

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 055**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/97 (2006.01)

A61K 8/98 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00974416 .0**

96 Fecha de presentación: **12.10.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1276457**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.01.2003**

54 Título: **Una composición basada en extractos naturales útiles para la prevención y el tratamiento de las arrugas cutáneas**

30 Prioridad:
18.04.2000 CH 776002000

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.04.2012

73 Titular/es:
Medestea Internazionale S.p.A.
Via Cernaia 31
10121 Torino , IT

72 Inventor/es:
BERARDESCA, Enzo

74 Agente/Representante:
Linage González, Rafael

ES 2 379 055 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

Una composición basada en extractos naturales útiles para la prevención y el tratamiento de las arrugas cutáneas

5 La presente invención se refiere a una composición basada en extractos naturales, destinada a una administración oral, para el tratamiento terapéutico y/o cosmético de los fenómenos del envejecimiento cutáneo, y en particular las arrugas.

10 Entre los objetivos principales de la dermatología moderna está, sin duda, la comprensión etiopatogenética de ese fenómeno cutáneo indicado generalmente con el término arruga.

Las arrugas (al igual que la celulitis y la alopecia) están entre las más ingratas de las características antiestéticas, y están consideradas como la indicación más característica de la transición de la juventud a la vejez.

15 Desde un punto de vista patogenético se considera que las causas responsables de la formación de arrugas pueden ser:

20 1) el envejecimiento cutáneo cronológico generalmente, en gran parte soportado por la acción de los radicales libres de oxígeno;

2) degradación de las fibras elásticas y la alteración de las fibras de colágeno por fenómenos principalmente inducidos por la acción de la metaloproteasa liberada por queratinocitos y fibroblastos en respuesta a la exposición a la luz;

25 3) movimientos musculares y articulares; y

4) la fuerza de la gravedad.

30 Estos cuatro elementos actúan en diferentes cantidades en la formación de arrugas, dando lugar a diferentes tipos.

Actualmente, las arrugas se clasifican de esta manera:

- líneas en red o en malla fina;

35 - líneas de expresión o de seguimiento del músculo;

- líneas de articulación;

40 - pliegues de relajación muscular-cutánea; y

- pliegues de posición.

45 De estas, las únicas arrugas que pueden responder al tratamiento (exfoliación y cirugía aparte) son las líneas en red y las líneas de expresión. Estas últimas, de hecho, que ya están bien definidas aproximadamente de los veinte a los treinta años, pueden volverse muy profundas y entonces volverse bastante evidentes en sujetos con lesión foto inducida crónica, independientemente de la edad. En este caso, las líneas de expresión se marcan más debido a la relación de empeoramiento de la capa córnea más gruesa y la más rígida, y de la epidermis más fina.

50 En consecuencia, rehidratar la piel, protegerla de los rayos ultravioleta y (sobre todo) la estimulación con las sustancias adecuadas, puede obtener una reducción parcial de la profundidad de las líneas de expresión. Incluso pueden obtenerse mejores resultantes en el tratamiento de las líneas en red: estas últimas se vuelven más evidentes con el paso de los años y la exposición a la luz y pueden aparecer y hacerse más evidentes partiendo incluso desde los treinta a los cuarenta años.

55 La prevención de dichos fenómenos del envejecimiento cutáneo se ha basado hasta ahora básicamente en el uso de filtros de alta protección solar.

También se conocen composiciones para su uso tópico, que usan como agentes activos derivados de ácido retinoico y/o α -hidroxi.

60 La presente invención proporciona una composición activa y sistémica capaz de prevenir la formación de nuevas arrugas (particularmente de líneas en red y de expresión) y para reducir y resistir el empeoramiento de las ya existentes.

65 La invención también proporciona una composición útil para el tratamiento de las estrías y las relajaciones cutáneas.

Por lo tanto, constituye un objeto de la invención proporcionar una composición basada en extractos naturales, útiles en los tratamientos que se han mencionado anteriormente por administración oral, caracterizada porque comprende, en combinación:

- 5 - leucocianidinas en forma de un extracto de *Vitis vinifera*;
- triterpenos en forma de un extracto de *Centella asiatica*; y
- extracto de cartílago de pescado.

10 En particular, el extracto de leucocianidina o leucoantocianina de *Vitis vinifera* comprende oligómeros procianidólicos, típicamente dímeros, trímeros, tetrámeros, pentámeros y heptámeros, obtenidos a partir de la condensación de unidades monoméricas de flavan-3-oles y flavan-3,4-dioles libres o esterificados o ácido gálico.

15 Típicamente, los extractos comerciales de leucocianidina se clasifican en cuanto a su contenido de catequina y epicatequina que constituyen los componentes principales de los mismos.

Los componentes activos principales en los extractos comerciales tienen buena biodisponibilidad cuando se administran por vía oral; por lo tanto, dentro del alcance de la invención, los extractos secos pueden utilizarse tal cual. Sin embargo, se prefiere el uso de formas de fitosomas, lo que mejora adicionalmente la biodisponibilidad del principio activo. En esta forma, las leucocianidinas se complejan con fosfolípidos, particularmente con distearoilfosfatidilcolina de soja.

25 La fracción de triterpeno de *Centella asiatica* se obtiene por la extracción y la purificación de la parte aérea de la *Centella asiatica*, también conocida como Hidrocotil asiática. Típicamente, esta fracción de triterpeno comprende una mezcla de ácido madecásico (aproximadamente el 30% en peso), ácido asiático (aproximadamente el 30% en peso) y asiaticósido (aproximadamente el 40% en peso).

30 Estas sustancias, con un perfil toxicológico muy conocido, reconocen el fibroblasto como el objetivo principal y realizan sus funciones interactuando con él. Se ha demostrado que estos triterpenos aceleran la captación y el metabolismo de la lisina y la prolina, los dos aminoácidos fundamentales en la estructura final del colágeno y aumentan la síntesis y la liberación de tropocolágenos, de igual modo que estimulan la vuelta de los ácidos mucopolisacáridos al tejido conectivo, conservando en consecuencia la funcionalidad de la matriz conectiva.

35 Dentro del alcance de la presente invención, los triterpenos de *Centella asiatica* pueden utilizarse en forma de extractos secos o, preferiblemente, en forma de fitosomas, es decir (como se ha mencionado) en forma complejada con fosfolípidos para mejorar la absorción de los mismos por el organismo.

Los extractos de cartílago de pescado, usados en el alcance de la invención, comprenden como principio activo, sulfato de condroitina constituido por una mezcla de ácidos mucopolisacáridos, formados por una unidad lineal repetitiva que contiene diferentes grupos de sulfato. Las unidades básicas están constituidas por N-acetilgalatosamina y ácido glucurónico.

45 Se prefiere particularmente el uso de extracto anhidro de cartílago de tiburón.

Las pruebas realizadas por el Solicitante han permitido determinar que la asociación de los principios activos que se han mencionado anteriormente realiza una acción antioxidante eficaz que actúa para limitar la lesión cutánea causada por los radicales libres, una acción anti-colagenásica y anti-elástica dirigida a limitar las lesiones consecuencia de la liberación de las metaloproteasas implicadas en la cascada inflamatoria por fotoexposición después de la fotoexposición que es la fuente de las cicatrices conectivas responsables con el tiempo del hundimiento cutáneo identificado como arrugas, una acción procolagenogénica dirigida a reconstruir la agrupación del colágeno conectivo destruido por la proteasa liberada tras la fotoexposición, y un excelente tropismo para el tejido conectivo y cutáneo.

55 En una realización preferida, la composición básica de acuerdo con la invención comprende:

- 5-200 partes en peso de extracto de *Centella asiatica*, preferiblemente en forma de fitosomas;
- 10-300 partes en peso de extracto de leucocianidina, preferiblemente en forma de fitosomas; y
- 60 - 50-1000 partes en peso de cartílago de tiburón.

Pueden utilizarse extractos estandarizados disponibles en el mercado para la preparación de la composición.

65 En el caso de composiciones diseñadas para sujetos que son fumadores, se prefiere que la composición contenga, en asociación con dichos principios activos, también licopeno, que consiste en un extracto carotenoide acíclico

lipófilo de la piel del tomate libre de actividad del tipo "provitamina A" que tiene una potente actividad antioxidante. El licopeno puede utilizarse típicamente en una cantidad del 0,1 por ciento en peso al 1 por ciento en peso con respecto a 100 partes en peso en total de la mezcla básica, constituida por los componentes que se han mencionado anteriormente.

5 Particularmente, en el caso de composiciones diseñadas para el tratamiento de arrugas en mujeres menopáusicas, se prefiere que la composición contenga, en asociación con dichos principios activos, isoflavonas de soja; para este fin pueden utilizarse extractos de isoflavonas de soja comerciales, preferiblemente en cantidades del 20-60% en peso con respecto a 100 partes en peso de la composición básica constituida por los extractos de *Centella asiatica*, leucocianidina y cartílagos de pescado (tiburón).

15 Las composiciones para su uso en hombres, particularmente para sujetos macho de una edad de más de 40-45 años, adicionalmente comprenden preferiblemente como principio activo la hormona dehidroepiandrosterona (DHEA) que puede introducirse en la formulación por medio del uso de *Dioscorea* o extracto esteroide de ñame. La DHEA como tal se usa preferiblemente en cantidades del 5-40%, preferiblemente del 5-20% en peso con respecto a 100 partes en peso de la mezcla básica que se ha mencionado anteriormente.

20 En una realización preferida, la composición incluye adicionalmente flavonas diméricas de *Ginkgo Biloba*, preferiblemente en forma de fitosomas en las que los principios activos se complejan con fosfolípidos (particularmente diastearoilfosfatidilcolina).

Dichas flavonas diméricas se introducen en la composición utilizando extractos de *Ginkgo biloba* altamente enriquecidos con componentes biflavónicos.

25 Se han identificado cinco biflavonas, en particular en el componente biflavónico de *Ginkgo biloba*, concretamente amentoflavona, bilobetina, isoginkgetina, ginkgetina y esciadopisina. La actividad de dichas flavonas diméricas en la prevención y el tratamiento del envejecimiento cutáneo se ha determinado, preferiblemente debido a sus propiedades microvasculares-cinéticas. Su uso es particularmente útil para el tratamiento del envejecimiento cutáneo en fumadores.

30 Los extractos de flavonas diméricas se usan preferiblemente en las composiciones en cantidades del 2-30%; más preferiblemente del 5-20% en peso con respecto a 100 partes en peso de las mezclas básicas.

35 Además, la composición puede incluir principios activos seleccionados entre ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA), ácido γ -linolénico y sus mezclas. El aceite de pescado es la fuente preferida de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) que, con respecto a 100 partes en peso de la mezcla básica, puede añadirse en la cantidad del 5-80 por ciento en peso.

40 El ácido γ -linolénico se introduce preferiblemente en la formulación mediante el uso de aceite de borraja añadido en cantidades del 30-80 por ciento en peso con respecto a 100 partes en peso de la mezcla básica. Como alternativa, o en combinación con el aceite de borraja, la invención contempla el uso de aceite de onagra (eonothea) en cantidades equivalentes.

45 También pueden incluirse vitaminas, particularmente vitamina E, vitamina C y β -caroteno en las composiciones, como micronutrientes y sales minerales como sólidos, cinc y/o selenio.

La composición de acuerdo con la invención se formula en una forma adecuada para su administración oral, en particular cápsulas de capa de gelatina blanda o dura, comprimidos, píldoras, elixires, suspensiones y jarabes.

50 Las formas de administración pueden incluir excipientes y/o aglutinantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables, en particular, lecitina y mono y diglicéridos de ácidos grasos.

55 A modo de ejemplo, una formulación típica puede formularse de acuerdo con los datos mostrados en la siguiente tabla, en la que, para los componentes de la mezcla básica y para los componentes opcionales, se indica la cantidad mínima y máxima preferida, expresada en partes en peso.

Componentes de la mezcla básica	A Partes en peso (mín.)	%	B Partes en peso (máx.)	%
Cartílago	50		1000	
Leucocianidina (extracto)	10		300	
<i>Centella asiatica</i> (extracto)	20		200	
	80	100	1500	100

Componentes opcionales	C Partes en peso (mín.)	C/A*100	D Partes en peso (máx.)	D/B*100
Isoflavonas (extracto de soja)	48	60	600	40
Flavonas diméricas	10	12,5	50	3,3
Licopeno	0.10	0,125	10	0,1667
DHEA (tal cual)	15	18,75	150	10
Vitamina E	10	12,50	200	13,33
Cinc en forma de iones	5	6,25	15	1,0
Aceite de borraja o EPO (Oenothera)	50	62,50	1000	66,7
Aceite de pescado	50	62,50	750	50

En la tabla anterior, los valores mostrados, expresados en partes en peso, cuando se expresan en mg corresponden a las dosis diarias aconsejadas mínimas y máximas.

- 5 La eficacia de la composición de acuerdo con la invención se ha determinado por medio de estudios realizados en sujetos hembra libres de patologías cutáneas y/o sistémicas. Se han utilizado cápsulas con recubrimiento de gelatina blanda que contienen:
- extracto de *Centella asiatica*: 20 mg/cps
- 10
- extracto de leucocianidina: 50 mg/cps
 - cartílago de tiburón: 250 mg/cps
- 15
- lecitina de soja: 50 mg/cps
 - aceite de pescado: 120 mg/cps
- 20
- aceite de borraja: 240 mg/cps
 - Vitamina E: 15 mg/cps
 - Cinc: 5 mg/cps.
- 25 Los sujetos tomaron tres cápsulas por día del producto objeto de examen durante noventa días y los resultados obtenidos se compararon con los resultados de un número correspondiente de sujetos a los que se les administró un placebo.
- 30 La evaluación del fotoenvejecimiento se realizó mediante la medición de los siguientes parámetros biofísicos: espesor cutáneo por ultrasonidos a 20 MHz, funciones bioquímicas de la piel, en particular elasticidad, estiramiento, viscoelasticidad y microcirculación mediante un velocímetro láser Doppler y la evaluación de la profundidad de las arrugas, realizada por la técnica de la replicación cutánea con análisis por imágenes.
- 35 Mientras que los sujetos tratados con placebo no mostraron cambios significativos, en el grupo tratado con los principios activos se detectó un aumento significativo de los valores microcirculatorios, el espesor cutáneo y la función biomecánica de la piel, tanto en cuanto estiramiento, viscoelasticidad y elasticidad.
- 40 Además, los análisis de las imágenes de las replicas cutáneas mostraron una reducción en la profundidad de las arrugas con referencia particular a las arrugas más profundas y a las ondulaciones de la piel.
- Además, se ha descubierto que las composiciones son útiles para reducir las estrías y las relajaciones cutáneas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición en forma de una unidad de dosificación para administración oral, basada en extractos naturales útiles para la prevención y el tratamiento del envejecimiento cutáneo, las estrías y las relajaciones cutáneas, caracterizada porque comprende, en combinación:
- 5
- leucocianidinas en forma de extracto de *Vitis vinifera*;
 - triterpenos en forma de extracto de *Centella asiatica*; y
 - 10 - extracto de cartílago de pescado.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:
- 15
- de 5 a 200 partes en peso de extracto de *Centella asiatica*;
 - de 10 a 300 partes en peso de extracto de leucocianidina; y
 - 20 - de 50 a 1000 partes en peso de cartílago de pescado.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque incluye adicionalmente uno o más de los siguientes componentes:
- 25
- de 48 a 600 partes en peso de extracto de soja que contiene isoflavonas;
 - 25 - de 0,1 a 10 partes en peso de licopeno;
 - de 15 a 150 partes en peso de dehidroepiandrosterona;
 - 30 - de 50 a 1000 partes en peso de aceite de borraja o de aceite de onagra;
 - de 10 a 50 partes en peso de extractos de flavonas diméricas; y
 - 35 - de 50 a 750 partes en peso de aceite de pescado.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque comprende, con referencia a 100 partes en peso de la mezcla básica constituida por los extractos enumerados en la reivindicación 1:
- 40
- el 0,1-1 por ciento en peso de licopeno.
5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, particularmente para el tratamiento del envejecimiento cutáneo en sujetos hembra menopáusicos, caracterizada porque incluye adicionalmente:
- 45
- extracto de soja que contiene isoflavonas en una cantidad del 20-60% en peso con respecto a 100 partes en peso de la mezcla básica de la reivindicación 1.
6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, particularmente para el tratamiento de fenómenos de envejecimiento cutáneo en sujetos macho, caracterizada porque comprende adicionalmente:
- 50
- el 5-40 por ciento en peso de dehidroepiandrosterona de extracto de batata (dioscorea) con respecto a 100 partes en peso de la mezcla básica de la reivindicación 1.
7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque comprende adicionalmente al menos un componente seleccionado entre aceite de pescado, aceite de borraja, aceite de onagra (oenathera), vitaminas, micronutrientes y sales de cinc.
- 55
8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque dicho extracto de *Centella asiatica* está en forma de fitosomas.
- 60
9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque dicho extracto de leucocianidina está en forma de fitosomas.
10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el extracto de cartílago de pescado es un extracto de cartílago de tiburón.
- 65
11. El uso de una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, para preparar una unidad de

dosificación para su administración oral para el tratamiento y/o prevención del envejecimiento cutáneo, las estrías o las relajaciones cutáneas.