

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102011901927009A1

Publication Date

20120921

Applicant

UNIVERSITA' DELLA CALABRIA

Title

FORMULAZIONE COSMETICA, FARMACEUTICA O NUTRACEUTICA
CONTENENTE MOLECOLE ANTIOSSIDANTI CONIUGATE

FORMULAZIONE COSMETICA, FARMACEUTICA O NUTRACEUTICA CONTENENTE MOLECOLE ANTIOSSIDANTI CONIUGATE

La consapevolezza nella popolazione dei danni provocati dall'esposizione cronica a fattori esogeni come agenti ossidanti e radiazioni solari è in crescente aumento, grazie alle campagne di informazione e sensibilizzazione. La protezione dall'azione di tali fattori deve porre attenzione alle problematiche di tossicità derivanti dall'applicazione topica di formulazioni specifiche che dovrebbero garantire numerosi requisiti, tra cui la stabilità e la tollerabilità.

In questo ambito particolare attenzione è rivolta ai filtri solari, specialmente quelli organici, che possono presentare problemi di fotostabilità e tossicità. L'attenzione al problema della tossicità dei filtri si è notevolmente acuita in questi ultimi anni, al punto che i produttori di materie prime e i tecnici formulatori hanno attuato diverse strategie al fine di mettere a punto prodotti solari stabili e sicuri. In questo ambito, l'utilizzo di "boosters di SPF", e cioè materie prime che con meccanismi d'azione differenti sono in grado di potenziare l'SPF di una formulazione solare, rappresenta un approccio interessante nello sviluppo di prodotti solari. Notevole interesse è suscitato anche dalla realizzazione di formulazioni per la protezione dall'azione di agenti ossidanti (ozono, ipocloriti e inquinanti ambientali e più specificatamente atmosferici) responsabili di una condizione patologica, quale lo stress ossidativo, che può comportare danni a livello di differenti strutture cellulari. Lo stress ossidativo comporta, infatti, un invecchiamento della cellula e quindi dei tessuti con tutto quel che ne consegue in termini di efficienza. L'invecchiamento precoce della pelle è uno dei segnali più conosciuti.

La presente idea brevettuale è incentrata sull'utilizzo di polivinilpirrilidoni (PVP) funzionalizzati con molecole antiossidanti quali ad esempio acido rosmarinico, acido ellagico, epigallocatechina trigallato, resveratrolo, idrossitirosolo, da utilizzare come boosters di SPF e/o agenti protettivi di pelle e capelli da fattori esogeni dannosi quali radiazioni UV, ozono e sostanze chimiche ossidanti. Tali coniugati polimero-antiossidante rappresentano un'innovazione nel panorama delle materie prime e dei semilavorati presenti nel mercato cosmetico, farmaceutico e nutraceutico. Nelle formulazioni attualmente presenti in commercio, infatti, i materiali polimerici e sostanze

ad attività antiossidante come i polifenoli, sono ampiamente utilizzati singolarmente, ma non sono tuttavia presenti esempi di coniugati polimero-antiossidante.

Campo Tecnico dell'invenzione

La presente invenzione concerne una Formulazione cosmetica, farmaceutica o nutraceutica contenente molecole antiossidanti coniugate in modo covalente a materiali polimerici.

Stato dell'Arte

I materiali polimerici sono già largamente impiegati per la preparazione di formulazioni che svolgono un'azione protettiva contro differenti fattori esogeni come agenti ossidanti e/o radiazioni UV (booster di SPF). Ad esempio, in US 6495123 è riportato l'utilizzo di polimeri insolubili in filtri solari, mentre in US 7097828 l'utilizzo di sistemi poliuretanici. Tra i polimeri solubili particolare importanza è ricoperta da materiali a base di acrilati (US 20070264204), combinazioni di stirene/acrilati (US 20090202459), e soprattutto polivinilpirrolidoni. CA1046414 riporta l'utilizzo di materiali polimerici in formulazioni che svolgono un'azione protettiva sulla pelle mantenendone la naturale idratazione; WO03066791 riporta invece l'impiego di polimeri per la formazione di un rivestimento protettivo su pelle e capelli contro i danni da radiazioni UV e che possono fungere anche da veicoli per il rilascio controllato di attivi. DE 102004014612 descrive formulazioni cosmetiche e dermatologiche contenenti taurina e polimeri come nylon, PVP, amido e derivati di cellulosa da utilizzare nella protezione della cute dai danni solari e come idratanti, mentre GB 1487441 descrive l'impiego di polimeri contenenti gruppi carbossilici e ossidrilici che consentono di preservare lo stato di idratazione della pelle. US 6436376 riporta l'utilizzo del Tricontanyl PVP come booster per aumentare il potere SPF dei comuni filtri solari; US 6436377 l'utilizzo di un polimero interpenetrato a base di PVP/ polidimetilticonilacrilato/ policarbamile/ poliglicole. Sono inoltre presenti esempi di funzionalizzazione del PVP con molecole bioattive quali eparina (US 4239664), ma non sono presenti esempi di materiali polimerici funzionalizzati con molecole ad attività antiossidante, nonostante numerosi dati scientifici documentino l'intensa attività di protezione esercitata da tali molecole contro fattori esogeni come radiazioni UV e inquinanti ambientali. A questo proposito, US 20070224138 descrive l'utilizzo di estratti di Ginkgo Biloba come booster dei filtri solari, US 20040170581

l'utilizzo dell'acido caffeico e dei suoi derivati e US 4517175 l'utilizzo di flavanoli come agenti per aumentare la lucentezza e la morbidezza dei capelli. In definitiva, sebbene sia i materiali polimerici che le molecole ad attività antiossidante siano comunemente utilizzati nelle formulazioni cosmetiche, allo stato attuale non esistono formulazioni contenenti materiali polimerici funzionalizzati con tali molecole.

Problema tecnico

Un primo problema è legato all'instabilità degli antiossidanti all'interno delle formulazioni cosmetiche, in particolare in quelle destinate a svolgere un'azione protettiva contro i danni provocati da fattori esogeni come agenti ossidanti, inquinanti atmosferici e radiazioni UV. Ad esempio, la forte energia di attivazione chimica prodotta dalla radiazione ultravioletta induce reazioni di tipo idrolitico, con conseguente riduzione o perdita dell'attività antiossidante e del potere filtrante e protettivo. Una riduzione della capacità filtrante UVB porterebbe a una riduzione dell'SPF e quindi a un maggiore rischio di ustione, mentre una riduzione della capacità filtrante UVA potrebbe passare inosservata esponendo a un maggiore rischio degli effetti dannosi cronici caratteristici di queste bande. Inoltre dalla fotodegradazione della molecola del filtro solare si ottengono delle substrutture chimiche potenzialmente pericolose per la pelle, che possono indurre sensibilizzazione allergica o processi irritativi sulla pelle stessa, o fenomeni di tossicità dall'assorbimento trans-dermico.

Una seconda problematica è invece legata alla necessità di conferire attività antiossidante e fotoprotettiva ai materiali polimerici. Tali materiali sono infatti da sempre impiegati nelle formulazioni farmaceutiche e cosmetiche come eccipienti, al fine di modulare le proprietà reologiche e chimico-fisiche della preparazioni, tuttavia non presentano alcuna attività in termini di protezione dallo stress ossidativo. Il legame covalente di una molecola antiossidante ad un materiale polimerico conferisce quindi a quest'ultimo un elevato valore aggiunto.

Soluzioni del problema tecnico

La presente invenzione è specificatamente rivolta alla soluzione del problema tecnico legato alla scarsa stabilità delle molecole antiossidanti contenute in formulazioni cosmetiche, farmaceutiche e nutraceutiche mediante coniugazione covalente a materiali polimerici.

La coniugazione covalente di un antiossidante ad un materiale polimerico consente di

aumentare la stabilità della molecola antiossidante e di preservarne l'attività. D'altra parte, tale metodica di coniugazione consente di conferire un notevole valore aggiunto anche ai materiali polimerici". Pertanto, la stabilità delle molecole antiossidanti per preservarne l'attività è raggiunta tramite l'utilizzo di un coniugato polimero-antiossidante.

Funzionamento

I materiali polimerici formano un film che riveste la superficie del capello (se utilizzati nell' hair-care) o della pelle (se utilizzati nello skin-care), schermando le radiazioni UV e svolgendo un'azione protettiva contro i danni provocati da altri fattori esogeni come agenti ossidanti, inquinanti atmosferici, etc . Tra questi, il polivinilpirrolidone rappresenta il materiale di elezione grazie alla sua stabilità e alle sue proprietà filmogene che ne garantiscono una migliore adesione alla cute e/o al capello. Sono, inoltre, note le proprietà antiossidanti e antinfiammatorie dei polifenoli e la loro capacità di assorbire le radiazioni UV potenziando l'SPF di una formulazione solare; sono tuttavia molecole relativamente instabili in quanto possono andare incontro a fenomeni di autoossidazione indotti dalle stesse radiazioni UV, dal calore o da agenti ossidanti. Da queste osservazioni nasce la presente idea brevettuale. La coniugazione dei polifenoli con i materiali polimerici aumenta notevolmente la stabilità degli agenti antiossidanti conferendo ai materiali finali un elevato valore aggiunto e una maggiore efficacia. La coniugazione al polimero, inoltre, riduce i fenomeni di assorbimento cutaneo che porterebbero gli antiossidanti all'interno del circolo sistemico con potenziali problematiche di tossicità acuta e cronica.

Applicazione industriale

Eccipienti per preparazioni cosmetiche, eccipienti per forme farmaceutiche liquide, solide e semisolide, componente di formulazioni nutraceutiche.

Descrizione di una o più forme di attuazione

I coniugati polimero-antiossidante, e in particolare i coniugati tra PVP e acido gallico, acido ellagico, acido ferulico, acido caffeico, acido cinnammico, catechina, quercetina, epigallocatechina trigallato, idrossitirosolo, acido rosmarinico, oleuropeina, curcumina, resveratrolo possono essere utilizzati, a diverse concentrazioni, nella formulazione di shampoo, balsami, creme, paste, unguenti, geli, schiume, maschere, oli, ma anche di prodotti per uso nutraceutico.

Vantaggi

L'utilizzo di materiali polimerici funzionalizzati con molecole antiossidanti consente di coniugare i vantaggi offerti dai materiali polimerici da una parte e delle molecole antiossidanti dall'altra. In particolare:

Minore degradabilità del materiale polimerico: la coniugazione di un sistema polimerico con molecole antiossidanti conferisce una maggiore stabilità al materiale polimerico di partenza, che risulterà essere meno suscettibile a reazioni di degradazione.

Maggiore stabilità della molecola antiossidante: la presenza di un legame covalente evita i fenomeni di migrazione ed estrusione della molecola antiossidante dalla formulazione che sono tipici di formulazioni in cui l'antiossidante è semplicemente miscelato agli altri ingredienti della preparazione.

Maggiore sicurezza: la coniugazione della molecola antiossidante al materiale polimerico riduce gli effetti tossici legati a processi di assorbimento cutaneo che possono determinare diversi fenomeni tra cui l'accumulo nei tessuti.

Rapidità di preparazione, legata ad una strategia di sintesi facilmente modulabile.

Facile scalabilità industriale, legata ad una procedura sintetica che consente di operare in condizioni non drastiche.

Varianti:

Diversi coniugati polimero-antiossidante possono essere utilizzati come eccipienti per formulazioni cosmetiche, farmaceutiche e nutraceutiche. Tra i materiali polimerici che possono essere impiegati per la preparazione dei coniugati ad attività antiossidante sono presenti PVP, chitosano, alginato, inulina, amido, destrano, poliacidi metacrilici, polimetilmetacrilati, poliacrilamidi, poliuretani, polistireni; tra le molecole antiossidanti acido gallico, acido ellagico, acido ferulico, acido caffeico, acido cinnammico, catechina, quercetina, epigallocatechina trigallato, idrossitirosolo, acido rosmarinico, oleuropeina, curcumina, resveratrolo. Tutti i derivati ottenuti sono efficaci nel proteggere dalle radiazioni UV e dalle reazioni di degradazione ossidativa.

Gli esempi di seguito riportati illustrano ulteriormente, in modo non limitativo, l'invenzione. Tali esempi si riferiscono infatti alla composizione di formulazioni cosmetiche, nello specifico una crema cosmetica e uno shampoo, contenenti due differenti coniugati PVP-antiossidante, il PVP-resveratrolo e il PVP-acido rosmarinico

rispettivamente. Sono, inoltre, riportati gli eccipienti necessari per la preparazione delle due formulazioni.

Esempio 1.

Crema cosmetica

Polivinil pirrolidone-resveratrolo	1.5 %
Sepigel	1.5 %
Glicerina	3%
Olio di mandorla	6%
Microcombin	1 %
Profumo	0.3%
Acqua q.b. a 100 g	

Esempio 2.

Shampoo

Polivinilpirrolidone-acido rosmarinico	0.3 %
Sodium laureth sulphate	25 %
Cocamide propyl betaine	12%
Cocamide dea	2.5%
Acido citrico	0.7 %
Polyquaternium 7/39	3%
Acnibio	0.01 %
Profumo	1%
PEG 40	3%
Acqua q.b. a 100 g	

Descrizione delle figure

La figura 1 mostra l'inserzione covalente di una molecola antiossidante su una catena polimerica che può essere realizzata mediante l'impiego di differenti strategie. Nella figura è riportato uno schema generale che prevede il grafting indotto da radicali liberi in cui

A= molecola antiossidante.

La figura 2 rappresenta l'azione protettiva di un balsamo contenente il coniugato PVP - acido rosmarinico allo 0.5% in peso su capelli sottoposti all'azione di agenti ossidanti. a) Capelli sottoposti a trattamento con ipoclorito di sodio; b) capelli pretrattati con il coniugato ed esposti allo stesso agente ossidante.

RIVENDICAZIONI

1. Formulazione cosmetica, farmaceutica o nutraceutica contenente molecole antiossidanti e materiali polimerici caratterizzata dal fatto che dette molecole antiossidanti sono legate in modo covalente ai materiali polimerici.
2. Formulazione cosmetica, farmaceutica o nutraceutica secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che i materiali polimerici sono materiali quali PoliVinil Pirrolidone, chitosano, alginato, inulina, amido, destrano, poliacidi metacrilici, polimetilmetacrilati, poliacrilamidi, poliuretani, polistireni.
3. Formulazione cosmetica, farmaceutica o nutraceutica secondo la rivendicazione 1 o 2 caratterizzata dal fatto che le molecole antiossidanti sono molecole quali acido gallico, acido ellagico, acido ferulico, acido caffeico, acido cinnamico, catechina, quercetina epigallocatechina trigallato, idrossitirosolo, acido rosmarinico, oleuropeina, curcumina, resveratrolo.
4. Formulazione cosmetica secondo la rivendicazione 1, 2 e 3 caratterizzata dal fatto che essa è in forma di crema avente la composizione costituita da Polivinil pirrolidone-resveratrolo, Sepigel, Glicerina, Olio di mandorla, Microcombin, Profumo e acqua, in cui il coniugato polivinil pirrolidone-resveratrolo è presente in percentuale pari a 1,5.
5. Formulazione cosmetica, farmaceutica o nutraceutica secondo la rivendicazione 1, 2 e 3 caratterizzata dal fatto che essa è in forma di shampoo avente la composizione costituita da Polivinil pirrolidone-acido rosmarinico, Sodium laureth sulphate, Cocamide propyl betaine, Cocamide dea, Acido citrico, Polyquaternium 7/39, Acnibio, Profumo, PEG 40 e acqua, in cui il coniugato polivinil pirrolidone- acido rosmarinico è presente in percentuale pari a 0,3.

CLAIMS

1. Cosmetic, pharmaceutical or nutraceutical formulations containing antioxidant molecules and polymeric materials characterized by the fact that the antioxidant molecules are covalently bounded to the polymeric chains.
2. Cosmetic, pharmaceutical or nutraceutical formulation according to claim 1, characterized by the fact that said polymeric materials are polymers such as PVP, chitosan, alginate, inulin, starch, dextran, poly methacrylic acids, poly methylmetacrilates, polyacrylamides, polyuretanes, polystyrenes.
3. Cosmetic, pharmaceutical or nutraceutical formulation according to claim 1 or 2, characterized by the fact that said antioxidant molecules are molecules such as gallic acid, ellagic acid, ferulic acid, caffeic acid, cinnamic acid, catechin, quercetin, epigallocatechingallate, hydroxytyrosol, rosmarinic acid, oleuropein, curcumin, resveratrol.
4. Cosmetic formulation according to claims 1, 2 and 3 characterized by the fact that said formulation is in the form of cream having the composition constituted by polyvinyl pyrrolidone-resveratrol, Sepigel, Glycerine, Almond oil, Paraben mix, perfume and water in which the polyvinyl pyrrolidone-resveratrol conjugate is added in percentage of 1.5
5. Cosmetic formulation according to claims 1, 2 and 3 characterized by the fact that said formulation is in the form of shampoo having the composition constituted by polyvinyl pyrrolidone-rosmarinic acid, Sodium laureth sulphate, Cocamide propyl betaine, Cocamide dea, Citric acid, Polyquaternium 7/39, biodegradable preservative and fungicide, perfume, hydrogenated castor oil and water, in which the polyvinyl pyrrolidone-rosmarinic acid conjugate is added in percentage of 0.3.

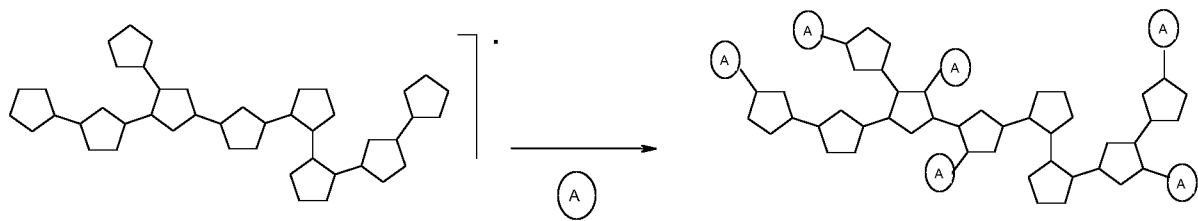


Fig.1

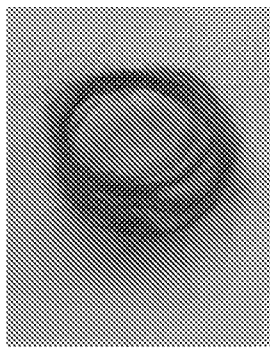


Fig. 2a

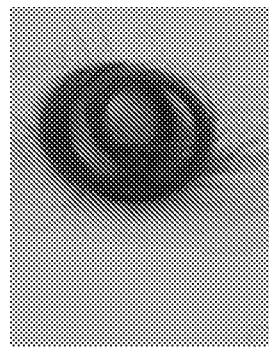


Fig. 2b