

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 245**

21 Número de solicitud: 201231849

51 Int. Cl.:

**A61K 8/35** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

**A61Q 17/04** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

**28.11.2012**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**30.01.2013**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

**06.11.2013**

Fecha de la concesión:

**03.12.2013**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**16.12.2013**

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DE GRANADA (100.0%)  
Hospital Real, Cuesta del Hospicio s/n  
18071 Granada (Granada) ES**

72 Inventor/es:

**ESCAMES ROSA, Germanine;  
ACUÑA CASTROVIEJO, Dario y  
LÓPEZ GARCÍA, Luis Carlos**

54 Título: **COMPOSICIÓN DE MELATONINA O SUS DERIVADOS CON COENZIMA Q10 Y SU USO  
CONTRA EL ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL**

57 Resumen:

Composición de melatonina o sus derivados con coenzima Q10 y su uso contra el envejecimiento de la piel.

La presente invención se refiere a una composición que comprende melatonina, metabolito o derivado de la misma y coenzima Q10 y su uso para la elaboración de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento de la piel, ya que esta composición potencia la entrada de ambas moléculas en la mitocondria y facilita una absorción transdérmica, pudiendo alcanzar tanto la melatonina como la CoQ10 todos los estratos de la piel.

**ES 2 394 245 B2**

**COMPOSICIÓN DE MELATONINA O SUS DERIVADOS CON COENZIMA Q10 Y SU  
USO CONTRA EL ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL**

**DESCRIPCIÓN**

5

La presente invención se refiere al uso de una composición que comprende melatonina, un derivado o un metabolito de la misma, y coenzima Q10 apropiada para potenciar la entrada de dichas moléculas en la mitocondria celular y proteger la piel frente al daño causado por el estrés oxidativo. Por tanto, la invención se podría encuadrar en el campo de la industria farmacéutica y cosmética.

10

**ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR**

15

El aumento en la producción de radicales libres produce un aumento de la rigidez de las membranas celulares y tejido conectivo debido a enlaces cruzados. Esto lleva a una disminución del aporte de sangre a los órganos y tejidos, con la consiguiente disminución de la perfusión tisular. Los radicales libres van dañando inexorablemente a la célula y la función mitocondrial va disminuyendo lentamente, no sólo debido a los radicales de oxígeno (ROS) que se generan dentro de la propia organela, sino también de los que recibe del citosol. Como consecuencia, la cadena de transporte electrónico (CTE) y la fosforilación oxidativa se hacen ineficientes, disminuyendo la producción de ATP. Este déficit energético disminuye la capacidad de defensa mitocondrial, la cual se hace más vulnerable al ataque de los ROS, disminuyendo todavía más su eficiencia. Así se cierra un círculo vicioso que termina en la apoptosis celular.

20

25

Por otro lado, las radiaciones ionizantes, como la ultravioleta (RUV), son ejemplos claros de inductores de ROS, responsables del daño oxidativo y lesión inmune de los tejidos periféricos como la piel.

30

La melatonina es una neurohormona que se sintetiza y metaboliza en la propia piel, donde juega un papel muy importante. Algunas de sus funciones están relacionadas con las propiedades antioxidantes de la melatonina, e incluyen protección frente a los rayos UV y rayos X, así como a otros agentes oxidantes que inducen daño oxidativo en la piel, incluyendo intervenciones quirúrgicas y quemaduras (Izykowska *l et al*, In

35

Vivo 2009, 23:739-745). Especialmente, la melatonina es un fuerte protector frente a las radiaciones UV, fundamentalmente frente a los UVB que son el componente más nocivo de las radiaciones UV. Tanto la exposición a UV-B como UV-A induce el metabolismo de la melatonina con el consiguiente incremento de la 2-  
 5 hidroximelatonina y del N1-acetil-N2-formil-5-metoxiquinurenamina (AFMK). Además, la melatonina también activa la cascada antioxidante en la piel reduciendo los radicales libres. Estos datos sugieren que la melatonina puede controlar el estado redox a través de sus funciones antioxidantes.

10 La coenzima Q10 (CoQ10; ubiquinona) es una molécula fundamental para la función mitocondrial. Actúa como transportador de electrones en la cadena de transporte electrónico. La forma reducida de la CoQ10 o ubiquinol, es uno de los más potentes antioxidantes lipofílicos de las membranas celulares (Bentinger M *et al*, Mitochondrion 2007, 7, S41-S50). Además, la CoQ10 es necesaria para la síntesis de la pirimidina y  
 15 puede modular la apoptosis y las proteínas desacoplantes mitocondriales.

La CoQ10 aumenta la función mitocondrial y, por tanto, es útil en patologías mitocondriales y en las que cursan con daño mitocondrial como las enfermedades neurodegenerativas (Parkinson y Alzheimer), así como en el envejecimiento celular.

20 Las células de la piel dependen de la actividad mitocondrial para producir suficiente energía para la proliferación celular, replicación del ADN mitocondrial, síntesis de proteínas y otras actividades celulares para reparar los daños producidos por el medio ambiente. La función mitocondrial y la producción de ATP en los fibroblastos se  
 25 reducen con la exposición a radiaciones UV (Berneburg M *et al*, J Invest Dermatol 2005, 125:213-220). En otros estudios se ha demostrado que los niveles de CoQ10 disminuyen en la piel con la edad. Por tanto, la aplicación tópica de Co10 podría tener efectos muy beneficiosos para la piel.

30 Se ha evaluado en numerosos trabajos la eficacia de la administración de CoQ10 para normalizar la función mitocondrial (López LC *et al*, Plos One 2012, doi:10.1371/journal.pone.0011897), sin embargo la CoQ10 es una molécula muy lipofílica que se acumula en la membrana y entra en cantidades muy pequeñas en la mitocondria. Por tanto, la CoQ10 exógena se distribuye principalmente en los  
 35 lisosomas, retículo endoplásmico y membrana plasmática y, tan sólo, una pequeña

cantidad entra en la mitocondria. Además, la mayoría de la CoQ10 que entra en la mitocondria es atrapada por la membrana externa mitocondrial, no estando disponible para la cadena respiratoria que está localizada en la membrana interna mitocondrial. La administración de CoQ10 no incrementa los niveles de ATP en pacientes con déficit  
5 de CoQ10 después de una semana de tratamiento.

Se ha reivindicado en diversas patentes composiciones para el tratamiento del envejecimiento de la piel, que comprenden la mezcla de varias sustancias, y entre ellas pueden encontrarse tanto la melatonina como la coenzima Q10.  
10

La solicitud de patente US 2005/0025756 A1 describe la combinación del CoQ10 y otras sustancias químicas en una composición química que produce un incremento del transporte al interior celular de la coenzima Q10, que hace posible superar sus problemas de solubilidad, pudiendo ser absorbida más rápidamente por la célula.  
15

En consecuencia, existe la necesidad de una herramienta que facilite la entrada de la CoQ10 en la mitocondria y que potencien la entrada de la melatonina en la mitocondria y, de esta forma, revertir el daño mitocondrial producido durante en envejecimiento celular así como en muchas patologías que cursan con daño mitocondrial.  
20

## **DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION**

En la presente invención se describe una composición que comprende melatonina o un derivado de la misma, preferiblemente a una concentración del 1,0 al 5,0% p/v, y  
25 CoQ10, preferiblemente a una concentración del 0,2 al 1,5% p/v, para la elaboración de una composición farmacéutica o cosmética para potenciar la entrada de dichas moléculas en la mitocondria y, por tanto, su uso para el tratamiento y/o prevención del envejecimiento de la piel.

30 En los ejemplos de la siguiente invención se muestran los resultados *in vivo* de los niveles de estas moléculas en el citosol y en las mitocondrias de las células de la piel, así como los niveles plasmáticos alcanzados tras la aplicación de la crema en la piel. La composición de la invención es útil para potenciar la entrada de la CoQ10 y de la melatonina en la mitocondria, y para favorecer la absorción transdérmica garantizando  
35 que la melatonina y CoQ10 alcanzan todas las capas de la piel, epidermis y dermis. En

la presente invención se demuestra que la combinación de CoQ10 y melatonina incrementa la entrada de ambas moléculas en la célula y, principalmente, en la mitocondria, permitiendo al mismo tiempo una absorción transdérmica, lo cual no ocurre cuando se aplican las cremas con los compuestos individuales.

5

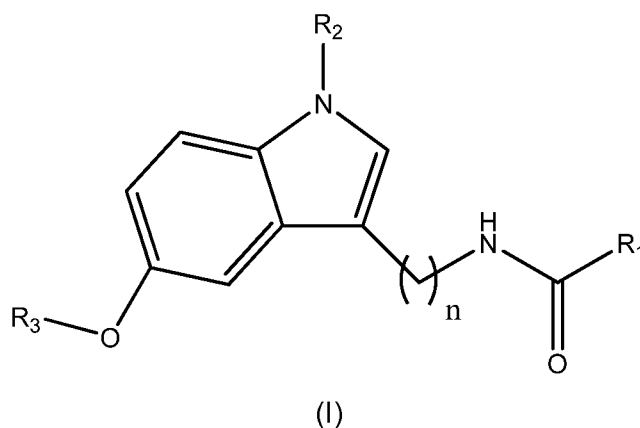
De estos datos anteriores se desprende la utilidad de la combinación de melatonina, o sus derivados, y de CoQ10 en la aplicación tópica en la piel con efecto protector celular frente al estrés oxidativo. La aplicación tópica de melatonina + CoQ10 impide el deterioro de la función celular como consecuencia del daño mitocondrial causado por el estrés oxidativo.

10

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición (a partir de ahora composición de la invención) que comprende:

- a. Coenzima Q10 (CoQ10), y
- b. al menos un compuesto de fórmula general (I),

15



20 donde:

n es un número entero entre 1 y 4; preferiblemente de 1, 2 o 3.

R<sub>1</sub> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) lineal o ramificado;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), lineal o ramificado, un grupo -C(=O)O-Ra o un grupo -C(=O)-N(H)-Ra, en donde Ra es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), lineal o ramificado; y

25 R<sub>3</sub> es un hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), lineal o ramificado.

Se entiende por "melatonina, metabolito o derivado de la misma" cualquier compuesto cosmética o farmacéuticamente aceptable comprendido dentro de la fórmula general

(I), así como sus sales, solvatos o profármacos, y que sea útil para la elaboración de una composición cosmética o farmacéutica con CoQ10 para potenciar la entrada de esta molécula en la mitocondria y facilitar la absorción transdérmica. Por tanto, cuando nos referimos a los compuestos de fórmula general (I) también nos referimos a sus sales, solvatos o profármacos. De este modo, los compuestos de fórmula general (I),  
5 descritos anteriormente, se refieren a la melatonina, sus metabolitos o sus derivados.

El término "alquilo" se refiere en la presente invención a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, tert-butilo, sec-butilo, etc. Preferiblemente el grupo alquilo  
10 tiene entre 1 y 2 átomos de carbono y más preferiblemente es un grupo metilo.

En una realización preferida de la presente invención  $R_1$  es un grupo metilo y  $R_3$  es hidrógeno o un grupo metilo.  
15

En otra realización preferida  $n$  es 1.

Preferiblemente en otra realización  $R_2$  es hidrógeno.

20 En otra realización preferida el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre melatonina o N-acetilserotonina. Más preferiblemente es melatonina.

El término "melatonina" se refiere a la N-acetil-5-metoxitriptamina, también denominada en la literatura melatonin, melatonine, melatol, melovine, circadin, regulin, acetaminde, N-acetyl-methoxy-tryptamine, 5-methoxy-N-acetyltryptamine, N-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]acetamide o N-[2-(5-methoxyindol-3-yl)ethyl]acetamide o  
25 cuando en el compuesto de fórmula general (I)  $R_1$  y  $R_3$  son un grupo metilo,  $n$  es 1 y  $R_2$  es hidrógeno. El número CAS de la melatonina es el 73-31-4.

30 La melatonina es una neurohormona endógena producida por la glándula pineal (epífisis cerebral), así como por otros órganos y tejidos, como por ejemplo el tracto gastrointestinal, la retina, linfocitos y células de la médula ósea, y la piel de manera fisiológica en animales, entre ellos en humanos.

La melatonina se produce en animales, entre ellos humanos, a partir de serotonina (5-hydroxriptamina, 5-HT), la cual deriva a su vez del aminoácido triptófano. Por tanto, la presente invención podría referirse también al uso de una composición que comprende alguno de los precursores de melatonina (5-HT, triptófano o metabolitos intermedios  
5 tales como la N-acetilserotonina, o NAS), en una concentración suficiente para que en el cuerpo humano fueran transformados a melatonina en las concentraciones descritas en la presente invención, para la elaboración de una composición farmacéutica con CoQ10 para potenciar la entrada esta molécula en la mitocondria, y facilitar la absorción transdérmica.

10

Por otro lado, la presente invención también se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables de melatonina o de sus derivados que pueden ser generadas mediante métodos químicos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, mediante una reacción con un ácido en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los  
15 dos. Como disolvente orgánico puede utilizarse éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato,  
20 mandelato, metanosulfonato y ptoluenosulfonato.

El término "profármaco" tal como se usa en esta solicitud se refiere a un compuesto químico que ha experimentado una derivación química, por ejemplo una sustitución o una adición de un grupo químico adicional, para modificar cualquiera de sus  
25 propiedades fisicoquímicas, tales como la solubilidad o biodisponibilidad, pero que no modifica las características técnicas de la molécula original. Un profármaco podría ser, por ejemplo, un derivado de éster, de éter o de amida. La biodisponibilidad se refiere a la disponibilidad del mismo en un compartimento biológico concreto.

El término "solvato" según esta invención ha de entenderse como aquel derivado de  
30 melatonina que tiene otra molécula, por ejemplo un disolvente polar, unido por medio de un enlace no covalente. Los ejemplos de tales solvatos incluyen hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolatos.

La preparación de solvatos y profármacos puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en el estado de la técnica.

5 Las sales, solvatos o profármacos no farmacéuticamente aceptables también se encuentran dentro del alcance de la invención puesto que pueden ser útiles en la preparación de sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

10 La composición de la invención también se puede referir a una composición que comprende un equivalente biológico funcional de la melatonina en una concentración que sea equivalente a la descrita en las composiciones de la invención.

15 El término “equivalente biológico funcional” o “variable bioequivalente” tal y como se emplea en la presente descripción, se refiere a una molécula con la misma función que la molécula descrita, que puede presentar ligeras variaciones con respecto a la molécula descrita sin que dichas variaciones aporten ningún efecto técnico añadido a dicha molécula. En la presente invención se refiere, por tanto, a variantes de melatonina que presenten la misma función y que presenten ligeras variaciones sin que dichas variaciones aporten ningún efecto técnico añadido a la melatonina.

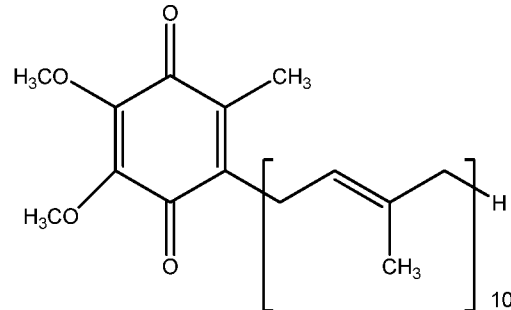
20 Por “concentración que sea equivalente” se entiende aquella concentración necesaria para el equivalente biológico funcional de melatonina que produzca el mismo efecto que el descrito en la presente invención por la composición de la invención.

25 La melatonina también se produce en vegetales. Por ejemplo, se ha descrito la presencia de melatonina en algas, plantas comestibles, cereales, frutos, semillas, raíces, tallos, hojas y hierbas medicinales. Por ejemplo, se ha descrito la presencia de melatonina en el cacao, café, las uvas, los tomates, té verde, algas, cereales y las aceitunas, por lo que el origen de la melatonina de la composición de la invención puede ser vegetal. La obtención de la melatonina de origen vegetal (también denominada fitomelatonina) se puede realizar por cualquier método conocido por el experto en la materia para tal fin.

35 El origen de la melatonina utilizada en la composición de la invención también puede ser sintético. La síntesis química de la melatonina se puede realizar mediante las técnicas conocidas por el experto en la materia para tal fin.



La forma de CoQ más común en humanos es la CoQ10, con la siguiente fórmula estructural:



5

aunque también se pueden encontrar pequeñas trazas de CoQ9. Esta molécula se denomina también ubiquinona ya que es producida por prácticamente todos los organismos con metabolismo respiratorio. Es una benzoquinona liposoluble. La Q se refiere al grupo químico quinona, y el 10 al número de subunidades isoprenoides que tiene. La porción benzoquinona de la CoQ10 se sintetiza a partir de tirosina, mientras que la cadena isoprenoide se sintetiza a partir de acetil-CoA a través de la ruta del mevalonato. Los diversos tipos de coenzima Q pueden distinguirse por el número de cadenas isoprenoides que tienen.

15 En otra realización preferida, la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula (I), preferiblemente la melatonina, a una concentración del 1 al 5% p/v con respecto a la composición final. Más preferiblemente, a una concentración del 1,5 al 3% p/v con respecto a la composición final, y aún más preferiblemente a una concentración de aproximadamente un 2% p/v respecto a la composición final.

20

En otra realización preferida, la composición de la invención, comprende la CoQ10 a una concentración del 0,2 al 1,5% p/v con respecto a la composición final. Más preferiblemente a una concentración del 0,3 al 1,0% p/v con respecto a la composición final, y aún más preferiblemente a una concentración de aproximadamente un 0,5% p/v respecto a la composición final.

25

En otra realización preferida, la composición de la invención comprende un compuesto de fórmula (I), preferiblemente melatonina, a una concentración del 1,0 al 5,0% p/v, más CoQ10 a una concentración del 0,2 al 1,5% p/v.

Se entiende por “concentración del 1 al 5% p/v” a que la composición comprende entre 1 a 5 gramos del compuesto de fórmula (I), preferiblemente melatonina, en 100 ml de composición final.

5

Se entiende por “concentración del 0,2 al 1,5% p/v” a que la composición comprende entre 0,2 a 1,5 gramos de CoQ10 en 100 ml de composición final

La abreviatura “p/v” se refiere a peso/volumen o masa/volumen (m/v).

10

En una realización particular, la composición de la invención comprende al menos un antioxidante.

El término “antioxidante” se refiere a aquella sustancia que es capaz de retardar o prevenir la oxidación, sobre todo del compuesto de fórmula general (I) y más particularmente de la melatonina. Como agentes antioxidante pueden utilizarse los conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo, pero sin limitarse, la lista que comprende tocoferol, ácido ascórbico, ascorbato sódico, ácido tartárico, butilhidroxianisol, ácido cítrico, vitamina A y vitamina E.

20

En una realización más particular de la anterior, el antioxidante se encuentra en una concentración del 0,25 al 0,75% p/v con respecto a la composición final. Más preferiblemente la concentración es de 0,40 a 0,60% p/v con respecto a la composición final.

25

En otra realización particular de la composición de la invención además comprende al menos un conservante.

Por “conservante” se entiende aquella sustancia que mantenga las propiedades del medicamento o cosmético al inhibir la contaminación por gérmenes, puede ser conservante iónico o no-iónico. El conservante empleado no será tóxico, será estable químicamente, y compatible tanto con los compuesto de fórmula (I), en particular la melatonina, como con el CoQ10. El conservante se encuentra, preferiblemente, en una concentración del 0,4 al 1% p/v con respecto a la composición final. Como agentes conservantes pueden utilizarse los conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo,

35

pero sin limitarse el conservante puede referirse a ácido benzóico, benzoato sódico, ácido ascórbico, sorbato potásico, metilparaben, etilparaben o butilparaben. Se entiende por “gérmenes” cualquier célula que pueda crecer y multiplicarse en la composición de la invención, por ejemplo bacterias, hongos y levaduras.

5

Otra realización particular de la composición de la invención, además comprende al menos un agente gelificante. El gelificante se encuentra, preferiblemente, en una concentración del 2,5 al 7% p/v con respecto a la composición final.

10 El término “agente gelificante” se refiere a una sustancia que conforma un gel, es decir, una red tridimensional formada por el agente gelificante y que generalmente contiene una fase líquida. Los agentes gelificantes que pueden utilizarse pueden ser aquellos conocidos por el experto en la materia para la elaboración de una composición farmacéutica o cosmética. Preferiblemente el agente gelificante se  
15 selecciona de la lista que comprende copolímero de polietileno y polipropileno, celulosa y goma guar.

En una realización particular, la composición de la invención además comprende al menos un “vehículo farmacéutica y/o cosméticamente aceptable”, que se refiere a  
20 aquellas sustancias, o combinación de sustancias, conocidas en el sector farmacéutico y/o cosmético, utilizadas en la elaboración de formas farmacéuticas y/o cosméticas de administración e incluye, pero sin limitarse, sólidos, líquidos, disolventes o tensioactivos. El vehículo puede ser una sustancia inerte o de acción análoga a cualquiera de los compuestos de la presente invención. El vehículo se encuentra,  
25 preferiblemente, a una concentración del 2,5 al 7% p/v con respecto a la composición final.. La función del vehículo es facilitar la incorporación del producto de expresión de la invención, así como también de otros compuestos, permitir una mejor dosificación y administración o dar consistencia y forma a la composición farmacéutica. Cuando la forma de presentación es líquida, el vehículo es el diluyente. Estos vehículos pueden  
30 ser conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, lisosomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, milipartículas, micropartículas y nanopartículas.

En una realización particular, la composición de la invención comprende además al  
35 menos un excipiente o adyuvante farmacéutica y/o cosméticamente estable. El

excipiente se encuentra, preferiblemente, a una concentración del 1 al 5% p/v con respecto a la composición final.

El término “excipiente” hace referencia a una sustancia que ayuda a la absorción de la composición farmacéutica o cosmética de la invención, estabiliza dichas composiciones o ayuda a su preparación en el sentido de darle consistencia o aportar sabores que lo hagan más agradable. Así pues, los excipientes podrían tener la función de mantener los ingredientes unidos como por ejemplo almidones, azúcares o celulosas, función de endulzar, función de colorante, función de protección del medicamento como por ejemplo para aislarlo del aire y/o la humedad, función de relleno de una pastilla, cápsula o cualquier otra forma de presentación como por ejemplo el fosfato de calcio dibásico, función desintegradora para facilitar la disolución de los componentes y su absorción en el intestino, sin excluir otro tipo de excipientes no mencionados en este párrafo, por ejemplo almidones, azúcares o celulosas,. Para que la composición de la invención tenga un sabor agradable se puede añadir una esencia como por ejemplo, esencia de canela, limón, naranja, mandarina o vainilla.

El término “adyuvante” se refiere a cualquier sustancia que potencie la respuesta de un principio activo. En la presente invención se refiere a cualquier sustancia que potencie los efectos de la composición de la invención, puede referirse a cualquier adyuvante conocido por el experto en la materia.

El término “farmacéutica y/o cosméticamente aceptable” se refiere a que el compuesto al que hace referencia esté permitido y evaluado de modo que no cause daño a los organismos a los que se administra.

En otra realización particular, la composición de la invención además comprende al menos otros aditivos como un emulsionante, un emoliente o un agente antiespumante. En la composición de la invención estos aditivos, cada uno de ellos de manera individual, pueden estar en una concentración del 2,5 al 7% p/v con respecto a la composición final. Por lo tanto, dicha composición particular se refiere a una composición que comprenda entre 2,5 y 7,0 gramos de aditivo en 100 ml de volumen total de la composición final.

Se entiende por “emulsionante” a aquellas sustancias cuya función es la de estabilizar las mezclas de dos líquidos inmiscibles. Dentro de la lista de emulsionantes de la

realización particular encontramos Montanov 68, glicerol, glutamato sódico lauroil, glutamato sódico cocoil, ácido de jojoba PEG-26, alcohol de jojoba PEG-26, glicéridos de aguacate PEG-11, glicéridos de almendras PEG-30, caprílico y trietilhexanoin.

5 Se entiende por “emoliente” a mezclas complejas de agentes químicos diseñados especialmente para actuar a diferentes niveles en los estratos epidérmicos, para ablandar y distender el tejido. Su acción puede ser superficial o profunda, según permanezca la composición en la superficie de la piel o sea absorbida. El emoliente para la realización particular puede ser seleccionado de la lista que comprende  
10 perhidroescualeno, lanolina, vaselina, aceite rosa mosqueta, aceite de borraja, aceite de almendras dulces, aceite de semillas de durazno, aceite de oliva, cera de abejas, ceras parafinadas, alcohol esteárico y alcohol cetílico.

Se entiende por “agente antiespumante” a un aditivo utilizado en los fluidos de corte  
15 para ayudar a prevenir la formación de espuma y burbujas, y así mejorar la capacidad de enfriamiento del fluido. Son productos con baja viscosidad y facilidad para propagarse rápidamente en las superficies con efervescencia donde desestabiliza las láminas de espuma lo que provoca la ruptura de las burbujas de aire y el desglose de la espuma de la superficie. El agente antiespumante de esta realización particular se  
20 selecciona de la lista que comprende dimeticona, dimeticonol, fenetil disiloxano, tetrametilo decinediol, fenil trimeticona, polisilicona 7, alcohol isopropilo, alcohol hexilo, alcohol propilo, hexametil-disiloxano, bisfenil hexameticona y trimetil-siloxi silicato.

Otra realización particular, la composición comprende además al menos un agente  
25 antimicrobiano.

El término “agente antimicrobiano” describe a una sustancia que actúa contra microorganismos parásitos como bacterias, virus, u hongos matando o inhibiendo su crecimiento. El agente antimicrobiano se selecciona de la lista que comprende  
30 phenonip (composición cuyo componente principal es el 2-fenoxietanol), metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, cloruro de benzalconio y imidazolidinil-urea.

En una realización aún más particular de la anterior, el agente antimicrobiano está en  
35 una concentración del 0,4 al 1,0% p/v respecto a la composición final. Es decir, dicha

composición particular se refiere a la composición de la invención que comprenda además al menos entre 0,4 y 1,0 gramos de aditivo en 100 ml de volumen total de la composición final.

5 En otra realización particular, además la composición de la invención comprende al menos un agente que actúa como filtro de rayos UV, preferiblemente UV-B y/o UV-A. Se entiende por éste a aquellas sustancias que ayudan a prevenir las quemaduras de sol y reducen los efectos perjudiciales del sol como el envejecimiento prematuro de la piel y el cáncer de piel. Entre los más utilizados destacan el óxido de zinc, dióxido de  
10 titanio, óxido de hierro, talco, silicatos (arcillas, caolín, bentonita), PABA (ácido p-aminobenzoico) y derivados, cinamatos, antralinatos, salicilatos, benzofenonas, dibenzolimetano y benciliden-alcanfor.

La composición de la invención, puede ser tanto cosmética como farmacéutica, y  
15 puede formularse para su administración en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Tales formulaciones pueden administrarse a un animal y, preferiblemente, a un mamífero, y más preferiblemente a un humano, por una variedad de vías, incluyendo, pero sin limitarse a tópica, oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intradérmica, intralesional, intraarterial, intramuscular, intranasal, o  
20 subcutánea.

Por lo aquí descrito, otra realización particular se refiere al uso donde la composición se presenta en una forma adaptada a la administración tópica.

25 El término "administración tópica" en la presente invención se refiere a que la composición se administra en la piel.

Una realización particular de la composición de la invención, se refiere a la utilización de la misma en forma de crema, loción, gel o aerosol. Además de las formulaciones  
30 anteriores también pueden utilizarse en la composición de la invención las siguientes: emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite, leches, lociones, geles, pomadas, bálsamos, espumas, aceites corporales, jabones, barras, lápices, vaporizadores, cremas, linimentos, ungüentos, sueros y mousses. La composición puede también estar incorporada en soportes sólidos seleccionados del grupo formado  
35 por hidrogeles, toallitas, parches y mascarillas faciales.

Otra realización particular, presenta a la composición de la invención en forma de emulsión. Se entiende por “emulsión” a una mezcla de líquidos inmiscibles de manera más o menos homogénea. Un líquido (la fase dispersa) es dispersado en otro (la fase  
5 continua o fase dispersante). La emulsión de la invención es del tipo O/W (oil/water, aceite/agua) que se describe por ser la fase dispersa de tipo oleosa y la fase dispersante acuosa.

En otra realización particular, la composición de la invención se corresponde con una  
10 composición cosmética o farmacéutica.

Se entiende como “composición cosmética” o “cosmético”, a toda sustancia o mezcla destinada a ser puesta en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano (epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos) o con  
15 los dientes y las mucosas bucales, con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales.

El término “composición farmacéutica”, o “medicamento”, se refiere a cualquier  
20 sustancia usada para la prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades en el hombre o los animales. En el contexto de la presente invención se refiere, a una composición capaz de tratar y/o prevenir las patologías de la piel.

Otro aspecto de la invención, se refiere al uso de la composición de la invención y de  
25 las composiciones de las realizaciones particulares para la elaboración de un medicamento.

Una realización particular de los aspectos y realizaciones particulares anteriores, así como de la composición descrita en cada una de las realizaciones particulares, se  
30 corresponde con el uso de la misma para el tratamiento y/o prevención de la senescencia celular o de enfermedades que cursan con envejecimiento celular. Se entiende como “senescencia celular” al proceso iniciado como respuesta al estrés y daño ocurrido en una célula, y constituye una ruta alternativa de respuesta a la muerte celular programada y es de vital importancia para suprimir la formación de células cancerígenas. También está asociada a la reparación de tejidos e inflamación de los  
35

mismos, procesos asociados al crecimiento de tumores. De esta manera, la senescencia celular está asociada a los procesos de supresión y promoción de tumores simultáneamente, al igual que en el envejecimiento y la reparación de tejidos.

5 En una realización particular, las enfermedades que cursan con envejecimiento celular podrían ser, por tanto, los tumores, cánceres, inflamación de tejidos, y más en particular los relacionados con la piel.

10 En la presente invención “tratamiento y/o prevención” se refiere tanto a tratamiento terapéutico como profiláctico o medidas preventivas. Aquellas situaciones susceptibles de tratamiento incluyen las ya asociadas con alteraciones así como en aquellas en las que se previene la alteración. Una “alteración” es cualquier condición que se beneficiaría del tratamiento con la composición de la invención, tal y como se describe en el presente documento.

15 Otro aspecto de la invención, se refiere a un procedimiento cosmético para el anti-envejecimiento de la piel, que se caracteriza por la aplicación tópica, preferiblemente en forma de crema o emulsión, de una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la invención.

20 En la presente se refiere a “anti-envejecimiento” al proceso de ralentización, prevención o reversión del proceso de envejecimiento.

25 La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” de la composición se refiere a la cantidad de la composición cosmética o farmacéuticamente efectiva que produzca el efecto deseado y, en general, vendrá determinada entre otras causas, por las características propias de dicha composición farmacéutica y del efecto terapéutico a conseguir. La dosificación para obtener una cantidad terapéuticamente efectiva depende de una variedad de factores, como, por ejemplo, edad, peso, sexo o  
30 tolerancia del animal, preferentemente mamífero y más preferentemente humano.

El “envejecimiento de la piel” es un proceso relacionado con la pérdida de tejido fibroso, ralentización de la tasa de recambio celular y disminución de la actividad glandular y vascular en el tejido cutáneo. Los cambios en la piel debido al proceso de  
35 envejecimiento están relacionados con factores ambientales, como la exposición al



sol, constitución genética, nutrición, paso del tiempo, entre otros. Los cambios en el tejido conectivo reducen la resistencia y la elasticidad de la piel, provocando efectos indeseados en la piel como arrugas, manchas cutáneas, entre otros conocidos por cualquier experto en la materia.

5

En una realización particular de este aspecto de la invención, el envejecimiento de la piel es producido por la exposición de la piel a los rayos solares.

Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición cosmética que comprende la composición de la invención y más particularmente dicha composición es protector solar, que preferiblemente es una crema, loción, gel, leche o aceite.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

20

## **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

**Figura 1: Niveles de CoQ10 en citosol de piel de ratones tratados con crema de melatonina, crema de CoQ10, y crema de melatonina + CoQ10.** Controles (C), ratones tratados con crema de melatonina (aMT), ratones tratados con crema de CoQ10 (CoQ), y ratones tratados con crema de melatonina + CoQ 10 (aMT + CoQ). \*\*\*p<0.001 frente a C; +p<0.05 frente a CoQ10, ####P<0.001 frente a melatonina.

**Figura 2: Niveles de CoQ10 en mitocondria de piel de ratones tratados con crema de melatonina, crema de CoQ10, y crema de melatonina + CoQ10.** Controles (C), ratones tratados con crema de melatonina (aMT), ratones tratados con crema de CoQ10 (CoQ), y ratones tratados con crema de melatonina + CoQ 10 (aMT + CoQ). \*\*\*p<0.001 frente a C; ++p<0.01 frente a CoQ10, ####P<0.001 frente a melatonina.

35

**Figura 3: Niveles de CoQ10 en plasma de ratones tratados con crema de melatonina, crema de CoQ10, y crema de melatonina + CoQ10.** Controles (C), ratones tratados con crema de melatonina (aMT), ratones tratados con crema de CoQ10 (CoQ), y ratones tratados con crema de melatonina + CoQ 10 (aMT + CoQ).  
 5 \*\*\*p<0.001 frente a C; +++p<0.001 frente a CoQ10, ###P<0.001 frente a melatonina.

**Figura 4: Niveles de melatonina en citosol de piel de ratones tratados con crema de melatonina, crema de CoQ10, y crema de melatonina + CoQ10.** Controles (C), ratones tratados con crema de melatonina (aMT), ratones tratados con crema de  
 10 CoQ10 (CoQ10), y ratones tratados con crema de melatonina + CoQ 10 (aMT + CoQ 10). \*\*\*p<0.001 frente a C; +++p<0.001 frente a CoQ10, ###P<0.001 frente a melatonina.

**Figura 5: Niveles de melatonina en mitocondria de piel de ratones tratados con crema de melatonina, crema de CoQ10, y crema de melatonina + CoQ10.** Controles (C), ratones tratados con crema de melatonina (aMT), ratones tratados con  
 15 crema de CoQ10 (CoQ), y ratones tratados con crema de melatonina + CoQ 10 (aMT + CoQ). \*\*\*p<0.001 frente a C; +++p<0.001 frente a CoQ10, ###P<0.001 frente a melatonina.

**Figura 6: Niveles de melatonina en plasma de ratones tratados con crema de melatonina, crema de CoQ10, con crema de melatonina+ CoQ10.** Controles (C), ratones tratados con crema de melatonina (aMT), ratones tratados con crema de  
 20 CoQ10 (CoQ), y ratones tratados con crema de melatonina + CoQ 10 (aMT + CoQ). \*\*\*p<0.001 frente a C; +++p<0.001 frente a CoQ10, ###P<0.001 frente a melatonina.

### **MODOS DE REALIZACIÓN**

Los siguientes ejemplos que se proporcionan en este documento de patente sirven  
 30 para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica. Por tanto, los ejemplos descritos más adelante ilustran la invención sin limitar el campo de aplicación de la misma.

35 A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los

inventores, que pone de manifiesto la utilidad de la crema de melatonina más CoQ10 para potenciar la entrada de estos compuestos en la células, principalmente en la mitocondria, y favorecer la absorción transdérmica permitiendo que estos compuestos alcancen todas las capas de la piel.

5

## EJEMPLO 1

En el siguiente ejemplo se proporciona unas formulaciones de crema de melatonina, crema de CoQ10 y crema de melatonina junto a CoQ10 y su procedimiento de obtención:

10

**CREMA 1: MELATONINA (aMT)**

<b>FASE A: 70°C</b>	Montanov 68	5%	
	Perhidroescualeno	5%	
	TG de cadena larga	5%	
	Dimeticona	5%	
	Phenopip	0,80%	
	Vitamina E	0,50%	
<b>FASE B: 75°C</b>	Glicerol	5%	
	H <sub>2</sub> O	csp	
	<b>Melatonina</b>	2%	en 30% PG

**CREMA 2: CoQ10**

<b>FASE A: 70°C</b>	Montanov 68	5%	
	Perhidroescualeno	5%	
	TG de cadena larga	5%	
	Dimeticona	5%	
	Phenopip	0,80%	
	Vitamina E	0,50%	
<b>FASE B: 75°C</b>	Glicerol	5%	
	H <sub>2</sub> O	csp	
	<b>CoQ10</b>	0,5%	en 5% PG
	La solución de CoQ Se añade a la emulsión a 60°C		

15

**CREMA 3: CoQ10 + aMT**

<b>FASE A: 70°C</b>	Montanov 68	5%	
	Perhidroescualeno	5%	
	TG de cadena larga	5%	
	Dimeticona	5%	
	Phenopip	0,80%	
	Vitamina E	0,50%	
<b>FASE B: 75°C</b>	Glicerol	5%	
	H <sub>2</sub> O	csp	
	<b>Melatonina</b>	2%	en 30% PG
	<b>CoQ10</b>	0,5%	en 5% PG
	La solución de CoQ se añade a la emulsión a 60°C		

donde: TG triglicerido; PG propilenglicol.

5

El procedimiento de obtención de las cremas 1, 2 y 3 se realizó mediante los siguientes pasos:

Crema 1:

10 FASE A: se mezclan todos los componentes de la fase A y se calienta hasta alcanzar la temperatura de 70°C.

FASE B: se prepara la melatonina al 2% en 30% de PG: Se pesan 2 gramos de melatonina y se disuelven en 30 ml de PG para 100 ml de composición final. Se mezclan todos los componentes y se calienta hasta alcanzar la temperatura de 75°C.

15

Finalmente, la fase B se añade a la fase A.

Para la crema 2 y 3,

El procedimiento es el mismo que para la crema 1.

20

La fase B se añade a la fase A. Cuando la temperatura de esta mezcla alcanza 60°C se añade la solución de CoQ en PG.

**EJEMPLO 2**

Se administró cada una de las cremas descrita en el ejemplo anterior a animales de experimentación por vía tópica. Se utilizaron ratones nude machos de 3 meses (Harlan). Los animales se estabularon independientemente en jaulas convencionales en un animalario acondicionado a tal efecto en el Centro de Investigación Biomédica,  
5 en condiciones estériles y bajo un ambiente de fotoperiodo (12:12 h) y temperatura ( $22 \pm 1^\circ \text{C}$ ) controlados, y agua y dieta de laboratorio *ad libitum*. El estudio se hizo en muestras de piel del dorso de los ratones.

Los grupos experimentales fueron de 6 ratones cada uno, y fueron los siguientes:

- 10 -Grupo control (C)  
-Grupo tratado con crema de melatonina al 2%  
-Grupo tratado con crema de CoQ10 al 0,5%  
- Grupo tratado con crema de melatonina al 2% + CoQ10 al 0,5%

15 La aplicación de las diferentes formulaciones de la crema se realizó en la zona dorsal a razón de  $15 \text{ mg/cm}^2/\text{día}$  ( $5 \text{ mg/cm}^2/\text{administración}$ ).

La administración de la crema en los diferentes grupos se hizo 2 veces al día (cada 12 horas). Los animales se sacrificaron al mes de haber iniciado el tratamiento.

20 Antes del sacrificio se obtienen las muestras de sangre. Los animales se anestesian con cloroformo y se procede a la extracción de 1 ml de sangre por medio de punción cardíaca. Se separa el plasma de los eritrocitos, que se utiliza para medir los niveles de melatonina. Posteriormente a la obtención de muestra de sangre y sacrificio de los  
25 animales, se obtienen las muestras de piel del dorso mediante disección quirúrgica. La piel se dispone en placa de Petri con tampón fosfosalino. Se retira el tejido adiposo y se corta en trozos, y se congela  $-80^\circ\text{C}$  hasta su análisis. El procedimiento para la extracción de la epidermis y técnica histoquímica se basa en el protocolo descrito por Scaletta y MacCalum, (Am J. Anat. 133: 431-53, 1972)

30 Con estas muestras se procedió a evaluar los niveles de melatonina y CoQ10 en citosol y mitocondria de piel y en plasma.

Observando los resultados obtenidos de las Figuras 2 y 5 queda demostrado que la melatonina potencia la entrada de la CoQ10 en la mitocondria, y a la inversa, la  
35 CoQ10 potencia la entrada de la melatonina en dicha organela, ya que ambos

compuestos se encuentran en una cantidad significativamente más alta dentro de la mitocondria en el grupo en el que se han administrado conjuntamente en la crema, en comparación con la administración única de melatonina o de CoQ10. En la Figura 2 se observa que la melatonina potencia la entrada de la CoQ10 en la mitocondria. En la 5 Figura 5 se observa que la CoQ10 potencia la entrada de la melatonina en la célula de forma muy significativa. Se observa 4 veces más concentración de melatonina en la mitocondria en presencia de CoQ10. Estos resultados se ven reafirmados por lo que se observa en las Figuras 1 y 4, ya que en el caso de la Figura 1, los niveles de CoQ10 en el citosol son menores, en el grupo de administración conjunta de 10 melatonina y CoQ10, que en el caso de CoQ10 administrada sola. Pues en el caso de la administración conjunta, ha comenzado a introducirse CoQ10 en el interior de la mitocondria desde el citosol. En el caso de la Figura 4, la CoQ10 potencia de una forma muy significativa la entrada de la melatonina en la célula y, concretamente, en la mitocondria. Y a pesar de que la CoQ10 incrementa la entrada de la melatonina en la 15 mitocondria, la melatonina sigue estando muy elevada en el citosol, siendo los niveles de esta molécula en el citosol mucho más alto cuando se administra conjuntamente con la CoQ10, que cuando se administra sola.

Además de potenciarse la entrada de CoQ10 en la mitocondria, al mismo tiempo se 20 favorece una absorción transdérmica de esta molécula, al administrar melatonina y CoQ10 a la vez. Esto queda reflejado en los resultados mostrados por el grupo de administración conjunta en las Figuras 3 y 6, en las cuales los niveles tanto de CoQ10 y melatonina respectivamente son más elevados en plasma. La melatonina permite la absorción de la CoQ a través de la dermis, lo cual hace que esta molécula pueda 25 llegar a todas las capas de la piel y no se quede tan sólo en la epidermis.

## REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición que comprende:
  - a. Coenzima Q10 en una concentración del 0,2 al 1,5% p/v con respecto a la  
5 composición final,
  - b. melatonina en una concentración del 1 al 5% p/v con respecto a la  
composición final y
  - c. al menos un antioxidante de la melatonina en una concentración del 0,25 al  
10 0,75% p/v respecto a la composición final,

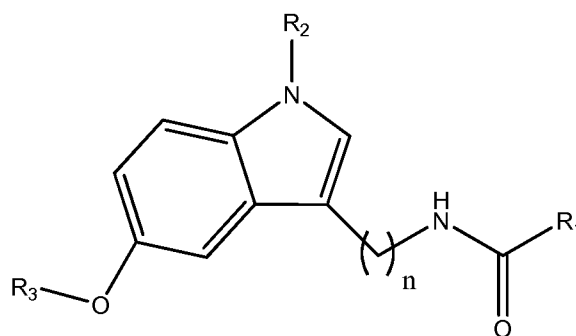
para la elaboración de un medicamento o una composición cosmética en forma  
adecuada para su administración tópica.
2. Uso de la composición según la reivindicación 2, donde la melatonina está en una  
15 concentración, del 1,5 al 3% p/v con respecto a la composición final
3. Uso de la composición según la reivindicación 2, donde la melatonina está en una  
concentración del 2% p/v respecto a la composición final.
- 20 4. Uso de la composición según cualquier de las reivindicaciones anteriores, donde la  
Coenzima Q10 está en una concentración del 0,3 al 1,0% p/v respecto a la  
composición final.
5. Uso de la composición según la reivindicación 4, donde la Coenzima Q10 está en  
25 una concentración del 0,5% p/v respecto a la composición final.
6. Uso de la composición según la reivindicación 1, donde el antioxidante es  
seleccionado de la lista que comprende tocoferol, ácido ascórbico, ascorbato  
sódico, ácido tartárico, butilhidroxianisol, ácido cítrico, vitamina A y vitamina E.  
30
7. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde  
además comprende al menos un conservante.

8. Uso de la composición según la reivindicación anterior, donde el conservante se selecciona de la lista que comprende ácido benzóico, benzoato sódico, ácido ascórbico, sorbato potásico, metilparabeno, etilparabeno o butilparabeno.
- 5 9. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un agente gelificante.
- 10 10. Uso de la composición según la reivindicación 9, donde el agente gelificante se selecciona de la lista que comprende un copolímero de polietileno y polipropileno, celulosa y goma guar.
- 15 11. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable.
- 20 12. Uso de la composición según la reivindicación 11, donde el vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable se selecciona de la lista que comprende lisosomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, milipartículas, micropartículas y nanopartículas.
- 25 13. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un excipiente o adyuvante farmacéutica o cosméticamente aceptable.
- 30 14. Uso de la composición según la reivindicación 13, donde el excipiente o adyuvante farmacéutica o cosméticamente aceptable se selecciona de la lista que comprende fosfato de calcio dibásico, almidones, azúcares, celulosas, esencias de canela, de limón, de naranja, de mandarina y de vainilla.
- 35 15. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos otros aditivos como emulsionantes, emolientes y agentes antiespumantes.
16. Uso de la composición según la reivindicación 15, donde los aditivos puede estar en una concentración del 2,5 al 7% p/v respecto a la composición final.



17. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16, donde el emulsionante que se selecciona de la lista que comprende Montanov 68, glicerol, glutamato sódico lauroil, glutamato sódico cocoil, ácido de jojoba PEG-26, alcohol de jojoba PEG-26, glicéridos de aguacate PEG-11, glicéridos de almendras PEG-30, caprílico y trietilhexanoil.
18. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16, donde el agente antiespumante se selecciona de la lista que comprende dimeticona, dimeticonol, fenetil disiloxano, tetrametilo decinediol, fenil trimeticona, polisilicona 7, alcohol isopropilo, alcohol hexilo, alcohol propilo, hexametil-disiloxano, bisfenil hexameticona y trimetil-siloxi silicato.
19. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 15 o 16, donde el emoliente se selecciona de la lista que comprende perhidroescualeno, lalonina, vaselina, aceite rosa mosqueta, aceite de borraja, aceite de almendras dulces, aceite de semillas de durazno, aceite de oliva, cera de abejas, ceras parafinadas, alcohol esteárico y alcohol cetílico.
20. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además al menos un agente antimicrobiano.
21. Uso de la composición según la reivindicación 20, donde el agente antimicrobiano se selecciona de la lista que comprende 2-fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, cloruro de benzalconio y imidazolidinil-urea.
22. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones 20 o 21, donde el agente antimicrobiano está en una concentración del 0,4 al 1,0% p/v respecto a la composición final.
23. Uso de la composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicha composición se presenta en forma de crema, emulsión, loción, gel o aerosol.

24. Uso de la composición según la reivindicación 23, donde dicha composición se presenta como una emulsión del tipo O/W.
25. Uso de la composición descrita según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24,  
5 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención del daño celular causado por estrés oxidativo.
26. El uso de la composición descrita según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24,  
10 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención del envejecimiento celular.
27. El uso de la composición según la reivindicación 26 donde el envejecimiento celular es debido a la exposición al sol en la piel.
- 15 28. Un procedimiento cosmético para el anti-envejecimiento de la piel, caracterizado porque consiste en la aplicación tópica de una cantidad efectiva de la composición descrita según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24.
29. El procedimiento cosmético de la reivindicación 28, donde el envejecimiento de la  
20 piel es producido por la exposición de la piel a los rayos solares.
30. Protector solar que comprende una composición una composición que contiene:
- al menos de un agente que actúa como filtro de rayos UV-B y UV-A,
  - Coenzima Q10, y
  - 25 al menos un compuesto de fórmula general (I),



(I)

donde:

n es un número entero entre 1 y 4;

R<sub>1</sub> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), lineal o ramificado;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), lineal o ramificado, un grupo -C(=O)O-Ra o un grupo -C(=O)-N(H)-Ra, en donde Ra es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), lineal o ramificado; y

5 R<sub>3</sub> es un hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), lineal o ramificado.

31. Protector solar según la reivindicación 30, donde el compuesto de fórmula (I) es melatonina o N-acetilserotonina.

10 32. Protector solar según la reivindicación 31, donde el compuesto es melatonina.

33. Protector solar según cualquiera de las reivindicaciones 30 o 31, donde el compuesto de fórmula general (I) está en una concentración del 1 al 5% p/v con respecto a la composición final.

15

34. Protector solar según la reivindicación 33, donde el compuesto de fórmula general (I) está en una concentración del 2% p/v respecto a la composición final.

20 35. Protector solar según cualquiera de las reivindicaciones 30-34, donde la Coenzima Q10 está en una concentración del 0,2 al 1,5% p/v con respecto a la composición final.

36. Protector solar según la reivindicación 35, donde la Coenzima Q10 está en una concentración del 0,5% p/v respecto a la composición final.

25

37. Protector solar según cualquiera de las reivindicaciones 30-36, donde además comprende al menos un antioxidante.

30 38. Protector solar según la reivindicación 37, donde el antioxidante es seleccionado de la lista que comprende tocoferol, ácido ascórbico, ascorbato sódico, ácido tartárico, butilhidroxianisol, ácido cítrico, vitamina A y vitamina E.

35 39. Protector solar según cualquiera de las reivindicaciones 37 o 38, donde el antioxidante está en una concentración del 0,25 al 0,75% p/v respecto a la composición final.

40. Protector solar según cualquiera de las reivindicaciones 30-39, donde además comprende al menos un conservante.
- 5 41. Protector solar según la reivindicación anterior, donde el conservante se selecciona de la lista que comprende ácido benzoico, benzoato sódico, ácido ascórbico, sorbato potásico, metilparabeno, etilparabeno o butilparabeno.
42. Protector solar según cualquiera de las reivindicaciones 30-41, que comprende  
10 además al menos un agente gelificante.
43. Protector solar según la reivindicación 42, donde el agente gelificante se selecciona de la lista que comprende un copolímero de polietileno y polipropileno, celulosa y goma guar.  
15
44. Protector solar según cualquiera de las reivindicaciones 30-43, que comprende además al menos un vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable.
45. Protector solar según la reivindicación 44, donde el vehículo farmacéutica o  
20 cosméticamente aceptable se selecciona de la lista que comprende lisosomas, milicápsulas, microcápsulas, nanocápsulas, esponjas, miliesferas, microesferas, nanoesferas, milipartículas, micropartículas y nanopartículas.
46. Protector solar según cualquiera de las reivindicaciones 30-45, que comprende  
25 además al menos un excipiente o adyuvante farmacéutica o cosméticamente aceptable.
47. Protector solar según la reivindicación 46, donde el excipiente o adyuvante farmacéutica o cosméticamente aceptable se selecciona de la lista que comprende  
30 fosfato de calcio dibásico, almidones, azúcares, celulosas, esencias de canela, de limón, de naranja, de mandarina y de vainilla.
48. Protector solar según cualquiera de las reivindicaciones 30-47, que comprende  
35 además al menos otros aditivos como emulsionantes, emolientes y agentes antiespumantes.

49. Protector solar según la reivindicación 48, donde los aditivos puede estar en una concentración del 2,5 al 7% p/v respecto a la composición final.
- 5 50. Protector solar según cualquiera de las reivindicaciones 48 o 49, donde el emulsionante que se selecciona de la lista que comprende Montanov 68, glicerol, glutamato sódico lauroil, glutamato sódico cocoil, ácido de jojoba PEG-26, alcohol de jojoba PEG-26, glicéridos de aguacate PEG-11, glicéridos de almendras PEG-30, caprílico y trietilhexanoil.
- 10
51. Protector solar según cualquiera de las reivindicaciones 48 o 49, donde el agente antiespumante se selecciona de la lista que comprende dimeticona, dimeticonol, fenetil disiloxano, tetrametilo decinediol, fenil trimeticona, polisilicona 7, alcohol isopropilo, alcohol hexilo, alcohol propilo, hexametil-disiloxano, bisfenil hexameticona y trimetil-siloxi silicato.
- 15
52. Protector solar según cualquiera de las reivindicaciones 48 o 49, donde el emoliente se selecciona de la lista que comprende perhidroescualeno, lalonina, vaselina, aceite rosa mosqueta, aceite de borraja, aceite de almendras dulces, aceite de semillas de durazno, aceite de oliva, cera de abejas, ceras parafinadas, alcohol esteárico y alcohol cetílico.
- 20
53. Protector solar según cualquiera de las reivindicaciones 30-52, que comprende además al menos un agente antimicrobiano.
- 25
54. Protector solar según la reivindicación 53, donde el agente antimicrobiano se selecciona de la lista que comprende 2-fenoxietanol, metilparabeno, etilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de propilo, cloruro de benzalconio y imidazolidinil-urea.
- 30
55. Protector solar según cualquiera de las reivindicaciones 53 o 54, donde el agente antimicrobiano está en una concentración del 0,4 al 1,0% p/v respecto a la composición final.

FIG.1

CoQ 10 citosol

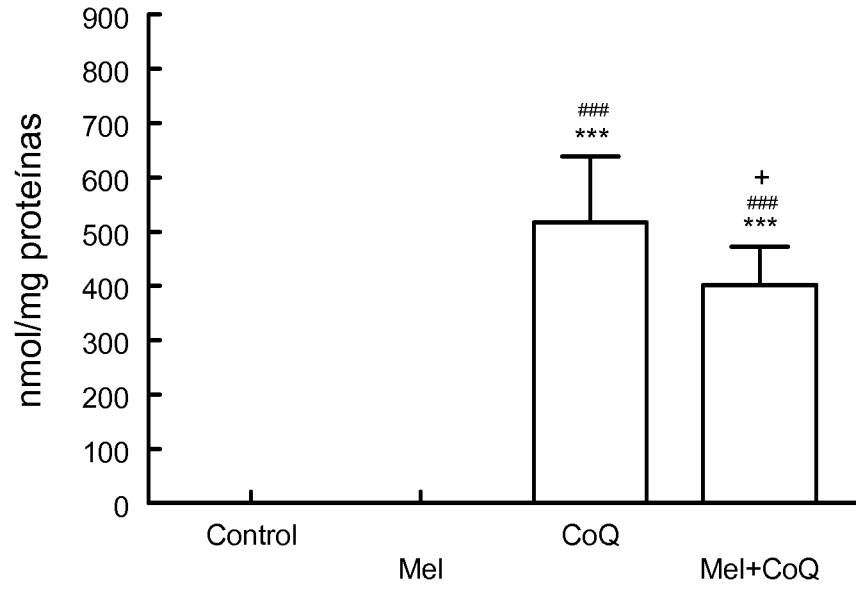


FIG.2

CoQ 10 Mitochondria

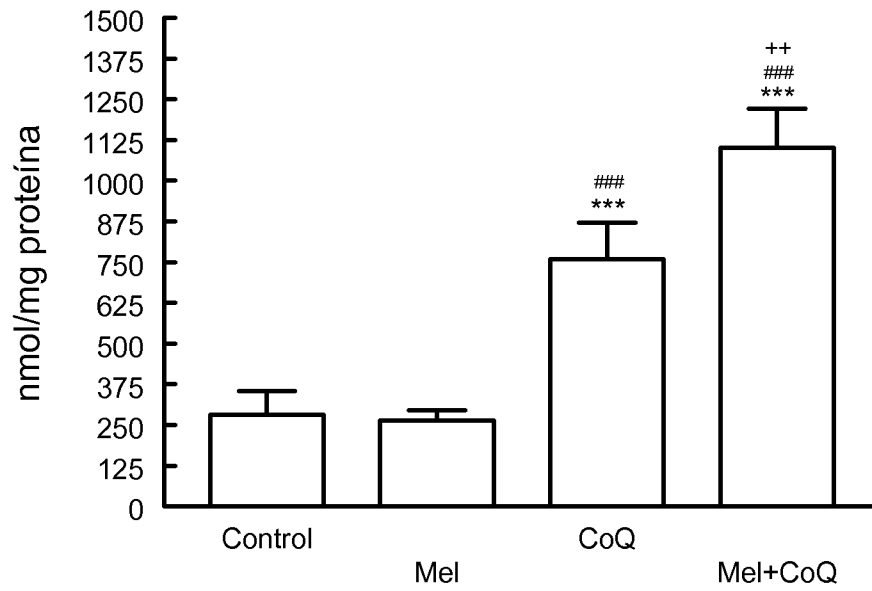


FIG.3

CoQ 10 Plasma

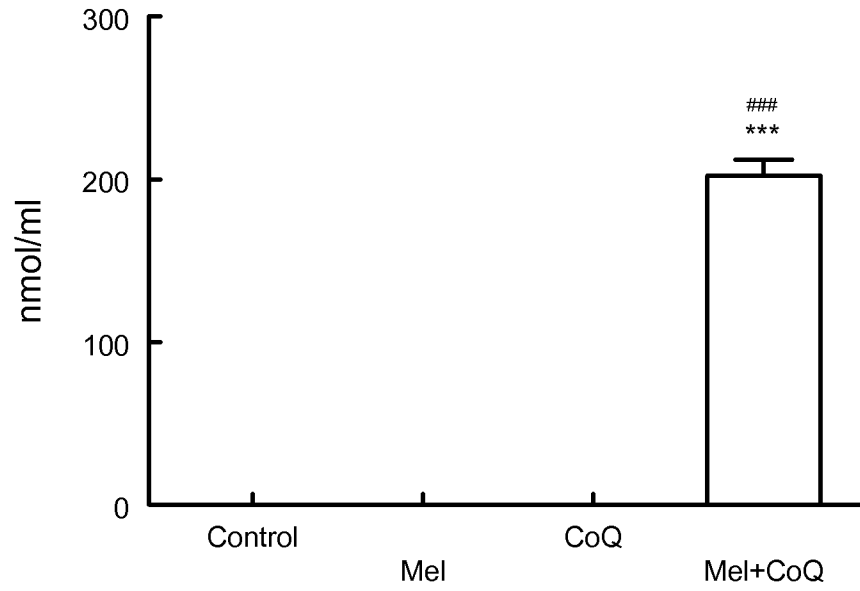


FIG.4

Melatonina citosol

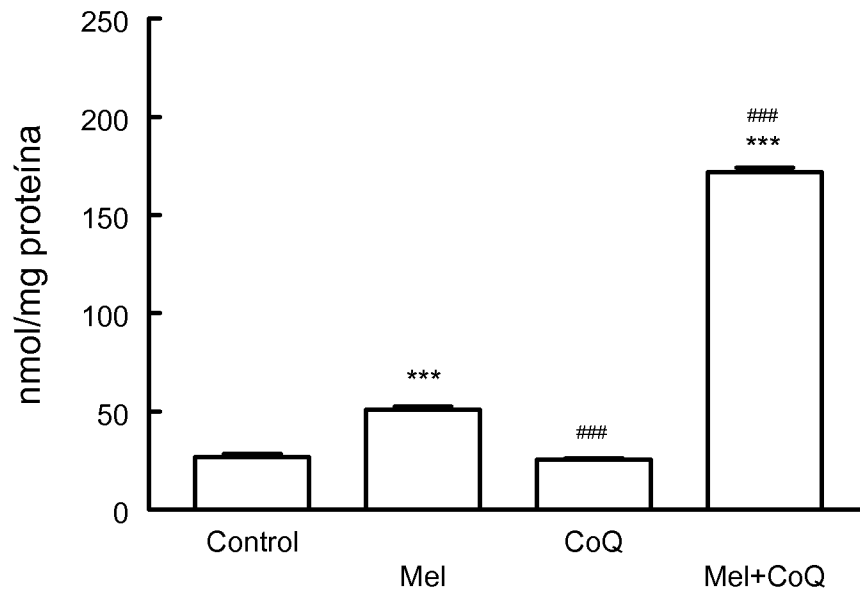


FIG.5

Melatonina mitocondria

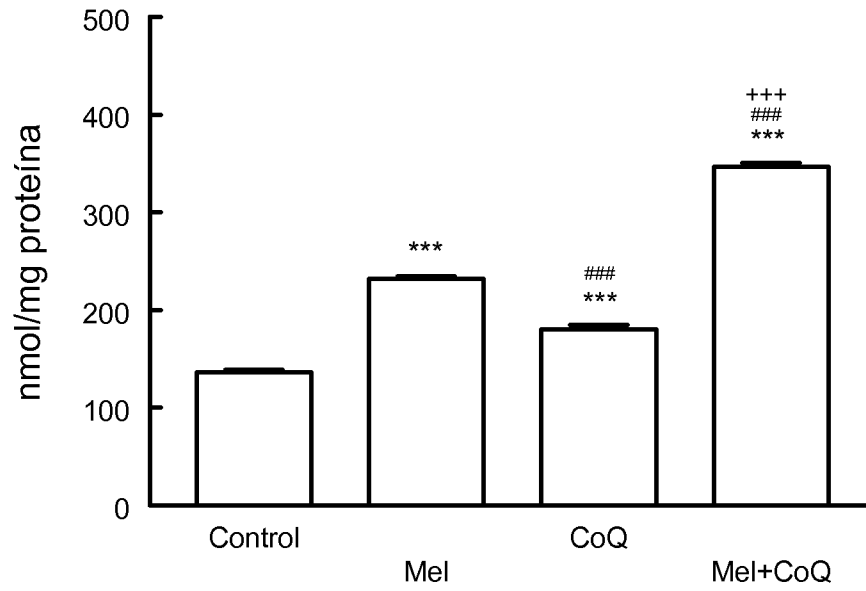
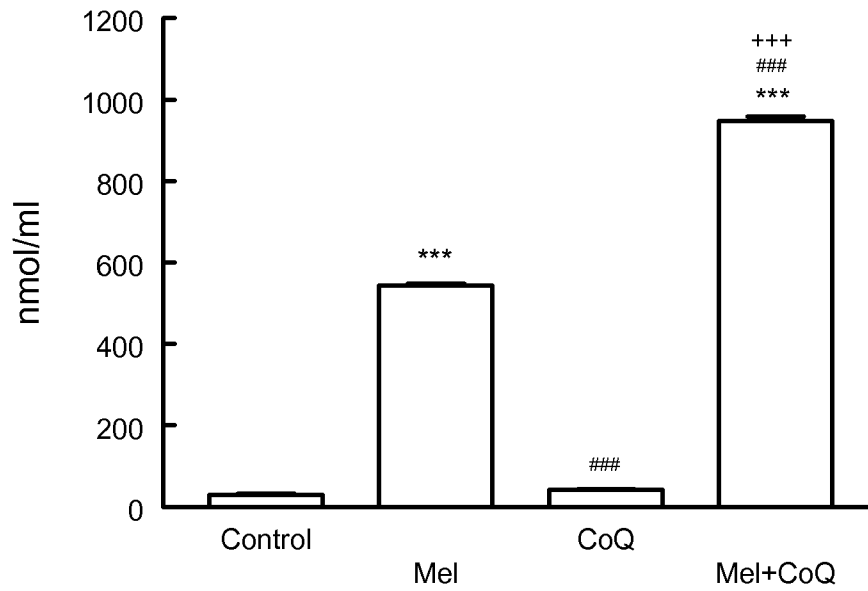


FIG.6

Melatonina plasma







OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201231849

②② Fecha de presentación de la solicitud: 28.11.2012

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X A	WO 2007/099172 A1 (MAVI SUD SRL) 07-09-2007, todo el documento, en especial reivindicaciones 3 y 7	1-41 42
X A	US 6048886 A (S NEIGUT) 11-04-2000, reivindicaciones 1-11, ejemplos 6 y 7, columna 3	1-41
A	E SUTKEN et al. International Journal Toxicology 2007, vol 26, págs 81-87. "Protective role of melatonin and coenzyme Q10 in ochratoxin A toxicity in rat liver and kidney", resumen, conclusión	1-33
A	US 2003/0167556 A1 (CONSUMERS CHOICE SYSTEMS) 11-09-2003, reivindicación 23	34-41

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
11.01.2013

Examinador  
M. P. Fernández Fernández

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K8/35** (2006.01)

**A61K8/49** (2006.01)

**A61Q19/08** (2006.01)

**A61Q17/04** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61Q

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, MEDLINE, INTERNET(GOOGLE)

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 14.12.2012

#### Declaración

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 42	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-41	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 42	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-41	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

#### Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2007/099172 A1 (MAVI SUD SRL)	07.09.2007
D02	US 6048886 A (S NEIGUT)	11.04.2000

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La solicitud se refiere a una composición cosmética o farmacéutica (reivindicaciones 1-33) que comprende:

- Coenzima Q10 (ubiquinona) y
- Un compuesto de fórmula (I) de la reivindicación 1, que es preferentemente melatonina (reivindicación 7).

Además comprende un antioxidante, un conservante, un gelificante, un vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable, un agente antimicrobiano (reivindicación 30) y un filtro de rayos UVA y UVB (reivindicación 33). También se reivindica (reivindicaciones 34-39) el uso de la composición de las reivindicaciones 1-33 para la elaboración de una composición cosmética o farmacéutica para el tratamiento del envejecimiento celular y un procedimiento cosmético (reivindicaciones 40 y 41) para tratar el envejecimiento de la piel producido por los rayos solares.

Finalmente la reivindicación 42 se refiere a un protector solar que comprende la composición anterior.

El documento D1 divulga (ver página 6) composiciones para tratar el envejecimiento de la piel que comprenden melatonina en asociación sinérgica con antioxidantes, entre ellos se menciona la coenzima Q10 (líneas 11-14), la reivindicación 3 divulga la mezcla de melatonina y coenzima Q10 y la reivindicación 7 la composición cosmética que comprende estos ingredientes; por tanto el documento D1, que divulga la asociación de melatonina y coenzima Q10 y la composición cosmética correspondiente afecta a la novedad de las reivindicaciones 1-41 de la solicitud.

El documento D2 divulga igualmente una composición sinérgica para el tratamiento de la piel dañada que contiene una ubiquinona y melatonina, ver reivindicaciones 1-11, columna 3 líneas 15-40, ejemplos 6 y 7 y columna 14 líneas 50-60. En consecuencia el documento D2 afecta a la novedad de las reivindicaciones 1-41 de la solicitud.

No se ha encontrado divulgado específicamente en el estado de la técnica un protector solar que comprenda, en adición a un filtro de rayos UVA y UVB, la composición descrita en las reivindicaciones 1-33 de la solicitud, por lo que se considera que la reivindicación 42 es nueva; además se considera inventiva pues, aparte de su función protectora de los rayos solares, proporciona a la piel un efecto cosmético adicional deseable frente al envejecimiento celular.

En conclusión, se considera que las reivindicaciones 1-41 no presentan novedad y la reivindicación 42 es nueva e inventiva, de acuerdo con lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.