



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	102000900898843
Data Deposito	29/12/2000
Data Pubblicazione	29/06/2002

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONE TOPICA COSMETICA A BASE DI CARNOSINA

6427 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per

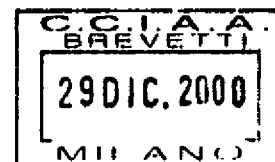
titolo:

MI 2000A002855

FM/st "USO COSMETICO DELLA CARNOSINA"

a nome : FLAMMA S.p.A.

residente in: Chignolo D'Isola (BG)



29 DIC. 2000

* *

La presente invenzione ha per oggetto l'uso della carnosina in cosmetica, in particolare per prevenire e combattere gli inestetismi dovuti all'azione sulle proteine di metaboliti tossici con funzione carbonilica prodotti durante la reazione di glicazione.

Sfondo dell'invenzione

L'invecchiamento cutaneo è un processo irreversibile geneticamente programmato ed accelerato da elementi esterni, quali luce solare, radiazioni, inquinamento. L'azione combinata di fattori endogeni ed esogeni causa la formazione di speci reattive dell'ossigeno, come radicali e perossidi, considerate maggiori responsabili del processo degenerativo che porta all'invecchiamento delle cellule e dei componenti extracellulari del tessuto cutaneo.

L'ossidazione di substrati biologici quali zuccheri e lipidi di membrana innesca una cascata di reazioni, note complessivamente con il nome di glicazione, che convergono nella formazione di composti carbonilici (aldeidi e chetoni), altamente tossici, a cui è stato attribuito un ruolo chiave nella propagazione ed amplificazione del processo di invecchiamento. Tali addotti mostrano infatti particolare affinità e reattività nei confronti di macromolecole ad *emivita lunga* quali proteine

strutturali (collagene, elastina) ed acidi nucleici. I substrati biologici interessati dall'azione deleteria dei composti carbonilici vanno incontro ad alterazioni con conseguente perdita di funzionalità. A livello cutaneo tale fenomeno si manifesta con la comparsa di modificazioni cellulari caratteristiche dell'invecchiamento [R. Holliday, G. A. McFarland. *Biochemistry*. 65 (7), 991-97, 2000].

Le proteine della matrice extracellulare subiscono alterazioni delle catene laterali che portano a disorganizzazione, aggregazione, frammentazione, cross-linking. Il cedimento della microstruttura delle fibre del connettivo compromette le proprietà meccaniche della cute; ciò si traduce, a livello macroscopico, in rilassamento del tessuto e formazione di rughe, antiestetici segnali di una pelle senescente.

La scienza cosmetica considera l'invecchiamento cutaneo una delle aree di maggiore interesse. Ne risulta una lunga lista di molecole di origine eterogenea studiate a tale scopo e proposte come in grado di ostacolare il chimismo delle specie reattive dell'ossigeno e di processi biochimici correlati.

La carnosina (β -alanil-L-istidina) è una sostanza fisiologica che è stata isolata per la prima volta circa cento anni fa. Si trova in concentrazioni fino a 20 mM nei tessuti innervati (muscoli ed encefalo) dei vertebrati. La maggior parte della letteratura sulla carnosina ne indica un ruolo quale anti-ossidante. Studi più recenti ne suggeriscono, invece, un'ulteriore funzionalità omeostatica. [A. Hipkiss, *Int. J. Bioch. Cell Biol.* 1998, 30:863-868].

Nonostante il ruolo fisiologico della molecola non sia stato ancora

del tutto chiarito, le sono state attribuite numerose proprietà in vari campi di applicazione, incluso quello medico, nutrizionale e cosmetico, che contribuirebbero a considerarla una molecola con funzioni omeostatiche e protettive nei confronti del processo di invecchiamento. In particolare, l'uso della carnosina in campo cosmetico è stato proposto in applicazione come antiossidante (JP 4187610), come agente antiradicalico (EP 571390), nel trattamento di cute irritata per effetto dei raggi solari (WO94/21245), per la cura di pelle screpolata (JP 4235111), come agente sbiancante cutaneo (JP 2221213).

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Si è ora trovato che la carnosina può essere vantaggiosamente utilizzata in cosmetica per trattare o prevenire gli inestetismi dovuti all'azione sulle proteine di metaboliti tossici con funzione carbonilica prodotti durante la reazione di glicazione.

La carnosina si è dimostrata infatti in grado di reagire con i composti carbonilici, derivanti dall'ossidazione di zuccheri e lipidi di membrana, responsabili dell'alterazione irreversibile di proteine. L'azione del dipeptide su tali addotti tossici blocca il loro effetto deleterio sui substrati bersaglio fisiologicamente determinati, quali le macromolecole proteiche del tessuto connettivo, intervenendo su una delle cause dell'invecchiamento del tessuto cutaneo e sulla formazione di rughe.

L'invenzione fornisce pertanto metodi di trattamento cosmetico per ridurre o prevenire il danno tessutale provocato dall'azione di reattivi tossici, prodotti nel processo di invecchiamento, sulle proteine della matrice.

L'efficacia d'azione della carnosina può essere dimostrata dai risultati degli esperimenti condotti *in vitro* sui composti carbonilici maggiormente tossici per le proteine, nel caso specifico il metilgliossale, derivato dicarbonilico endogeno, e il *trans*-2-exanale, un'aldeide α,β -insatura.

La reazione tra carnosina e un composto carbonilico è evidenziata sperimentalmente dal cambiamento dello spettro UV della miscela di reazione: classicamente si rileva un aumento di assorbanza intorno ai 280 nm.

Tale risultato è stato ottenuto incubando la carnosina con il metilgliossale. Metilgliossale 5 mM è stato aggiunto a carnosina equimolare in 100 mM di tampone fosfato a pH 7 per due ore. L'assorbanza della miscela di reazione, al termine del tempo di incubazione, aumenta di circa quattro volte rispetto al valore iniziale.

Ulteriore conferma della capacità della carnosina di formare addotti con i composti carbonilici è stata ottenuta analizzando tramite gas-cromatografia la concentrazione di *trans*-2-exanale nello spazio di testa del vial contenente il dipeptide. Carnosina 5 mM è stata aggiunta all'aldeide in uguale concentrazione in tampone fosfato 5 mM a pH 7 e 0.12 M di KCl. 1 ml della soluzione ottenuta è stato sigillato in un vial ed incubato a 40°C per cinque ore. A tempi prestabiliti campioni di soluzione sono stati prelevati ed iniettati in colonna per l'analisi gas-cromatografica. La concentrazione di aldeide libera nello spazio di testa decresce linearmente nel corso dell'esperimento. Già dopo un'ora di incubazione la carnosina è in grado di abbattere la concentrazione di *trans*-2-exanale del 44%.

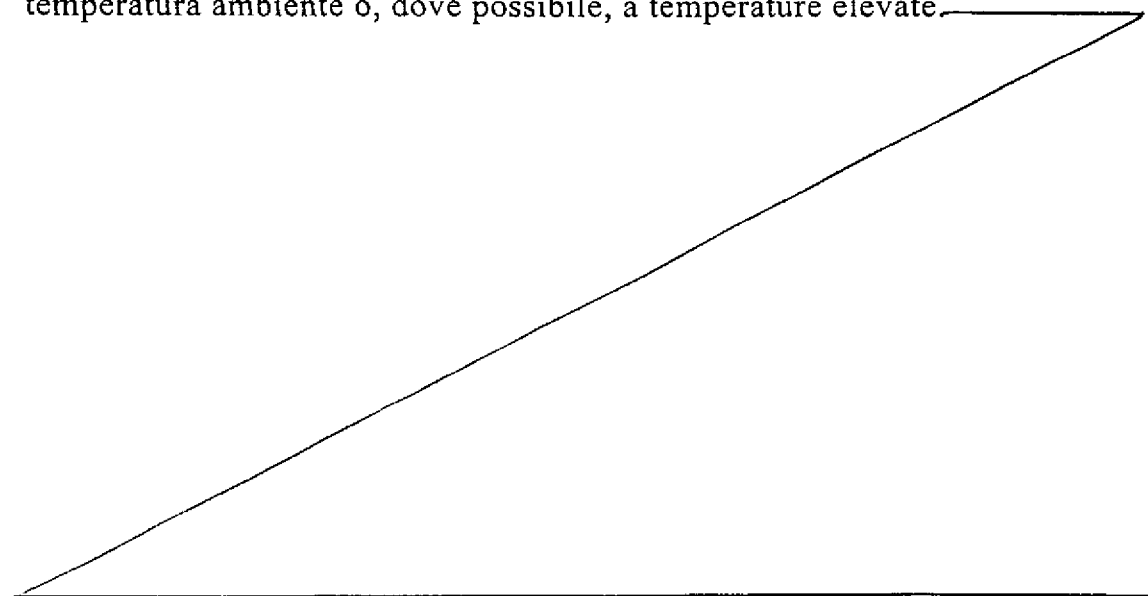
La carnosina ha quindi dimostrato di essere particolarmente attiva nel contrastare l'azione dei composti carbonilici responsabili degli effetti visibili dell'invecchiamento, grazie alla sua capacità di "spegnerne" la reattività.

L'invenzione riguarda inoltre formulazioni cosmetiche contenenti carnosina in concentrazione compresa tra lo 0.01% e il 10% in peso.

La carnosina può essere usata come principio attivo in soluzioni, emulsioni del tipo olio in acqua (O/A) o acqua in olio (A/O), in gel a diversi gradi di viscosità e diversa consistenza oppure come soluzione o lozione.

Le composizioni cosmetiche possono includere eccipienti ausiliari quali ad esempio conservanti, battericidi, profumi, antischiuma, addensanti, tensioattivi, emulsionanti, umettanti, grassi, cere, oli, elettroliti, solventi organici o derivati del silicone.

L'allestimento delle diverse forme cosmetiche può avvenire per semplice miscela fisica dei componenti a temperatura ambiente o, dove possibile, a temperature elevate. Nel caso di emulsioni la fase acquosa e la fase oleosa sono preparate separatamente e poi miscelate ed emulsionate, a temperatura ambiente o, dove possibile, a temperature elevate.



Esempio 1**Tonico analcolico idratante per viso**

	% in peso
Acqua, conservanti	q.b. 100
Carnosina	10
Saccaride isomerato	2
Proteina vegetale idrolizzata	2
Gomma-1 biosaccaride	5
Acqua, glicerina, camomilla recutita	5
PEG-40 idrogenato olio di ricino, PPG-26	0.4
buteth26	0.1
Profumo	
Regolare il pH a 5.5 con acido citrico	

Esempio 2**Lozione dopobarba idroalcolica**

	% in peso
Acqua, conservanti	q.b. 100
Carnosina	1
Acqua, alcol, hamamelis virginiana	45
Acido citrico (o lattico)	0.25
Allantoina	0.25
Pantenolo	1
PEG-40 idrogenato olio di ricino, PPG-26	1
buteth26	1
Profumo	1

Esempio 3**Gel idroalcolico**

	% in peso
Acqua, conservanti	q.b. 100
Carnosina	48
Alcol denaturato	5
Carbomer	1
Aminoetil propanolo	0.4
EDTA Na ₂	0.1

Esempio 4**Gel emolliente**

	% in peso
Acqua, conservanti	q.b. 100
Carnosina	10
Algae	5
Sodium carbomer	1
Proteina vegetale idrolizzata	2.5
PEG-40 idrogenato, olio di ricino, PPG-26	0.4
buteth26	0.1
Profumo	

Esempio 5**Gel contorno occhi**

	% in peso
Acqua, conservanti	q.b. 100
Carnosina	2
Saccaride isomerato	2
Gliceril polimetacrilato	40

Esempio 6**Gel fluido antieta**

	% in peso
Acqua, conservanti	q.b. 100
Carnosina	4
Poliacrilamide, Isoesadecano, Polisorbato 80	1.25
Glicerina	3
Profumo	0.25

Esempio 7

Emulsione gel iperfluida solare

	% in peso
Acqua	q.b. 100
Carnosina	10
Acrilati/C ₁₀₋₃₀ crosspolimero alchil acrilato	0.15
Metil glucosio dioleato	0.10
Ciclopentasiloxano	7.50
Dimeticone	1
Ottimetossicinammato	5
Aminometilpropanolo	0.12
Profumo	0.38

Esempio 8

Crema gel idratante

	% in peso
Acqua, conservanti	q.b. 100
Carnosina	2
Ottilottanoato	8
Acrilati/ crosspolimero isodecanoato acrilato	0.20
Ossibenzzone	0.50
Lecitina, ascorbil palpitato, acido citrico	0.05
Carbomer	0.30
Aminometilpropanolo	0.40
Ciclopentasiloxano, dimeticonolo	1
Profumo	0.40

Esempio 9**Emulsione corpo O/A**

	% in peso
Acqua	q.b.
Carnosina	2
Sodio diidrossicetil fosfato	2.5
Cetereato-20	0.5
Acido Stearico	5
Dimeticone	0.5
Alcol cetearilico	0.5
Ottilottanoato	3
Bisabololo	0.3
Sodio carbomer	0.5
Glicerina	5
Profumo	0.38

Esempio 10**Emulsione corpo O/A**

	% in peso
Acqua	q.b. 100
Carnosina	2
Alcol cetearilico, sodio cetearil solfato	8
Etere dicaprilico	2
Ottildodecanolo	4
Acido glicolico	0.5
Acido malico	0.15
Acido tartarico	0.15
Acido citrico	0.1
Acido lattico	0.3
Sodio lattato	1
Sodio piruvato	0.3
Glicerina	3
Profumo	q.b.

Esempio 11

Latte per il corpo O/A

	% in peso
Acqua	71.25
Carnosina	5
Paraffina liquida	12
Isopropil palmitato	5
Antiossidante	q.b.
Sodio carbomer	0.75
Acido citrico (10%)	0.25
Laureth-4 fosfato, poligliceril-2 sesquiisostearato	3
Profumo	0.3

Esempio 12

Emulsione fluida A/O

	% in peso
Acqua	q.b. 100
Carnosina	2
Poligliceril-2 dipolidrossistearato	2.5
Paraffina liquida, lanolina alchool	2.5
Trigliceride caprilico/caprico	5
C ₁₂₋₁₅ alchil benzoato	7.5
Polidecene	7.5
Magnesio solfato	0.5
Profumo	0.5

Esempio 13**Crema A/O**

	% in peso
Acqua	q.b. 100
Carnosina	2
PEG-30 dipolidrossistearato	2
Ciclopentasiloxano	11
Sorbeth-30	3
C ₁₂₋₁₅ alchil benzoato	7
Magnesio solfato	0.5
Profumo	0.5

Esempio 14**Stick lipidico anidro**

	% in peso
Carnosina	0.5
Cera d'api 3-poligliceril	35
Mangifera indica	10
Teobroma cacao	10
OLUS	44
Aroma	0.5

RIVENDICAZIONI

1. Uso cosmetico della carnosina per prevenire e combattere gli inestetismi dovuti all'azione sulle proteine di metaboliti tossici con funzione carbonilica prodotti durante la reazione di glicazione.
2. Un metodo di trattamento cosmetico di inestetismi dovuti all'azione sulle proteine di metaboliti tossici con funzione carbonilica prodotti durante la reazione di glicazione che comprende l'applicazione topica sulla cute di una quantità efficace di carnosina.
3. Composizioni topiche cosmetiche per il trattamento di inestetismi dovuti all'azione sulle proteine di metaboliti tossici con funzione carbonilica prodotti durante la reazione di glicazione contenenti come principio attivo carnosina in miscela con eventuali altri attivi e/o eccipienti.
4. Composizioni secondo la rivendicazione 3, in forma di emulsioni olio in acqua o acqua in olio, soluzioni, lozioni, creme, gel.

Milano, 29 dicembre 2000.

Il Mandatario
(Bracco Mauro)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

