

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 200**

21 Número de solicitud: 201830939

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 33/34 (2006.01)

A61K 33/40 (2006.01)

A61Q 17/04 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

28.09.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

30.03.2020

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTIFICAS (40.0%)
C/ SERRANO 117
28006 MADRID ES;
UNIVERSIDAD DE MURCIA (30.0%) y
SERVICIO ANDALUZ DE SALUD (30.0%)**

72 Inventor/es:

**GALVÁN MACÍAS, Ismael;
SOLANO MUÑOZ, Francisco y
BERNABEU WITTEL, José**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **Composición precursora de un pigmento de polidopamina para la piel y sus usos**

57 Resumen:

Composición precursora de un pigmento de polidopamina para la piel y sus usos.

La presente invención se refiere a una composición precursora de un pigmento de polidopamina, así como a una composición pigmentante de polidopamina para la piel que simula la biosíntesis de melanina en los melanocitos y que por tanto produce un aumento de la pigmentación natural de la piel al ser aplicada tópicamente en la misma.

La composición precursora del pigmento comprende un precursor de polidopamina, un agente oxidante y un catalizador de la reacción de formación de polidopamina y está adaptada para aplicarse tópicamente. La presente invención también se refiere al uso cosmético de la composición precursora o pigmentante para la protección solar de la piel, así como para pigmentarla o broncearla y a su uso como medicamento para la prevención de melanoma cutáneo.

ES 2 751 200 A1

DESCRIPCIÓN

Composición precursora de un pigmento de polidopamina para la piel y sus

USOS

5

La presente invención se refiere principalmente a una composición precursora de un pigmento de polidopamina para la piel que da lugar a dicho pigmento de manera que simula la biosíntesis de melanina en los melanocitos y que, por tanto, produce un aumento de la pigmentación natural de la piel al ser aplicada tópicamente en la misma.

10

La presente invención también se refiera al uso cosmético de dicha composición y a su uso como medicamento para la prevención de melanoma cutáneo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15

La pigmentación de la piel humana se produce principalmente mediante la síntesis de melanina por parte de células especializadas (melanocitos) situadas mayoritariamente en la unión dermoepidérmica. La melanina está formada por polímeros con una gran capacidad de absorción de radiación en el rango ultravioleta-visible, lo que hace que este pigmento sea la principal protección de las células cutáneas frente a los efectos mutagénicos de la radiación solar. En consecuencia, la pigmentación de la piel aumenta con la exposición a radiación solar. Sin embargo, ciertos perfiles genéticos están asociados a una nula o escasa capacidad de producción de melanina por parte de los melanocitos, como ocurre en los fototipos de piel I y II y en algunas enfermedades como el albinismo. La pigmentación de la piel en personas con tales

20

25

perfiles genéticos es por tanto inexistente o muy poco marcada, lo que las hace muy susceptibles a los efectos nocivos de la exposición a radiación solar. Entre estos efectos, el más grave es el aumento de la susceptibilidad a melanoma cutáneo, uno de los tipos de cáncer con mayor tendencia a producir metástasis y cuya incidencia más se está incrementando en los últimos años.

30

En el mercado existen preparaciones de aplicación tópica que absorben radiación solar y protegen así a las células cutáneas, pero estas preparaciones presentan dos problemas principales. En primer lugar, la mayoría de los filtros solares utilizados en la actualidad son filtros químicos sintéticos debido a que los filtros minerales o físicos presentan peor cosmética. Los micronizados minerales que se desarrollaron para

35

mejorar el problema cosmético presentan toxicidad al acumularse en el organismo sin que sea posible su eliminación y se asocian a actividad proinflamatoria en los pulmones y peritoneo. A su vez, los filtros solares químicos son absorbidos a través de la piel y pueden presentar problemas de tolerancia cutánea. Debido a su uso extenso desde la infancia se han detectado niveles elevados de estas sustancias en muestras de orina de niños y en el ecosistema, ya que se excretan de forma similar a un tóxico, pudiendo tener repercusión, entre otros aspectos, en la cadena alimentaria y en el crecimiento de los arrecifes de coral. El segundo problema de las preparaciones de protección solar es que no incrementan la pigmentación de la piel, por lo que su grado de protección es dependiente de una aplicación continua, lo que las hace poco eficientes en personas con fototipos de piel I y II y, particularmente, en personas que padecen albinismo. Existen preparaciones pigmentantes (autobronceado), pero el grado de protección solar que ofrecen es considerablemente menor que las preparaciones de protección solar convencionales, y presentan el mismo problema relacionado con su composición sintética.

Con el objetivo de proporcionar un producto para la protección de la piel frente a la radiación solar que supere estas limitaciones de las preparaciones existentes, la presente invención describe una composición que simula la biosíntesis de melanina en los melanocitos y que por tanto produce un aumento de la pigmentación natural de la piel al ser aplicada tópicamente en la misma. El proceso de biosíntesis de melanina en melanocitos consiste en la oxidación del aminoácido tirosina a una serie de compuestos que sufren un proceso de polimerización hasta dar lugar al pigmento. Este proceso es catalizado por diferentes enzimas, siendo la tirosinasa la que ejerce una acción más determinante. En la actualidad no existen patentes de preparaciones que simulen este proceso para inducir la pigmentación natural de la piel (ver documento adjunto).

En resumen, la presente invención proporciona el primer producto existente que produce una pigmentación natural de la piel. La baja intensidad de pigmentación que produce hace que su uso sea particularmente adecuado en personas afectadas de albinismo o hipopigmentación de zonas cutáneas; por otra parte, su asequible coste de producción facilita su explotación industrial.

35

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición precursora de un pigmento de polidopamina (en adelante, composición precursora) caracterizada por que comprende:

- 5 - Un precursor de polidopamina seleccionado de: dopamina o una sal de dopamina, preferiblemente, clorhidrato de dopamina,
- un agente oxidante que preferiblemente es peróxido de hidrógeno.
- un catalizador para acelerar la formación de pigmento de polidopamina que preferiblemente es sulfato de cobre (II).

10 El pigmento de polidopamina se forma en el seno de la composición precursora a partir del precursor de polidopamina por acción oxidante del agente oxidante, catalizado por el catalizador para acelerar la formación de pigmento de polidopamina después de al menos 5 min desde la preparación de la composición precursora.

15 En una realización preferida, la composición comprende clorhidrato de dopamina, un agente oxidante y un catalizador para acelerar la formación de pigmento de polidopamina. En una realización aún más preferida, la composición comprende clorhidrato de dopamina, peróxido de hidrógeno y sulfato de cobre (II).

20 En una realización preferida, la composición precursora comprende al menos un excipiente y/o un vehículo farmacéutica y/o cosméticamente aceptable. Más preferiblemente, el vehículo comprende una base de vaselina filante. Aún más preferiblemente, el vehículo comprende propilenglicol, cetomacrogol 1000, vaselina filante, parafina líquida y agua. La proporción óptima entre componentes del vehículo
25 (solución vehiculizante) agua:vaselina filante:propilenglicol:parafina líquida:cetomacrogol es preferiblemente de 55:8,33:4:3,33:1.

En una realización preferida, la cantidad del precursor de polidopamina en la composición precursora varía entre 0,05 y 0,2 % en peso.

30

En una realización preferida, la cantidad del agente oxidante en la composición precursora varía entre 0,01 y 0,1 % en peso.

En una realización preferida, la cantidad del catalizador en la composición precursora
35 varía entre 0,00002 y 0,0001 % en peso.

En una realización preferida, la proporción óptima en peso entre componentes activos para formar el pigmento (precursor de dopamina:agente oxidante:catalizador) es de 2000:1000:1 (1:0,5:0,0005).

5

En una realización particular, la composición precursora está preparada a partir de 94,8 mg de clorhidrato de dopamina, 100 µl de peróxido de hidrógeno (30 % v/v) y 25 µl de una solución acuosa de sulfato de cobre (II) 0,1 M, en 10 ml de un vehículo farmacológica o cosméticamente aceptable, preferiblemente formada por 7,2 g de propilenglicol, 1,8 g de cetomacrogol 1000, 15 g de vaselina filante, 6 g de parafina líquida y 100 g de agua destilada.

10

En una realización preferida, la composición precursora está adaptada para ser aplicada de forma tópica.

15

La composición precursora de la invención puede ser una composición cosmética o farmacéutica.

20

La composición precursora se puede presentar en forma apropiada para uso tópico, tal como una crema, una emulsión, una loción, un ungüento, un aerosol, o una formulación similar, que preferentemente está diseñada para el cuidado (protección y reparación) de la piel. Preferiblemente es una emulsión. Cuando la presente invención se refiere a una composición cosmética se entiende que incluye además preferiblemente excipientes convencionales comúnmente empleados para este tipo de productos, y que puede presentarse en cualquiera de las formas enumeradas en este párrafo. Los excipientes pueden ser del tipo: gelificantes y emulsionantes, tensoactivos, factores de consistencia, conservantes, emolientes y humectantes, modificadores reológicos, ajustadores de pH, quelantes, siliconas, ceras, fragancias y perfumes, acondicionadores de la piel, etc. que comúnmente se emplean en formulaciones tipo crema, emulsión, loción, gel, ungüento, aerosol o similar, y aparecen en cantidades suficientes hasta completar el total de la composición.

25

30

La composición precursora puede ser absorbida por la piel, dando como resultado un producto que forma especies de oligo y polidopamina, muy semejante a la melanina natural, que incrementa la presencia de pigmento melánico en las células cutáneas y

35

que, por tanto, aumenta su nivel de pigmentación y protección frente a la radiación solar.

5 La composición puede ser preparada de modo convencional por métodos y técnicas conocidos en el campo, por ejemplo, mediante preparación de una emulsión de los componentes de fase acuosa y componentes de fase grasa, que se añaden y mezclan mediante agitación continua a temperatura ambiente, aproximadamente a 25 °C, entre 25 y 30 min.

10 Esta composición ofrece tres principales ventajas frente a las preparaciones de protección solar existentes. En primer lugar, la composición simula el proceso de biosíntesis de melanina, por lo que el pigmento resultante es similar al producido de forma natural en el organismo. La dopamina es un derivado de la tirosina, y por tanto el precursor utilizado es muy similar al del proceso que ocurre de forma natural en la
15 piel. El cobre utilizado como catalizador se asemeja también al centro activo de la tirosinasa, que es una cobre-enzima cuya acción catalítica se ejerce con la intervención del cobre que resulta eficaz para la oxidación de *o*-difenoles. La composición de la invención, preferiblemente en forma de emulsión evita así el problema representado por los múltiples compuestos sintéticos utilizados en las
20 preparaciones existentes.

En segundo lugar, la composición de la invención consiste en una preparación de un polímero casi idéntico a la melanina, por lo que su aplicación tópica aumenta la presencia de melanina natural y la pigmentación de la piel, a diferencia de las
25 preparaciones existentes que no pigmentan la piel, o lo hacen a través de una composición sintética. El incremento de la pigmentación producido por la composición de la invención es, sin embargo, gradual y leve, siendo sólo perceptible en pieles hipo- o despigmentadas como las afectadas por albinismo o el vitiligo. Esto hace que la composición no sea una preparación autobronceadora semejante a las existentes en
30 el mercado, ya que el incremento poco marcado de pigmentación la hace adecuada para el tratamiento de la piel cuando es necesaria una protección frente a la radiación solar sin un cambio significativo en el fenotipo de la piel, evitando posibles alergias y rechazos. En este sentido, cabe destacar que recientemente se ha propuesto el uso de geles acuosos de nanopartículas de polidopamina como protectores solares (Wang
35 et al. *Skin pigmentation-inspired polydopamine sunscreens*. Adv. Funct. Mater. 2018,

1802127). Aunque se ha demostrado que estos geles tienen un elevado potencial de protección frente a radiación UV al ser aplicados en la piel, esta capacidad de absorción está asociada a su color, que es intensamente negro, y por tanto presentan un escaso potencial para ser utilizados en piel humana. La composición de la presente
5 invención, además de tener un nivel de coloración poco oscura, lo que disminuye el rechazo los posibles consumidores cuestiones estéticas, es una preparación directa de dopamina, no de nanopartículas de polidopamina, lo que reduce mucho la complejidad de preparación del producto (Huang et al. *Mimicking melanosomes: polydopamine nanoparticles as artificial microparasols*. ACS Cent. Sci. 2017, 3: 564-
10 569). Nuestra emulsión es por tanto especialmente adecuada para el tratamiento cutáneo de pieles hipopigmentadas o despigmentadas.

Por último, la tercera ventaja de la composición de la presente invención es que el coste de los compuestos utilizados no es excesivo. Esto hace que el precio final del
15 producto sea probablemente asequible.

Otro aspecto de la invención se refiere a la composición precursora descrita en el primer aspecto de la invención para su uso como medicamento.

20 Una realización preferida se refiere a la composición precursora para su uso en la prevención del melanoma cutáneo, así como otros trastornos de la piel como son el vitiligo y, en general, la presencia de manchas debidas a hipopigmentación o despigmentación.

25 Preferiblemente, la composición para su uso en la prevención del melanoma cutáneo se realiza en sujetos afectados por al menos un trastorno seleccionado de: albinismo, vitiligo, hiperpigmentación (cloasma/melasma; manchas seniles/lentigos, hiperpigmentación postinflamatoria), despigmentación o hipopigmentación (fototipos I y II de Fitzpatrick). La composición está adaptada para aplicarse de forma tópica sobre
30 el sujeto y en una cantidad terapéuticamente efectiva.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso cosmético de la composición precursora de la invención para la protección de la piel por exposición a la radiación solar.

35 Otro aspecto de la invención se refiere al uso cosmético de la composición precursora

para la para pigmentar o broncear la piel, preferiblemente en sujetos afectados de albinismo, o con despigmentación o hipopigmentación (fototipos I y II de Fitzpatrick), ya que la composición de la invención produce una pigmentación muy leve.

- 5 La composición precursora para su uso terapéutico o cosmético se aplica de forma tópica sobre la piel del sujeto.

Como se ha comentado anteriormente, el pigmento de polidopamina se forma en el seno de la composición precursora definida en el primer aspecto de la invención por acción del agente oxidante (preferiblemente peróxido de hidrógeno), en presencia del catalizador después de al menos 5 min desde la preparación de la composición precursora.

Luego, otro aspecto de la invención se refiere a un método de preparación de una composición pigmentante de polidopamina (en adelante, composición pigmentante) que comprende:

- a) preparar una composición precursora de polidopamina como se ha definido en el primer aspecto de la invención e
- b) incubar o dejar evolucionar la composición precursora de polidopamina preparada en la etapa a) durante al menos 5 min, de esta manera la polidopamina comienza a formarse en el seno de la composición precursora.

La composición precursora de polidopamina como se ha definido en el primer aspecto de la invención se puede preparar simplemente mezclando los componentes que la forman. Preferiblemente, primeramente se mezclan el precursor de polidopamina con el agente oxidante y posteriormente se añade el catalizador en agitación continua.

En una realización preferida, la etapa a) se realiza mezclando un precursor de polidopamina agente oxidante, el catalizador y al menos un excipiente y/o un vehículo farmacéutica y/o cosméticamente aceptable. En este caso, primeramente se mezclan, en el excipiente y/o el vehículo farmacéutica y/o cosméticamente aceptable, el precursor de polidopamina con el agente oxidante y posteriormente se añade el catalizador en agitación continua.

35

En una realización preferida del método, en la etapa b) se incuba la composición precursora de polidopamina preparada en la etapa a) durante un tiempo de entre 5 min y 1 h, más preferiblemente entre 5 y 25 min.

- 5 En una realización preferida del método, la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura entre 20 y 25 °C.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición pigmentante que comprende polidopamina, donde la polidopamina no se encuentra como nanopartículas de dopamina. En una realización preferida de este aspecto de la invención la polidopamina se encuentra como nanohilos, nanotubos, nanofibras, interfases nanoporoso, nanocompuestos, nanocompuestos poliméricos o cualquiera de sus combinaciones. Más preferiblemente la polidopamina ha sido obtenida por el método de preparación de una composición pigmentante de polidopamina según se ha descrito anteriormente. Los usos de esta composición son los mismos que los descritos para los otros compuestos de polidopamina.

La cantidad de polidopamina en la composición es de entre 4,74 y 18,96 mg por cada ml de la composición pigmentante, preferiblemente de 9,48 mg por cada ml de la composición pigmentante.

La composición pigmentante está adaptada para ser aplicada de forma tópica, preferiblemente y puede ser una composición cosmética o farmacéutica.

La composición pigmentante se puede presentar en forma apropiada para uso tópico, tal como una crema, una emulsión, una loción, un ungüento, un aerosol, o una formulación similar. Más preferiblemente es una emulsión.

La composición pigmentante puede ser absorbida por la piel, incrementando la presencia de pigmento melánico en las células cutáneas y, por tanto, aumenta su nivel de pigmentación y protección frente a la radiación solar.

Las ventajas indicadas anteriormente respecto a la composición precursora son también aplicables a la composición pigmentante. Tanto la composición precursora como la composición pigmentante pueden ser aplicadas sobre la piel de un sujeto de

un sujeto a fin de obtener los efectos deseados, ya que la composición precursora va transformándose con el tiempo en la composición pigmentante.

5 Otro aspecto de la invención se refiere a la composición pigmentante para su uso como medicamento.

10 Una realización preferida, se refiere a la composición pigmentante para su uso en la prevención del melanoma cutáneo, así como otros trastornos de la piel como son el vitiligo y, en general, la presencia de manchas debidas a hipopigmentación o despigmentación.

15 Preferiblemente, el uso de la composición pigmentante para la prevención del melanoma cutáneo se realiza en sujetos afectados por al menos un trastorno seleccionado de: albinismo, vitiligo, hiperpigmentación (cloasma/melasma; manchas seniles/lentigos, hiperpigmentación postinflamatoria), despigmentación o hipopigmentación (fototipos I y II de Fitzpatrick). La composición pigmentante está adaptada para aplicarse de forma tópica sobre el sujeto y en una cantidad terapéuticamente efectiva.

20 Otro aspecto de la invención se refiere al uso cosmético de la composición pigmentante para la protección de la piel por exposición a la radiación solar.

25 Otro aspecto de la invención se refiere al uso cosmético de la composición pigmentante para pigmentar o broncear la piel, preferiblemente en sujetos afectados de albinismo, o con despigmentación o hipopigmentación (fototipos I y II de Fitzpatrick), ya que la composición de la invención produce una pigmentación muy leve.

30 Un último aspecto de la invención se refiere a un kit o una composición combinada que comprende:

- un precursor de polidopamina seleccionado de: dopamina o una sal de dopamina, preferiblemente, clorhidrato de dopamina,
 - un agente oxidante que es preferiblemente peróxido de hidrógeno.
 - un catalizador para acelerar la formación de pigmento de polidopamina que es
- 35 preferiblemente sulfato de cobre (II).

En una realización preferida, el kit comprende una sal de dopamina, preferiblemente clorhidrato de dopamina, peróxido de hidrógeno y sulfato de cobre (II).

5 En una realización preferida, el kit o una composición combinada comprende al menos un excipiente y/o un vehículo farmacéutica y/o cosméticamente aceptable.

Definiciones:

10 El “vehículo” o portador, es preferiblemente una sustancia inerte. La función del vehículo es facilitar la incorporación de otros compuestos, permitir una mejor dosificación y administración o dar consistencia y forma a la composición farmacéutica (o cosmética). Por tanto, el vehículo es una sustancia que se para diluir cualquiera de los componentes de la composición precursora o composición pigmentante de la invención hasta un volumen o peso determinado; o bien que aún sin diluir dichos componentes es capaz de permitir una mejor dosificación y administración o dar
15 consistencia y forma al medicamento.

Además, el vehículo debe ser farmacológicamente aceptable, es decir, que el vehículo esté permitido y evaluado de modo que no cause daño a los organismos a los que se administra y/o debe ser cosméticamente aceptable, es decir, cualquier vehículo
20 habitual en la industria cosmética adecuado para uso tópico en la piel humana sin riesgos de toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, intolerancia, reacción alérgica y similares.

El término “excipiente” hace referencia a una sustancia que ayuda a la absorción de cualquiera de los componentes de la composición precursora o pigmentante de la presente invención, estabiliza dichos componentes o ayuda a la preparación de la composición farmacéutica en el sentido de darle la consistencia adecuada. Por tanto, el término “excipiente” se define como aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para posibilitar su
30 preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas de la composición farmacéutica y su biodisponibilidad. El excipiente “farmacéuticamente aceptable” debe permitir la actividad de los compuestos de la composición farmacéutica, es decir, que sea compatible con dichos componentes. El propilenglicol y la glicerina son ejemplos de excipientes comúnmente
35 utilizados.

La "forma galénica" o "forma farmacéutica" es la disposición a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que la composición farmacéutica es presentada por el fabricante y la forma en la que es administrada.

5

En la presente invención, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad del componente de la composición farmacéutica que cuando se administra a un mamífero, con preferencia un humano, es suficiente para producir la prevención, tal como se define más adelante, de una enfermedad o condición patológica de interés en el mamífero, con preferencia un humano.

10

El término "prevención" tal como se entiende en la presente invención consiste en evitar la aparición de la enfermedad, es decir, evitar que se produzca la enfermedad o la condición patológica en un sujeto (preferiblemente mamífero, y más preferiblemente un humano), en particular, cuando dicho sujeto tiene predisposición por la condición patológica.

15

El término "melanoma cutáneo", según se usa en la presente invención, se refiere a cualquier tumor resultante de la proliferación de melanocitos que aparecen de forma predominante en la piel, sin limitación, melanomas, melanomas metastáticos, melanocarcinomas, melanoepiteliomas, melanosarcomas, melanoma *in situ*, melanoma que se extiende superficialmente, melanoma modular, melanoma lentigo maligno, melanoma lentiginoso acral, melanoma invasivo, lunar atípico familiar y síndrome melanoma (FAM-M).

20

25

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 se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

30

35

EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

Métodos

5 1) Preparación de polidopamina en agua

Se prepararon soluciones acuosas de clorhidrato de dopamina con sulfato de cobre como catalizador de la oxidación para determinar el tiempo relativo de la formación del pigmento de polidopamina. El agente oxidante era el oxígeno atmosférico. El objetivo para conseguir un producto pigmentante de la piel era conseguir una formación de pigmento rápida, en pocos minutos. Se prepararon así dos soluciones acuosas
10 iniciales con una concentración 10 mM de clorhidrato de dopamina. Para ello, se disolvieron 94,8 mg de clorhidrato de dopamina en 50 ml de agua. Al completar la disolución, se añadió 5 µl de una solución 0,1 M de sulfato de cobre (II) (CuSO₄) a una de las soluciones (resultando por tanto en una concentración de sulfato de cobre de 10
15 µM), mientras que a la otra se añadió 25 µl de sulfato de cobre (resultando por tanto en una concentración de sulfato de cobre de 50 µM). De esta forma, se determinó el efecto de la concentración del catalizador en el tiempo de formación del pigmento. También se evaluó el posible efecto del pH, por lo que cada una de estas dos soluciones fue preparada en agua a pH 6, 7 y 8. Las soluciones se mantuvieron a
20 temperatura ambiente y se evaluó visualmente la presencia o ausencia de pigmento a diferentes intervalos de tiempo. Se consideró que se había formado pigmento de polidopamina cuando el color de la solución, inicialmente transparente, presentaba un color oscuro claramente perceptible.

Debido a que el tiempo de formación de pigmento fue muy lento en las soluciones
25 iniciales (ver Resultados), se preparó una solución adicional incrementando cinco veces la concentración de clorhidrato de dopamina (50 mM) y de sulfato de cobre (250 µM). Sin embargo, este incremento en las concentraciones tampoco produjo una formación de pigmento rápida (ver Resultados). La solución de clorhidrato de
30 dopamina 10 mM y sulfato de cobre 50 µM sí dio lugar a una clara formación de pigmento, como se deriva del intenso color oscuro producido particularmente a pH 8, aunque sólo después de 72 h (ver Resultados). Por lo tanto, se concluyó que era necesario un agente adicional que aumentara la velocidad de oxidación y formación de pigmento.

35

Se prepararon así dos soluciones adicionales de clorhidrato de dopamina 50 mM a pH 7 a las que se añadió 10 µl de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) al 30 % como agente oxidante. Una de ellas contenía además sulfato de cobre 250 µM, mientras que la otra no contenía sulfato de cobre. Una última solución contuvo clorhidrato de dopamina 50 mM, sulfato de cobre 250 µM y 100 µl de peróxido de hidrógeno al 30 %. No incrementamos más la cantidad de peróxido de hidrógeno para evitar el efecto contrario al deseado, ya que podría causar la degradación del pigmento una vez formado.

10 2) Preparación de polidopamina en emulsión

Para obtener un producto que pueda ser aplicado sobre la piel, se preparó la solución seleccionada en el paso anterior (clorhidrato de dopamina 50 mM, sulfato de cobre 250 µM y 100 µl de peróxido de hidrógeno) en una base que pueda ser absorbida por la piel en lugar de en agua. Para ello, inicialmente se preparó la solución en 10 bases de diferente composición para encontrar una en la que la solución se mantuviera estable y que presentara una consistencia que permitiera una aplicación tópica adecuada. Las siete primeras bases fueron: gel carbómero Fagron (Fagron Ibérica, S.A.U.), crema vaselina lanette Fagron, carboximetilcelulosa 2 %, ungüento lanette Fagron, crema vaselina carbómero, base crema lanette II Fagron y base crema lanette I Fagron.

Debido a que las siete bases investigadas inicialmente no presentaron una consistencia adecuada y su estabilidad fue breve (ver Resultados), se preparó la solución de clorhidrato de dopamina en otras tres bases (cremas) de diferente composición. La primera de estas tres bases fue una crema aceite/agua (o/w) para 100 g, consistente en 25 g de base crema o/w 1011 Acofarma (Acofarma Distribución, S.A.) y 75 g de agua conservans). La composición de la base crema o/w 1011 Acofarma es la siguiente: 10-25 % glicerina, 10-25 % isopropil miristato, 10-25 % parafina líquida, 10-25 % alcohol estearílico, 10-25 % steareth-7, 10-25 % steareth-10, 10-25 % cetearil etilhexanoato, 1-5 % ozoquerita, 1-5 % dimeticona, 1-5 % aceite vegetal hidrogenado, 1-5 % stearoxy dimeticona, 1-5 % estearato de estearilo y 0,1-1 % ácido esteárico.

La segunda de las tres bases probadas fue una crema cetomacrogol Fagron para 100 g, consistente en 15 g de cera emulgente cetomacrogol 1000, 20 g de decilo oleato

(Cetiol V), 4 g de solución de sorbitol cristalizante, 0.21 g de ácido sórbico y 100 g de agua purificada c.s.p. Por último, se probó una crema vaselina cetomacrogol Fagron para 100 g, consistente en 15 g de cera emulgente cetomacrogol 1000, 10 g de propilenglicol, 12,5 g de parafina líquida, 22,5 g de vaselina filante y 100 g de agua purificada c.s.p. Todas las preparaciones fueron sometidas a una incubación de entre 5 y 25 min.

Resultados

Preparación de polidopamina en agua

La presencia o ausencia de pigmento en las tres primeras soluciones acuosas de clorhidrato de dopamina se resumen en la Tabla 1. En dichas condiciones, sólo se observó formación de pigmento en las soluciones de clorhidrato de dopamina 10 mM y 50 μ M de sulfato de cobre (solución 2) y de clorhidrato de dopamina 50 mM y 250 μ M de sulfato de cobre, transcurridas 72 h.

15

Tabla 1. Presencia (1)/ausencia (0) de pigmento en soluciones acuosas de clorhidrato de dopamina 10 mM (soluciones 1 y 2) y 50 mM (solución 3) con sulfato de cobre (II) 10 μ M (solución 1), 50 μ M (solución 2) y 250 μ M (solución 3) y diferentes pH.

	Solución 1			Solución 2			Solución 3		
	pH 6	pH 7	pH 8	pH 6	pH 7	pH 8	pH 6	pH 7	pH 8
5 min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20 min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60 min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24 h	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72 h	0	0	0	1	1	1	1	1	1

20

En la solución de clorhidrato de dopamina 50 mM y 10 μ l de peróxido de hidrógeno, se produjo formación de pigmento en la solución con sulfato de cobre pero no en la que este componente no fue añadido, por lo que se concluyó que la presencia conjunta de sulfato de cobre y peróxido de hidrógeno era necesaria para conseguir una formación rápida de pigmento. No obstante, una visible formación de pigmento en la solución con sulfato de cobre y peróxido de hidrógeno sólo se produjo después de 150 min, por lo

25

que se concluyó que era necesario aumentar la concentración de peróxido de hidrógeno. Por lo tanto, se preparó otra solución de clorhidrato de dopamina 50 mM, sulfato de cobre 250 μ M y 100 μ l de peróxido de hidrógeno al 30 %, cuyo resultado se consideró adecuado de acuerdo al objetivo de la presente invención.

5

Preparación de polidopamina en emulsión

Las siete primeras bases en las que se preparó la solución de clorhidrato de dopamina seleccionada fueron descartadas, ya que presentaron una rotura de la emulsión tras una semana de su preparación (crema vaselina lanette Fagron, ungüento lanette Fagron, crema vaselina carbómero, base crema lanette II Fagron y base crema lanette I Fagron), o bien presentaron una consistencia muy líquida (gel carbómero Fagron y carboximetilcelulosa 2 %). Por el contrario, se obtuvieron resultados positivos con las otras tres bases probadas.

15 De estas tres bases, la que contenía como principal componente la crema o/w 1011 Acofarma no presentaba signos de rotura, tenía buena apariencia y permitía una cómoda aplicación tras tres meses de preparación. Sin embargo, esta base presentaba un intenso olor por lo que fue descartada. La segunda de estas tres bases (crema cetomacrogol Fagron) tampoco presentó signos de rotura, tenía buena
20 apariencia y permitía una cómoda aplicación tras tres meses de preparación y no presentaba olor. Estos resultados indican que el producto es estable durante un período de al menos varios meses. El mismo resultado se obtuvo con la última de las bases probadas (crema vaselina cetomacrogol Fagron). Por tanto, la solución de clorhidrato de dopamina pudo ser preparada con éxito en estas dos últimas bases que
25 permiten una aplicación tópica en la piel. Sin embargo, la base de crema vaselina cetomacrogol Fagron presentó una apariencia y facilidad de aplicación superior a la otra base, por lo que finalmente seleccionamos este producto.

REIVINDICACIONES

1. Composición precursora de un pigmento de polidopamina caracterizada por que comprende:
 - 5 - un precursor de polidopamina seleccionado de: dopamina o una sal de dopamina,
 - un agente oxidante y
 - un catalizador para acelerar la formación de pigmento de polidopamina.
- 10 2. Composición precursora, según reivindicación 1, caracterizada por comprender clorhidrato de dopamina, peróxido de hidrógeno y sulfato de cobre (II).
3. Composición precursora, según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por que comprende al menos un excipiente y/o un vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable.
15
4. Composición precursora, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la cantidad del precursor de polidopamina en la composición varía entre 0,05 y 0,2 % en masa.
20
5. Composición precursora, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la cantidad del agente oxidante en la composición varía entre 0,01 y 0,1 % en masa.
- 25 6. Composición precursora, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la cantidad del catalizador en la composición varía entre 0,00002 y 0,0001 % en masa.
7. Composición precursora, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la proporción en peso entre componentes precursor de polidopamina: agente oxidante:catalizador es 1:0,5:0,0005.
30
8. Composición precursora, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque está formada a partir de 94,8 mg de clorhidrato de dopamina, 100 µl de peróxido de hidrógeno al (30 % v/v) y 25 µl de una solución acuosa de sulfato de cobre (II) 0,1 M, 10 ml de un vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable.
35

9. Composición precursora, según reivindicación 8, donde vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable está formado por 7,2 g de propilenglicol, 1,8 g de cetomacrogol 1000, 15 g de vaselina filante, 6 g de parafina líquida y 100 g de agua destilada.
- 5
10. Composición precursora, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la composición es una composición cosmética o farmacéutica.
11. Composición precursora, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque está adaptada para ser aplicada de forma tópica.
- 10
12. Composición precursora, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque está en forma de emulsión.
- 15
13. Método de preparación de una composición pigmentante de polidopamina a partir de la composición descrita en cualquiera de las reivindicaciones 1-12 que comprende:
- a) preparar una composición precursora de polidopamina como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-12 e
- 20 b) incubar la composición precursora de polidopamina preparada en la etapa a) durante un tiempo de al menos 5 min.
14. Método de preparación, según reivindicación 13, donde en la etapa b) se incubaba la composición precursora de polidopamina preparada en la etapa a) durante un tiempo de entre 5 min y 1 h.
- 25
15. Método de preparación, según reivindicación 13 o 14, donde la etapa b) se lleva a cabo a una temperatura entre 20 y 25 °C,
- 30
16. Composición pigmentante de polidopamina obtenida mediante el método descrito en cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15.
17. Composición pigmentante, según reivindicación 16, adaptada para ser aplicada de forma tópica.
- 35
18. Composición pigmentante, según reivindicación 16 o 17, donde la composición

es una composición cosmética o farmacéutica.

19. Composición pigmentante, según cualquiera de las reivindicaciones 16-18, caracterizada porque está en forma emulsión.

5

20. Composición precursora, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o composición pigmentante según cualquiera de las reivindicaciones 16-19 para su uso como medicamento.

10

21. Composición precursora, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o composición pigmentante según cualquiera de las reivindicaciones 16-19, para su uso en la prevención del melanoma cutáneo, vitíligo, hipopigmentación o la presencia de manchas debidas a hipopigmentación o despigmentación.

15

22. Composición precursora, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o composición pigmentante según cualquiera de las reivindicaciones 16-19, para su uso en la prevención del melanoma cutáneo en sujetos afectados por al menos un trastorno seleccionado de: albinismo, vitíligo, hiperpigmentación, despigmentación y hipopigmentación

20

23. Uso de la composición precursora definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o de la composición pigmentante según cualquiera de las reivindicaciones 16-19 para la protección solar de la piel por exposición a la radiación solar.

25

24. Uso de la composición precursora definida en cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o de la composición pigmentante según cualquiera de las reivindicaciones 16-19 para pigmentar o broncear la piel.

30

25. Kit o composición combinada que comprende:

- un precursor de polidopamina seleccionado de: dopamina o una sal de dopamina,
- un agente oxidante y

35

- un catalizador para acelerar la formación de pigmento de polidopamina.

26. Kit o composición combinada, según reivindicación 25, que comprende

clorhidrato de dopamina, peróxido de hidrógeno y sulfato de cobre (II).

27. Kit o composición combinada, según reivindicación 25 o 26, que comprende además un excipiente y/o un vehículo farmacéutica y/o cosméticamente aceptable.

5



- ②¹ N.º solicitud: 201830939
 ②² Fecha de presentación de la solicitud: 28.09.2018
 ③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ZHANG C. et al. CuSO ₄ /H ₂ O ₂ -Triggered Polydopamine/Poly(sulfobetaine methacrylate) Coatings for Antifouling Membrane Surfaces. Langmuir, 2017, Vol. 33, Páginas 1210-1216, todo el documento	1-9, 13-16, 26 y 27
Y		10-12 y 17-24
Y	WO 2018013609 A2 (THE REGENTS THE UNIV OF CALIFORNIA [US]; GIANNESCHI NATHAN C [US]; HUANG YURAN [US]; LI YIWEN [US]) 18/01/2018, todo el documento	10-12 y 17-24
X	ZHANG C. et al. Polydopamine Coatings with Nanopores for Versatile Molecular Separation. ACS Applied Materials & Interfaces, 03/04/2017, Vol. 9, Nº 16, Páginas 14437-14444, todo el documento	1-9, 13-16, 26 y 27
Y		10-12 y 17-24
Y	HUANG Y. et al. Mimicking Melanosomes: Polydopamine Nanoparticles as Artificial Microparasols. ACS Cent. Sci, 18/05/2017, Vol. 3, Páginas 564-569, todo el documento	10-12 y 17-24

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:

<p>Fecha de realización del informe 28.02.2019</p>	<p>Examinador M. Cumbreño Galindo</p>	<p>Página 1/2</p>
---	--	------------------------------

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/137 (2006.01)

A61K33/34 (2006.01)

A61K33/40 (2006.01)

A61Q17/04 (2006.01)

A61P17/00 (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, MEDLINE, NPL, EMBASE, BIOSIS