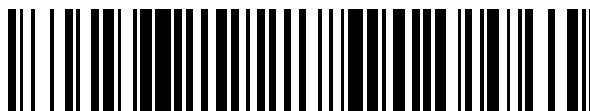


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 111**

51 Int. Cl.:

A61K 8/41 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01)
A61Q 19/06 (2006.01)
A61K 31/132 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2008** **PCT/EP2008/058398**
87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2008** **WO09000935**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2008** **E 08774551 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018** **EP 2170259**

54 Título: **Composición adelgazante**

30 Prioridad:

28.06.2007 FR 0756112
08.01.2008 US 10332 P
12.03.2008 FR 0801348

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.02.2019

73 Titular/es:

BASF BEAUTY CARE SOLUTIONS FRANCE SAS
(100.0%)
32, rue Saint-Jean-de-Dieu
69007 Lyon, FR

72 Inventor/es:

BONNET, ISABELLE;
GODARD, NATHALIE y
PERRIER, ERIC

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 700 111 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 adelgazante

La invención se refiere a los ingredientes activos adelgazantes y un proceso industrial para prepararlos.

Antecedentes de la invención

- 5 Todo un campo de la cosmética y la farmacia está relacionado con ingredientes activos adelgazantes. Varios ingredientes activos en este campo tienen por objeto superar los problemas con los tejidos antiestéticos como la "piel de naranja" causada por los adipocitos sobrecargados con ácidos grasos.

La espermina y espermidina son poliaminas que están presentes en el tejido adiposo y en especial en los adipocitos en concentraciones promedio de 0,16 y 0,30 nmol/mg respectivamente (Pedersen et al., 1989, Mol. Cell. Endocrinol, 62, 161-166).

Se ha demostrado que estas poliaminas *in vitro* estimulan tres principales enzimas del proceso de lipogénesis, un nombre dado al proceso de almacenamiento de los ácidos grasos en forma de triglicéridos en los adipocitos.

Estas enzimas son:

- sn-glicerol-3-fosfato aciltransferasa o GPAT;
- 15 – 1,2-diacyl-sn-glicerol aciltransferasa o DGAT;
- Mg^{2+} fosfatidato fosfohidrolasa o MGPPH.

En 1996, Jamdar et al. (1966, Enzyme Protein, 49, 222-230) descubrieron una correlación en ratas obesas entre las concentraciones de espermidina y espermina contenidas en los tejidos adiposos y un aumento de las grasas del cuerpo. Este aumento se correlaciona con una fuerte estimulación de las enzimas implicadas en el proceso de lipogénesis, tales como la GPAT, DGAT o MGPPH, lo que demuestra la significativa participación *in vivo* de poliaminas en el proceso de almacenamiento de grasa.

Una cuarta enzima, la lipoproteína lipasa (o LPL) a cargo del transporte de ácidos grasos en el torrente sanguíneo a los adipocitos, también muestra la estimulación de su actividad en presencia de espermina y espermidina (Giudicelli et al., 1976, FEBS Lett., 62, 1, 74-76).

25 Finalmente, se ha identificado que la espermina y espermidina actúan como factores "similares a la insulina" en el metabolismo de los adipocitos, lo que significa que estas poliaminas facilitan el transporte de glucosa, mejoran su conversión en triglicéridos a través de la estimulación de la piruvato deshidrogenasa (Rutter et al., 1992, Biochem. J., 285, 435-439) e inhiben las actividades lipolíticas de los adipocitos (Olefsky et al., 1979, Horm. Metab. Res., 11, 209-213; Lockwood et al., J. Biol. Chem., 1974, 249, 24, 7717-7722; Richelsen et al., Biochem. J., 1989, 261, 2, 661-665).

Finalmente, Bethell et al., (1981, Biochim. Biophys. Res. Commun., 102, 1, 272-278) han demostrado que la diferenciación de fibroblastos a adipocitos está acompañada por un aumento significativo en la tasa de espermidina. Esta poliamina, por tanto, parece jugar un papel importante en el proceso de transformación de fibroblastos a adipocitos.

35 La espermina y la espermidina, por tanto, fomentan el almacenamiento de grasas en los adipocitos (a través de la estimulación de las enzimas implicadas en el proceso de lipogénesis) e inhiben la liberación de estas grasas (a través de la inhibición de la lipólisis). Si estas dos poliaminas están bloqueadas, el efecto esperado sería la inhibición del proceso de lipogénesis y la estimulación de la lipólisis, y por lo tanto, un efecto general de adelgazamiento.

Hasta la fecha, no se conoce ningún ingrediente activo que actúe sobre la espermina y/o espermidina.

40 Fines de la invención

El objetivo principal de la invención es resolver el nuevo problema técnico que consiste en el suministro de un proceso industrial para la preparación de ingredientes activos adelgazantes.

Esta invención está destinada especialmente a resolver el nuevo problema técnico que consiste en actuar sobre la espermina y/o espermidina, que son moléculas que participan en la lipogénesis/lipólisis, especialmente a nivel de los adipocitos.

Esta invención está destinada a resolver los problemas técnicos descritos anteriormente de una manera industrial, reproducible y fiable, con el menor coste, especialmente en los sectores de productos cosméticos, dietéticos y/o farmacéuticos.

Descripción de la invención

Sorprendentemente se ha descubierto que se pueden preparar composiciones que comprenden uno o varios ingredientes activos capaces de atrapar la espermina y/o espermidina, y por lo tanto actuar sobre la lipogénesis y/o la lipólisis a nivel de los adipocitos, especialmente en seres humanos.

Por lo tanto, esta invención se refiere a sustancias que atrapan la espermina y/o espermidina.

- 5 La captura de espermina y/o espermidina permite la reducción de la lipogénesis y por lo tanto una disminución en el almacenamiento de grasas, pero también un aumento de la lipólisis fomentando de este modo la descomposición de las grasas, que de este modo induce una acción doble hacia un efecto adelgazante.

10 Por "captura de espermina y/o espermidina" los inventores quieren decir: la asociación de espermina y/o espermidina con un compuesto denominado "sustancia que atrapa la espermina y/o espermidina" por cualquier medio, y preferentemente por complejación.

Ventajosamente, una substancia que atrapa la espermina y/o espermidina de una manera eficiente es una sustancia que permite la inhibición de al menos el 50 % de la lipogénesis y/o estimulación de al menos el 50 % de la lipólisis, como se analiza en adipocitos humanos normales en suspensión.

- 15 Se entiende que la inhibición de la lipogénesis es la disminución en el almacenamiento de grasas (lípidos) en los adipocitos. Se entiende que la estimulación de la lipólisis es un aumento en la concentración de ácidos grasos no esterificados y liberados de los adipocitos.

Entre las sustancias potencialmente activas seleccionadas, los polisacáridos sulfatados que pertenecen a la familia de los galactanos sulfatados, como por ejemplo los carragenanos o agares, han demostrado una eficacia inesperada.

- 20 Específicamente, los polisacáridos sulfatados que tienen las mejores propiedades son las estructuras que contienen un máximo de 20 unidades de sacáridos, y preferentemente un máximo de 10 unidades de sacáridos.

Estos compuestos se pueden preparar ventajosamente por hidrólisis de uno o varios polisacáridos sulfatados.

Entre estos polisacáridos u oligosacáridos preferidos, los carragenanos kappa son los preferidos para los mejores resultados.

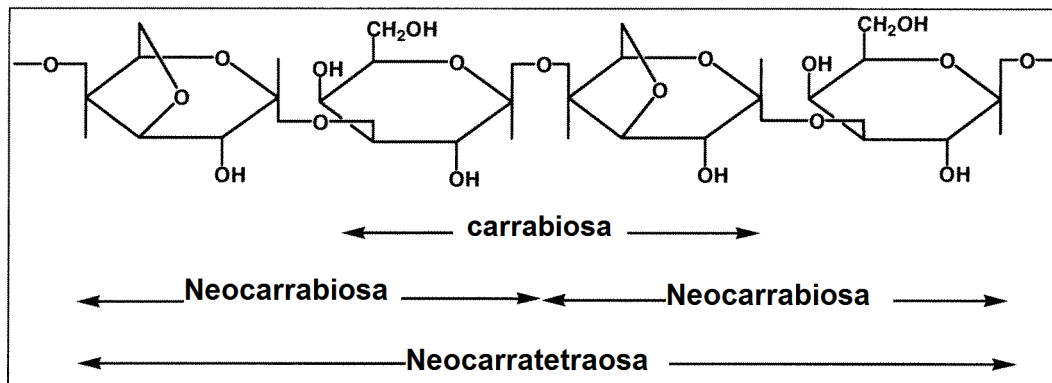
- 25 Ventajosamente se utilizan dos métodos para la hidrólisis de carragenanos:

- Hidrólisis enzimática realizada con carragenasas extraídas de *Pseudomonas carrageenovora* (Knutsen et al., 2001, Carbohydr. Res., 331, 101-106)

- 30 ▪ Hidrólisis química: la hidrólisis básica generalmente es lenta y puede resultar en aberturas del anillo. Se prefiere una reacción en caliente en presencia de ácido clorhídrico (Ekström et al., 1983, Carbohydr. Res. 116, 89-94) o ácido sulfúrico (Rochas et al., 1981, Polym. Bulletin. 5. 81-86).

Los oligosacáridos producidos por la hidrólisis de los carragenanos se componen de cadenas de unidades de carrabiosa, unidades de neocarrabiosa y unidades de neocarratetraosa. (Véase la fórmula 1).

Fórmula 1 - carrabiosa, neocarrabiosa y neocarratetraosa



- 35 En general, se reconoce que la hidrólisis enzimática de los carragenanos produce oligosacáridos que comprenden unidades de neocarrabiosa y que la hidrólisis ácida nos permite obtener oligosacáridos basados en las unidades de carrabiosa (Kono et al., patente de Estados Unidos 4.748.032).

Ventajosamente, esta invención se refiere a un proceso de hidrólisis mejorada que comprende la introducción en

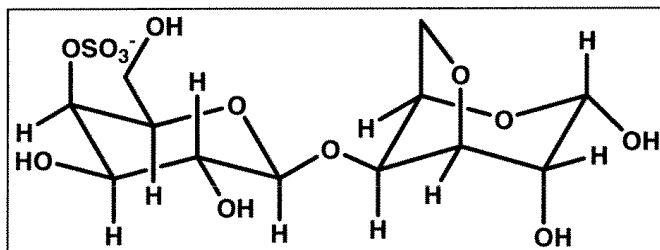
una solución de al menos un carragenano, preferentemente durante un tiempo suficiente y a una temperatura suficiente para disolver los carragenanos en el medio disolvente, que preferentemente es agua. La temperatura ventajosamente es superior a 30 °C.

5 El proceso de hidrólisis ventajosamente comprende la hidrólisis en medio ácido, usando, por ejemplo, un ácido mineral tal como ácido clorhídrico. Esta hidrólisis se lleva a cabo durante un tiempo suficiente y a una temperatura suficiente para hidrolizar la carragenano en oligosacáridos. El pH de la reacción ventajosamente es inferior a 3, y preferentemente inferior a 2. En general, es preferible llevar a cabo la hidrólisis de un carragenano por un ácido, tal como un ácido mineral como ácido clorhídrico, con una duración de más de 5 horas, y preferentemente de más de 10 horas, e incluso más preferentemente con una duración de más de 15 horas.

10 La reacción se detiene ventajosamente mediante la adición de una solución básica, usando por ejemplo una base mineral tal como hidróxido de sodio. El pH final de la preparación generalmente es de 3,5 a 5.

Los inventores han elegido preferentemente un proceso de hidrólisis ácida de kappa-carragenano. Este proceso comprende una variación innovadora preparada por los inventores de tal manera como para obtener una cantidad óptima de unidades de kappa carrabiosa (véase fórmula 2) que comprende un enlace beta-1,4 entre las dos unidades de sacárido. Sin embargo, esta invención no se limita a dicho proceso. Por lo tanto, se utiliza otra variación de la hidrólisis de iota y/o lambda carragenano.

Fórmula 2 – Unidad de kappa carrabiosa



20 De acuerdo con la naturaleza y la concentración del ácido, la temperatura y el tiempo de reacción, las soluciones de oligosacárido que se obtienen presentan diferentes concentraciones de carrabiosas y neocarratetraosas.

En la presente invención, las soluciones de oligosacáridos que presentan una capacidad para atrapar la espermina y espermidina tienen un grado de polimerización, o dp, de entre 2 (dp 1 = una unidad carrabiosa) y 20, preferentemente entre 2 y 10, y todavía incluso más preferentemente una concentración máxima de 2 unidades dp (o carrabiosas).

25 Ventajosamente, siguiendo el proceso de hidrólisis (química o enzimática), se eliminan todas las partes insolubles de la mezcla, por centrifugación o por filtración.

Si es necesario, las soluciones de oligosacáridos se pueden purificar, por ejemplo, por decoloración sobre carbón activo o resinas de intercambio iónico, o se pueden separar, por ejemplo, sobre membranas o cromatografía de gel.

30 Las soluciones se pueden transformar, por ejemplo, en polvo, especialmente mediante liofilización, atomización, cristalización, etc.

35 La solución de oligosacáridos sulfatados se compone ventajosamente de al menos el 0,1 % de carrabiosa, ventajosamente al menos el 0,2 % y preferentemente al menos el 0,5 % (p/p), y en general no comprende más del 10 % (p/p) de carrabiosa, con respecto al peso de la solución total. La solución de oligosacáridos sulfatados preferentemente comprende menos del 1 % de carrabiosas. Sin embargo, la solución de oligosacáridos sulfatados se puede liofilizar, lo que permite la producción de un mayor porcentaje de carrabiosa como por ejemplo de hasta el 30 %, e incluso el 40 % (p/p) o más de la composición liofilizada.

40 Esta solución de oligosacáridos sulfatados, que se considera en la presente invención como el ingrediente activo, se puede diluir en la composición final. Normalmente, la solución de oligosacáridos sulfatados se utiliza a una concentración entre el 0,01 y el 10 %, preferentemente entre el 0,1 y el 5 % en peso de la composición final. Así, la composición final comprende un porcentaje de carrabiosa generalmente de entre 1×10^{-5} y el 10 %, preferentemente de entre 2×10^{-5} y el 0,1 % en peso.

La solución de oligosacáridos sulfatados ventajosamente presenta un pH inferior a 7, y preferentemente entre 3,5 y 5.

45 Se entiende que la solución de oligosacáridos es una composición líquida, posiblemente en forma de gel o hidrogel, que es a base de agua, pero no exclusivamente. Esta solución puede ser una solución acuosa, que comprende opcionalmente diferentes tipos de iones o soluciones, e incluso compuestos insolubles o parcialmente solubles. Esta

solución también puede ser una solución que comprende disolventes distintos del agua, donde los oligosacáridos sulfatados son solubles. El disolvente ventajosamente es aceptable en una base dermatológica.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se usan para la preparación de composiciones, especialmente administradas por vía tópica u oral y, especialmente, en forma de composiciones cosméticas, nutracéuticas, dermo-farmacéuticas o farmacéuticas. Por lo tanto, para estas composiciones, el excipiente contiene por ejemplo al menos un compuesto seleccionado de un grupo que consta de conservantes, emolientes, emulsionantes, agentes tensioactivos, humectantes, espesantes, acondicionadores, agentes de acabado mate, estabilizadores, antioxidantes, texturizantes, agentes de brillo, agentes de formación de película, agentes solubilizantes, pigmentos, colorantes, perfumes y protectores solares. Estos excipientes preferentemente se seleccionan de un grupo que consiste en aminoácidos y sus derivados, poligliceroles, ésteres, polímeros y derivados de celulosa, derivados de lanolina, fosfolípidos, lactoferrinas, lactoperoxidasas, estabilizadores a base de sacarosa, vitaminas E y sus derivados, ceras naturales y sintéticas, aceites vegetales, triglicéridos, materia insaponificable, fitoesteres, ésteres vegetales, siliconas y sus derivados, hidrolizados de proteínas, aceites de jojoba y sus derivados, ésteres lipo/hidrosolubles, betaínas, aminóxidos, extractos de plantas, ésteres de sacarosa, dióxido de titanio, glicines, parabenos, e incluso preferentemente el grupo que consiste en butilenglicol, steareth-2, stereath-21, éter de estearil glicol-15, alcohol cetearílico, fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, butilenglicol, tocoferoles naturales, glicerina, dihidroxietil fosfato de sodio, éter hidroxietil isopropílico, estearato de glicol, triisononanoína, cocoato de octilo, poliácridamida, isoparafina, laureth-7, un carbómero, propilenglicol, glicerol, bisabolol, una dimeticona, hidróxido de sodio, PEG 30-dipolihidroxisterato, triglicéridos cáprico/caprílico, octanoato de cetearilo, adipato de dibutilo, aceite de semilla de uva, aceite de jojoba, sulfato de magnesio, EDTA, una ciclometicona, goma de xantano, ácido cítrico, lauril sulfato de sodio, ceras minerales y aceites minerales, isoestearato de isoestearilo, dipelargonato de propilenglicol, isoestearato de propilenglicol, cera de abejas PEG 8, glicéridos de aceite de palma hidrogenado, aceite de lanolina, aceite de sésamo, lactato de cetilo, alcohol de lanolina, aceite de ricino, dióxido de titanio, lactosa, sacarosa, polietileno de baja densidad, y solución salina isotónica.

Ventajosamente, las composiciones mencionadas anteriormente se formulan bajo una forma elegida del grupo que consiste en una solución, acuosa o a base de aceite, una crema o un gel acuoso, o un gel a base de aceite, especialmente en un frasco o tubo, sobre todo en una ducha gel, un champú, una loción, una emulsión, una microemulsión o una nano-emulsión, especialmente de aceite en agua o de agua en aceite o múltiple o silicona; una loción, especialmente en una botella de vidrio, en plástico o en un dispensador de bomba o en un aerosol; un vial; un jabón líquido; una barra dermatológica; un ungüento; una espuma; un producto anhidro, preferentemente líquido, en pasta o sólido, por ejemplo en forma de barra, en particular una barra de labios.

El término "aplicación tópica", como se usa en este documento, significa aplicar o pulverizar la composición de acuerdo con esta invención sobre la superficie de la piel y/o sobre la superficie de las membranas mucosas.

El término "dermatológicamente aceptable", como se usa en este documento, significa que la composición o los componentes de la composición están adaptados para su utilización en contacto con la piel humana sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, respuesta alérgica indebidas, o sus equivalentes.

El experto en la técnica conoce numerosos ingredientes cosméticamente activos para mejorar la salud y/o el aspecto físico de la piel. El experto en la técnica sabe cómo formular las composiciones cosméticas o dermatológicas para obtener los mejores efectos. Además, los compuestos descritos en la presente invención pueden tener un efecto sinérgico cuando se combinan entre sí. Estas combinaciones también están cubiertas por esta invención. El CFTA Cosmetic Ingredient Handbook, Segunda Edición (1992) describe varios campos cosméticos y farmacéuticos utilizados frecuentemente en la industria cosmética y farmacéutica, que están particularmente adaptados para la aplicación tópica. Algunos ejemplos de estas clases de ingredientes incluyen, pero no se limitan a, los siguientes compuestos: abrasivos, absorbentes, compuestos estéticos tales como perfumes, pigmentos, colorantes, aceites esenciales, astringentes (por ejemplo, aceite de clavo, mentol, alcanfor, aceite de eucalipto, eugenol, lactato de mentilo, destilado de hamelis), agentes anti-acné, agentes anti-floculantes, agentes no espumantes, agentes anti-microbióticos (por ejemplo: butilcarbamato de yodopropilo), antioxidantes, agentes de unión, agentes tampón, agentes de expansión, agentes quelantes, aditivos, agentes biocidas, agentes desnaturalizantes, analgésicos externos, materiales formadores de película, polímeros, opacificantes, ajustadores de pH, agentes reductores, agentes descolorantes o clarificantes (por ejemplo, hidroquinona, ácido kójico, ácido ascórbico, ascorbil fosfato de magnesio, ascorbil glucosamina), agentes acondicionadores (por ejemplo: agentes higroscópicos), agentes calmantes para la piel y/o agentes cicatrizantes (por ejemplo: pantenol y sus derivados, por ejemplo: etil pantenol), aloe vera, ácido pantoténico y sus derivados, alantoína, bisabolol, y glicirricinato dipotásico), espesantes, vitaminas y sus derivados o equivalentes.

Una forma de realización ventajosa de la presente invención comprende la adición de al menos otro ingrediente activo adelgazante, en particular seleccionado de un grupo que consiste en un agente inhibidor de la enzima fosfodiesterasa, un agente de activación de la adenilato ciclasa, AMP cíclico o derivados lipolíticos y/o mezclas de los mismos.

Preferiblemente, la presente invención comprende la adición de al menos cafeína y/o forskolina y/o teofilina y/o

teobromina.

Como ingrediente activo adelgazante también se pueden utilizar diferentes extractos de plantas utilizados generalmente formulando los operadores en formulaciones adelgazantes tales como, por ejemplo, extracto de raíz de *Coleus forskohlii*, extracto de corteza de *Cecropia obtusa* o lechuga de mar (*Ulva lactuca*).

- 5 Es particularmente ventajoso combinar los ingredientes activos de esta invención con la cafeína. Se descubrió que de hecho estos ingredientes tienen mecanismos de acción complementarios. Preferentemente, la cafeína, posiblemente en forma de derivados y/o sales de cafeína ácida, en particular una sal de ácido carboxílico de cafeína, tales como los descritos en la solicitud de patente francesa FR2624010 (Pierre Fabre Cosmetique), se administran en combinación con un ingrediente activo de acuerdo con la invención, a una dosis de entre el 0,001 % y el 10 % en peso de la composición total, preferentemente entre el 1 y el 5 %.

La combinación de principios activos de acuerdo con la presente invención con al menos un agente activador de la adenilato ciclasa, en particular, la forskolina o extracto de planta que contiene forskolina es particularmente ventajoso.

- 15 Preferentemente, la forskolina, posiblemente como extracto de *Coleus forskohlii* o extracto de *Plectanthis barbatus*, se administran en combinación con ingredientes activos de acuerdo con la presente invención a una dosis de entre el 0,001 % y el 1 %, preferentemente entre el 0,05 y el 0,25 % en peso del total composición.

También es especialmente ventajoso combinar los ingredientes activos de acuerdo con la presente invención con un compuesto seleccionado entre:

- 20 – agentes estimuladores de glicosaminoglicanos (GAG), y/o agentes estimuladores de elastina y/o agentes estimuladores de colágeno, en particular retinol y/o vitamina C, así como sus derivados, tetrapéptidos que contienen entre 50 a 500 ppm de palmitoil-Gly-Gln-Pro-Arg tales como los disponibles en el mercado con el nombre comercial Matrixyl™ de Sederma, Francia;
- agentes inhibidores de la lipoproteína lipasa tales como los descritos en la patente US2003086949 (Coletica), en particular el extracto de liana de Perú (*Uncaria tomentosa*) o un extracto de la hierba de San Juan;
- 25 – componentes activos que imitan el efecto de la beta endorfina con el fin de mejorar la función de barrera de la piel, como por ejemplo los citados en la solicitud de patente de EE. UU. 2006069032, extracto de casco de cacao;
- componentes activos que estimulan la síntesis de beta endorfina con el fin de proporcionar sensación de bienestar, por ejemplo Tephroline, desde la planta tephrosia purpurea (Soliance);
- 30 – componentes activos que estimulan la proliferación celular y/o la diferenciación celular, destinados a tener actividad anti-envejecimiento, tales como las siguientes moléculas: NGF, α -MSH, β endorfina, o sus derivados, por ejemplo los descritos en la solicitud de patente FR 2857874, la P3-endorfina;
- componentes activos que protegen al factor de crecimiento de fibroblastos contra la degradación, en particular FGF2 como el extracto vegetal que se describe en la solicitud de patente presentada por el solicitante publicada en GB244036, en particular, el extracto de Hibiscus Abelmoscus;
- 35 – componentes activos estimulantes de la actividad y/o la proliferación de los fibroblastos tales como un péptido de soja fermentado como el producto comercializado por el solicitante bajo el nombre comercial Phytokine™, opcionalmente en combinación con un extracto de Hibiscus Abelmoscus;
- componentes activos que estimulan la hialuronasa sintasa, en particular la hialuronasa sintasa 2 como se describe en la patente FR2893252;
- 40 – componentes activos estimulantes de la actividad y/o la síntesis de la lisil oxidasa como LOXL tales como los componentes descritos en la patente FR2855968 en particular, extracto de eneldo para la estimulación de las fibras elásticas;
- componentes activos con propiedades anti-inflamatorias tales como las que inhiben PLA2, y en particular los componentes descritos en la patente FR2847267 y en especial un extracto de raíces de *Pueraria lobata* (Inhibase®);
- 45 – sustancias activas que permiten un cambio en el color de la piel, tales como componentes activos para aclarar y/o blanquear la piel;
- sustancias activas con propiedades drenantes, como laurato de hesperitina (Flavagrum®), o caprilato de quercitina (Flavenger®).

- 50 La invención abarca una composición que comprende (i) una preparación de oligosacáridos sulfatados que atrapan la espermina y/o espermidina, y preferentemente como se define más particularmente en toda la descripción y en los

ejemplos de la invención, y (ii) al menos uno del grupo que consiste en cafeína, teofilina, teobromina, y forskolina, o derivados y/o sales de los mismos.

Un derivado es un compuesto que se forma a partir de un compuesto similar o un compuesto que se puede imaginar que procede de otro compuesto, si un átomo se reemplaza con otro átomo o grupo de átomos. Esta definición es común en la química orgánica.

La presente invención cubre una combinación de (i) una preparación de oligosacáridos sulfatados que atrapan la espermina y/o espermidina, y preferentemente como se define más particularmente en toda la descripción y en los ejemplos de la invención, y (ii) al menos uno del grupo que consiste en cafeína, teofilina, teobromina, y forskolina, o derivados y/o sales de los mismos, usados como ingrediente activo adelgazante.

Esta invención se refiere por tanto a un método para el cuidado de adelgazamiento que comprende el uso de al menos un ingrediente activo, o de una composición cosmética que comprende dicho ingrediente activo, como se indica anteriormente o más adelante. Este cuidado cosmético incluye la aplicación tópica del ingrediente activo en las zonas cutáneas a tratar. Este cuidado cosmético se puede realizar mediante la administración de una composición nutracéutica (administración oral). La zona cutánea a tratar en un sujeto ventajosamente es una zona que comprende los adipocitos con más ácidos grasos que el resto de los adipocitos del tejido cutáneo.

Estas áreas normalmente son zonas de piel de naranja.

Esta invención también se refiere a un método de tratamiento terapéutico para reducir la cantidad de lípidos almacenados por los adipocitos, incluyendo especialmente la administración o la aplicación tópica de al menos un ingrediente activo, o de una composición cosmética que comprende dicho ingrediente activo, como se indica anteriormente o más adelante. El tratamiento combina ventajosamente tanto una disminución de la lipogénesis como un aumento de la lipólisis. Este tratamiento se puede localizar en las áreas cutáneas a tratar.

Otros objetivos, características y ventajas de la invención serán claramente evidentes para el experto en la técnica al leer la descripción explicativa que se refiere a ejemplos que se dan solo con fines de ilustración y que de ningún modo están destinados a limitar el alcance de la invención.

Los ejemplos son una parte integrante de la presente invención y cualquier característica que parezca nueva con respecto a cualquier estado anterior de la técnica tomada de la descripción en su totalidad, incluyendo los ejemplos, es una parte integral de la invención en su función y en su generalidad.

Por lo tanto, cada ejemplo es de carácter general.

Además, en los ejemplos, todos los porcentajes se dan en peso, a menos que se indique lo contrario, y la temperatura se expresa en grados Celsius a menos que se indique lo contrario, y la presión es la presión atmosférica, a menos que se indique lo contrario.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de los oligosacáridos

Se calentó 38,5 ml de agua pura de laboratorio a 60 °C.

Se añadió 0,49 g de cloruro de sodio, así como 1,67 g de kappa-carragenanos.

La solución se dejó bajo agitación a 60 °C durante 25 minutos. La reacción de hidrólisis se inicia con la adición de 8,33 g de una solución de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se mantuvo a una temperatura de 60 °C durante todo el proceso. En el momento de la hidrólisis deseada, la reacción se detuvo mediante la adición de 9 ml de una solución de hidróxido de sodio 1 N. El pH de la preparación, por tanto, estaba entre 4 y 4,5.

A continuación, la solución se filtró a través de un filtro de 500 nm y a continuación se pueden añadir conservantes, así como un agente gelificante, a la preparación.

En la mayoría de los ejemplos siguientes, los experimentos se realizaron sobre el filtrado (sin conservante y sin agente gelificante).

Ejemplo 2: Evolución de la composición de las preparaciones de oligosacáridos con respecto al tiempo de la hidrólisis.

Se prepararon soluciones de oligosacáridos sulfatados de acuerdo con el ejemplo 1, con tiempos de hidrólisis de 2, 5 y 16 horas.

Estas soluciones a continuación se analizaron por HPLC (Waters Alliance 2685, columna TSK gel 2000 PWXL) acoplada con un detector de refractómetro.

En paralelo se analizó una gama estándar de glucosa, lo que permite conocer así la composición de nuestra mezcla

en términos de carrabiosa y neocarratetraosa.

Los resultados, presentados en la tabla 1, muestran que cuanto más largo es el tiempo de hidrólisis, más significativa será la concentración de carrabiosa.

Tabla 1

Tiempo de hidrólisis (horas)	% de carrabiosa	% de neocarratetraosa
2	0,106	0,228
5	0,365	0,180
16	0,890	0,043

5

% de carrabiosa o neocarratetraosa indica en el % en peso, basado en el peso del filtrado total, dicho filtrado que se ajusta a un pH entre 4 y 4,5.

Ejemplo 3: Demostración *in vitro* de la eficacia de los oligosacáridos en la captura de espermina y espermidina

10 Principio:

Si la espermina y espermidina se ponen en presencia de ácido desoxirribonucleico (ADN), se observa entonces la precipitación de ADN y la densidad óptica de la mezcla, leída a 600 nm, aumenta de manera muy significativa.

Si se añade de antemano un compuesto que "atrapa" la espermina o espermidina a la solución de dicha poliamina, no aparece precipitación cuando se añade la solución de ADN.

15 Entonces podemos calcular el porcentaje de protección proporcionada por el ingrediente activo analizado en cuanto a la precipitación de ADN inducida por las poliaminas. Protocolo:

Se añade 0,4 g de ADN de pescado (Sigma) a 160 g de un tampón fosfato a pH 6 (fosfato de potasio 0,06 M y fosfato de sodio 0,001 M).

20 Se distribuyen 10 µl de una solución acuosa de espermina 50 mM (Sigma) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos:

A continuación, se distribuye la siguiente:

- 90 µl de una solución de oligosacáridos sulfatados (ingrediente activo) o de una solución acuosa de trifosfato de adenosina 150 mM (o ATP, Sigma)
- o 90 µl de agua pura de laboratorio (en los pocillos de "control" o pocillos "100 %")

25 La placa se deja bajo agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente, y a continuación se añade 100 µl de la solución de ADN a todos los pocillos.

Después de 5 segundos de agitación manual, se lee la densidad óptica del pocillo a 600 nm.

El porcentaje de protección proporcionada por el ingrediente activo en términos de precipitación del DNA en presencia de espermina se calcula como sigue:

30
$$\% \text{ de protección} = 100 - [(DO_{\text{Activo o ATP}} / DO_{100 \%}) \times 100]$$

Por "DO_{Activo o ATP}" nos referimos a la densidad óptica del pocillo que contiene ADN, espermina o espermidina, y el ingrediente activo o el ATP después de la reacción.

"DO_{100 %}" significa la densidad óptica del pocillo que contiene ADN y espermina o espermidina, después de la precipitación.

35 Cuanto más significativo es el porcentaje de protección, mayor es la "captura" de espermina por el ingrediente activo y menor es la precipitación de ADN.

El mismo experimento se puede realizar mediante la sustitución de la solución de espermina 50 mM con una solución acuosa de espermidina 300 mM (Sigma).

Se produjeron soluciones de oligosacáridos de acuerdo con el ejemplo 1, con 2, 5 y 16 horas de tiempo de hidrólisis.

Después de la dilución al 10 % en agua pura de laboratorio, se analizaron las diferentes soluciones.

Los resultados se dan en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2

Tiempo de hidrólisis	% de protección de espermina	% de protección de espermidina
2	3,9	29,9
5	4,5	28,2
16	10,3	34,3

- 5 Cuanto más largo es el tiempo de hidrólisis, más rica en carrabiosa es la solución de oligosacáridos y mayor es la acción de captura de la espermina y espermidina.

Por lo tanto se prefieren ingredientes activos que contienen al menos el 0,2 % de carrabiosa, e incluso más preferido, al menos el 0,5 % en peso de la solución de oligosacáridos sulfatados.

Ejemplo 4: Comparación de la tasa de carrabiosa después de la hidrólisis de diversos galactanos sulfatados

- 10 Se prepararon soluciones de oligosacáridos sulfatados utilizando kappa, iota y lambda carragenanos y agar según el ejemplo 1, con un tiempo de hidrólisis de 16 horas.

Los extractos se analizaron a continuación por HPLC de acuerdo con la técnica descrita en el ejemplo 2, con la excepción de los hidrolizados de agar que no se pudieron analizar en las mismas condiciones (unidades de agarobiosa).

- 15 Después de la dilución al 3 % en agua pura de laboratorio, se realizó un ensayo de captura de la espermidina, de acuerdo con el protocolo descrito en el ejemplo 3.

Tabla 3:

Galactanos hidrolizados	% de captura	% de carrabiosa	% de neocarratetraosa
Kappa-carragenanos	16,1 %	0,878	0,155
Iota- carragenanos	13,1 %	0,292	0,344
Lambda-carragenanos	13,5 %	0,179	0,197
Agar	8,9 %	No aplicable	No aplicable

- 20 Los hidrolizados de carragenano (kappa, iota y lambda) muestran la mejor eficacia en términos de captura de espermidina. Esta captura se correlaciona en un porcentaje de carrabiosas en el producto.

Ejemplo 5: Demostración de la eficacia de los oligosacáridos en la inhibición de la lipogénesis en adipocitos humanos normales.

La inhibición *ex vivo* de la lipogénesis se evaluó en suspensiones de adipocitos humanos que se aislaron a partir de una muestra tomada durante una plástia abdominal realizada en una mujer de 42 años de edad.

- 25 La suspensión de adipocitos se incubó durante una hora a 37 °C con el 3 o 5 % de una solución de oligosacáridos sulfatados preparada según el ejemplo 1 (tiempo de hidrólisis: 16 horas), o con una solución de estudio convencional (teofilina o cafeína 1 mM), o en ausencia de estas soluciones (control).

Cada ensayo se realizó por triplicado.

- 30 A continuación se añadió un marcador radiactivo de acetato [$2\text{-}^{14}\text{C}$] a los diversos ensayos a una concentración de 2,5 $\mu\text{Ci/ml}$.

Después de 4 horas de incubación a 37 °C, los lípidos se extrajeron con una mezcla de metanol/cloroformo/agua y se deshidrataron. La radiactividad, expresada en cuentas por minuto (cpm), se cuantifica entonces a través de la gammagrafía líquida (LKB 1210 Rackbeta).

Los resultados se dan en la Tabla 4 a continuación.

El análisis estadístico se realizó de acuerdo con el ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

Tabla 4

Tratamiento	Concentración en agua	cpm	Desviación típica	% de control	p
Control	-	472253	4474	100	-
Teofilina	1 mM	27225	6195	6	P <0,01
Cafeína	1 mM	20741	2932	4	P <0,01
Oligosacáridos sulfatados	5 %	109647	7064	23	P <0,01
	3 %	97139	9691	21	P <0,01

- 5 De acuerdo con las condiciones experimentales, la solución de oligosacáridos sulfatados analizada del 3 % al 5 % inhibe significativamente la lipogénesis y de manera dependiente de la dosis.

Ejemplo 6: Demostración de la eficacia de la preparación en la estimulación de la lipólisis en los adipocitos humanos normales

- 10 La actividad de estimulación de la lipólisis se evaluó en suspensiones de adipocitos humanos aislados a partir de una muestra tomada durante una plastia abdominal realizada en una mujer de 34 años de edad.

La suspensión de adipocitos se incubó durante 2 horas a 37 °C con el 3 o 5 % de una solución de oligosacáridos sulfatados preparada según el ejemplo 1 (16 horas de tiempo de hidrólisis) en porcentaje del peso total del cultivo, o con soluciones de estudio convencionales (teofilina o cafeína 1 mM) o en ausencia de soluciones (control). Cada ensayo se realizó 6 veces.

- 15 Al final del período de incubación, se midieron los ácidos grasos no esterificados (AGNE) que estaban presentes en los medios de incubación con kits de dosificación disponibles en el mercado (OXOID 46 551).

Los resultados se dan en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5

Tratamiento	Concentración	AGNE en μ M	Desviación típica	% de control	P
Control	-	96	6	100	
Teofilina	1 mM	537	45	560	P <0,01
Cafeína	1 mM	525	40	547	P <0,01
Oligosacáridos sulfatados	5 %	200	10	209	P <0,01
	3 %	180	12	187	P <0,01

- 20 De acuerdo con las condiciones experimentales, la solución de oligosacáridos sulfatados analizada al 3 % y al 5 % estimula significativamente la lipólisis y de manera dependiente de la dosis.

Ejemplo 7: Demostración de un efecto de adelgazamiento de los oligosacáridos de acuerdo con la invención en combinación con cafeína

- 25 La eficacia del adelgazamiento de un gel hidro-alcohólico que contiene una mezcla del "3 % de cafeína + 3 % de una solución de oligosacáridos sulfatados preparada según el ejemplo 1 (16 horas de tiempo de hidrólisis)" se comparó con un gel hidro-alcohólico que contiene el 3 % de cafeína.

Los productos se aplicaron a los muslos de voluntarios sanos y se evaluó el efecto de adelgazamiento durante un período de 8 semanas midiendo en centímetros.

En la práctica, 25 voluntarios de entre 21 y 49 fueron seleccionados y analizados de acuerdo con criterios

específicos (índice de masa corporal, presencia de la celulitis). El peso de cada voluntario se monitorizó durante todo el estudio y no podía variar de ± 2 kg. Los productos se aplicaron de acuerdo a una aleatorización del muslo derecho/muslo izquierdo: un muslo tratado por la asociación (solución de cafeína + oligosacáridos) y un muslo tratado por la cafeína. Los geles se aplicaron dos veces al día durante 8 semanas consecutivas, con pequeños movimientos circulares hasta que todo el producto hubo penetrado.

La formulación elegida para este estudio fue un gel hidro-alcohólico sobre la base de una proporción del 75 % de agua al 25 % de alcohol desnaturalizado.

La medición en centímetros de la circunferencia de los muslos se realizó en el medio de los muslos de los voluntarios utilizando una cinta métrica aplicada sin compresión por el mismo técnico durante todo el estudio.

Se utilizó un sistema de alcance de láser para las zonas de medición para garantizar que se repetía el mismo posicionamiento para cada muslo evaluado de forma precisa.

Las mediciones se realizaron antes de la aplicación de los productos (A) y a continuación después de 14 días, 1 mes y 2 meses.

Los resultados de este estudio están en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6:

Hora	Cafeína	Cafeína + oligosacáridos sulfatados	Significancia de los resultados ("Cafeína + oligosacáridos sulfatados" frente a "cafeína")
14 días	0 cm	-0,1 cm	No significativa
28 días	-0,1 cm	-0,4 cm	p <0,001
56 días	-0,3 cm	-0,6 cm	p <0,01

Después de solo 14 días de tratamiento, se observó una disminución en la circunferencia de los muslos de los voluntarios que habían recibido aplicaciones del gel que contiene la cafeína y los oligosacáridos sulfatados. Cabe señalar que el gel que contiene cafeína por sí sola no tuvo efecto adelgazante.

Esta eficacia excelente debida a la combinación de cafeína y oligosacáridos sulfatados es aún más evidente después de 28 y 56 días de tratamiento.

De hecho, a los 56 días, la disminución media de la circunferencia del muslo es de 0,6 cm para los voluntarios que utilizan el gel de cafeína + oligosacárido, mientras que la disminución es de solo 0,3 cm para los voluntarios que se aplicaron el gel de cafeína (diferencia significativa, p <0,01).

Ejemplo 8: Uso de los productos de la invención en formulaciones cosméticas o farmacéuticas de tipo "emulsión de aceite en agua"

Formulación 8a:

A	Agua	csp 100
	Butilenglicol	2
	Glicerina	3
	Dihidroxietil fosfato de sodio, Isopropil hidroxietil éter	2
B	Estearato de glicol SE	14
	Triisononaoína	5
	Cocoato de octil	6
C	Butilenglicol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, pH ajustado a 5,5	2

D	Productos de la invención	0,01-10 %
---	---------------------------	-----------

Formulación 8b:

A	Agua	csp 100
	Butilenglicol	2
	Glicerina	3
	Poliacrilamida, isoparafina, Laureth-7	2,8

B	Butilenglicol, metilparabeno,	2
	Etilparabeno, propilparabeno;	
	Fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, etilparabeno	2
	Butilenglicol	0,5

D	Productos de la invención	0,01-10 %
---	---------------------------	-----------

Formulación 8c:

A	Carbómero	0,50
	Propilenglicol	3
	Glicerol	5
	Eau	csp 100

B	Cocoato de octilo	5
	Bisabolol	0,30
	Dimeticona	0,30

C	Hidróxido de sodio	1,60
---	--------------------	------

D	Fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, etilparabeno	0,50
---	--	------

E	Perfume	0,30
---	---------	------

F	Productos de la invención	0,01-10 %
---	---------------------------	-----------

5

Ejemplo 9: Uso de los productos de la invención en una formulación de tipo "agua en aceite"

A	PEG 30 - dipolihidroxiestearato	3
---	---------------------------------	---

ES 2 700 111 T3

	Triglicéridos cápricos	3
	Octanoato cetearílico	4
	Adipato de dibutilo	3
	Aceite de semilla de uva	1,5
	Aceite de jojoba	1,5
	Fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, etilparabeno	0,5
B	Glicerina	3
	Butilenglicol	3
	Sulfato de magnesio	0,5
	EDTA	0,05
	Agua	csp 100
C	Ciclometicona	1
	Dimeticona	1
D	Perfume	0,3
F	Productos de la invención	0,01-10 %

Ejemplo 10: Uso de productos de la invención en una formulación de tipo "champú o gel de ducha"

A	Goma de xantano	0,8
	Agua	csp 100
B	Butilenglicol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno	0,5
	Fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, etilparabeno	0,5
C	Ácido cítrico	0,8
D	Sulfato de Laureth de sodio	40,0
E	Producto de la invención	0,01- 10 %

Ejemplo 11: Uso de productos de la invención en una formulación de geles acuosos

A	Agua	csp 100
	Carbómero	0,5

	Butilenglicol	15
	Fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, etilparabeno	0,5
B	Producto de la invención	0,01- 10 %

Ejemplo 12: Uso de productos de la invención en un tipo de formulación de "triple emulsión"

Emulsión primaria de W1/O

A	PEG 30 - dipolihidroxiestearato	4
	Triglicéridos cápricos	7,5
	Isohexadecano	15
	Éter de estearil PPG-15	7,5
B	Producto de la invención	0,01-10 %
	Agua	65,3 csp
C	Fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, etilparabeno	0,7

5 Emulsión secundaria W1/O/W2

A	Emulsión primaria	60
B	Poloxámero 407	2
	Fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol	0,3
	agua	csp 100
C	Carbómero	15
D	Trietanolamina	pH 6,0-6,5

Ejemplo 13: Preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen el producto de la invención

Formulación 13a: Preparación en forma de comprimidos

A	Excipientes	En g por comprimido
	Lactosa	0,359
	Sacarosa	0,240
B	Productos de la invención *	0,001-0,1

* El producto de la invención se obtiene, por ejemplo, de acuerdo con el proceso de extracción descrito en el ejemplo 1 (16 horas de tiempo de hidrólisis), seguido de una etapa de secado.

Formulación 13b: Preparación de un ungüento

A	excipientes	
	Poliétileno de baja densidad	5,5
	Parafina líquida	csp 100
B	Productos de la invención *	0,001-0,1

* El producto de la invención se obtiene, por ejemplo, de acuerdo con el proceso de extracción descrito en el ejemplo 1 (16 horas de tiempo de hidrólisis), seguido de una etapa de secado.

Formulación 13c: preparación de una fórmula inyectable

A	Excipiente	
	Solución salina isotónica	5 ml
B	Productos de la invención *	0,001-0,1

* El producto de la invención se obtiene, por ejemplo, de acuerdo con el proceso de extracción descrito en el ejemplo 1 (16 horas de tiempo de hidrólisis), seguido de una etapa de secado.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una preparación que comprende oligosacáridos sulfatados capaces de atrapar espermina y/o espermidina, como un ingrediente activo para adelgazar en una composición cosmética no terapéutica.
- 5 2. Uso, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los oligosacáridos están compuestos por un máximo de 20 unidades de galactosa.
3. Uso de una preparación de oligosacáridos sulfatados, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la preparación de oligosacáridos sulfatados se obtiene mediante un proceso que comprende una etapa de hidrólisis de un polisacárido, preferiblemente de la familia de galactanos sulfatados, y que pertenece preferiblemente a la familia de carragenanos.
- 10 4. Uso de una preparación de oligosacáridos sulfatados, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el polisacárido pertenece a la familia de las kappa-carragenanos.
- 5 5. Uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la preparación comprende predominantemente, entre los presentes oligosacáridos sulfatados, al menos un oligosacárido basado en dos unidades de sacáridos (carrabiosa y neocarrabiosa) y posiblemente, al menos un oligosacárido basado en cuatro unidades de sacáridos (neocarratetraosa).
- 15 6. Uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la preparación de oligosacáridos sulfatados está entre $1,10^{-5}$ y 10% en peso de la composición total.
- 20 7. Uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la preparación de oligosacáridos sulfatados es una solución y se utiliza en una concentración de entre el 0,01 y el 10% en peso de la composición cosmética final.
8. Uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la preparación de oligosacáridos sulfatados es una solución que comprende al menos 0,1% de carrabiosa, preferiblemente al menos 0,2% pero no más del 10% (p/p) de carrabiosa, con respecto al peso de la solución total.
- 25 9. Uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la preparación de oligosacáridos sulfatados es una solución de oligosacáridos sulfatados que comprende menos del 1% de carrabiosa.
- 30 10. Uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición también comprende al menos un ingrediente activo adelgazante seleccionado del grupo que consiste en cafeína, teofilina, teobromina, forskolina, ácido de cafeína o sales del mismo, ácido carboxílico de cafeína o sales del mismo, un extracto de raíz de Coleus Forskohlii, un extracto de corteza de cecropia obtusa y un extracto de lechuga de mar (ulva lactuca).
- 35 11. Una composición cosmética adelgazante que comprende una preparación de oligosacáridos sulfatados capaces de atrapar espermina y/o espermidina, como ingrediente activo adelgazante, posiblemente en asociación con otro ingrediente activo adelgazante, como cafeína, teofilina, teobromina, forskolina, un extracto de raíz de Coleus Forskohlii, un extracto de corteza de cecropia obtusa, un extracto de lechuga de mar (ulva lactuca) y/o mezclas de los mismos.
12. La composición cosmética según la reivindicación 11, en donde es una composición nutracéutica.
- 40 13. Uso de una preparación de oligosacáridos sulfatados como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, posiblemente en asociación con otro ingrediente activo adelgazante, como la cafeína, teofilina, teobromina, forskolina, un extracto de raíz de Coleus Forskohlii, un extracto de corteza de cecropia obtusa, un extracto de lechuga de mar (ulva lactuca) y/o mezclas de los mismos, para la preparación de una composición farmacéutica con efecto adelgazante, especialmente para combatir un problema de sobrepeso.
14. Un método cosmético no terapéutico para el cuidado del adelgazamiento que comprende la aplicación tópica o la administración oral de una composición cosmética de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12.
- 45 15. Una composición farmacéutica para uso en un tratamiento terapéutico para reducir la cantidad de lípidos almacenados por los adipocitos, mediante administración o aplicación tópica de una preparación de oligosacáridos sulfatados capaces de atrapar espermina y/o espermidina como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 50 16. Una composición que comprende (i) una preparación de oligosacáridos sulfatados capaces de atrapar espermina y/o espermidina, especialmente como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, y (ii) al menos uno del grupo que consiste en cafeína, teofilina, teobromina, y forskolina.
17. Una composición de acuerdo con la reivindicación 16, en donde (ii) es cafeína y/o una sal de la misma.

18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 16, en donde (ii) es forskolina y/o una sal de la misma.