



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

UIBM

| | |
|---------------------------|------------------------|
| DOMANDA NUMERO | 101996900558235 |
| Data Deposito | 22/11/1996 |
| Data Pubblicazione | 22/05/1998 |

| Sezione | Classe | Sottoclasse | Gruppo | Sottogruppo |
|---------|--------|-------------|--------|-------------|
| A | 61 | K | | |

Titolo

ACIDI BOSWELlici E LORO COMPLESSI METALLICI E/O SALI IN PREPARATI PER USO
COSMETICO, DERMATOLOGICO, ANTI-InfIAMMATOrio O ANTI-DOLORE

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:
"Acidi Boswellici e loro complessi metallici e/o
sali in preparati per uso cosmetico, dermatologico,
anti-infiammatorio o anti-dolore.

Di: Mario MARTELLI e Laura MARTELLI, entrambi di
nazionalità italiana, Via Alessandro Manzoni, 83,
35126 Padova

Inventori designati: i richiedenti

Depositata il: 22 NOV. 1996 T096A000944

La presente invenzione si riferisce ad un nuovo
impiego in campo cosmetico e/o dermatologico di aci-
di Boswellici ed a nuove forme di somministrazione
a base di acidi Boswellici utili in trattamenti co-
smetici-dermatologici, nonché in terapia antiinfiam-
matoria ed antidolorifica.

Sono note da tempo le proprietà curative del-
l'olibano indiano e di piante del Genus Boswellia
Roxb della famiglia delle Burseraceae, dall'essudato
delle quali si ricava una miscela di acidi Boswelli-
ci.

Gli acidi Boswellici sono una miscela di acidi
pentaciclici triterpenici e tali acidi, come de-
scritto nella letteratura scientifica, nelle prati-
che applicazioni vengono indicati ed impiegati nelle

sole cure delle infiammazioni leucotrieni dipendenti. Così, ad esempio, G.B.Singh et al. in Agents and Actions, vol.18, 3/4 (1986) descrive l'attività antiinfiammatoria, antiartritica ed antiiperlipidemica di un estratto di Salai Guggal ex-Boswellia serrata.

Studi più recenti hanno avuto come obiettivo l'ottenimento di una serie di acidi sempre più puri, nella convinzione che aumentando la purezza debba aumentare l'efficacia del prodotto. Al riguardo, la domanda di brevetto europeo EP-A-0 552 657 descrive l'impiego di acidi Boswellici puri o di un loro sale fisiologicamente accettabile per la profilassi e/o terapia di affezioni infiammatorie leucotrieni dipendenti. Come sali farmaceuticamente accettabili sono citati esclusivamente sali di sodio, potassio, ammonio e calcio. Tra le applicazioni terapeutiche è citato altresì il trattamento di lesioni cutanee, tuttavia solo di carattere infiammatorio.

A seguito della presente invenzione, è stato riscontrato che gli acidi Boswellici comunque ottenuti, ovvero allo stato purificato o come presenti in estratti naturali, sono dotati di attività eudermica e/o trofica e possono pertanto essere utilizzati vantaggiosamente in preparazioni cosmetiche e/o dermatologiche per il trattamento eudermico e/o tro-

fico del biochimismo cutaneo.

La suddetta attività degli acidi Boswellici, nonché la loro attività terapeutica per il trattamento di infiammazioni leucotrieni dipendenti e per il trattamento del dolore risulta inoltre incrementata, qualora gli acidi Boswellici siano utilizzati in associazione con ioni metallici suscettibili di formare sali e/o complessi con gli acidi stessi.

In vista di quanto sopra, costituisce un primo oggetto dell'invenzione l'impiego di acidi Boswelli-
ci e loro miscele, opzionalmente in associazione con ioni metallici suscettibili di formare sali e/o complessi con tali acidi, per la produzione di un preparato cosmetico e/o dermatologico per il trattamento eudermico e/o trofico del biochimismo cutaneo.

Un altro oggetto dell'invenzione è costituito dall'impiego di acidi Boswellici e loro miscele, in associazione con ioni di metalli di transizione suscettibili di formare sali o complessi con tali acidi, per la preparazione di un medicamento per il trattamento di profilassi o terapeutico di infiammazioni leucotrieni dipendenti o per il trattamento del dolore nei mammiferi.

La formazione di complessi o sali di ioni me-

tallici con gli acidi Boswellici può essere ottenuta per semplice miscelazione degli acidi con sali dei metalli complessanti o con complessi di tali metalli relativamente instabili e suscettibili di cedere l'ione metallico all'acido Boswellico per la formazione del complesso finale o con altre metodologie ben note nella chimica inorganica preparativa per la preparazione dei complessi finali. In accordo, gli ioni metallici possono essere introdotti nelle formulazioni farmaceutiche, cosmetiche e/o dermatologiche in forma di sali o di complessi con leganti relativamente instabili.

I leganti preferiti per questo scopo sono leganti peptidici, fisiologicamente accettabili, particolarmente amminoacidi e loro derivati.

Come metalli sono preferiti metalli appartenenti ai gruppi degli elementi di transizione ed in particolare ferro, rame, cromo, zinco, oro, argento e manganese.

Con riferimento alle applicazioni cosmetiche e/o dermatologiche, si ritiene che l'attività trofica e/o eudermica riscontrata sia dovuta alla capacità degli acidi Boswellici di agire o di coadiuvare, attraverso la riattivazione-regolazione dei meccanismi anabolici e catabolici cellulari, per realizzare

ACCORDO

neosintesi di collagene ed impedire il catabolismo di glucosamminoglicani (GAG); queste funzioni sono basilari per un corretto trattamento della cute.

La presenza di ioni metallici che, come si è detto, possono essere appositamente aggiunti o essere presenti come componenti convenzionali delle preparazioni cosmetico-determatologiche e che salificano e/o complessano gli acidi Boswellici, esalta l'attività degli acidi e determina inoltre un'attività antifungina.

Nei preparati secondo l'invenzione, l'acido Boswellico o miscela di acidi Boswellici, opzionalmente in presenza di ioni metallici, possono essere utilizzati in concentrazioni differenti a seconda della formulazione e degli scopi cosmetico-dermatologici o terapeutici della stessa; preferibilmente, si utilizzano concentrazioni nel campo da 0,1 a 6% in peso espresso come peso di acidi Boswellici totali riferito al peso della composizione, particolarmente da 0,8 a 3% in peso.

Gli acidi Boswellici possono essere utilizzati come presenti in estratti naturali o purificati. Come composti purificati si citano ad esempio l'acido 11-cheto- β -Boswellico e i suoi acetil e formil derivati e l'acido α -Boswellico e i suoi

acetil e formil derivati.

I preparati cosmetico-determatologici trovano vantaggioso impiego particolarmente nel trattamento di inestetismi cutanei, quali ad esempio rughe, cellulite, couperose e smagliature; nell'igiene orale in dentifrici medicati e per trattamenti, quali ad esempio gengiviti ed odontopatie a varia eziologia; nell'igiene intima in preparazioni, quali ad esempio lavande vaginali ed ovuli; nell'igiene oculare in preparati, quali ad esempio colliri antiinfiammatori; nell'igiene dei capelli e del cuoio capelluto in preparazioni, quali ad esempio shampoo, lozioni antiforfora e stimolanti la crescita dei capelli.

Con riferimento alla forma di attuazione dell'invenzione che prevede l'impiego di acidi Boswellici in associazione con ioni metallici, è stata inoltre riscontrata un'attività potenziante di altri agenti di sintesi e/o naturali, quali ad esempio acidi della frutta (α -idrossi acidi), glucosamminoglicani, urea, fattori di idratazione, flavoni, flavonoidi, curcumina e derivati, cumarina e derivati, terpeni, diterpeni, acidi grassi saturi e non saturi, lipidi, fosfolipidi, proteine, protidi, amminoacidi, vitamine, ceramidi e sfingosine, che sono usati nei settori dove la stessa miscela di acidi

Boswellici, comunque ottenuti, agisce.

L'invenzione comprende quindi nel suo ambito preparati che comprendono uno o più dei suddetti agenti in combinazione con acidi Boswellici e ioni metallici. Si intende che la co-formulazione con i suddetti agenti ed anche con preparati antiinfiammatori e antidolore della pratica medica e veterinaria permette l'uso di più contenute concentrazioni dei suddetti agenti, con notevole vantaggio quando tali agenti o preparati siano anche di qualche tossicità.

La formulazione del preparato comprende l'utilizzo per via topica, come pomata, unguento, collirio, lavanda, cataplasma, ivi inclusi anche fanghi termali, alghe marine, torbe ed argille sia per uso cosmetico sia farmaceutico o per altra via mista che possa esprimere al meglio la funzionalità del preparato.

Nel seguito sono descritti esempi di attuazione di composizioni secondo l'invenzione.

Preparato eudermico:

- olibano indiano al 70% di acidi Boswellici: 1 g
- complesso di zinco: 0,01 g
- acido ialuronico: 0,05 g
- eccipiente crema base lipofila: q.b. a 100°C.

Il suddetto preparato può essere usato per via topica, ad esempio con massaggio due volte al giorno.

Ovuli:

- olibano indiano al 70% di acidi Boswellici solubilizzato in solvente terpenico: 1,5 g
- complesso di zinco: 0,01 g
- gelatina glicerinata: q.b. a 100°C.

Si intende che farmaci specifici possono essere aggiunti a tale formulazione; gli ovuli sono ottenuti per via convenzionale, mediante colata in stampo di capacità idonea per ottenere ovuli del peso di 4 g ciascuno.

Collirio:

- olibano indiano al 70% in acidi Boswellici: 0,2 g
- fluorescina sodica: 0,01 g
- sodio citrato: 0,7 g
- NaCl: 0,6 g
- benzalconio cloruro: 0,05 g
- mentolo: 0,001 g
- alcol: 0,14 g
- acqua sterile: q.b. a 100 ml.

Uso oftalmico.

Il preparato eudermico sopra descritto in cui il complesso di zinco era costituito da acetil

metionato di zinco, è stato oggetto di test di elastometria e corneometria contro un placebo in 14 soggetti. Il prodotto ed il placebo sono stati applicati per 20 giorni sulla cute dell'avambraccio dei soggetti.

Principio del metodo:

La valutazione del grado di elasticità cutanea viene effettuata mediante Dermaflex (Cortex Technology, Danimarca). Questo strumento consente di misurare alcuni parametri biomeccanici della cute quali il grado di elasticità cutanea espressione del tono della pelle e correlato con la funzionalità delle fibre collagene ed elastiche del derma, nonché dello stato di idratazione dello strato corneo. La misurazione viene effettuata applicando una sonda esplorante alla superficie cutanea in grado di creare depressioni automatiche ripetute che producono suzioni su un'area circolare di cute di 80 mm², registrando le elevazioni della pelle per mezzo di un sistema capacitivo elettronico: l'elasticità cutanea riflette la potenziale capacità di retrazione della cute dopo una suzione/elevazione. Il valore è tanto più alto quanto migliore è l'efficacia meccanica della cute.

Test effettuati:

valutazione elasticità: consiste nella misurazione basale finale dopo l'applicazione del prodotto per alcune settimane

Valutazione di estensibilità ed isteresi: consiste nella misurazione basale finale dopo l'applicazione del prodotto per alcune settimane.

Idratazione: principio del metodo: la valutazione del grado di idratazione cutanea viene effettuata mediante Corneometer CM820PC (Corage & Kazaka, Köln, Germania); lo strumento misura la costante dielettrica dello strato corneo ed è costituito da un'unità di base e da un sensore di forma cilindrica (sonda misuratrice) collegata ad essa mediante un cavo a spirale. Le misurazioni si effettuano appoggiando alla cute la testa misuratrice: dopo circa 0,8 secondi avviene la vera e propria valutazione del contenuto idrico con comparsa simultanea del valore di idratazione sul display dello strumento. Tale indagine biofisica non invasiva consente il rilievo del contenuto idrico dello strato corneo mediante misure elettriche capacitive. Il principio di misurazione si basa sul fatto che la costante dielettrica dell'acqua è diversa da quella di altri tessuti biologici. A seconda del contenuto acquoso di un determinato

tessuto si ha un cambiamento della capacità di quest'ultimo. Ad un valore più alto del numero apparso sul display corrisponde un valore più elevato di idratazione del tessuto. Le unità di misura sono arbitrarie.

I risultati sono esposti nella tabella che segue:

| | Media | Dev. Std. | Errore Std. | Conteggio | Minimo | Massimo | Man-cante |
|--------------|--------|-----------|-------------|-----------|--------|---------|-----------|
| Dis. placebo | 1.253 | .116 | .031 | 14 | 1.120 | 1.490 | 6 |
| Dis. attivo | 1.249 | .143 | .038 | 14 | 1.020 | 1.660 | 6 |
| El. placebo | 42.214 | 10.445 | 2.792 | 14 | 21.000 | 60.000 | 6 |
| El. attivo | 53.571 | 20.512 | 5.482 | 14 | 33.000 | 99.000 | 6 |
| Idr. placebo | 71.579 | 8.494 | 2.270 | 14 | 62.700 | 85.200 | 6 |
| Idr. attivo | 73.143 | 6.843 | 1.829 | 14 | 62.700 | 85.200 | 6 |
| Ist. placebo | .206 | .105 | .028 | 14 | .050 | .420 | 6 |
| Ist. attivo | .196 | .069 | .018 | 14 | .070 | .330 | 6 |

Lo studio evidenzia aumenti dei valori di idratazione ed elasticità cutanea (molto significativo, $p < 0,02$) dopo solo 20 giorni, nelle sedi trattate con il principio attivo rispetto al solo placebo. Data la brevità del trattamento, il

risultato è di interesse, in particolare per quanto riguarda l'elasticità cutanea; infatti questo parametro è considerato essere quello che più fedelmente riflette le caratteristiche fisico-biochimiche della cute ed in particolare del derma. Infatti, l'elasticità cutanea è un parametro che diminuisce con l'invecchiamento cutaneo, come dimostrato da numerosi lavori in letteratura ed aumenta dopo trattamenti anti-invecchiamento. Il miglioramento osservato è verosimilmente dovuto ad una migliore strutturazione della sostanza fondamentale del derma con un aumento del tono cutaneo; infatti, come noto, in senso puramente fisico, l'elasticità è la capacità di un tessuto di ritornare alla sua posizione iniziale dopo aver subito uno spostamento. Quindi la cute presenta un significativo miglioramento del tono del derma che si presenta meno suscettibile alla deformazione meccanica.

RIVENDICAZIONI

1. Impiego di acidi Boswellici o loro miscele, per la produzione di un preparato cosmetico e/o dermatologico per il trattamento eudermico e/o trofico del biochimismo cutaneo.
2. Impiego di acidi Boswellici o loro miscele secondo la rivendicazione 1, in associazione con ioni metallici suscettibili di formare complessi o sali con tali acidi.
3. Impiego di acidi Boswellici o loro miscele in associazione con ioni metallici di elementi di transizione per la preparazione di un medicamento per il trattamento terapeutico o di profilassi di infiammazioni leucotrieni dipendenti o per il trattamento terapeutico del dolore.
4. Impiego secondo le rivendicazioni 1 o 2, in cui detti ioni metallici sono ioni di elementi di transizione.
5. Impiego secondo le rivendicazioni 3 o 4, in cui lo ione metallico è scelto dal gruppo che consiste di argento, oro, rame, zinco, ferro, cromo, manganese e miscele di questi.
6. Impiego secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 2 a 5, in cui detti ioni metallici sono introdotti nel preparato in forma di sali o complessi.

7. Impiego secondo la rivendicazione 6, in cui il complesso di ione metallico è un complesso labile, suscettibile di cedere lo ione metallico per la formazione del complesso e/o sale con gli acidi Boswellici.

8. Impiego secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 2 a 6, in cui il preparato comprende acidi Boswellici o miscele di acidi Boswellici complessati con ioni metallici in combinazione con complessi di detti ioni metallici e/o sali di detti ioni metallici.

9. Impiego secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 8, in cui il preparato comprende in associazione un agente attivo scelto dal gruppo che consiste di α -idrossi acidi, glucosamminoglicani, fattore di idratazione, flavoni, flavonoidi, curcumina e derivati, cumarina e derivati, terpeni, diterpeni, acidi grassi saturi e non saturi, lipidi, fosfolipidi, proteine, protidi, amminoacidi, vitamine, ceramidi, sfingosine, urea e miscele di questi.

10. Impiego secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 9, in cui l'acido Boswellico è presente nel preparato in concentrazione da 0,1 a 6% in peso, espresso come peso di acidi Boswellici totali riferito al peso totale del preparato.

11. Impiego secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui detto preparato cosmetico e/o dermatologico è idoneo al trattamento di inestetismi cutanei, igiene orale, igiene oculare, igiene intima ed igiene del cuoio capelluto.
12. Composizione cosmetica e/o dermatologica e/o farmaceutica, comprendente un veicolo fisiologicamente accettabile ed acidi Boswellici o miscela di acidi Boswellici, in associazione con ioni metallici di elementi di transizione suscettibili di formare sali o complessi con detti acidi.
13. Composizione secondo la rivendicazione 12, in cui gli ioni metallici sono scelti dal gruppo che consiste di argento, oro, rame, zinco, ferro, cromo e manganese.
14. Composizione secondo le rivendicazioni 12 o 13, comprendente in associazione un agente scelto dal gruppo che consiste di α -idrossi acidi, glucosamminoglicani, fattore di idratazione, flavoni, flavonoidi, curcumina e derivati, cumarina e derivati, terpeni, diterpeni, acidi grassi saturi e non saturi, lipidi, fosfolipidi, proteine, protidi, amminoacidi, vitamine, ceramidi, sfingosine ed urea.



PER INCARICO
Ing. *Giuseppe Quinterno*
Giuseppe QUINTERNO
N. Iscrit. ALBO 257
(lo proprio e per gli altri)