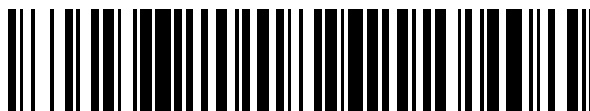


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 446**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 17/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2011** **E 11724766 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014** **EP 2560632**

54 Título: **Compuestos provistos de actividad antioxidante contra radicales libres, y composiciones cosméticas que los contienen**

30 Prioridad:

22.04.2010 IT MI20100691

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

10.02.2015

73 Titular/es:

GIULIANI S.P.A. (100.0%)

Via P. Palagi 2
20129 Milano, IT

72 Inventor/es:

GIULIANI, GIAMMARIA y
BENEDUSI, ANNA

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 528 446 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

Compuestos provistos de actividad antioxidante contra radicales libres, y composiciones cosméticas que los contienen

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a compuestos provistos de actividad antioxidante contra radicales libres, para su uso como principios activos para la preparación de composiciones farmacéuticas o cosméticas.

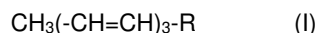
Técnica anterior

[0002] La actividad antioxidante contra radicales libres ha sido y es el objetivo de numerosos estudios tanto en el campo farmacéutico como en el campo cosmético. Por ejemplo, el documento EP1328268 B1 del mismo solicitante se refiere a una composición provista de dicho tipo de actividad producida por ciertos flavonoides extraídos del vino tinto, en particular una combinación de principios activos de quercetina y catequina formulados para uso oral, que puede usarse en diversas aplicaciones en el campo farmacéutico o nutricional o cosmético, esencialmente basadas en dicha actividad antioxidante contra radicales libres. Mukherjee, Subhendu y col. "Cardioprotection with the Parrodiene 2,4,6-Octatrienal and Its Potassium Salt through Activation of the Akt-Bcl-2 Survival Pathway" Journal of Natural Products, 72(5), 871-875, desvelan los efectos cardioprotectores de la sal de potasio de 2,4,6-octatrienoato que tiene propiedad antioxidante que inhibe la formación de especies reactivas de oxígeno y que bloquea la formación de radicales hidroxilo.

[0003] El documento US 2005/175555 desvela el uso de aldehídos lineales poliinsaturados y sus derivados como antirradical en prevenir el daño producido por radicales libres y para el tratamiento de procesos del envejecimiento de la piel, también en forma de pomadas, cremas o loción para uso cutáneo cosmético tópico.

Descripción de la invención

[0004] Según la presente invención, ahora se ha encontrado, sorprendentemente, que una actividad antioxidante sorprendente contra radicales libres se genera por compuestos de fórmula general (I):



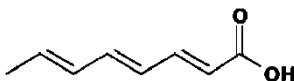
en la que R está seleccionado de CO-O-R' o CO-O⁽⁻⁾, estando R' seleccionado de H, alquilo o alquenilo de C₁ a C₂₂, o azúcares, y sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente tales como sales de sodio, potasio o lisina.

[0005] Un estudio experimental, informado en lo sucesivo en la presente descripción, mostró de hecho que sorprendentemente para dichos compuestos de la invención es posible obtener una actividad antioxidante significativa contra radicales libres.

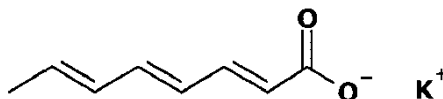
[0006] La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas y cosméticas derivadas de las mismas, siendo cada compuesto de fórmula general (I) usado en dichas composiciones como tales o mezclado con los otros.

[0007] Por tanto, la invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) como principios activos para cualquier aplicación terapéutica o cosmética en la que dicha actividad antioxidante contra radicales libres produce un efecto ventajoso. En particular, esto se refiere a aplicaciones sobre la piel humana y el cuero cabelludo para combatir la acción oxidante de radicales libres y preservar las condiciones fisiológicas de la epidermis y del pelo sometido a dicha acción.

[0008] Los datos caracterizadores y fórmulas de algunos de los compuestos preferidos de fórmula general (I) se facilitan a continuación, con referencia a ácido octatrienoico y sus sales o ésteres:



C₈H₁₀O₂ MW 138,17
Ácido 2E,4E,6E-octa-2,4,6-trienoico
Nº CAS: 5205-32-3

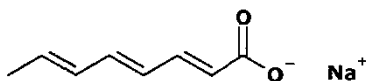


$C_8H_9O_2 \cdot K$ MW 176,26

Sal de potasio de ácido 2E,4E,6E-octa-2,4,6-trienoico

Nº CAS: 1147842-10-1

5

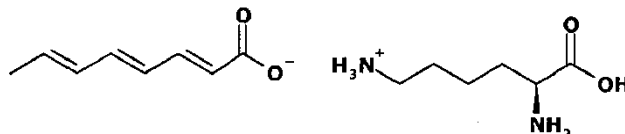


$C_8H_9O_2 \cdot Na$ MW 160,15

Sal de sodio de ácido 2E,4E,6E-octa-2,4,6-trienoico

Nº CAS: no disponible

10

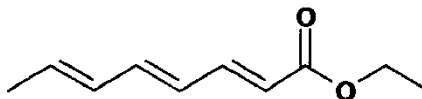


$C_8H_9O_2 \cdot C_6H_{15}N_2O_2$ MW 284,36

Sal de L-lisina de ácido 2E,4E,6E-octa-2,4,6-trienoico

Nº CAS: no disponible

15



$C_{10}H_{14}O_2$ MW 166,22

Éster etílico del ácido 2E,4E,6E-octa-2,4,6-trienoico

Nº CAS: 5941-49-1

20

[0009] Una composición de la invención se formula preferentemente para administración tópica sobre la piel o sobre el cuero cabelludo, y comprende dicho principio activo en una cantidad que oscila de 0,0003 a 0,0036 mol/100 g.

25

[0010] Este intervalo se corresponde con un intervalo del 0,04 al 0,6 % en peso de la composición para ácido octatrienoico, o para la sal de sodio o de potasio correspondiente, o para el éster dietílico correspondiente, mientras que se corresponde con un intervalo del 0,11 al 1,4 % en peso de la composición en el caso de la sal de lisina correspondiente.

30

[0011] A continuación se facilitan ejemplos - no previstos para ser de ningún modo limitantes - de composiciones adecuadas en particular para el uso cosmético especificado en el presente documento.

[0012] Las cantidades de los componentes, identificadas según la nomenclatura INCI, se expresan como porcentajes en peso variables con respecto a los intervalos establecidos:

35

Ejemplo 1

CHAMPÚ

40

[0013]

Componente (nombre INCI)	Cantidad peso/peso (%)
Lauril éter sulfosuccinato de disodio	1,00-5,00
Lauril éter sulfato de magnesio	5,00-9,00
PEG-7-cocoato de glicerilo	0,50-1,00
MIPA de cocamida	0,50-2,00
PEG-200-palmato de glicerilo hidrogenado	0,50-2,00
Polyquaternium-10	0,10-0,50
EDTA de tetrasodio	0,05-0,20
Lauroilsarcosinato de sodio	1,00-4,00
EDTA de tetrasodio	0,05-0,20
Octatrienoato de sodio	0,048-0,6
BHA	0,005-0,015
Proteína de trigo undecilenoil potasio	0,50-1,00
Feniltrimeticona	0,5-1,50
Silicona cuaternio-15	0,01-0,07

Lauril éter-4	0,01-0,80
Perfume	0,10-0,80
Diestearato de glicol	0,50-1,00
Lauril éter-7	0,50-0,80
Cocoanfoacetato de sodio	0,05-3,00
Cocamidopropilbetaína	0,01-2,00
Lauril éter sulfato de sodio	0,01-3,00
Hidroximetilglicinato de sodio	0,20-0,45
Ácido benzoico	0,005-0,10
Ácido cítrico	c.s.p.
Agua	c.s.p. 100,00

Ejemplo 2

PROTECCIÓN SOLAR DE PROTECCIÓN MEDIA

5

[0014]

Componente (nombre INCI)	Cantidad peso/peso (%)
Agua	40,00-60,00
Benzoato de alquilo C12-15	5,00-7,00
Metoxicinamato de etilhexilo	3,00-7,00
Isoestearato de isoestearilo	2,00-8,00
Copolímero de estireno/acrilatos	1,00-5,00
Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30	0,05-0,70
Cocoato de butilenglicol	1,00-5,00
Butilmetoxidibenzoilmetano	1,00-5,00
Hexilbenzoato de dietilaminohidroxibenzoílo	1,00-5,00
Etilhexiltriazona	1,00-5,00
Octocrileno	1,00-5,00
Poliuretano - 34	1,00-5,00
Estearil éter de PPG-15	1,00-5,00
Malonato de dietilhexilsiringilideno	0,10-1,00
Sorbitilfurfural	0,05-0,10
Ácido octatrienoico	0,04-0,5
Quercetina	0,001-0,005
Etilhexilglicerina	0,15-0,60
Extracto de raíz de <i>Coleus forskohlii</i>	0,005-0,50
Fosfato de poliperfluoroetoximetoxidifluoroetil-PEG	0,2-1,50
Perfume	0,1-0,5
Fenoxietanol	0,80-1,00
Hidróxido sódico	c.s.p.

Ejemplo 3

10

LOCIÓN CONTRA LA PÉRDIDA DE CABELLO

[0015]

Componente (nombre INCI)	Cantidad peso/peso (%)
Alcohol desnaturalizado	10,00-30,00
EDTA de disodio	0,025-0,20
Ácido octatrienoico	0,04-0,5
Biotina	0,001-0,005
Perfume	0,30
Extracto de hojas de <i>Ajuga reptans</i>	0,01-0,05
Pantotenato de calcio	0,05-0,40
PEG-40-aceite de ricino hidrogenado	0,20-1,00
Agua	c.s.p. 100,00

15

Ejemplo 4

LECHE CORPORAL PARA DESPUÉS DEL SOL

5 [0016]

Componente (nombre INCI)	Cantidad peso/peso (%)
Glicerina	1,00-6,00
Metilpropanodiol	1,00-6,00
Cetilhidroxietilcelulosa	0,10-0,40
Goma xantana	0,10-0,40
Almidón de tapioca	1,00-2,00
EDTA de disodio	0,025-0,20
Ácido octatrienoico	0,04-0,5
Estearato de sorbitano	2,00-5,00
Cocoato de sacarosa	0,10-1,00
Palmitato de etilhexilo	1,00-5,00
Polideceno hidrogenado	100-5,00
Triglicéridos caprílicos/cápricos	1,00-5,00
<i>Butyrospermum parkii</i>	1,00-5,00
Aceite de semilla de meadowfoam (<i>Limnanthes alba</i>)	1,00-3,00
Dimeticona	1,00-3,00
Hidroximetilglicinato de sodio	0-10-0,20
Fenoxietanol	0,70-0,90
Ácido láctico	c.s.p.
Perfume	0,30
Delta-tocoferol	0,02-0,25
Sorbitilfurfural	0,10-0,90
Agua	c.s.p. 100,00

Ejemplo 5

10 CREMA PARA LA CARA

[0017]

Componente (nombre INCI)	Cantidad peso/peso (%)
Glicerina	2,00-5,00
Diglicerina	0,20-2,00
Alcohol cetearílico	0,20-2,50
Glucósido de cetearilo	0,20-2,50
Estearato de PEG-100	0,20-1,00
Sorbitilfurfural	0,5-1,00
Glutamato-diacetato de tetrasodio	0,10-0,50
Ácido octatrienoico	0,04-0,5
Manteca de palma	0,50-3,00
Aceite de onagra hidrogenado	0,50-3,00
Octildodecanol	0,50-3,00
Aceite de ricino hidrogenado	1,00-4,00
Cocoato de etilhexilo	1,00-4,00
Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30	1,00-2,00
<i>Butyrospermum parkii</i>	1,00-5,00
Beta-sitosterol	0,10-0,50
Delta-tocoferol	0,05-0,20
Dimeticona	0,50-1,50
Polímero cruzado de dimeticona	0,10-1,50
Etilhexilglicerina	0,25-0,50
Fenoxietanol	0,50-0,99
Perfume	c.s.p.
Agua	c.s.p. 100,00

Ejemplo 6

DESMAQUILLANTE SIN ACLARADO

5 [0018]

Componente (nombre INCI)	Cantidad peso/peso (%)
Glicerina	2,00-5,00
Etilhexilglicerina	0,25-0,50
Octatrienoato de potasio	0,05-0,6
Trehalosa	0,50-1,00
Butil éter-26 de PPG-26	2,00-15,00
PEG-40-aceite de ricino hidrogenado	2,00-15,00
Metilpropanodiol	1,00-6,00
Agua	60,00-80,00

Descripción de los dibujos

10 [0019] Las Fig. 1 y 2 de los dibujos adjuntos muestran gráficas tomadas de un estudio experimental como se describe a continuación.

Estudio experimental: Evaluación *in vitro* de los efectos antioxidantes de los compuestos de la invención

15 [0020] El fin del estudio era evaluar la modulación *in vitro* de la producción de ROS (especies reactivas de oxígeno), según la Fig. 1, y la lipoperoxidación de lípidos, según la Fig. 2, por los siguientes compuestos de la invención:

- 20 compuesto 1: ácido 2E,4E,6E-octatrienoico
- compuesto 2: 2E,4E,6E-octatrienoato de potasio
- compuesto 3: ácido 2E,4E,6E-octatrienoico, sal de L-lisina,

25 se comparó con un control.

Modelos experimentales

30 [0021] Se usaron dos sistemas celulares: NCTC 2544, una línea de queratinocitos humanos, y THP-1, una línea promielocítica humana. Los resultados se expresaron como media $\pm$ desviación estándar. Cada experimento se repitió al menos dos veces.

Parámetros evaluados y resultados obtenidos

35 a) Modulación de la producción de ROS

[0022] Se usan tributilestano (TBT) y lipopolisacárido (LPS) como inductores endógenos de especies de radical. La producción de ROS se evaluó por técnicas de citofluorometría para la línea celular THP-1, usando DCFH como tinción.

40 [0023] Los tiempos óptimos y concentraciones para la medición citofluorimétrica de ROS se identificaron en experimentos preliminares.

45 [0024] Se usó el derivado de vitamina E ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (Trolox), a una concentración de 100 μ M, como control positivo.

[0025] Los resultados obtenidos se muestran en la gráfica en la Fig. 1.

50 [0026] Se trataron las células THP-1 durante 1 hora con los compuestos 1 y 2 de la invención a una concentración de 100 μ g/ml, con el compuesto 3 a una concentración de 200 μ g/ml y con Trolox 100 μ M en medio sin suero, se cargaron en los últimos 30 minutos con DCFH (10 μ M) y a continuación se trataron en presencia o ausencia de LPS (0,1 μ g/ml) y se analizaron en el citofluorómetro. Como puede apreciarse de la gráfica, los compuestos de la invención demostraron que podían anular la producción de ROS inducidas por LPS 0,1 μ g/ml a un grado no inferior a Trolox.

55

b) Lipoperoxidación de lípidos

[0027] Se evaluó la peroxidación de lípidos sobre células NCTC 2544 midiendo el contenido de malondialdehído, uno de los principales subproductos de la peroxidación de lípidos, mediante su reactividad con ácido tiobarbitúrico. Los resultados se expresan como absorbancia/mg de proteína. El contenido de proteína se evaluó por el procedimiento de Bradford.

[0028] Las células NCTC se trataron durante 24 horas en presencia o en ausencia de la máxima concentración tolerada de dichos compuestos 1, 2, 3, y a continuación se estimularon con TBT 1-2,5 μ M durante otras 24 horas.

[0029] Se usó Trolox 100 μ M como control positivo.

[0030] Los resultados obtenidos se presentan en la gráfica en la Fig. 2.

[0031] Como puede apreciarse, para las células tratadas con dichos compuestos 1, 2, 3, se observó una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,05$) de la lipoperoxidación inducida por TBT 2,5 μ M a las 24 horas, confirmando el efecto de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I):

5 $\text{CH}_3 (-\text{CH}=\text{CH})_3-\text{R}$ (I)

en la que R está seleccionado de CO-O-R' o $\text{CO-O}^{(-)}$, estando R' seleccionado de H, alquilo o alqueno de C_1 a C_{22} , o azúcares, y sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente tales como sales de sodio, potasio o lisina

10 siendo cada compuesto de fórmula general (I) usado como tal o en una mezcla con uno o más de los otros, para uso tópico sobre la epidermis humana o cuero cabelludo para proporcionar actividad antioxidante contra radicales libres.

15 2. Compuestos según la reivindicación 1 para su uso para combatir la acción oxidante de radicales libres y preservar las condiciones fisiológicas de la epidermis humana.

3. Compuestos según la reivindicación 1 para su uso para combatir la acción oxidante de la acción de radicales libres sobre el cuero cabelludo humano y preservar las condiciones fisiológicas del pelo.

20 4. Uso de compuestos de fórmula general (I):

$\text{CH}_3 (-\text{CH}=\text{CH})_3-\text{R}$ (I)

25 en la que R está seleccionado de CO-O-R' o $\text{CO-O}^{(-)}$, estando R' seleccionado de H, alquilo o alqueno de C_1 a C_{22} , o azúcares, y sus sales farmacéuticamente aceptables, preferentemente tales como sales de sodio, potasio o lisina

siendo cada compuesto de fórmula general (I) usado como tal o en una mezcla con uno o más de los otros, para la preparación de una composición tópica provista de actividad antioxidante contra radicales libres.

30 5. Una composición para un uso tópico según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicho principio activo es un compuesto de fórmula general (I) usado como tal o en una mezcla con uno o más de los otros compuestos.

35 6. La composición según la reivindicación 5, en la que dicho principio activo es ácido 2,4,6-octatrienoico.

7. La composición según la reivindicación 5, en la que dicho principio activo es una sal de ácido 2,4,6-octatrienoico.

40 8. La composición según la reivindicación 7, en la que dicho principio activo es la sal de sodio de ácido 2,4,6-octatrienoico.

9. La composición según la reivindicación 7, en la que dicho principio activo es la sal de potasio de ácido 2,4,6-octatrienoico.

45 10. La composición según la reivindicación 7, en la que dicho principio activo es la sal de L-Lisina de ácido 2,4,6-octatrienoico.

11. La composición según la reivindicación 5, en la que dicho principio activo es el éster etílico del ácido 2,4,6-octatrienoico.

50 12. La composición según la reivindicación 5, en la que dicho principio activo es una mezcla de dos o más de los compuestos de fórmula (I).

13. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende dicho principio activo en una cantidad que oscila de 0,0003 a 0,0036 mol/100 g.

55 14. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende dicho principio activo formulado con excipientes adecuados para administración tópica a la piel humana o al cuero cabelludo.

60

Fig. 1

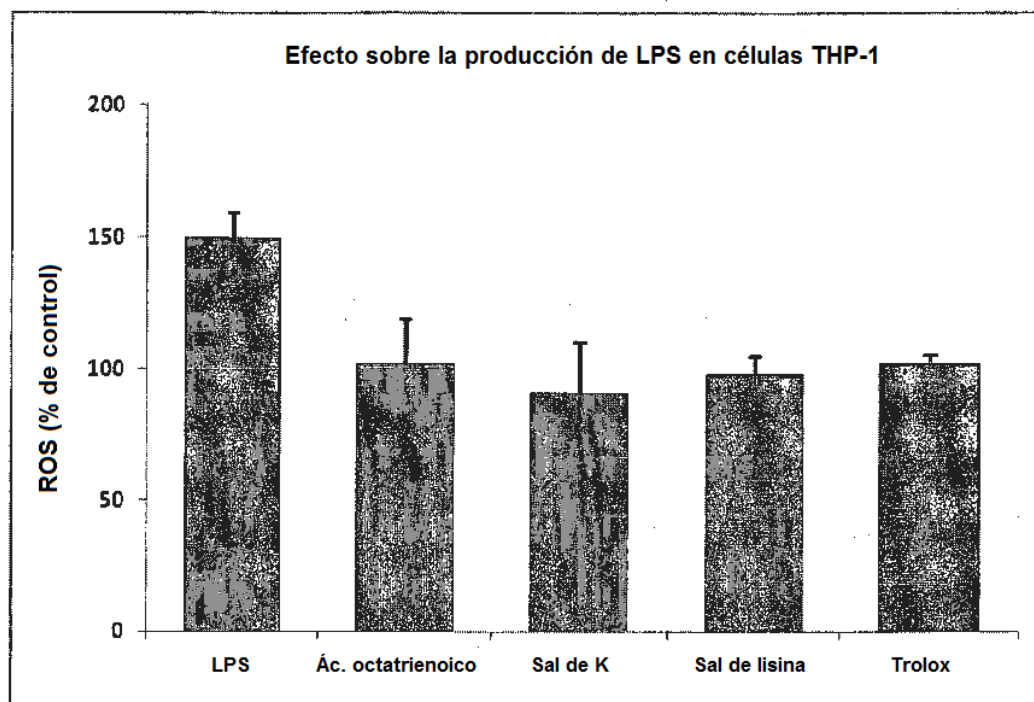


Fig. 2

