

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 737**

51 Int. Cl.:

A61K 8/02 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)
A61K 8/11 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61K 8/31 (2006.01)
A23L 33/105 (2006.01)
A61K 31/01 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2002 PCT/IL2002/00875**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2017 WO03041678**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2002 E 02803083 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 1443897**

54 Título: **Composición de carotenoides y método para proteger la piel**

30 Prioridad:

14.11.2001 IL 14649601

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2017

73 Titular/es:

**LYCORED LTD. (100.0%)
P.O. Box 320
84102 Beer Sheva, IL**

72 Inventor/es:

**ZELKHA, MORRIS;
NIR, ZOHAR y
SEDLOV, TANYA**

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 641 737 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

Composición de carotenoides y método para proteger la piel

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de protección contra la radiación solar, particularmente a composiciones eficaces para proteger la piel.

10 Antecedentes de la invención

Está bien establecido que la exposición prolongada al sol tiene efectos dañinos sobre la piel. En particular, se sabe que la radiación ultravioleta del sol causa eritema de la piel, quemaduras solares y cáncer de piel. La protección de la piel contra la radiación uv puede conseguirse mediante vestimenta de protección, así como por protección en forma de composiciones tópicas de diversos ingredientes protectores. Un grupo particular de composiciones protectoras está destinado a la administración oral. Las composiciones orales contienen ingredientes activos que se administran a la piel a través de un mecanismo de transporte interno y, por lo tanto, protegen la piel del daño por radiación uv. Un grupo particular de principios activos que son adecuados para su uso con dichas composiciones orales son los carotenoides. La patente de Estados Unidos 3.920.834 describe el uso de una mezcla de carotenoides en la que la cataxantina es el carotenoide primario en la composición. Sin embargo, se sabe que el uso de cataxantina es limitado debido a los efectos adversos que puede tener sobre la pigmentación. La patente de Estados Unidos 5.290.605 describe alimentos y bebidas destinados a proporcionar protección a la piel contra la radiación solar UV. Dichos productos alimenticios y bebidas que comprenden carotenoides, así como ácido ascórbico, tocoferoles, coenzima Q10 y glutatión reducido. La patente de Estados Unidos 6.110.478 describe además una composición para proteger la piel contra la radiación UV y sus efectos nocivos, en la que la composición contiene un carotenoide pro-vitamina A y licopeno. El uso de tal composición está limitado por el efecto negativo que los carotenoides pro-vitamina A pueden tener sobre la salud del sujeto en ciertos niveles de dosificación. Se encontró que un exceso de vitamina A, que se produce en el cuerpo a partir de carotenoides pro-vitamina A, tenía efectos adversos sobre la salud. Stahl et al ("Dietary Tomato Paste Protects against Ultraviolet Light-induced Erythema in Humans", Biochemical and Molecular Action of Nutrients, Research Communication, (2001) 1449-1451) han demostrado el efecto protector de la pasta de tomate que se sabe que contiene, entre otros, licopeno, β -caroteno y tocoferol, contra el eritema inducido por la luz uv. Sin embargo, Stahl ha notificado un problema en el logro de los niveles deseados de suero carotenoide, lo que sugiere una baja biodisponibilidad.

Previamente, los efectos de la complementación con licopeno en pacientes con cáncer de próstata se investigaron como se describe en Yucuk O. et al., (2001) Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 10: 861-868. El uso de carotenoides que incluye licopeno para reducir la presión sanguínea se describió en el documento WO 02/058683. El documento WO 00/13654 desveló la desventaja de usar licopeno y el uso de otros carotenoides para prevenir el daño oxidativo y UV. Paetau I. et al., (Am. J. Clin. Nutr. 1998; 68: 1187-95) describieron que la biodisponibilidad de licopeno a partir del zumo de tomate y los complementos dietéticos es algo equivalente. Además, el documento WO 01/85182 desvela una composición para administración oral que comprende extracto de semilla de uva, extracto de tomate y extracto de cartílago.

Por consiguiente, existe la gran necesidad de desarrollar una composición para proteger la piel contra la radiación UV que es adecuada para la administración oral y es segura en un amplio intervalo de dosificaciones.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición para su uso en la protección de la piel contra los daños causados por la radiación ultravioleta (uv) del sol.

Un propósito adicional de la presente invención es proporcionar una composición de carotenoide eficaz para proteger la piel contra los daños de la radiación UV y que presente riesgos potenciales para la salud.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una composición que supere las desventajas de la técnica conocida.

Otros objetivos de la invención se harán evidentes a medida que avance la descripción.

Resumen de la invención

La presente invención se puede resumir como se indica a continuación:

- 5 [1. Uso de una composición que contiene del 6 % al 25 % en peso de licopeno de una fuente natural, siendo dicha fuente natural verduras, frutas, materia vegetal, hongos y fuentes fúngicas y biomasa natural, y comprendiendo dicha composición más del 0,3 % en peso de uno o más carotenoides seleccionados de entre fitoeno y fitoflueno o mezclas de los mismos para fabricar un medicamento para proteger la piel contra los daños causados por la radiación ultravioleta (uv) del sol, en el que la composición debe administrarse por vía oral a un sujeto que necesita protección en una cantidad eficaz, y en el que la composición contiene del 1 % al 4 % en peso de vitamina E.
- 10 2. Uso de acuerdo con el punto 1, en el que se van a administrar de 1 mg a 10 mg de una composición carotenoide que comprende del 6 % al 15 % en peso de licopeno de dicha fuente natural y más del 0,3 % al 1,5 % en peso de uno o más carotenoides seleccionados de entre fitoeno y fitoflueno o mezclas de los mismos.
- 15 3. Un uso de acuerdo con el punto 2, en el que dicha composición contiene del 1,5 % al 2,5 % en peso de vitamina E.
4. Un uso de acuerdo con el punto 2, en el que se han de administrar 5 mg.
5. Un uso de acuerdo con el punto 3, en el que se han de administrar 5 mg.
- 20 6. Un uso de acuerdo con el punto 1, en el que la dosificación diaria de carotenoides totales, en dosis únicas o múltiples, es de 2 a 15 mg/día.
7. Un uso de acuerdo con el punto 6, en el que la dosificación diaria de carotenoides totales es de 5 mg/día.
8. Un uso de acuerdo con una cualquiera de los puntos 1 a 7, en el que la administración está en forma de una cápsula, cápsula de gelatina, gránulo, cápsula de gel blando o comprimido que contiene las composiciones de carotenoides.
- 25 9. Un uso de acuerdo con una cualquiera de los puntos 1 a 7, en el que la administración está en forma de administración oral a través de productos alimenticios o bebidas.
10. Un uso de acuerdo con una cualquiera de los puntos 1 a 9, en el que la administración comienza de 7 a 30 días antes de la exposición a la radiación ultravioleta.
- 30 11. Una composición de carotenoides que comprende del 6 % al 25 % en peso de licopeno de una fuente natural, siendo dicha fuente natural verduras, frutas, materia vegetal, hongos y fuentes fúngicas y biomasa natural, y comprendiendo dicha composición más del 0,3 % en peso de uno o más carotenoides seleccionados de entre fitoeno y fitoflueno para su uso en la protección de la piel contra daños causados por radiación uv por administración oral de dicha composición, en la que dicha composición contiene del 1 % al 4 % en peso de vitamina E.
- 35 12. Una composición carotenoide para su uso de acuerdo con el punto 11, comprendiendo la composición del 6 % al 15 % en peso de licopeno de dicha fuente natural y más del 0,3 % al 1,5 % en peso de uno o más carotenoides seleccionados de entre fitoeno y fitoflueno o mezclas de los mismos.
- 40 13. Una composición para su uso de acuerdo con el punto 12 que contiene del 1,5 % al 2,5 % en peso de vitamina E.
14. Una composición para su uso de acuerdo con el punto 12 que contiene el 6 % en peso de licopeno de dicha fuente natural, el 0,5 % en peso de fitoeno y el 0,5 % en peso de fitoflueno.
- 45 15. Una composición para su uso de acuerdo con el punto 13 que contiene el 6 % en peso de licopeno de dicha fuente natural, el 0,5 % en peso de fitoeno, el 0,5 % en peso de fitoflueno y el 2 % en peso de vitamina E.

Descripción de los dibujos

Figura 1 - Comparación de la protección de diversas composiciones de carotenoides contra el eritema (véase el Ejemplo 2 para aclaraciones de los términos que aparecen en el gráfico)

Descripción detallada de una realización preferida de la invención

A lo largo de la descripción, los porcentajes de componentes son en peso, a menos que se indique específicamente de manera diferente. Las expresiones "licopeno de fuentes naturales" y "licopeno natural" son sinónimo en toda la solicitud y se refieren al licopeno de verduras, frutas, materia vegetal, hongos y fuentes fúngicas, y biomasa natural.

Se ha encontrado sorprendentemente que las composiciones de carotenoides que contienen licopeno natural y uno o más carotenoides seleccionados de entre un grupo que consiste en fitoeno y fitoflueno son eficaces para proteger

la piel contra los daños causados por la radiación uv del sol, donde dichos daños son eritema y quemaduras solares. Además, inesperadamente, se ha encontrado en la presente invención que el licopeno natural es significativamente más eficaz en la protección de la piel contra los daños de radiación uv que el licopeno sintético. Un hallazgo sorprendente más de acuerdo con la presente invención es que la adición de fitoeno y/o fitoflueno a la composición de licopeno natural mejora la eficacia de la composición para proteger la piel contra el daño por radiación UV.

De acuerdo con una realización de la presente invención, se administrarán a un sujeto de 1 mg a 10 mg de una composición que comprende del 6 % al 15 % de licopeno natural y más del 0,3 % al 1,5 % de uno o más carotenoides seleccionados de entre fitoeno y fitoflueno. Preferiblemente, se administrarán aproximadamente 5 mg de una composición que comprende el 6 % de licopeno natural, el 0,5 % de fitoeno y el 0,5 % de fitoflueno.

En una realización adicional de la presente invención, las composiciones mencionadas anteriormente pueden contener del 1,5 % al 2,5 % de vitamina E. Preferiblemente, dicha composición contiene aproximadamente el 6 % de licopeno natural, el 0,5 % de fitoeno, el 0,5 % de fitoflueno y el 2 % de vitamina E.

De acuerdo con una realización particular de la invención, las composiciones empleadas comprenden licopeno natural y uno o más carotenoides adicionales seleccionados entre fitoeno y fitoflueno en los que la relación entre el licopeno y los carotenoides adicionales está en el intervalo de 20:1 a 5:1, preferiblemente de 8:1 a 5:1.

Las dosificaciones indicadas se refieren a un adulto sano en el intervalo de peso de 50 kg a 70 kg y, por lo tanto, pueden variar según el tamaño corporal. Sin embargo, preferiblemente, la dosificación se ajusta de manera que el nivel sérico de carotenoides del sujeto alcance un nivel dentro del intervalo de 0,3 a 1,2 μM (micromol/litro), en el que los niveles séricos de licopeno son 0,2 a 0,6 μM , fitoeno de 0,08 a 0,2 μM y fitoflueno de 0,08 a 0,4 μM . Las dosis de los carotenoides totales pueden ser diarias en dosis únicas o múltiples, de aproximadamente 2 a 15 mg/día, preferiblemente 5 mg/día.

Las composiciones se deben administrar por vía oral mediante medios conocidos en la técnica, los cuales alcanzarán los niveles deseados en suero de carotenoides. La administración oral puede ser en forma de una cápsula, cápsula de gelatina, gránulo, cápsula de gelatina blanda o un comprimido que contienen las composiciones de carotenoides. Dichas formas de dosificación oral pueden contener excipientes, aditivos, vehículos y estabilizadores farmacéuticamente aceptables. Los aditivos particularmente importantes son del tipo que mejoran la biodisponibilidad de los carotenoides, por ejemplo, aceites y tensioactivos.

Dichas formas de dosificación oral se preparan de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la técnica. Un medio preferido de administración oral es a través de productos alimenticios y bebidas. Así, la composición de carotenoides se añade a productos alimenticios o bebidas. La cantidad de composición de carotenoides en el alimento y la bebida se ajusta para satisfacer las dosificaciones mencionadas anteriormente.

De acuerdo con una realización particular de la presente invención, la administración de la composición se debe iniciar preferiblemente antes de la exposición a la radiación uv. Preferiblemente, de 7 a 30 días antes de la exposición, y la administración se continúa durante la exposición.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, la composición de carotenoides de la invención como se define anteriormente comprende del 6 % al 15 % de licopeno de una fuente natural y más del 0,3 % al 1,5 % de uno o más carotenoides seleccionados de entre un grupo que consiste en fitoeno y fitoflueno. Preferiblemente, la composición comprende el 6 % de licopeno natural, el 0,5 % de fitoeno y el 0,5 % de fitoflueno.

De acuerdo con otra realización adicional, la composición puede comprender además del 1,5 % al 2,5 % de vitamina E. Preferiblemente, la composición contiene el 6 % de licopeno natural, el 0,5 % de fitoeno, el 0,5 % de fitoflueno y el 2 % de vitamina E.

Las composiciones de la presente invención comprenden licopeno natural y uno o más carotenoides adicionales seleccionados entre un grupo que consiste en fitoeno y fitoflueno en los que la relación entre el licopeno y el carotenoide adicional está en el intervalo de 20:1 a 5:1, preferiblemente de 8:1 a 5:1. La composición contiene además vitamina E, en la que la relación entre el licopeno y la vitamina E está en el intervalo de 10:1 a 2:1, preferiblemente de 8:1 a 3:1.

Una realización particular de la presente invención se refiere a formas de dosificación oral sólidas y líquidas seleccionadas de entre un grupo que comprende una cápsula, cápsula de gelatina, gránulo, cápsula de gelatina

blanda, comprimido u otras formas de dosificación oral líquidas o sólidas conocidas en la técnica, que comprende una composición de carotenoides que contiene de 5 mg a 15 mg de licopeno natural y de 0,5 mg a 3,5 mg de uno o más carotenoides adicionales seleccionados de entre fitoeno y/o fitoflueno. Dicha forma de dosificación oral comprende además de 1,5 mg a 8 mg de vitamina E. Preferiblemente, dicha forma de dosificación oral comprende 5 mg de licopeno natural, 0,5 mg de fitoeno, 0,45 mg de fitoflueno y 1,8 mg de vitamina E. Dicha forma de dosificación puede contener además un adyuvante, excipiente, vehículo, carga, estabilizador o aditivo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a productos alimenticios o bebidas que contienen una composición de carotenoides como se describe en el presente documento. El producto alimenticio o bebida contiene de 5 mg a 15 mg de licopeno natural y de 0,5 mg a 3,5 mg de uno o más carotenoides seleccionados de entre un grupo que consiste en fitoeno y fitoflueno. Dichas comidas o bebidas pueden contener además de 1,5 mg a 8 mg de vitamina E. Preferiblemente, dicha comida o bebida comprende 4,1 mg de licopeno natural, 2,2 mg de fitoeno, 1,6 mg de fitoflueno y 3,8 mg de vitamina E.

La presente invención presenta las siguientes ventajas:

1. Las composiciones no contienen carotenoides pro-vitamina A, que a ciertas dosis elevadas pueden ser un riesgo para la salud. Por lo tanto, la presente invención es más segura y no presenta los riesgos para la salud como las composiciones descritas en la técnica anterior.
2. La protección se proporciona a través de la actividad *in vivo*. Por lo tanto, la composición protectora no puede eliminarse por lavado ni agotarse las como composiciones protectoras tópicas.
3. Se ha demostrado que las composiciones de la presente invención tienen biodisponibilidad mejorada en comparación con otras fuentes de licopeno natural y en comparación con licopeno sintético, y por lo tanto, ofrecen una protección mejorada contra el daño cutáneo inducido por la luz uv.
4. La composición puede dar un bronceado de la piel en un tono marrón en sujetos expuestos a radiación uv sin los daños asociados con la radiación ultravioleta. Esto tiene ventajas de salud y estéticas.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de la composición de carotenoides

El licopeno utilizado a lo largo de los Ejemplos es licopeno natural de LycoRed®.

Formulación 1: cada cápsula contiene:

Licopeno 4,88 mg
 Fitoeno 0,48 mg
 Fitoflueno 0,44 mg
 Vitamina E 1,81 mg
 en cápsulas de gel blando que se preparan de acuerdo con procedimientos estándar conocidos por el experto en la técnica.

Formulación II: cada botella de refresco contiene (Ejemplo de referencia)

Licopeno 4,1 mg
 Fitoeno 2,2 mg
 Fitoflueno 1,6 mg
 Vitamina E 3,8 mg

Formulación III (Ejemplo de referencia)

Licopeno 5,5 mg
 Vitamina E 2,0 mg

Ejemplo 2: Ejemplo comparativo de protección contra eritema

Tres grupos de tratamiento consumieron los siguientes complementos de licopeno durante 12 semanas:

- a) Grupo 1 - Cápsulas de gel blando de grupo 1-Lyc-O-Mato®¹⁾ (1 cápsula dos veces al día)
b) Grupo 2 - Bebida Lyc-O-Guard™ ²⁾ (botella de 250 ml dos veces al día) (Ejemplo de referencia)
c) Grupo 3 - Cápsulas de cubierta dura de licopeno sintético³⁾ (1 cápsula dos veces al día) (Ejemplo de referencia)
- 5 1) La fracción de carotenoide es un extracto de tomate que contiene licopeno natural, fitoeno, fitoflueno y tocoferoles. 2) La fracción de carotenoides es un extracto de tomate similar al Lyc-O-Mato® que se enriquece adicionalmente con fitoeno, fitoflueno y tocoferoles. 3) La fracción de carotenoides contiene licopeno sintético y tocoferoles.

La dosis mínima de eritema (MED), que es la dosis mínima de radiación uv que produce un eritema mínimo (enrojecimiento de la piel) después de 24 horas se determinó exponiendo diferentes áreas pequeñas de piel a dosis crecientes de radiación UV. La prueba de la eficacia de la complementación con carotenoides se ensayó exponiendo a los sujetos a 1,25 del MED individual a 0, 4 y 12 semanas desde el inicio de la complementación de licopeno. El efecto de la radiación sobre el enrojecimiento y la pigmentación de la piel se midió con un cronómetro Minolta. El valor "a" y "b" del cronómetro se correlaciona con el enrojecimiento y la pigmentación de la piel, respectivamente. El eritema (enrojecimiento) se determinó 24 horas después de la radiación de radiación uv, restando el valor de "a" antes de la radiación del valor de "a" 24 horas después de la radiación. El valor obtenido se denomina " Δa ". Los valores mayores de Δa se correlacionan con el aumento del eritema de la piel. La figura 1 demuestra claramente el efecto protector mejorado contra el eritema inducido por uv, Lyc-O-Mato y Lyc-O-Guard tienen sobre licopeno sintético.

20

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición que contiene del 6 % al 25 % en peso de licopeno de una fuente natural, siendo dicha fuente natural verduras, frutas, materia vegetal, hongos y fuentes fúngicas y biomasa natural, y 5 comprendiendo dicha composición más del 0,3 % en peso de uno o más carotenoides seleccionados de entre fitoeno y fitoflueno o mezclas de los mismos para fabricar un medicamento para proteger la piel contra los daños causados por la radiación ultravioleta (uv) del sol, en el que la composición debe administrarse por vía oral a un sujeto que necesita protección en una cantidad eficaz, y en el que la composición contiene del 1 % al 4 % en peso de vitamina E.
- 10 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se van a administrar de 1 mg a 10 mg de una composición carotenoide que comprende del 6 % al 15 % en peso de licopeno de dicha fuente natural y más del 0,3 % al 1,5 % en peso de uno o más carotenoides seleccionados de entre fitoeno y fitoflueno o mezclas de los mismos.
- 15 3. Un uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha composición contiene del 1,5 % al 2,5 % en peso de vitamina E.
4. Un uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se han de administrar 5 mg.
- 20 5. Un uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que se van a administrar 5 mg.
6. Un uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la dosificación diaria de carotenoides totales, en dosis únicas o múltiples, es de 2 a 15 mg/día.
- 25 7. Un uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la dosificación diaria de carotenoides totales es de 5 mg/día.
8. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la administración está en forma de una cápsula, cápsula de gelatina, gránulo, cápsula de gel blando o comprimido que contiene las 30 composiciones de carotenoides.
9. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la administración está en forma de administración oral a través de productos alimenticios o bebidas.
- 35 10. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la administración comienza de 7 a 30 días antes de la exposición a la radiación ultravioleta.
11. Una composición de carotenoides que comprende del 6 % al 25 % en peso de licopeno de una fuente natural, siendo dicha fuente natural verduras, frutas, materia vegetal, hongos y fuentes fúngicas y biomasa natural, y 40 comprendiendo dicha composición más del 0,3 % en peso de uno o más carotenoides seleccionados de entre fitoeno y fitoflueno para su uso en la protección de la piel contra daños causados por radiación uv por administración oral de dicha composición, en la que dicha composición contiene del 1 % al 4 % en peso de vitamina E.
12. Una composición carotenoide para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, comprendiendo la 45 composición del 6 % al 15 % en peso de licopeno de dicha fuente natural y más del 0,3 % al 1,5 % en peso de uno o más carotenoides seleccionados de entre fitoeno y fitoflueno o mezclas de los mismos.
13. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 que contiene del 1,5 % al 2,5 % en peso de vitamina E.
- 50 14. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 que contiene el 6 % en peso de licopeno de dicha fuente natural, el 0,5 % en peso de fitoeno y el 0,5 % en peso de fitoflueno.
15. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 que contiene el 6 % en peso de 55 licopeno de dicha fuente natural, el 0,5 % en peso de fitoeno, el 0,5 % en peso de fitoflueno y el 2 % en peso de vitamina E.

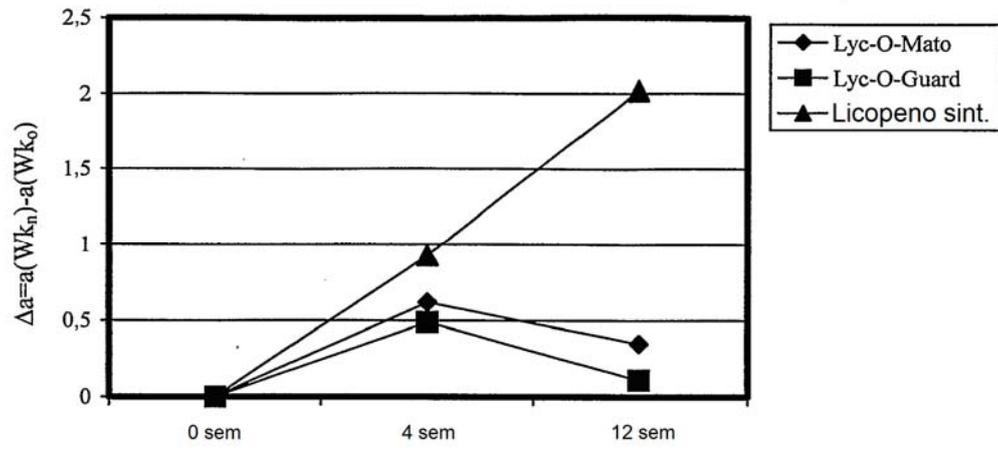


Fig. 1