

CH 683671 A5



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

⑪ CH 683671 A5

⑤① Int. Cl.⁵: A 61 K 31/66
A 61 K 7/48
A 61 K 7/021
C 07 F 9/10

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

⑫ FASCICOLO DEL BREVETTO A5

⑳ Numero della domanda: 1004/92

⑦③ Titolare/Titolari:
Golgi S.A., Stabio

㉒ Data di deposito: 30.03.1992

⑦② Inventore/Inventori:
Salini, Alberto, Stabio

㉔ Brevetto rilasciato il: 29.04.1994

④⑤ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 29.04.1994

⑦④ Mandatario:
Hug Interlizenz AG, Zürich

⑤④ **Uso topico di glicerofosfolipidi deacilati.**

⑤⑦ La presente invenzione descrive l'uso topico di glicerofosfolipidi deacilati, quali L- α -glicerilfosforilcolina, L- α -glicerilfosforiletanolamina, L- α -glicerilfosforilserina, L- α -glicerilfosforil-D-myo-inositolo come agenti cosmetici e composizioni farmaceutiche e cosmetiche che li contengono.



CH 683671 A5

Descrizione

L'invenzione si riferisce all'uso topico di glicerofosfolipidi deacilati e dei loro sali fisiologicamente accettabili.

5 In particolare l'invenzione si riferisce all'uso di glicerofosfolipidi deacilati denominati rispettivamente, L- α -glicerilfosforilcolina, L- α -glicerilfosforiletanolamina, L- α -glicerilfosforilserina, L- α -glicerilfosforil-D-myo-inositolo.

Questi composti, nella presente invenzione, possono essere impiegati da soli o in miscela tra loro.

10 I glicerofosfolipidi deacilati sono principalmente ottenuti per via semisintetica, ad esempio quelli preferiti nella presente invenzione sono ottenuti per deacilazione selettiva dei fosfolipidi naturali estratti dalla soia.

I glicerofosfolipidi sono composti largamente presenti in natura dove svolgono importanti funzioni biologiche, ad esempio sono i principali costituenti lipidici delle membrane cellulari.

15 I glicerofosfolipidi deacilati, principalmente quelli preferiti nella presente invenzione, sono considerati dei precursori dei fosfolipidi cellulari.

La loro somministrazione per via orale e iniettabile, ad esempio negli integratori dietetici o come farmaci, si è dimostrata utile nella prevenzione dei processi involutivi delle membrane cellulari potendo svolgere un ruolo riparatore sulle lesioni biochimiche che si instaurano a carico del corredo fosfolipidico delle membrane.

20 E' stato ora sorprendentemente dimostrato che i glicerofosfolipidi deacilati preferiti nella presente invenzione, possono essere assorbiti per via topica quando opportunamente formulati, e ciò costituisce una valida alternativa all'apporto esogeno alle cellule della pelle.

I glicerofosfolipidi deacilati, principalmente quelli preferiti nella presente invenzione, possiedono interessanti proprietà che possono essere opportunamente sfruttate anche in campo cosmetico.

25 Il loro impiego nei formulati cosmetici è giustificato dal fatto che questi composti possono essere considerati sia come sostanze di base (per la formulazione come eccipienti), sia come sostanze funzionali specializzanti.

Come sostanze di base possono essere impiegati per esempio per impartire proprietà umettanti, anti-disidratanti, plastificanti, cosolventi, copreservanti, ecc.

30 Come sostanze funzionali specializzanti, possono essere impiegati ad esempio, come idratanti, emollienti, elasticizzanti, restitutivi, ecc.

Anche nella cosmesi del capello, questi composti possono essere utilmente impiegati, ad esempio come antistatici, restitutivi, volumizzanti, ecc.

35 Le concentrazioni di impiego dei glicerofosfolipidi deacilati, nella presente invenzione possono variare entro ampi limiti a secondo dell'impiego previsto e del tipo di formulato realizzato; possono ad esempio essere impiegati in un intervallo di concentrazione dallo 0,01% fino al 50%, ma preferibilmente tra lo 0,1% e il 10%.

I fosfolipidi deacilati possiedono una tossicità sistemica molto bassa e anche la tossicità topica è particolarmente bassa, come hanno dimostrato i test condotti sull'animale descritti di seguito.

40

Sensibilizzazione cutanea

Si utilizzano cavie da 350–450 g depilate sul dorso mediante rasoio.

45 Nel lato sinistro della zona depilata si applicano 50 mg del prodotto a giorni alterni per 15 giorni. Dopo 30–35 giorni dall'inizio del trattamento si applicano 50 mg del prodotto sul lato destro del dorso e si registrano le osservazioni per 24 ore.

Non è stata osservata alcuna reazione cutanea durante il trattamento e nella fase finale d'induzione antigenica.

Irritazione oculare

La tolleranza oculare è determinata su conigli Nuova Zelanda.

55 Si pone 0,1 ml della soluzione all' 1% del prodotto nel sacco congiuntivale dell'occhio destro del coniglio mentre nell'occhio sinistro si applicano 0,1 ml di soluzione fisiologica.

Si controllano attentamente gli occhi per un periodo corrispondente a 24 ore registrando eventuali anomalie.

Immediatamente dopo l'applicazione del prodotto e della soluzione salina si nota abbondante lacrimazione. Successivamente la congiuntiva, l'iride e la cornea rimangono normali per tutto il periodo d'osservazione.

60

Irritazione cutanea

Si utilizzano cavie da 350–450 g depilate sul dorso mediante rasoio.

65 Nella zona depilata sono applicate 4 dosi del prodotto corrispondenti a 50 mg – 100 mg – 200 mg – 300 mg – quindi si inizia l'osservazione che viene protratta per almeno 24 ore.

Nessun segno d'irritazione cutanea è stato osservato alle varie dosi del prodotto.

I formulati che si avvalgono dei fosfolipidi deacilati della presente invenzione sono tutti quelli nell'arte delle formulazioni dermatologiche e cosmetiche, preferibilmente quelle contenenti acqua come eccipienti.

5 Gli esempi che seguono servono a illustrare l'invenzione senza in alcun modo limitarla.

L'azione idratante della L- α -glicerilfosforilcolina è stata dimostrata eseguendo il test di seguito descritto.

Attività idratante

10

Sono stati utilizzati 18 ratti albini maschi di ceppo Sprague-Dawley del peso di g 150 (+/- 20), depilati sul dorso mediante una crema depilatoria disponibile in commercio e suddivisi mediante randomizzazione in tre gruppi di 6 animali ciascuno, trattati per 14 giorni consecutivi, una volta al mattino e l'altra alla sera con:

15

1°) gruppo: 0,2 g/die di vaselina bianca

2°) gruppo: 0,2 g/die di glicerilfosforilcolina allo 0,1% in vaselina bianca

20

Al termine del trattamento gli animali venivano sacrificati per prolungamento dell'anestesia eterea e dopo aver prelevato e accuratamente disteso su una tavoletta di sughero la cute della zona trattata, per mezzo di un foratappi del diametro di 16 mm, si prelevavano da ogni animale, sempre dalla stessa zona anatomica, tre cilindretti di cute che, dopo averli pesati, venivano posti ad essiccare per 48 ore a 60°C in una stufa a secco e quindi nuovamente pesati.

25

Lo stato di idratazione della cute era dato dalla differenza in peso tra prima e dopo l'essiccamento dei cilindretti di cute.

Il trattamento con glicerilfosforilcolina protratto per due settimane alla frequenza di due trattamenti giornalieri è stato in grado di aumentare, in modo statisticamente significativo rispetto ai valori osservati nei controlli trattati con vaselina bianca, la quantità di acqua contenuta nella cute degli animali trattati (Tabella n. 1).

30

35

40

45

50

55

60

65

TABELLA n. 1

5	Ratto n.	campione n.	Contenuto in acqua (mg) nella cute	
			controlli	glicerilfosforilcolina
	1	1	230	255
		2	238	247
10		3	261	277
	2	1	220	249
		2	238	250
15		3	248	266
	3	1	270	259
		2	263	268
		3	256	265
20	4	1	233	245
		2	248	262
		3	230	255
25	5	1	210	274
		2	220	281
		3	230	257
30	6	1	240	283
		2	235	270
		3	255	295
	Media		240,27	264,33
35	+/- E.S.		3,86	3,25
	P		-	< 0,01

I formulati che si avvalgono dei fosfolipidi deacilati della presente invenzione sono tutti quelli noti nell'arte delle formulazioni dermatologiche e cosmetiche, preferibilmente quelle contenenti acqua come eccipiente.

I seguenti esempi illustrano ulteriormente l'invenzione.

ESEMPI

45

GEL MASCARA

50	A)	1,2-Propandiolo	2,0%
		conservanti	0,5%
		Glicerilfosforilcolina 85% in acqua	0,2%
		Pearl lustre pigment (E. Merck Darmstadt)	0,004%
55		Carbomer 940	0,2%
		Aqua demineralizzata	67,696%
	B)	Trietanolamina	0,2%
		Acqua demineralizzata	18,2%
60	C)	Etanolo 95%	10,0%
		Polivinilpirrolidone (K 30)	1,0%

65

CH 683 671 A5

Preparazione:

A) Si mescolano assieme 1,2-Propandiolo, Glicerilfosforilcolina e acqua, quindi il Pearl lustre pigment e successivamente si aggiunge il Carbomer 940 agitando vigorosamente.

5 B) Si neutralizza con trietanolammina acquosa.

C) Si aggiunge, sempre agitando, l'etanolo e il Polivinilpirrolidone (K 30)

OMBRETTO IN POLVERE	
10	Pigmento 30,0%
	Glicerilfosforil-inositolo sale di calcio 0,5%
	Talco 49,0%
	Amido di patate 7,5%
15	Magnesio stearato 2,5%
	Legante 10,5%
	composizione del legante:
20	cetil palmitato 5%
	petrolio 9%
	profumo q.b.
25	conservanti q.b.
	isopropilsteato q.b.a 100%

Preparazione:

30 Gli ingredienti in polvere vengono miscelati accuratamente. Sempre mescolando, si aggiunge a porzioni il legante allo stato fuso.

Infine la miscela si comprime a 40-60 bar (560-840 psi)

CREMA NUTRITIVA	
35	A) Glicerilfosforilcolina 2,0%
	Glicerina 2,0%
	Piroglutammato di rame 0,2%
40	Piroglutammato di zinco 0,2%
	B) Monostearato di glicerolo emulsionato con 5,0%
	steato di polietilenglicole
45	Acido stearico 8,0%
	Miristil etossi miristato 6,0%
	Olio di mandorle dolci 9,0%
	Alcool cetilico 1,0%
50	Lauril piroglutammato 1,0%
	Silicone 0,5%
	Trietanolammina q.b.
55	Profumo q.b.
	Acqua demineralizzata q.b. a 100,0%

Preparazione:

60 Miscelare i componenti della fase A) e l'acqua e riscaldare a 70°.

Miscelare i componenti della fase B) e riscaldare a 70°.

Aggiungere alla fase A) la fase B) agitando lentamente.

65 Alla miscela si aggiunge la Trietanolammina fino a pH 6,4, quindi si aggiunge il profumo e si riporta a 100 g con acqua.

Si raffredda a 35° agitando lentamente.

SHAMPOO		
5	Sodio lauril etere solfato 28%	40,0%
	Dietanolammide di acidi grassi di cocco	4,0%
	Glicerilfosforilcolina 85% in acqua	1,0%
10	Sodio cloruro	4,0%
	Profumi e conservanti	q.b.
	Acqua deionizzata q.b. a	100,0%

15 Preparazione:

Si mescolano all'acqua i componenti nell'ordine descritto agitando lentamente.

GEL PER CAPELLI (WET GEL)		
20	Carbomer 940	1,0%
	Trietanolamina (TEA)	1,3%
	Glicerilfosforilserina	0,7%
25	Pearl lustre pigment (E. Merck, Darmstadt)	0,2%
	Profumo e conservanti	q.b.
	Acqua deionizzata q.b. a	100,0%

30 Preparazione:

Si disperde il pigmento nella miscela acqua e alcool, agitando vigorosamente.

Si aggiunge il Carbomer 940 e dopo completa dissoluzione si neutralizza aggiungendo la TEA.

Si aggiungono infine i rimanenti componenti proseguendo l'agitazione fino a dispersione omogenea.

35

CREMA PER TRUCCO (MAXE-UP CREAM)		
40	A) Siliconi	10%
	(Ciclometicone e Dimeticone Copoliol) Silicone (Ciclometicone)	10%
	Cera d'api	3%
	Poligliceril-4-oleato	2%
45	Glicerilfosforiletanolamina	1%
	Pigmenti	18%
	B) Sodio citrato	3%
	Conservanti	q.b.
50	Acqua q.b. a	100%

Preparazione:

55 Si mescolano i siliconi, la cera d'api e il poligliceril-4-oleato, e la miscela si riscalda a 70°; si aggiungono i rimanenti componenti della fase A) sciogliendo i componenti in acqua.

Si aggiunge la fase A) alla fase B) lasciando raffreddare lentamente la miscela.

Infine la crema viene omogeneizzata.

60

65

CH 683 671 A5

LUCIDALABBRA (LIP GLOSS)	
	Olio di ricino 70,0%
5	Miglyol® 812 20,0%
	(caprilico/caprico Trigliceride)
	Cera d'api 2,5%
10	Cera carnauba 2,2%
	Glicerilfosforil serina sale calcio 0,3%
	pigmento 4,5%
15	aromi e conservanti q.b. a 100,0%

Preparazione:

Gli olio e le cere miscelati sono riscaldati fino a fusione.

Si agita la massa fusa e si aggiunge il glicerofosfolipide deacilato, il pigmento e gli aromi.

Si confeziona in contenitori a 50–60°C.

GEL IDRATANTE RESTITUTIVO	
25	Carbomer 940 10,0%
	Trietanolammina 12,5%
	Glicerilfosforilcolina 0,1%
	Glicerilfosforilserina 0,1%
30	Glicerilfosforiletanolammina 0,1%
	Glicerilfosforilinositolo 0,1%
	Conservante e profumo q.b.
35	Acqua deionizzata q.b. a 100,0%

Preparazione:

Si disperde il Carbomer 940 nell'acqua e si neutralizza con la Trietanolammina; si aggiungono nell'ordine i rimanenti componenti, agitando lentamente.

LOZIONE IDRATANTE DERMATOLOGICA	
45	Glicerilfosforilcolina 40,0%
	p-ossibenzoato di propile (conservante) 0,3%
	p-ossibenzoato di metile 0,7%
	Acqua deionizzata q.b. a 100,0%

Preparazione:

Si sciolgono a caldo i conservanti nell'acqua deionizzata, quindi si aggiunge il glicerofosfolipide deacilato.

Uso: applicare più volte al giorno su cute screpolata, arrossata, secca, ecc.

Rivendicazioni

1. Uso topico di glicerofosfolipidi deacilati e di loro sali fisiologicamente accettabili come agenti cosmetici.

2. Uso topico di glicerofosfolipidi deacilati secondo la rivendicazione 1 scelti nel gruppo costituito da L- α -glicerilfosforilcolina, L- α -glicerilfosforiletanolammina, L- α -glicerilfosforilserina, L- α -glicerilfosforil-D-myo-inositolo.

3. Composizione cosmetica topica contenente glicerofosfolipidi deacilati specificati nelle rivendicazioni 1 o 2.

4. Composizione farmaceutica topica contenente glicerofosfolipidi deacilati specificati nelle rivendicazioni 1 o 2.

5. Composizione secondo una della rivendicazioni 3 o 4 alle quali i glicerofosfolipidi deacilati sono contenuti in una quantità compresa fra lo 0,01 e il 50% in peso.

5 6. Composizione secondo la rivendicazione 3 sotto forma di gel mascara, ombretto, crema nutritiva, shampoo, gel per capelli, crema per trucco, lucidalabbra, gel idratante restitutivo, lozione idratante dermatologica.

7. Composizione secondo la rivendicazione 4 sotto forma di crema nutritiva, shampoo, gel idratante restitutivo, lozione idratante dermatologica.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65