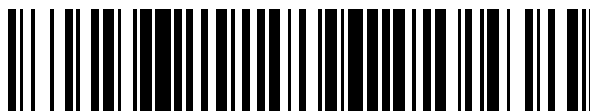


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 421 505**

51 Int. Cl.:

A61K 38/04 (2006.01)
A61K 38/06 (2006.01)
C07K 14/36 (2006.01)
C07K 5/093 (2006.01)
C12P 1/06 (2006.01)
A61K 38/03 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.1999 E 99905256 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 1057491**

54 Título: **Preventivos/remedios contra el envejecimiento de la piel**

30 Prioridad:

24.02.1998 JP 4147998

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

03.09.2013

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME, CHUO?I
TOKYO, JP**

72 Inventor/es:

**YABUTA, TSUGUO;
YASUMURA, MITSURU;
NAKAHARA, KUNIO;
FURUKAWA, YUSUKE;
NOMURA, KAZUHIKO y
MURAKAMI, MANABU**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 421 505 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preventivos/remedios contra el envejecimiento de la piel

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a un método cosmético y no terapéutico para la profilaxis y el tratamiento del envejecimiento de la dermis, en el que se usa de manera tópica una sustancia que tiene actividad inhibitoria de la elastasa de leucocitos humanos, que es 3(RS)-[[4-[carboximetilaminocarbonil]fenilcarbonil]-L-valil-L-propil]amino-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-oxopentano o su sal sódica.

10 **Técnica anterior**
 Se dice que el envejecimiento de la piel comienza después de la tercera década de la vida. Signos evidentes del envejecimiento son la disminución de humedad, brillo, suavidad, tono, etc de la piel y el aumento del número de arrugas. Se sospecha que éstas son el resultado de los cambios morfológicos y funcionales de los órganos y tejidos que forman la piel. De este modo, el envejecimiento se acompaña por el adelgazamiento de la epidermis y por la pérdida de la fibra de oxitalano en la capa papilar de la dermis.

15 El envejecimiento de la dermis, epitomizado por el arrugamiento de la piel, es un problema de belleza importante para las mujeres, pero hasta el momento no se ha encontrado un remedio satisfactorio para el mismo.

20 El documento de la patente JP 6-184 192 que corresponde a la patente europea EP 0 585 155 describe el uso de inhibidores de la elastasa de leucocitos humanos en el tratamiento del envejecimiento de la piel, que, sin embargo tienen una estructura química diferente de la del FK706.

25 El documento de la patente WO 96/28008 describe una composición que comprende una combinación de un inhibidor de elastasa con un compuesto que afecta a la formación de productos Amadori para controlar el envejecimiento de la piel y/o para aumentar la elasticidad de la piel.

El documento de la patente EP 0 494 071 describe derivados de tripéptidos de trifluorometilcetona, entre otro el FK706, e informa acerca de su actividad inhibitoria de la elastasa de leucocitos humanos. No se discute en este documento acerca del tratamiento del envejecimiento celular o de las arrugas.

30 El documento de la patente US 5.614.489 describe una composición cosmética que comprende un vehículo para administración tópica y un inhibidor de la elastasa y/o la colagenasa, para disminuir y evitar de manera sustancial la aparición de arrugas y líneas finas de expresión. Los inhibidores son estructuralmente diferentes del FK706.

El documento de la patente EP 0 465 895 describe el mono o disulfato del compuesto WS7622A y su actividad inhibitoria de la elastasa de leucocitos humanos.

35 G. Godeau et al., describen en "Pathologie et Biologie", L'expansion scientifique française, París, vol 36, número 9, 1, noviembre 1988, páginas 1133-1138, un estudio de degradación de fibras preelásticas de piel humana y de fibras elásticas de piel madura mediante elastasa de leucocitos humanos y elastasa de fibroblastos humanos purificada, mediante análisis morfométrico.

40 Los presentes inventores descubrieron que una sustancia que tiene actividad inhibitoria de la elastasa de leucocitos humanos es eficaz en la prevención y en el tratamiento del envejecimiento de la dermis y han perfeccionado esta invención.

Descripción de la invención

45 La invención se refiere a un método cosmético y no terapéutico para la profilaxis y el tratamiento del envejecimiento de la dermis en el que se usa de manera tópica una sustancia que tiene actividad inhibitoria de la elastasa de leucocitos humanos, que es 3(RS)-[[4-[carboximetilaminocarbonil]fenilcarbonil]-L-valil-L-propil]amino-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-oxopentano o su sal sódica.

La sustancia que tiene actividad inhibitoria de la elastasa de leucocitos humanos que se usa como ingrediente activo en el método para la profilaxis y el tratamiento del envejecimiento de la dermis es la sustancia FK706 definida a continuación.

50 Como compuesto de referencia se menciona aquí (no según la invención) el mono o di sulfato del compuesto WS7622A y sus sales aceptables farmacéuticamente; entre éstas, las sales disódica y dipotásica del éster disulfato de WS7622A son sustancias conocidas que tienen las propiedades fisicoquímicas descritas en el documento de la patente japonesa JP Kokai H4-279600 (EP 0 465 895 A1).

55 La sal disódica del éster del disulfato de WS7622A se denomina en adelante algunas veces brevemente como FR134043 (no según la invención; término usado como referencia).

La previamente mencionada sustancia WS7622A se puede producir haciendo crecer *Streptomyces resistomycificus* número 7622, cuya cepa ha sido depositada con el National Institute of Bioscience and Human Technology, una de las colecciones internacionales de cultivos acogidas al Tratado de Budapest, a la que se la asignado el número de adhesión FERM BP-2306.

- 5 El inhibidor de la elastasa de leucocitos humanos de la presente invención es 3(RS)-[[4-[carboximetilaminocarbonil]-fenilcarbonil]L-valil-L-propil]amino-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-oxopentano o su sal sódica (esta sal sódica será denominada a veces FK706 de manera abreviada), como se define en la reivindicación 1.

El compuesto mencionado en el párrafo precedente es un compuesto conocido, como se describe en el documento de la patente JP Kokai H4-297446 (patente europea EP 0 494 071 A2), por ejemplo.

- 10 Para los objetivos de la presente invención, la sustancia que tiene actividad inhibitoria de la elastasa de leucocitos humanos según se define en la reivindicación 1 es eficaz y se puede usar en un tratamiento cosmético y no terapéutico para la prevención y el tratamiento del envejecimiento de la piel, en general. Más particularmente, puede ser indicada para la prevención y el tratamiento de las disminuciones de humedad, brillo, suavidad y tono de la piel e incluso cuando aumentan las arrugas, o para la prevención y el tratamiento de la flaccidez de la piel. Se sospecha que estos signos del envejecimiento de la dermis se producen a partir de cambios morfológicos y funcionales de los órganos y los tejidos que constituyen la piel y, de hecho, se notan efectos como adelgazamiento de la capa rugosa de la epidermis y pérdida de fibra de oxitalano en la capa papilar de la dermis.

- 20 Siendo los signos de envejecimiento de la dermis como los mencionados previamente, la eficacia de la sustancia que tiene actividad inhibitoria de la elastasa de leucocitos humanos según se define en la reivindicación 1 es particularmente pronunciada de cara a la eliminación o disminución de arrugas o a la prevención del aumento de la producción de arrugas, para la mejora de la textura de la piel (finura, tacto) y mejora del tono de la piel (complexión oscura).

- 25 Además, dicha sustancia es eficaz para promover la neogénesis de la fibra de oxitalano en la región de las papilas dérmicas y la neogénesis de fibrillas de colágeno en la dermis situada inmediatamente por debajo de la epidermis y para aumentar el espesor de la epidermis, entre otros aspectos.

Lo que sigue es un ejemplo de experimentación relevante para esta invención.

Objeto del experimento:

- 30 Se evaluó la eficacia de inhibidores de elastasa de neutrófilos (leucocitos) frente al "envejecimiento de la dermis" en perros sin pelo.

Animales experimentales:

- Se utilizaron dos perros experimentales sin pelo adultos (viejos) obtenidos por hibridación de un perro sin pelo mejicano y un perro de raza beagle.

- 35 Como animales sujetos de experimentación se usaron perros viejos que presentan "arrugas" finas asociadas a la edad, no observadas en perros jóvenes.
Número 8807 (10 años de edad, macho)
Número 8808 (10 años de edad, hembra)

40 Medicamentos usados en la investigación:

- 1) FK706, 0,2 %
2) FK706, 0,02 %
3) FR134043, 0,2 % (referencia)
4) FR134043, 0,02 % (referencia)
45 5) polietilenglicol (PEG) (disolvente de control)
(se usó PEG como disolvente para los fármacos 1 - 4)

Administración:

- 50 Se aplicó cada medicamento en un lugar del dorso de cada perro (5 x 5 cm, un total de 5 lugares). Se aplicó el medicamento en un volumen de dosificación de aproximadamente 4 µl/cm² una vez al día (excepto los sábados, domingos y festivos), durante 3 meses.

Aspectos evaluados:

- 55 1) Condición de la piel: Observación macroscópica y observación macroscópica con video.
2) Histología: Observación de cambios histológicos en muestras de biopsias mediante tinción HE (hematoxilina-eosina) (tinción general), tinción van Gieson (tinción de la fibra de colágeno) y tinción Weigert (tinción de la fibra de elastina).

3) Espesor de la piel: utilizando muestras de tejido teñidas H-E, se estudiaron los cambios en el espesor de la epidermis (excluyendo la capa rugosa) (solo se evaluó el lugar tratado con FK706 0,2%, que mostró una mejora marcada en la condición de la piel).

5 Resultados:

1) Condición de la piel (remisión de las arrugas)

(Observación macroscópica)

10 Número 8807: En la eliminación o remisión de arrugas, el orden de eficacia fue FK706 al 0,2 % > FK706 al 0,02 % > FR134043 al 0,2 % = FR134043 al 0,02 %. Estos hallazgos en la remisión de las arrugas fueron acompañados por mejoras en la textura de la piel (finura, tacto) y despigmentación en paralelo de la piel (cambio a piel sonrosada y con buen aspecto).

15 Número 8808: El orden de eficacia fue FK706 al 0,2 % > FK706 al 0,02 % > FR134043 al 0,2 % = FR134043 al 0,02 %.

No se observaron efectos secundarios en ningún perro.

(Observación macroscópica con video)

Los hallazgos fueron sustancialmente los mismos que los resultados de la observación macroscópica.

20 Número 8807: El orden de eficacia fue FK706 al 0,2 % > FK706 al 0,02 % > FR134043 al 0,2 % > FR134043 al 0,02 %.

Número 8808: El orden de eficacia fue FK706 al 0,2 % = FK706 al 0,02 % > FR134043 al 0,2 % = FR134043 al 0,02 %.

2) Hallazgos histológicos:

25 Tinción van Gieson:

Se halló neogénesis de una capa delgada de fibra de colágeno a lo largo de la zona de frontera entre la epidermis y la dermis en el caso de FK706 al 0,2 % (perro número 8807).

Tinción Weigert:

30 Se observó el crecimiento de fibrillas de elastina (que se sospechó que eran fibras de oxitalano que se dice que desaparecen a medida que aumenta la edad) a lo largo de la frontera entre la epidermis y la dermis (perro número 8807).

3) Evaluación del espesor de la piel

35 El espesor de la epidermis aumentó de manera significativa ($p < 0,05$ en ambos perros, 8807 y 8808).

Número 8807: $17,0 \pm 1,9 \mu\text{m} \rightarrow 26,8 \pm 5,9 \mu\text{m}$ (media \pm desviación estándar)

Número 8808: $24,6 \pm 3,6 \mu\text{m} \rightarrow 42,0 \pm 9,0 \mu\text{m}$

40 El compuesto usado en el método reivindicado para la profilaxis y el tratamiento del envejecimiento de la dermis proporcionado por esta invención se aplica habitualmente en forma de una preparación para aplicación externa (por ejemplo, loción, pomada, parche, linimento, aerosol, suspensión, emulsión) o en forma de polvo externo (por ejemplo un limpiador facial con enzimas). Además, se puede usar en formulaciones como limpiadores faciales, preparaciones emolientes y limpiadoras faciales y preparaciones para el baño. Cuando es necesario, se pueden dispersar adicionalmente en tales formulaciones: un diluyente o desintegrador (por ejemplo, sacarosa, lactosa, almidón, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, silicato de aluminio sintético); un ligante o aglutinante (por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábica, polietilenglicol); un agente colorante; un endulzante y un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio), entre otros.

50 El nivel de uso del compuesto en el método reivindicado para la profilaxis y el tratamiento del envejecimiento de la dermis según esta invención depende de los síntomas y de otros factores pero, hablando de manera general, la dosis recomendada de una forma de dosificación externa, en términos de la concentración de la sustancia que tiene actividad inhibitoria de la elastasa de leucocitos humanos o de su sal sódica según se define en la reivindicación 1 se puede escoger juiciosamente en el intervalo 0,001 – 20 %, preferentemente, de manera aproximada, 0,01 a 10 %.

REIVINDICACIONES

1. Método cosmético y no terapéutico para la profilaxis y el tratamiento del envejecimiento de la dermis en el que se usa de manera tópica una sustancia que tiene actividad inhibitoria de la elastasa de leucocitos humanos, que es 3(RS)-[[4-[carboximetilaminocarbonil]fenilcarbonil]-L-valil-L-propil]amino-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-oxopentano o su sal sódica.
2. Método cosmético según la reivindicación 1 para la profilaxis y el tratamiento de arrugas.