



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO  
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102001900930294
Data Deposito	17/05/2001
Data Pubblicazione	17/11/2002

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONI DERMATOLOGICHE E COSMETICHE A BASE DI COMPOSTI FURILICI

Chisalberti

2

DESCRIZIONE

MI 2001A001019

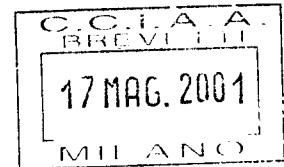
Annessa a domanda di brevetto d'INVENZIONE INDUSTRIALE avente per titolo:

**SOSTANZE FURILICHE PER USO TOPICO**

A nome: Dr. Carlo Ghisalberti, Via Piero della Francesca 6 - 20154 Milano (I)

Inventori designati: Carlo Ghisalberti

Depositato il 17-05-2001



\*\*\*\*\*

La presente invenzione si riferisce all'uso di derivati furilici per la preparazione di composizioni dermatologiche e cosmetiche ad azione antinvecchiante. In particolare dette sostanze conferiscono attività antiossidante nei confronti dell'Ossigeno singoletto ( $^1O_2$ ).

5 L'attività di disattivazione-sequestro della specie radicalica  $^1O_2$  di dette sostanze furiliche è utilizzata per la formulazione di preparati ad uso topico nel trattamento di stati irritativi e dermatiti causati da questa forma di Ossigeno attivato.

Numerose sostanze vengono utilizzate in composizioni ad uso topico per le loro attività anti-ossidanti: la melanina, gli ascorbati, i retinoidi, i flavonoidi, il SOD, la catalasi,  
10 la melatonina, gli alfa-idrossi acidi, l'acido lipoico e gli aminoacidi solforati (acetilcisteina, cistina, metionina, cistina, taurina, acido cistico) sono esempi di principi attivi in grado di limitare i danni ossidativi che si manifestano a livello della cute, come evidenziato da Sies H in "Strategies of antioxidant defense" (Eur J. Biochem. 215: 213-219, 1993).

Quando le condizioni di stress ossidativo prevalgono sulle difese endogene ed  
15 esogene cutanee, si verificano difatti fenomeni irritativi ed alterazioni della pelle, descritti da Hallywell B in "Reactive oxygen species in pathology with special reference to the skin" ("Oxidative Stress in Dermatology" - eds. Marcel Dekker Inc, New York, 3-11, 1993).

Il vettore molecolare dello stress ossidativo è notoriamente rappresentato dai radicali liberi ossigenati, piccoli frammenti molecolari ossigenati denominati ROS. Tra  
20 questi assume particolare importanza l'Ossigeno Singoletto ( $^1O_2$ ), un radicale privo di carica ionica e con un grado di reattività relativamente bassa.

La specie  $^1O_2$  si forma per attivazione fotochimica dell'Ossigeno atmosferico, in particolare in presenza di fotoattivatori. La cui scarsa reattività di  $^1O_2$  ne facilita la diffusione negli strati profondi del derma e ipoderma, a livello intracellulare, dove causa  
25 alterazioni alle strutture interne citoplasmatiche e del nucleo.

Oltre al precoce invecchiamento cutaneo, l'Ossigeno singoletto provoca manifestazioni dermatologiche ed inestetismi, che comprendono:

- dermatite atopica
- psoriasi
- 5 - forme infiammatorie, dermatiti irritative ed allergiche
- acne, rosacea e porfiria
- invecchiamento cutaneo
- eritema solare

La formazione di  $^1\text{O}_2$  può essere favorita in presenza dei comuni anti-UV, ad esempio l'acido p-aminobenzoico (PABA) e numerose altre sostanze utilizzate per la produzione di filtri solari catalizzano la produzione di  $^1\text{O}_2$ .

Tale attività è efficientemente inibita dalla presenza di furfuril alcool, come evidenziato da Allen J, et al. in "Photochemical formation of singlet molecular oxygen in illuminated aqueous solutions of several commercially available sunscreen active ingredients." (Chem Res Toxicol, 9(3):605-9 1996).

Analogamente, l'irradiazione UV in vitro di proteine della cornea causa danni estesi per azione specifica ai residui di istidina e tripsina con processo mediato da Ossigeno singoletto.

Tali effetti sono stati evidenziati da Linetsky M; Ortwerth BJ in "Quantitation of the singlet oxygen produced by UVA irradiation of human lens proteins." (Photochem Photobiol, 65(3):522-9 1997), laddove di nuovo si dimostra l'efficienza dell'alcol furfurilico quale catturatore della specie  $^1\text{O}_2$ .

Difatti i derivati furilici, e l'alcool furfurilico in particolare, posseggono i requisiti strutturali richiesti in quanto caratterizzati dalla presenza di un diene coniugato in grado di operare la conversione a Ossigeno in stato fondamentale con remissione di energia termica, oppure per sequestro dell'Ossigeno Singoletto mediante reazione di addizione diene-dienofilo di tipo Dies-Alder.

In natura il frammento furfurilico è correlato ad alcuni importanti metabolici vegetali, come vediamo di seguito.

La forma glucosidica, precisamente come furfuril-b-glucoside, è presente nelle piante superiori dove svolge attività di UDP-glucosio (1-3)-beta-glucan sintasi, a seguito dell'isolamento ed identificazione operati da Ohana P; Delmer DP; Steffens JC; Matthews DE; Mayer R; Benziman M (J Biol Chem, 266(21):13742-5 1991).

Un glucoside furfurilico di tipo sintetico, il 2,4-monofurfurilidensorbitolo ("furalglicitolo"), è utilizzato come ingrediente cosmetico nella preparazione di formulati ad uso dermatologico, ad esempio in US5135946 (Laboratori Fitocosmesi e Farmaceutici) e in combinazione con filtri solari in WO09418942 (Beiersdorf).

5 Un importante nucleoside furfurilico è la kinetina (N6-furfuryladenine, furfuryladenine, o 6-furfuryl aminopurine) è una citochina in grado di svolgere una complessa attività di regolazione della crescita cellulare.

L'attività della kinetina è stata sfruttata per uso topico in una serie di applicazioni brevettali, US5164394 e successive (Senetek) come antiiperproliferativo e antiinvecchiante  
10 cutaneo.

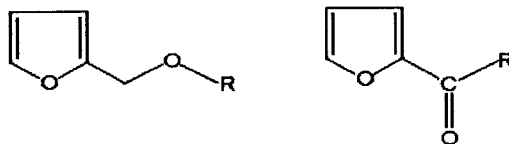
Tuttavia tali derivati furfurilici presentano alcuni inconvenienti, tra i quali l'elevato costo di sintesi e la scarso assorbimento nello strato corneo dovuto all'elevato ingombro molecolare.

Sorprendentemente i semplici derivati furilici e furfurilici acilati ed alchilati non sono stati mai stati presi in considerazione per l'uso nella protezione dal danno cutaneo (ageing) e dai fenomeni irritativi causati dall'Ossigeno singoletto.  
15

E' peraltro interessante sottolineare che alcune semplici molecole sono presenti in natura, peraltro classificate come fragranze aromatiche dall'FDA e dalle autorità dell'EU.

Oltre all'alcol e aldeide furfurilica (furfurale), si citano l'acetato e il valerato di furfurile, l'acetil a l'esanoil furano, il furfurilidenacetone, l'etil-3-(2-furil)acrilato, l'etil-2-furoato, già utilizzati come fragranze in profumeria e nell'alimentazione.  
20

La presente invenzione si riferisce pertanto all'uso cutaneo protettivo dall'azione della specie  $^1O_2$  di derivati furilici di formula generale:



25

dove R rappresenta un residuo un idrogeno, o una catena C<sub>1</sub>-C<sub>34</sub>, preferibilmente C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, di tipo acilico o alchilico o fenilalchilico, saturo o insaturo, lineare o ramificato, contenente uno o più funzione di tipo ossidrilico, alchiletero, carbossilico, carbammidico, carbonilico, ammina primaria, secondaria o terziaria.

30

Tra le sostanze utilizzabili per la preparazione di composizioni cosmetiche della presente invenzione aventi funzione dermoprotettiva ed antiinvecchiante, sono

particolarmente preferiti gli esteri dell'alcool furfurilico, ancor più preferibilmente gli esteri superiori, ad esempio il furfuril palmitato.

Gli esteri furfurilici acilati con acidi grassi a catena media o lunga o dicarbossilica ed altri esteri furfurilici non sono noti in letteratura, pertanto costituiscono un ulteriore  
5 oggetto della presente invenzione insieme al procedimento per la loro preparazione.

L'uso del furfuril palmitato conduce ad un miglioramento significativo della condizione dermatologica, con attività anti-ageing e lenitiva.

Le prove condotte su soggetti con condizioni cutanee non patologiche non evidenziano fenomeni irritativi o di intolleranza alle sostanze della presente invenzione.

10 I furfuril esteri sono particolarmente indicati come agenti antiinvecchiamento per le loro proprietà chimico-fisiche dermocompatibili, per l'ottima solubilità nelle fasi lipidiche delle composizioni cosmetiche e per la notevole eudermia.

Oltre alle condizioni irritative elencate a pagina 3, le sostanze (I) e (II) sono particolarmente indicate per la preparazione di filtri solari in combinazione con UV, ad  
15 esempio quelle comprese nella Sezione I dell'Annesso della Direttiva Comunitaria 93/35/ECC all'articolo 5a.1 alla voce "U.V. absorbers".

Le composizioni cosmetiche e dermatologiche contenenti le sostanze di formula (I) e (II) hanno un contenuto di principio attivo compreso tra  $10^{-4}$  e 1 molale, preferibilmente tra  $10^{-3}$  e  $10^{-1}$  molale.

20 La composizione secondo l'invenzione possono comprendere anche un veicolo cosmeticamente accettabile che agisca come diluente, disperdente o veicolo delle sostanze di interesse nella composizione cosmetica.

La quantità del veicolo può variare da 50% a 99,9%, preferibilmente da 95% a 99% in peso della composizione totale. Veicoli diversi dall'acqua possono includere degli  
25 emollienti liquidi o solidi, i siliconi ed i solventi.

Oli e lipidi possono essere combinati all'acqua mediante emulsionanti ("tensioattivi"), a dare emulsioni o/a o a/o in funzione dell'equilibrio idrofilico-lipofilico medio (HLB) del sistema emulsionante. I tensioattivi può essere incorporati in quantità compresa tra 0,5% a 30%, preferibilmente da 1% a 15% in peso.

30 I tensioattivi cationici, nonionici, anionici, anfoterici e loro combinazioni possono essere utilmente impiegati. Tra i tensioattivi nonionici si citano gli alcossilati di alcoli e acidi grassi o di sorbitan, il polioossipropilene e polioossietilene, gli alchil poliglicosidi; tra i tensioattivi anionici i saponi di acidi grassi, il sodio lauril solfato o lauril etere solfato, gli

Alberti

alchil benzensulfonati, i mono e/o dialchil fosfati e similari; tra i tensioattivi anfoterici gli ossidi di dialchilammine, i vari tipi di betaine, i fosfolipidi e i ceramidi naturali.

Un addensante può essere presente in quantità da 0,1% a 10% in peso di una composizione a base acquosa, preferibilmente da 0,5% a 5% in peso. Esempi di addensanti sono i poliacrilati reticolati (Carbopol®), e gomme come la xantan, carragenina, gelatina, karaia, e pectina.

Le composizioni cosmetiche acquose devono essere preservati con i conservanti dalla crescita di microrganismi, ad esempio con gli alchil esteri dell'acido p-idrossibenzoico, idantoine, parabeni, imidazolidinil urea, sodio deidroacetato, benzil alcol, e una gamma di composti ad ammonio quaternario, in quantità tra 0,2% e 1% in peso.

Nelle composizioni cosmetiche anidre possono essere presenti i siliconi, ad esempio quelli con viscosità che variano da 10 a 10<sup>7</sup> centistokes a 25° C, e loro miscele, in quantità da 5% a 95% in peso.

Altri ingredienti aggiuntivi possono essere ulteriormente incorporati, che possono includere coloranti e pigmenti, opacizzanti, profumi, ecc. La quantità di questi materiali può variare da 0,001% a 20% in peso della composizione.

Un'altra categoria di ingredienti funzionali che possono essere inclusa fra le composizioni cosmetiche dell'invenzione presente sono gli emollienti. In certe circostanze gli emollienti svolgono una doppia funzione, agendo sia come veicoli (facilitando la dispersione dell'ingrediente della presente invenzione) che come ammorbidenti della pelle.

Gli emollienti possono essere incorporati in composizioni cosmetiche della presente invenzione in quantità da 0,5% a 50% in peso. Gli emollienti sono classificabili genericamente come esteri, acidi e alcol grassi, polioli e idrocarburi. Esempi di diesteri grassi sono: dibutil adipato, dietil sebacato, diisopropil dimerato, propilen glicole miristil etere acetato, diisopropil adipato, e diottil succinato. Esempi di esteri grassi ramificati sono: 2-etil-esil miristato, isopropil stearato e isostearil palmitato. Esempi di triesteri grassi sono: triisopropil trilinoleato, trilauril citrato, tributirina e oli vegetali saturi ed insaturi. Esempi di esteri di alcol grassi sono: lauril palmitato, miristil lattato, oleil eurcato, oleil stearil coco-caprilato/caprato, e cetil ottanoato. Esempi di alcol grassi lineari sono: alcoli C10-C20 quali cetil, miristil, palmitil e stearil alcoli. Esempi di polioli lineari e ramificati sono: poliidrossialchilati copolimeri, come propilene e butilene glicole, sorbitol glicerina, o polioli puri come polipropilenglicole e polietilenglicole. Esempi di idrocarburi sono: idrocarburi C12-C30 lineari, petrolati, paraffine, squalene e isoparaffine.

Nelle composizioni della presente invenzione possono essere ulteriormente incorporati altri ingredienti, tra i quali si includono coloranti e pigmenti, opacizzanti, profumi, ecc.. La quantità di questi materiali può variare da 0,001% a 20% in peso della composizione.

5 In una realizzazione preferita le sostanze oggetto della presente invenzione sono utilizzate in combinazione con altre sostanze anti-ageing. Tra queste includiamo, tuttavia non in modo limitativo, i retonoidi, i carotenoidi e procarotenoidi, il tocoferolo e i suoi derivativi, i salicilati, gli ascorbati, gli alfa idrossi acidi, i flavonoidi ed i polifenoli vegetali, la melatonina, le melanine naturali e sintetiche.

10 Inoltre, le sostanze della presente invenzione non colorano le composizioni cosmetiche, come invece accade con altri antiossidanti naturali, ad esempio flavonoidi, antociani e catechine.

Tra gli ingredienti opzionali preferiti vi sono gli acidi grassi essenziali, indispensabili a mantenere l'integrità cutanea in quanto migliorano la biosintesi lipidica del derma e forniscono i lipidi della barriera epidermica. Gli acidi grassi essenziali preferiti  
15 sono: l'acido linoleico, gamma- e alfa-linolenico, omo-gamma-linolenico, columbinico, eicosa-(n-6,9,13)-trienoico, arachidonico, gamma-linolenico, acido timnodonico, esaenoico, e loro miscele.

Le composizioni della presente invenzione possono essere formulate in forma di  
20 lozione, crema fluida, crema o gel. Le composizioni possono essere confezionate in un contenitore appropriato in base alla viscosità e all'utilizzo da parte del consumatore. Per esempio, una lozione o crema fluida può essere confezionata in flacone o in applicatore roller-ball, mentre una crema consistente può essere semplicemente confezionata in tubetto, barattolo o vasetto. Una vasta gamma di composizioni cosmetiche della presente  
25 invenzione possono essere realizzati secondo metodi noti agli specialisti nel settore.

Gli esempi seguenti illustrano in maniera preferenziale l'invenzione, non essendo intesi a limitarne gli scopi.

ESEMPI

C. An. Abbi

Esempio Preparativo – Sintesi del furfural palmitato

In un pallone a tre colli da 500 ml dotato di agitatore, imbuto gocciolatore, termometro e ricadere, vengono caricati 3 g di furfural alcol (30 mmoli) e 1,52 g di trietilammina (15 mmoli) sciolti in 100 ml di etil acetato. Quindi si gocciolano 3 g (11 mmoli) di palmitoil cloruro, lasciando reagire per 4 ore.

Si aggiungono porzioni di soluzione di sodio bicarbonato 10% e acqua fino a reazione neutra, si separa la fase organica, che viene concentrata sotto vuoto e ripresa con 2x30 ml di etanolo a caldo ottenendosi circa 3 g (resa sul teorico pari a 95 %) di un prodotto bianco cristallino con punto di fusione di 31-33 °C.

Esempio di test in vitro - Capacità di inattivazione dell'ossigeno singoletto

Il saggio 3T3 NRU consente di verificare se il prodotto cosmetico analizzato è fototossico mediante esposizione su colture cellulari e rilevazione spettrofotometrica della vitalità cellulare. Il saggio è basato sul confronto della tossicità di una sostanza chimica, quando valutata in presenza ed in assenza di esposizione ad una dose non citotossica di luce UVA/ visibile, in presenza o in assenza di un fotosensibilizzante che produce  $1O_2$ .

Sono stati identificati quattro meccanismi attraverso cui l'assorbimento della luce da parte di un cromoforo può portare a fototossicità. Tutti questi meccanismi provocano lesioni cellulari, e quindi consentono di considerare la vitalità delle cellule come parametro indicativo della citotossicità.

La metodica 3T3 NRU consente di verificare che le molecole chimiche contenute nel prodotto in esame esposte a radiazioni (principalmente UVA) non mostrino effetti tossici sulle cellule in coltura rispetto alle stesse sostanze non irradiate.

25 Materiali e Metodi

Il test eseguito è conforme alla metodica ufficiale pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale CE dell'08/06/2000 (L.136/98), la direttiva 2000/33 EC del 25/4/2000.

Preparazione dei campioni / Preparation of the sample

La sostanza da testare è diluita in PBS (Phosphate Buffered Saline) alle seguenti concentrazioni : 0,39-0,78-1,56-3,125-6,25-12,5-25-50-75 100µg/ml

Colture cellulari

Il modello cellulare utilizzato è una linea secondaria di fibroblasti murini balb/c 3T3 proveniente dalla American Type Culture Collection (ATCC). Le cellule sono piastrate a



circa  $1 \times 10^4$  cellule/pozzetto in piastre da 96 pozzetti, in terreno di coltura DMEM (Dulbecco Modified Essential Medium) +10 FCS (Fetal Calf Serum)+4mM di glutammina, penicillina e streptomina, previo controllo di assenza di micoplasmi.

#### Terreno di coltura

- 5 Il terreno NR è preparato con 0.33% di neutral red solution in PBS (Phosphate Buffered Saline) al terreno di coltura standard, alla concentrazione finale di 50  $\mu\text{g/ml}$ .

#### Esecuzione del test

- 10 La sostanza da testare viene diluita in PBS come descritto sopra. Si inseriscono inoltre opportuni controlli negativi (cellule non trattate con la sostanza) e come controlli positivi sostanze fototossiche di riferimento, come la clorpromazina (CPZ).

- 15 Le cellule 3T3 vengono incubate in presenza della sostanza per 24 ore a  $37^\circ\text{C}$ , 7,5%  $\text{CO}_2$ . L'esperimento viene condotto in due piastre da 96 pozzetti, ciascuna con otto differenti concentrazioni della sostanza da testare; una viene quindi irradiata per 50' a temperatura ambiente con  $1,7\text{mW/cm}^2$  di UVA ( $= 5 \text{ J/cm}^2$ ) e l'altra conservata per 50' al buio. Si eseguono quindi due lavaggi in PBS (Phosphate Buffered Saline). Si sostituisce il PBS con terreno di coltura e le cellule vengono incubate per una notte.

Il giorno successivo, dopo essere state esaminate morfologicamente al microscopio, le cellule vengono sottoposte al saggio NRU (Neutral Red Uptake).

#### Condizioni sperimentali di irradiazione

- 20 - Sorgente di luce: il criterio seguito per la scelta di una sorgente di luce UV appropriata include la necessità essenziale che la sorgente emetta luce a quella lunghezza d'onda assorbita dall'agente chimico. La lampada utilizzata riproduce lo spettro solare. In particolare emette nell'UVA con un range di emissione costante compreso tra 315 e 400 nm. L'emissione UVB viene schermata in maniera appropriata per evitare danni citotossici diretti alle colture cellulari.
- 25 - Dosi di radiazione: la dose della luce UV (emessa in un tempo ragionevole) da usare nel saggio è sufficiente al rilevamento di agenti fotosensibilizzanti noti. Le lunghezze d'onda e le dosi impiegate, inoltre non devono essere eccessivamente nocive per il sistema di analisi, inclusa l'emissione di calore (emissione infrarosso). La piastra contenente le cellule viene
- 30 irradiata per 50' a temperatura ambiente con un'intensità pari a  $1,7\text{mW/cm}^2$  di UVA ( $= 5 \text{ J/cm}^2$ ), ad una distanza dalla fonte della radiazione di circa 25 cm.
- Radiometro: per consentire di valutare in maniera oggettiva l'emissione della lampada è stato utilizzato un radiometro modello PMA 2100 Solar Light Company Inc.

(Philadelphia), calibrato con spettrofotometro Beckmann 800 multimeter.

Saggio del rosso neutro

Il terreno NR viene preparato aggiungendo lo 0,33% di neutral red solution in PBS al terreno di coltura standard, con una concentrazione finale di 50 µg/ml.

- 5 Le cellule vengono lavate con PBS e quindi 100 µl del terreno NR vengono aggiunti ad ogni pozzetto e le cellule vengono incubate per 3 h a 37°C, 7,5% CO<sub>2</sub>. Il terreno viene quindi rimosso e le cellule vengono lavate e le piastre vengono asciugate. Si aggiungono 150 µl di soluzione di acido acetico glaciale 1% in etanolo al 50% (soluzione di estinzione di rosso neutro) ad ogni pozzetto e lasciati reagire per 15' in agitazione finchè tutto il colorante è estratto dalle cellule e forma una soluzione omogenea.
- 10

Valutazione e calcolo dei risultati

L'assorbanza di questa soluzione viene misurata a 540 nm con uno spettrofotometro equipaggiato con un lettore di piastre. Il fondo viene letto a 690nm.

- 15 La vitalità cellulare dei campioni trattati con la sostanza è espressa come percentuale rispetto ai controlli di cellule trattate con il solo terreno + solubilizzante e viene calcolata per tutte le otto concentrazioni testate, dove è possibile.

Si applica una procedura di regressione non lineare ai dati concentrazione-risposta, calcolando il valore di EC<sub>50</sub> per la sostanza in esame, la concentrazione cioè che determina una inibizione del 50% del NRU cellulare rispetto alle cellule non trattate.

- 20 Una volta ottenute le curve di concentrazione-risposta sia in presenza che in assenza di irradiazione UVA, ed i relativi valori di EC<sub>50</sub>, si procede al calcolo del fattore di fotoirritazione (PIF) secondo lo schema seguente:

$$PIF = EC_{50} (-UV) / EC_{50} (+UV)$$

Per PIF < 5, non esiste un potenziale fototossico/fotoirritante

- 25 Per PIF ≥ 5 esiste potenziale fototossico/fotoirritante

Se una sostanza è citotossica quando esposta all'UVA e non è citotossica quando non esposta all'UVA, il PIF non può essere calcolato, tuttavia tale risposta è indice di una potenziale fototossicità. In questo caso si calcola un ">PIF" se il saggio di citotossicità senza irradiazione(-UV) viene eseguito fino alla concentrazione di prova più elevata (Cmax) e tale valore viene utilizzato per calcolare il ">PIF".

30

$$>PIF = C \max (-UV) / EC_{50} (+UV)$$

Se si riesce a calcolare solo un ">PIF", allora ogni valore >1 predice una potenziale

*Abel Abati*

fototossicità. Se non si possono calcolare né EC50 (-UV) né EC50 (+UV) in quanto la sostanza in esame non è citotossica al di sopra della più alta concentrazione testata, allora tale sostanza è considerata potenzialmente non fototossica. In questo caso “PIF=1\*”

PIF= 1\* = C max (-UV)/C max (+UV). Se è possibile ottenere solo un “PIF=1\*” ciò non predice alcun potenziale fototossico

La densità ottica assoluta (OD540 NRU) nell'estratto di rosso neutro dei controlli negativi (cellule non trattate) come media deve essere  $\geq 0,2$  perché il saggio sia valido.

La CPZ (controllo positivo) irradiata deve invece avere una EC<sub>50</sub> compresa tra 0,1-2  $\mu\text{g/ml}$ , la CPZ non irradiata una EC<sub>50</sub> tra 7 e 90  $\mu\text{g/ml}$ . Per la clorpromazina: PIF  $\geq 6$ .

Il test eseguito sui derivati furilici della presente invenzione ha dato la seguente capacità crescente di inibizione, calcolata in moli, utilizzando la clorpromazina come attivatore di  $1\text{O}_2$ :

Furfuril acetato = furfuril palmitato > 2-Acetil furano >> Etil 2-furoato.

15 Esempio I – Filtro solare

100 g di filtro solare contengono:

---

	Furfuril palmitato	0.3 g
	Ciclometicone	2 g
20	Cetearil alcol + PEG 40 ricino idrogenato + sodio cetearil solfato	4,5
	Octil stearato	3
	Olio di ricino	4,0
	Glicerina	3,0
25	Carbopol	0,3
	Idrossipropilmetilcellulosa	0,3
	Ottil metossicinnamato	5,0
	Butil-metossi-dibenzoilmetano	0,5
	Sodio edetato	1,5
30	Profumo, conservanti, coloranti	q.s.
	Acqua qb	a 100

---

Esempio II - Crema O/A

100 g di crema o/a contengono:

---

	Furfuril palmitato	0.3 g
5	Paraffina fluida	2 g
	Alcol cetilico-(10)-POE	4 g
	Alcol cetilico	4 g
	Trietanolamina	1,75 g
	Acido glicolico	2 g
10	Butan-1,3-diolo	3 g
	Gomma xantan	0,3 g
	Profumo	0,3 g
	Acqua distillata qb	a 100 g

---

15

Esempio III - Lozione alcolica

100 g di o/w lozione alcolica contengono:

---

	Furfuril adipato	0.5 g
20	Tocoferil acetato	0,15 g
	Acido glicolico	4 g
	Etanolo	40 g
	Profumo	0,3 g
	Acqua distillata qb	a 100 g

---

25

Esempio IV - Preparazione cosmetica anidra

100 g di preparazione cosmetica anidra contengono:

---

30	Furfuril acetato	0,2 g
	Beta-carotene	0,15 g
	Gomma siliconica SE-30 (1)	10 g

	Silicone fluido 345 (2)	18 g
	Silicone fluido 344 (3)	55,79 g
	Olio di borragine	10 g
	Colesterolo	0,03 g
5	Acido 2-idrossi-n-octanoico	0,7 g
	Etanolo	2 g

---

(1) polimero di dimetilsilicone con PM di circa 50000 e viscosità di 10000 centistokes a 25° C, prodotto da GEC.

10 (2) pentamero dimetilsilossano ciclico, prodotto da Dow Corning Co.

(3) tetramero dimetilsilossano, prodotto da Dow Corning Co.

Esempio V - Crema protettiva da giorno per il viso

100 g di crema protettiva per il viso contengono:

15

---

	2-Acetil furano	1,5 g
	Stearina	1,75 g
	Monostearato di propilenglicol	2,7 g
	Isopropil lanolato	3,5 g
20	Gel bentone di propilenglicol caprato e caprilato	6,0 g
	Isopropil palmitato	6,5 g
	Silicone fluido 345	3,0 g
	Sorbitan stearato	1,8 g
25	PEO-Sorbitan stearato	1,5 g
	Cetil alcol	0,6 g
	Filtri UVA e UVB	2,0 g
	EDTA tetrasodico	0,1 g
	Alluminio silicato	0,8 g
30	Carbossimetilcellulosa	0,15g
	Propilen glicole	4,0 g

Conservanti	0,5 g
Profumo	0,35g
Acqua distillata qb	a 100 g

---

5 (\*) dall'Esempio Preparativo I

Esempio I - Emulsione A/O ad alta fase interna

100 g di emulsione a/o ad alta fase interna contengono:

---

10	Etil-2-furoato	0.3 g
	Retinolo	0,5 g
	Olio di cocco idrogenato	5,9 g
	Oleil-(2)-POE	5 g
	Bentone 38	0,5 g
15	MgSO4 7H <sub>2</sub> O	0,3 g
	Profumo	0,2 g
	Acqua distillata qb	a 100 g

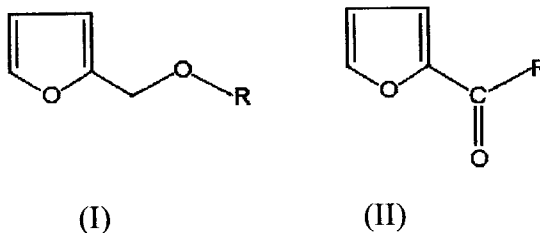
---

20 Si e' in pratica constatato come la presente invenzione raggiunga gli scopi prefissati. E' evidente che le composizioni e i metodi secondo l'invenzione sono suscettibili di varianti nell'ambito del concetto inventivo.

Lo scopo dell'invenzione e' meglio definito dalle rivendicazioni, piuttosto che dagli esempi sopra riportati.

RIVENDICAZIONI

1. Uso di composti furilici per la preparazione di una composizione cosmetica e dermatologica indicata nel trattamento antiinvecchiante e nelle affezioni cutanee provocate dall'azione dell'Ossigeno singoletto, detta composizione contenente una quantità da da  $10^{-4}$  a 1 molale, preferibilmente da  $10^{-3}$  a  $10^{-1}$  molale, di una o più sostanze avente formula generale (I) o (II) :



10 dove:

R rappresenta un residuo un idrogeno, o una catena  $C_1-C_{34}$ , preferibilmente  $C_2-C_{18}$ , di tipo acilico o alchilico o fenilalchilico, saturo o insaturo, lineare o ramificato, contenente uno o più funzione di tipo ossidrilico, alchilico, carbossilico, amide, carbonilico, ammina primaria, secondaria o terziaria.

- 15 2. Composizione secondo la Rivendicazione 1 dove dette affezioni comprendono la dermatite atopica, la psoriasi, le forme infiammatorie, le dermatiti irritative ed allergiche, l'acne, la rosacea, le porfirie, il fotoinvecchiamento e l'eritema solare.
3. Composizione secondo la Rivendicazione 1 contenente una o più sostanze assorbenti-UV in grado di generare Ossigeno singoletto per riemissione dell'energia radiante smorzata durante la filtrazione solare topica.
- 20 4. Composizione secondo la Rivendicazione 1 dove detta sostanza è un estere acilico dell'alcool furfurilico.
5. Composizione per il trattamento protettivo cutaneo ed antiinvecchiante secondo le Rivendicazione 1-4 in forma di una fluida, di crema, gel, lozione, spray o di polvere.
- 25 6. Composizione cosmetica secondo la Rivendicazione 1, contenere inoltre ingredienti cosmeticamente accettabili.
7. Composizione secondo la Rivendicazione 1 dove detta sostanza è un estere dell'alcol furfurilico.
- 30 8. Estere dell'acido furfurilico con residuo monocarbossilico con acido grasso a

*Opelli*

16

catena media o lunga, con numero di atomi di carbonio superiore a 8.

9. Estere dell'acido furfurilico con residuo di dicarbossilico.
10. Estere secondo la Rivendicazione 8 o 9 scelto nel gruppo comprendete furfuril laurato, furfuril palmitato, furfuril stearato, furfuril oleato, furfuril adipato, furfuril sebacato, e furfuril maleato.
- 5
11. Procedimento per la preparazione di un estere furfurilico secondo le Rivendicazioni 8-9 mediante reazione tra l'alcol furfurilico ed un derivato carbossilico attivato all'addizione elettrofila, detta reazione condotta in un solvente apolare in presenza di un'ammina terziaria.
- 10 12. Procedimento secondo la Rivendicazione 11 dove il derivato carbossilico è un cloruro, un'anidride, un imidazolile o altro funzione acilica equivalente.

