA disódico y panthenol.

Fase D:

30 Alcohol desnaturalizado

Añadir la fase C a la fase A, mezclar bajo homogeneización, añadir la fase B, mezclar con agitación, añadir la fase D, mezclar con agitación.

Ejemplo 2 (Loción)

Tego Care 450® (diestearato de poligliceril-3 metilglucosa)	2,0 g
Softisan 100® (glicérido de coco hidrogenado)	0,5 g
Cutina CP® (palmitato de cetilo)	0,5 g
Lanette C® (alcohol cetílico)	1,5 g
Myritol 331® (glicéridos de coco)	5,0 g
Neo Heliopan 1000® (p-metoxicinamato de isoamilo)	5,0 g
Uvinul T150 (etilhexil triazona)	2,0 g
Eusolex 6300 ® (4-metilbenciliden alcanfor)	3,0 g
Parsol 1789® (butilmetoxidibenzoiometano)	1,0 g
Carbopol 981® (carbómero)	0,2 g
acetato de α -tocoferol	1,0 g
luteína	0,5 g
glicerol	4,0 g
goma xantana	0,1 g
agua E	64,654 g
hidróxido de sodio puro	0,046 g
alcohol desnaturalizado	9,0g

Fase A:

- 5 Calentar diestearato de poligliceril-3 metilglucosa, glicérido de coco hidrogenado, palmitato de cetilo, alcohol cetílico y glicéridos de coco, disolver en ello etilhexil triazona, 4-metil-benciliden alcanfor y butil metoxidibenzoiometano. Disolver en ello acetato de tocoferol y luteína.

Fase B:

Disolver hidróxido de sodio en una parte de agua.

10 Fase C:

Mezclar glicerol y agua E, expandir en ello goma xantana y carbómero.

Fase D:

Alcohol desnaturalizado

- 15 Añadir la fase C a la fase A, mezclar bajo homogeneización, añadir la fase B, mezclar bajo homogeneización, añadir la fase D, mezclar bajo homogeneización.

Ejemplo 3 (Gel de hidrodispersión)

Eutanol G® (octildodecanol)	5,0 g
Myritol 318® (triglicérido caprílico/cáprico)	5,0 g
Eusolex 6300® (4-metilbenciliden alcanfor)	3,0 g
Parsol 1789® (butil metoxidibenzoiometano)	1,0 g
DL- α -tocoferol	0,5 g
Permulen RT1® (acrilatos polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30)	0,4 g
pantenol	1,0 g
glicerol	3,0 g

ES 2 808 200 T3

EDTA disódico	0,1 g
agua E	58,85 g
hidróxido de sodio puro	0,15 g
Uvinul T150® (etilhexil triazona)	2,0 g
alcohol desnaturalizado	9,0 g
miristato de isopropilo	5,0 g
Neo Heliapan AV (metoxicinamato de etilhexilo)	5,0 g
extracto de edelweiss	1,0 g

Fase A:

Disolver 4-metilbenciliden alcanfor, etilhexil triazona y butil metoxidibenzilmetano en metoxicinamato de etilhexilo y triglicérido caprílico/cáprico. Añadir octildodecanol, miristato de isopropilo y tocoferol, dispersar acrilatos polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30.

5 Fase B:

Disolver hidróxido de sodio puro en una parte de agua E.

Fase C:

Disolver en agua extracto de edelweiss, glicerol, EDTA disódico y pantenol.

Fase D:

10 Alcohol desnaturalizado

Añadir la fase C a la fase A, mezclar bajo homogeneización, añadir la fase B, mezclar con agitación, añadir la fase D, mezclar con agitación.

Ejemplo 4 (Crema de agua/aceite)

Fase A:

Deshymuls PGPH (dipolihidroxiestearato de poliglicerilo-2)	3,0 g
Monomuls 90-018 (oleato de glicerilo)	2,0 g
Myritol 318 (triglicérido caprílico/cáprico)	6,0 g
miristato de isopropilo	10,0 g
acetato de α -tocoferol	1,0 g
cera de abejas	1,0 g
estearato de magnesio	0,5 g
p-metoxicinamato de isoamilo	10,0 g
4-metilbenciliden alcanfor	4,0 g
etilhexil triazona	1,0 g

15 Disolver bajo calentamiento

Fase B:

agua E	45,8 g
EDTA disódico	0,1 g
pentilenglicol	3,0 g
sulfato de magnesio	0,5 g
α -bisabolol	0,1 g
extracto de té verde	1,0 g

Disolver con agitación

ES 2 808 200 T3

Fase C:

Dióxido de titanio 3,0 g

Fase D:

Alcohol 8,0 g

- 5 Añadir la fase B a la fase A, mezclar bajo homogeneización, añadir la fase C bajo homogeneización, añadir la fase D, mezclar bajo homogeneización.

Ejemplo 5 (Gel de hidrodispersión)

Fase A:

Neo Heliopan AV (metoxicinamato de etilhexilo)	2,5 g
Neo Heliopan 1000 (p-metoxicinamato de isoamilo)	2,5 g
Neo Heliopan 303 (octocrileno)	2,5 g
acetato de α -tocoferol	0,25 g
acrilatos polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30	0,5 g

Mezclar y dispersar

10

Fase B:

agua E	30,0 g
Neo Heliopan Hydro (ácido fenilbencimidazol sulfónico)	2,0 g
Neo Heliopan AP (tetrasulfonato de fenildibencimidazol disódico)	2,0 g
hidróxido de sodio puro	0,7 g

Preparar solución

Fase C:

agua E	44,0 g
alcohol desnaturalizado	9,5 g
glicerol	1,5 g
panthenol	0,5 g
EDTA disódico	0,05 g
Vitamina C	0,5 g
Emblica	1,5 g

Preparar solución.

Mezclar las fases B y C y añadir bajo homogeneización a la fase A.

- 15 Ejemplo 6 (Cápsula dura para la administración por vía oral)

licopeno	8 mg
beta-caroteno	8 mg
luteína	8 mg
vitamina C	50 mg
vitamina E	25 mg
lactosa	125 mg
estearato de magnesio	3 mg
Aerosil	3 mg
gelatina	75 mg de la envuelta de la cápsula

ES 2 808 200 T3

Los componentes 1-7 se pesan de manera correspondiente a su relación cuantitativa y se tamizan. Después, se mezclan en un mezclador de caída libre. Se pesa estearato de magnesio y se tamiza y se añade a la mezcla principal a base de 1-7 y se mezcla. La mezcla final se llena en cápsulas duras en una máquina de formación de cápsulas adecuada.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende un contenido eficaz de antioxidantes para la protección de la piel frente al deterioro por radiación infrarroja, en donde los antioxidantes se eligen del grupo consistente en N-acetilcisteína, ácido cafeico, ésteres del ácido cafeico, emblica, extracto de té verde, extracto de edelweiss, luteína, licopeno, extracto de semillas de uva, extracto de achicoria, curcumina, silmarina, apigenina y resveratrol, y en donde el deterioro es provocado por la activación de la formación de metaloproteinasa-1 de la matriz.
- 5 2. Composición según la reivindicación 1, en forma de una composición a administrar por vía tópica.
3. Composición según la reivindicación 2, caracterizada por que el contenido en antioxidantes en la composición asciende a 0,001 – 25 % en peso, preferiblemente a 0,01 – 10 % en peso.
- 10 4. Composición según la reivindicación 2 o 3, caracterizada por que la composición comprende, además, uno o varios filtros UV.
- 15 5. Composición según una de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizada por que la composición contiene, además, coadyuvantes que se eligen de agentes espesantes, agentes suavizantes, sustancias humectantes y/o hidratantes, agentes tensioactivos, agentes conservantes, antiespumantes, grasas, aceites, ceras, bactericidas, perfumes, agentes propulsores, colorantes y/o pigmentos o similares.