

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 556**

51 Int. Cl.:

A61K 31/401	(2006.01)	A61K 8/60	(2006.01)	A61Q 5/00	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)	A61K 8/44	(2006.01)		
A61K 31/7008	(2006.01)	A61K 8/49	(2006.01)		
A61K 31/405	(2006.01)	A61Q 3/00	(2006.01)		
A61K 9/06	(2006.01)	A61Q 5/02	(2006.01)		
A61P 17/04	(2006.01)	A61Q 19/02	(2006.01)		
A61P 17/10	(2006.01)	A61Q 19/08	(2006.01)		
A61P 31/10	(2006.01)	A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 8/73	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)		
A61Q 19/00	(2006.01)	A61K 31/4045	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2000 E 10006974 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2311452**

54 Título: **Composición tópica que comprende N-acetil-glucosamina**

30 Prioridad:

08.01.1999 US 227213

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2014

73 Titular/es:

**YU, RUEY J. (50.0%)
655 Stump Road
Chalfont, PA 18914, US y
VAN SCOTT, EUGENE J. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**YU, RUEY J. y
VAN SCOTT, EUGENE J.**

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 477 556 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

Composición tópica que comprende n-acetil-glucosamina

5 **Campo de la invención**

Esta solicitud se refiere a composiciones tópicas que contienen N-acetil-glucosamina o formas isoméricas de la misma, y a su uso en el alivio o la mejora de diversos estados cosméticos de la piel asociados con envejecimiento.

10 **Breve descripción de la técnica anterior**

En la patente de los EE.UU. número 5.091.171, se describió y reivindicó el tratamiento preventivo, además de terapéutico para aliviar estados y síntomas cosméticos de trastornos dermatológicos con composiciones anfóteras que contienen alfa-hidroxiácidos, alfa-cetoácidos, formas poliméricas de hidroxiácidos y compuestos relacionados. En la patente de los EE.UU. número 5.547.988, y patentes relacionadas, se describió el uso de composiciones tópicas que comprenden un ácido 2-hidroxicarboxílico o un compuesto relacionado para aliviar o mejorar signos de la piel, cambios en las uñas y el cabello asociados con el envejecimiento intrínseco o extrínseco. En la patente de los EE.UU. número 5.385.938, y patentes relacionadas, se describió el tratamiento preventivo y terapéutico para aliviar estados y síntomas cosméticos de trastornos dermatológicos con composiciones anfóteras que contienen alfa-hidroxiácidos, alfa-cetoácidos, formas poliméricas de hidroxiácidos y compuestos relacionados. En la patente de los EE.UU. número 5.258.391, titulada "Phenyl Alpha Acyloxyalkanoic Acids, Derivatives and Their Therapeutic Use" se describió y reivindicó el uso de composiciones tópicas que contienen ácidos fenil-alfa-aciloxialcanoicos y derivados para potenciar la queratinización de las uñas, piel, labios y otras membranas mucosas. En la patente de los EE.UU. número 5.665.776, titulada "Additives Enhancing Topical Actions of Therapeutic Agents", se describió y reivindicó el uso de ácidos hidroxicarboxílicos o compuestos relacionados para aumentar el efecto cosmético o terapéutico de agentes cosméticos o farmacéuticos. En la patente de los EE.UU. número 5.641.475, se describió y reivindicó el uso de composiciones tópicas que contienen un agente cosmético, dermatológico o conservante bioactivo y un ácido aril-2-acetoxietanoico eficaz como agente sinérgico o amplificador. En la patente de los EE.UU. número 5.643.949 también titulada "Phenyl Alpha Acyloxyalkanoic Acids, Derivatives and Their Therapeutic Use" se describió y reivindicó el uso de composiciones tópicas que contienen un fármaco cosmético o dermatológico para la administración tópica a las uñas, piel o labios y una cantidad de un ácido fenil-alfa-aciloxialcanoico o derivados eficaces para potenciar el efecto cosmético o terapéutico del fármaco dermatológico. En la patente de los EE.UU. número 4.603.146 concedida a Albert M. Kligman, la descripción hace uso de vitamina A (tretinoína) para reducir y prevenir los crecimiento epiteliales y ayudar a la piel en recuperar y mantener su firmeza, turgencia y elasticidad.

En un informe titulado "Topical Tretinoin for Photoaged Skin" de Kligman *et al.* *J. American Academy of Dermatology*, Vol. 15, páginas 836-859, 886-887 (1986), se ha encontrado que la aplicación tópica diaria de tretinoína al 0,05% (también conocida como ácido todo-trans-retinoico) en una crema mejora la piel dañada por la luz. En otro informe titulado "Topical Tretinoin Improves Photoaged Skin: A Double-blind Vehicle-controlled Study" de Weiss *et al.* *J. American Medical Association*, Vol. 259 páginas 527-532 (1988), se ha demostrado que la aplicación tópica diaria de tretinoína al 0,1% en comparación con la aplicación de vehículo solo durante 16 semanas mejora la piel dañada por la luz. Un efecto secundario ha sido la dermatitis encontrada en un 92% de los pacientes que participan en este estudio. La dermatitis se caracterizó por un eritema en forma de parches, inflamación localizada, piel seca y descamación leve. Los pacientes se quejaron de escozor, hormigueo o prurito. Todavía en otro informe titulado "Topical Tretinoin in the Treatment of Aging Skin" de Weiss *et al.*, *J. American Academy of Dermatology* Vol. 19, páginas 169-175 (1988), se ha encontrado que la aplicación tópica de una crema con tretinoína al 0,1% durante de 8 a 12 meses mejora los signos clínicos del envejecimiento de la piel. Los efectos secundarios han sido sensación de escozor en los ojos e irritaciones cutáneas leves.

En la solicitud PCT número PCT/LJ96/16534, presentada el 16 de octubre de 1996 y titulada "Topical Compositions Containing N-Acetylcysteine and Odor Masking Materials", se da a conocer que composiciones tópicas que comprenden desde el 0,01% hasta el 50% de N-acetil-cisteína o un derivado de N-acetil-cisteína, desde el 0,01% hasta el 0,5% de un material enmascarador del olor y un vehículo tópico mejoran el aspecto de la piel.

La N-acetilcisteína es cisteína N-acetilada que es un aminoácido que contiene tiol, también denominado ácido acetamido-β-mercaptopropanoico. Se ha reivindicado que las composiciones tópicas que contienen N-acetilcisteína mejoran el aspecto físico de la piel incluyendo las arrugas cosméticas. La N-acetilcisteína contiene un grupo tiol libre y se conoce como antioxidante. Se reivindica que el efecto de la N-acetilcisteína se debe a su propiedad antioxidante. La N-acetilcisteína, como sustancia antioxidante, también se ha indicado como protector frente a la toxicidad pulmonar del oxígeno (*Eur. Respir. J.* 2, 116-126, 1989).

Sin embargo, la N-acetilcisteína también se asocia con varios inconvenientes importantes. Se sabe que la N-acetilcisteína se degrada en las condiciones de almacenamiento habituales y da como resultado un olor hediondo. Se sugiere que el mal olor está producido por la liberación de compuestos de tiol y de sulfuro de hidrógeno con la degradación. Por tanto, las composiciones tópicas que contienen N-acetilcisteína tienen poco o ningún uso comercial debido al intenso mal olor de la N-acetilcisteína.

El documento PCT/US96/16534 reivindicó que el mal olor podría enmascararse mediante la adición de ciertos productos químicos con perfume a concentraciones que oscilan desde el 0,01 hasta el 0,5% en peso. Los productos químicos con perfume incluyen ésteres aromáticos, ésteres alifáticos, alcohol aromático, alcoholes alifáticos, cetonas alifáticas, aldehídos aromáticos, aldehídos alifáticos, éteres aromáticos y éteres alifáticos. Sin embargo, debido a que los compuestos de tiol y el sulfuro de hidrógeno de olor hediondo no se han neutralizado químicamente o destruido, el efecto enmascarador transitorio no es una solución satisfactoria para la mayor parte de los consumidores y, por tanto, no es un enfoque viable para la comercialización de la N-acetilcisteína en la industria cosmética.

El documento JP 59013708 da a conocer el uso tópico de aminoazúcares incluyendo N-acetilglucosamina como humectante, emoliente, activador para la piel que proporciona un tacto suave, elasticidad y brillo a la piel.

Se ha descubierto ahora que las N-aldosaminas, los aminoácidos N-acetilados y los compuestos relacionados son eficaces tópicamente para diversos estados cosméticos incluyendo los signos de los cambios de la piel asociados con el envejecimiento intrínseco y/o extrínseco.

Sumario de la invención

En consecuencia, es un objeto de esta invención proporcionar métodos y composiciones que puedan aliviar diversos estados cosméticos incluyendo los signos de los cambios cutáneos asociados con el envejecimiento intrínseco y/o extrínseco.

Ahora se ha descubierto que las N-acetil-aldosaminas, los N-acetil-aminoácidos y los compuestos de N-acetilo relacionados tienen propiedades inesperadas. Se ha encontrado que las aplicaciones tópicas de composiciones que comprenden N-acetil-aldosaminas, N-acetil-aminoácidos y los compuestos de N-acetilo relacionados mejoran estados cosméticos y trastornos dermatológicos incluyendo los signos cosméticos así como clínicos de los cambios de la piel, las uñas y el cabello asociados con el envejecimiento intrínseco y/o extrínseco, o los daños producidos por factores extrínsecos tales como la luz del sol, radiación, contaminación del aire, viento, frío, humedad, calor, productos químicos, humo y el humo de los cigarrillos.

Los signos de los cambios cutáneos asociados con el envejecimiento intrínseco y/o extrínseco y los daños producidos por factores extrínsecos incluyen adelgazamiento de la piel; piel frágil; intensificación de las líneas de la piel y las líneas finas; arrugas, incluyendo arrugas finas y gruesas; imperfecciones; atrofia; lunares pigmentados, manchas y motas, nódulos y piel moteada; cambios elastóticos caracterizados por piel coriácea, piel sin brillo, irregular, gruesa, rugosa, seca y/o amarillenta; pérdida de elasticidad y capacidad de retroceso de la piel; pérdida de sustancias lubricantes de la piel; cambios en las calidades y cantidades de glucosaminoglucanos y proteoglucanos y colágeno y fibras elásticas; elastosis solar; descenso de las fibras de colágeno; disminución en el número y diámetro de fibras elásticas en la dermis papilar; atrofia; marcas de estiramiento, reducción en el tejido adiposo subcutáneo; deposición de materiales elásticos anómalos en la dermis que conduce al engrosamiento de la dermis; piel con aspecto más viejo; y piel telangiectásica.

Según los objetos de la invención, se proporciona un uso de una composición que contiene agua que consiste en N-acetil-glucosamina o una forma isomérica de la misma, presente en una cantidad terapéuticamente eficaz y en un vehículo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento tópico de estados cosméticos o trastornos dermatológicos. En una opción, la composición comprende además un agente cosmético, farmacéutico o tópico de otro tipo.

También se da a conocer un método para tratar estados cosméticos y trastornos dermatológicos (no reivindicado) que comprende aplicar tópicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-acetil-aldosaminas, N-acetil-aminoácidos y compuestos relacionados, en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una opción, el método comprende aplicar tópicamente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-acetil-aldosaminas, N-acetil-aminoácidos y compuestos relacionados, y al menos un agente cosmético, farmacéutico o tópico de otro tipo, en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las N-acetil-aldosaminas, los N-acetil-aminoácidos y los compuestos de N-acetilo relacionados que son útiles para el tratamiento tópico de cambios de la piel, las uñas y el cabello asociados con el envejecimiento intrínseco y/o extrínseco y factores extrínsecos incluyen, entre otros, N-acetil-aldosaminas que son derivados de aminoazúcares e incluyen N-acetil-ribosamina, N-acetil-arabinosamina, N-acetil-glucosamina, N-acetil-galactosamina y N-acetil-manosamina, y N-acetil-aminoácidos que son derivados de N-acetilo de aminoácidos e incluyen N-acetil-glucina, N-acetil-prolina, N-acetil-lisina, N-acetil-arginina y N-acetil-triptófano.

Se expondrán en parte objetos y ventajas adicionales de la invención en la descripción que sigue, y en parte serán obvios a partir de la descripción, o pueden aprenderse con la práctica de la invención. Los objetos y las ventajas de

esta invención pueden realizarse y obtenerse por medio de las composiciones y los métodos señalados particularmente en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada

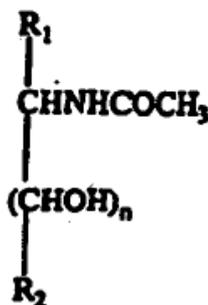
5

1. N-acetil-aldosaminas, N-acetil-aminoácidos y compuestos de N-acetilo relacionados

(i) N-Acetil-aldosaminas

10 Un aspecto de la presente descripción se refiere a composiciones que comprenden N-acetil-aldosaminas y compuestos relacionados. Las N-acetil-aldosaminas son aminoazúcares N-acetiladas en las que el grupo acetilamino se ubica preferiblemente en la posición 2 de la cadena de carbono. Según la presente descripción, la fórmula o estructura genérica de N-acetil-aldosaminas que son beneficiosas tópicamente para indicaciones cosméticas y dermatológicas pueden representarse tal como sigue:

15



20 en la que n es un número entero, preferiblemente 1-19; R₁ se selecciona del grupo que consiste en CHO, CONH₂, y COOR₃; R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, I, F, Cl, Br y un grupo alquilo, alcoxilo, aralquilo o arilo de cadena saturada o insaturada, isomérica o no isomérica, lineal o ramificada o forma cíclica, que tiene de 1 a 19 átomos de carbono; y R³ se selecciona del grupo que consiste en H, un grupo alquilo, aralquilo o arilo que tiene de 1 a 9 átomos de carbono. Las N-acetil-aldosaminas pueden estar presentes como una cadena saturada o insaturada, isomérica o no isomérica, lineal o ramificada o forma cíclica. Una forma cíclica típica de una N-acetil-aldosamina es un anillo de cinco miembros (forma furanosa) o un anillo de seis miembros (forma piranosa).

25

Los siguientes son algunas N-acetil-aldosaminas representativas y compuestos relacionados: N-acetil-glicerosamina, N-acetil-eritrosamina, N-acetil-treosamina, N-acetil-ribosamina, N-acetil-arabinosamina, N-acetil-xilosamina, N-acetil-lixosamina, N-acetil-alosamina, N-acetil-altrosamina, N-acetil-glucosamina, N-acetil-manosamina, N-acetil-gulosamina, N-acetil-idosamina, N-acetil-galactosamina, N-acetil-talosamina, N-acetil-glucoheptosamina, N-acetil-galactoheptosamina, N-acetil-manoheptosamina, N-acetil-lactosamina, ácido N-acetilmuránico, N-acetilneuramina, N-acetilneuraminlactosa, ácido N-acetilgliceramínico, ácido N-acetil-eritrosamínico, ácido N-acetil-treosamínico, ácido N-acetil-ribosamínico, ácido N-acetil-arabinosamínico, ácido N-acetil-xilosamínico, ácido N-acetil-lixosamínico, ácido N-acetil-alosamínico, ácido N-acetil-altrosamínico, ácido N-acetil-glucosamínico, ácido N-acetil-manosamínico, ácido N-acetil-gulosamínico, ácido N-acetil-idosamínico, ácido N-acetil-galactosamínico, ácido N-acetil-talosamínico, ácido N-acetil-heptoglucosamínico, ácido N-acetil-heptogalactosamínico, ácido N-acetil-heptomanosamínico y ácido N-acetil-N-acetilneuramínico. Las amidas y los ésteres de los compuestos de ácido anteriores también se contemplan por la presente invención. Ejemplos de formas de anillo de cinco y seis miembros son 2-acetamido-2-desoxi-D-ribofuranósido, 2-acetamido-2-desoxi-D-ribopiranósido, 2-acetamido-2-desoxi-D-glucofuranósido, 2-acetamido-2-desoxi-D-glucopiranósido, 2-acetamido-2-desoxi-D-galactofuranósido y 2-acetamido-2-desoxi-D-galactopiranósido.

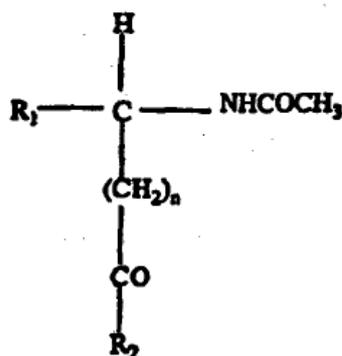
40

45

(ii) N-Acetil-aminoácidos

Otro aspecto de la descripción se refiere a composiciones que comprenden N-acetil-aminoácidos y compuestos relacionados. Los N-acetil-aminoácidos son derivados de N-acetilo de aminoácidos. Según la presente descripción, la fórmula o estructura genérica de N-acetil-aminoácidos y compuestos relacionados que son beneficiosos tópicamente para diversas indicaciones cosméticas y dermatológicas pueden representarse tal como sigue:

50



5 en la que R₁ es H, o un grupo alquilo o aralquilo que tiene de 1 a 14 átomos de carbono; n es un número entero, preferiblemente de desde 0 hasta 5; R₂ es OH, NH₂ u OR₃; y R₃ es un grupo alquilo, aralquilo o arilo que tiene de 1 a 9 átomos de carbono; el grupo alquilo, aralquilo o arilo puede ser una cadena saturada o insaturada, isomérica o no isomérica, lineal o ramificada o forma cíclica; y además R₁ puede portar un grupo OH, SH, SCH₃, COOH, CONH₂, guanidina o heterocíclico; el H unido a un átomo de carbono puede estar sustituido por I, F, Cl, Br o grupo alcóxilo
10 que tiene de 1 a 9 carbonos. Los N-acetil-aminoácidos pueden estar presentes como una forma isomérica o no isomérica, como una forma de ácido libre, sal, lactona, amida o éster.

Los siguientes son algunos N-acetil-aminoácidos representativos y compuestos relacionados: N-acetil-glicina, N-acetil-alanina, N-acetil-valina, N-acetil-leucina, N-acetil-isoleucina, N-acetil-serina, N-acetil-treonina, N-acetil-tirosina,
15 N-acetil-cisteína, N-acetil-metionina, N-acetil-ácido aspártico, N-acetil-asparagina, N-acetil-ácido glutámico, N-acetil-glutamina, N-acetil-arginina, N-acetil-lisina, N-acetil-histidina, N-acetil-fenilalanina, N-acetil-tirosina, N-acetil-triptófano, N-acetil-prolina, N-acetil-p-alanina, N-acetil-aurina, N-acetil-r-ácido aminobutanoico, N-acetil-hidroxi-prolina, N-acetil-canavanina, N-acetil-hidroxilisina, N-acetil-cicloserina, N-acetil-homoarginina, N-acetil-norleucina, N-acetil-norvalina, N-acetil-homoserina, N-acetil-metilserina, N-acetil-hidroxivalina, N-acetil-etionina, N-acetil-metoxinina, N-acetil-β-ácido aminoisobutanoico, N-acetil-homocisteína; N-acetil-ácido cisteinsulfínico, N-acetil-homofenilalanina, N-acetil-homotriptófano, N-acetil-5-hidroxitriptamina (N-acetil-serotonina), N-acetil-triptamina, N-acetil-ornitina, N-acetil-citrulina, N-acetil-ácido arginosuccínico, N-acetil-dopa, N-acetil-3-yodotirosina, N-acetil-3,5-diyodotirosina, N-acetil-3,5,3'-triyodotironina, N-acetil-tiroxina, N-acetil-creatina, N-acetil-creatinina, N-acetil-cistina y N-acetil-homocistina.
20

25 Los N-acetil-aminoácidos y compuestos de N-acetilo relacionados anteriores pueden estar presentes como una forma de ácido libre, sal, lactona, amida o éster. Los ejemplos de estos compuestos incluyen sal de amonio de N-acetil-cisteína, N-acetil-homocisteína tiolactona, éster metílico de N-acetil-L-cistina, N-acetil-L-triosinamida, éster etílico de N-acetil-L-triosina, amida de N-acetil-serina, éster metílico de N-acetil-glicina, N-acetilglicinamida y ésteres metílico, etílico, propílico o isopropílico de N-acetil-triptófano.
30

Los compuestos de N-acetilo relacionados pueden incluir también dímeros y oligómeros formados a partir de N-acetil-aminoácidos con de 2 a 5 unidades monoméricas. Los ejemplos incluyen N-acetilglicilglicina y su amida y ésteres, N-acetilglicil-leucina, su amida y ésteres, N-acetilglicil-triptófano, N-acetilglicil-ácido glutámico y su amida y ésteres, N-acetiltriosil-fenilalanina y su amida y ésteres, N-acetilglicil-lisina y su amida y ésteres, N-acetilglicilglicina y su amida y ésteres, N-acetilglicil-glicil-glicina y su amida y ésteres, N-acetilglicil-lisil-hidroxi-prolina y su amida y ésteres.
35

Un grupo preferido de N-acetil-aminoácidos y compuestos relacionados son el grupo de compuestos representados por la fórmula o estructura genérica anterior, pero excluyendo la N-acetil-cisteína y derivados de N-acetil-cisteína. Se sabe que la N-acetilcisteína se degrada en las condiciones de almacenamiento habituales y da como resultado un olor hediondo. Se sugiere que el mal olor está producido por la liberación de compuestos de tiol y de sulfuro de hidrógeno con la degradación. Dado que la N-acetil-cisteína y sus derivados tienen mal olor, son menos preferidos para su uso en la presente invención.
40

45 **2. Usos tópicos de las N-acetil-aldosaminas, los N-acetil-aminoácidos y los compuestos de N-acetilo relacionados**

(i) *N-acetil-aldosaminas, N-acetil-aminoácidos y compuestos de N-acetilo relacionados*

50 Las composiciones que comprenden la N-acetil-aldosamina, el N-acetil-aminoácido o los compuestos de N-acetilo relacionados descritos en el presente documento son beneficiosas tópicamente para diversos estados cosméticos y trastornos dermatológicos, incluyendo los asociados con el envejecimiento intrínseco y/o extrínseco, así como los cambios o daño producidos por factores extrínsecos. Estas composiciones pueden comprender uno o más de uno

de N-acetil-aldosamina, N-acetil-aminoácido o compuesto de N-acetilo relacionado. En una opción preferida, las composiciones pueden usarse para cambios de la piel, el cabello y las uñas asociados con el envejecimiento intrínseco y/o extrínseco, y cambios o daño producidos por factores extrínsecos.

5 Con respecto a los cambios cutáneos asociados con la edad, las bases subyacentes de estos cambios se describen en la patente de los EE.UU. número 4.603.146 (Kligman). En particular, las causas subyacentes de los cambios cutáneos asociados con el envejecimiento pueden entenderse más fácilmente a la vista del siguiente resumen de los cambios en la epidermis y la dermis según avanza el envejecimiento.

10 Con el avance de la edad y la exposición creciente de un ser humano al sol y otros traumas ambientales, las células se dividen a una velocidad más lenta (disminución de la capacidad para renovarse a sí mismas). Muestran notables irregularidades en su tamaño, forma y propiedades de tinción; se pierde el orden (polaridad) de abajo a arriba. El espesor de la epidermis disminuye (atrofia). La capa córnea que comprende la barrera contra la pérdida de agua y la penetración de productos químicos se vuelve anómala debido a la descamación (exfoliación) de las células en grandes grupos o agregados en lugar de como células individuales, dando como resultado aspereza, descamación y sequedad. Existe una pérdida de la transformación ordenada de las células epiteliales vivas en células muertas queratinizadas que se descaman en la superficie, es decir, está alterada la diferenciación. La diferenciación aberrante da como resultado numerosos focos de crecimientos epiteliales anómalos o tumores, siendo los más frecuentes e importantes de ellos las queratosis actínicas. Después de muchos años, éstas pueden transformarse en cánceres cutáneos manifiestos denominados cánceres de células basales y epidermoides. Las células que producen pigmentos (melanocitos) también pueden llegar a alterarse formando crecimientos planos, oscuros (melanoma lentigo) que pueden progresar hasta melanomas malignos.

25 Las células que hacen que las fibras de la dermis se vuelvan más pequeñas y más escasas con el avance de la edad, normalmente están en una piel facial dañada por el sol. Existe una gran pérdida de fibras de colágeno que da como resultado laxitud y fácil capacidad de estiramiento de la piel; las fibras elásticas se vuelven anómalas de modo que la piel no se recupera inmediatamente después de estirarse. Dado que los componentes fibrosos comprenden más del 90% del volumen de la piel, de la cual el 95% es colágeno, la degradación de estas fibras, especialmente el colágeno, es la responsable principal de la formación de arrugas, laxitud y pérdida de elasticidad.

30 Adicionalmente, los pequeños vasos sanguíneos se vuelven de pared delgada, se dilatan y a menudo se rompen. De este modo, se ve comprometido el riego vascular.

35 Los signos de los cambios de las uñas y el cabello asociados con el envejecimiento intrínseco y los daños producidos por factores extrínsecos incluyen adelgazamiento del cabello y la lámina ungueal; carencia de lubricantes y brillo, y una superficie irregular del cabello y las uñas; fragilidad y quebramiento del cabello y las uñas; y reducción de la flexibilidad, resiliencia y elasticidad del cabello y las uñas.

40 El tratamiento convencional de los signos del envejecimiento cutáneo ha sido el uso de productos cosméticos, así como de procedimientos no quirúrgicos tales como exfoliaciones químicas de fenol, ácido tricloroacético y otras, cirugía plástica, etc. Tales procedimientos no quirúrgicos son costosos y peligrosos con graves efectos secundarios, y los tratamientos sólo alteran el aspecto cosmético de la piel, sin ninguna modificación significativa del procedimiento de envejecimiento subyacente.

45 La aplicación tópica a la piel, el cabello o las uñas de una composición de la presente descripción es beneficiosa para diversos estados cosméticos y trastornos dermatológicos incluyendo los asociados con el envejecimiento intrínseco y/o extrínseco y factores extrínsecos, e incluyendo también los caracterizados por los cambios anteriores en la piel, el cabello y las uñas. Las indicaciones a modo de ejemplo se caracterizan como alteración de la queratinización, síntesis defectuosa de componentes dérmicos y cambios asociados con el envejecimiento de la piel, las uñas y el cabello; y aquellas indicaciones que incluyen sequedad o laxitud de la piel, las uñas y el cabello; xerosis; ictiosis; hiperqueratosis palmares y plantares; superficie irregular y rugosa de la piel, las uñas y el cabello, caspa; enfermedad de Darier; liquen simple crónico; queratosis; acné; pseudofoliculitis de la barba; eccema; psoriasis; picor en el cuero cabelludo y la piel; prurito; verrugas; herpes; manchas de la edad; lentigos; melasmas; piel con imperfecciones; hiperqueratosis; piel hiperpigmentada; síntesis anómala o reducida de colágeno, glucosaminoglucanos, proteoglucanos y elastina así como niveles reducidos de tales componentes en la dermis; marcas de estiramiento; líneas de piel; líneas finas; arrugas; adelgazamiento de la piel, lámina ungueal y el cabello; engrosamiento de la piel debido a elastosis de fotoenvejecimiento, pérdida o reducción de la resiliencia, elasticidad y capacidad de retroceso de la piel, las uñas y el cabello; carencia de lubricantes y brillo de la piel, las uñas y el cabello; piel, uñas y cabello con un aspecto más viejo y sin brillo; fragilidad y quebramiento de las uñas y el cabello; y otros estados e indicaciones tópicos.

(ii) Composiciones de combinación

65 Además, las composiciones que comprenden uno o más de uno de N-acetil-aldosamina, N-acetil-aminoácido y compuesto de N-acetilo relacionado también pueden incorporarse a una composición que comprende un agente cosmético, farmacéutico o tópico de otro tipo para potenciar o crear efectos sinérgicos.

Según este aspecto, las composiciones de la presente invención pueden contener uno o más de N-acetil-aldosamina, N-acetil-aminoácido y compuestos de N-acetilo relacionados para magnificar el efecto terapéutico de un agente cosmético o farmacéutico no relacionado. Al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en N-acetil-aldosamina, N-acetil-aminoácido y compuestos de N-acetilo relacionados puede incorporarse a una composición que contiene un agente cosmético o farmacéutico para el tratamiento tópico para mejorar o aliviar signos de cambios de la piel, las uñas o el cabello asociados con envejecimiento intrínseco o los daños producidos por factores extrínsecos. Se ha encontrado que tal incorporación da como resultado eficacias terapéuticas magnificadas que no son simplemente efectos aditivos.

La mayoría de las sustancias farmacéuticas producen su efecto terapéutico interaccionando en primer lugar con sus receptores en los tejidos diana. Muchos receptores de fármacos son macromoléculas funcionales tales como enzimas, componentes de la membrana celular o ciertos componentes de células. La propiedad de interacción o afinidad de unión de un fármaco frente a su molécula receptora específica está determinada íntimamente por la estructura química del fármaco. Dado que la mayoría de los agentes farmacéuticos son químicamente diferentes de los compuestos de N-acetilo de la presente invención, la molécula receptora respectiva debe ser diferente y también lo son las acciones farmacológicas y los efectos terapéuticos. En tales condiciones, si N-acetil-aldosamina, N-acetil-aminoácido y/o un compuesto de N-acetilo relacionado se incorpora a una composición que contiene un agente farmacéutico, puede desencadenarse una de las siguientes dos consecuencias:

(a) Ninguna potenciación ni ningún cambio sustancial en ningún efecto. En este caso, el efecto clínico global sería un efecto mixto, es decir el efecto debido al agente farmacéutico solo mezclado con el efecto debido a N-acetil-aldosamina, N-acetil-aminoácido o compuesto de N-acetilo relacionado solo. También en este caso, la interacción entre el agente farmacéutico y su molécula receptora no se ve afectada ni interferida por la presencia de N-acetil-aldosamina, N-acetil-aminoácido o compuesto de N-acetilo relacionado. La N-acetil-aldosamina, el N-acetil-aminoácido o el compuesto de N-acetilo relacionado tampoco ayudan ni potencian la capacidad de unión o la interacción del agente farmacéutico frente a su molécula receptora. Los resultados clínicos de tal composición de combinación serían justo los efectos mixtos.

(b) Acción terapéutica amplificada o pérdida sustancial de acción terapéutica en cualquier efecto. En este caso, la interacción entre el agente farmacéutico y su molécula receptora se ve afectada o bien positiva o bien negativamente por la presencia de una N-acetil-aldosamina, un N-acetil-aminoácido o compuesto de N-acetilo relacionado. Desde el punto de vista de un efecto positivo, la N-acetil-aldosamina, el N-acetil-aminoácido o el compuesto de N-acetilo relacionado puede producir un efecto amplificado o bien aumentando la afinidad de la molécula receptora frente al agente farmacéutico; actuando como una coenzima mejor y más eficaz o bien como un activador rompiendo barreras y eliminando obstáculos para una mejor unión del agente frente a su molécula receptora; por ejemplo, activación enzimática mediante la eliminación de inhibidores naturales. En todos estos casos los resultados clínicos globales se deberían a los efectos terapéuticos magnificados que no son predecibles a partir de cada efecto solo.

Desde el punto de vista de un efecto negativo, una N-acetil-aldosamina, un N-acetil-aminoácido o compuesto de N-acetilo relacionado puede interferir con o reducir la capacidad de unión del agente farmacéutico frente a su molécula receptora; es decir, actuar como un competidor o inhibidor. En tal caso, los resultados clínicos globales se deberán a una disminución sustancial o una pérdida completa de efectos terapéuticos, que también es impredecible a partir de cada efecto solo.

Se ha encontrado que, en la mayoría de los casos, los efectos terapéuticos de agentes cosméticos y farmacéuticos se amplifican cuando una N-acetil-aldosamina, un N-acetil-aminoácido o compuesto de N-acetilo relacionado se incorpora a la composición, es decir, se observa la consecuencia (b) anterior.

Los agentes cosméticos y farmacéuticos que pueden accionarse mediante la N-acetil-aldosamina, el N-acetil-aminoácido o un compuesto de N-acetilo relacionado incluyen aquellos que mejoran o erradican las manchas de la edad, queratosis y arrugas; anestésicos y analgésicos locales; agentes antiacné; agentes antibacterianos; agentes antilevaduras; agentes antifúngicos; agentes antivirales; agentes anticaspa; agentes antidermatitis; agentes antihistamínicos; agentes antiprurícticos; antieméticos; agentes anticinetóticos; agentes antiinflamatorios; agentes antihiperqueratósicos; antitranspirantes; agentes antipsoriásicos; agentes antiseborreicos; acondicionadores para el cabello y agentes de tratamiento para el cabello; agentes antienvjecimiento y antiarrugas; agentes de filtro solar y de pantalla solar; agentes de aclaramiento de la piel; agentes despigmentantes; vitaminas; corticoesteroides; agentes de bronceado; hormonas; retinoides; y otros agentes dermatológicos.

Algunos ejemplos de agentes cosméticos y farmacéuticos son clotrimazol, ketoconazol, miconazol, griseofulvina, econazol, metronidazol, hidroxizina, difenhidramina, pramoxina, lidocaína, procaína, mepivacaína, monobenzona, eritromicina, tetraciclina, clindamicina, meclociclina, hidroquinona, hidroquinona monoéter, minociclina, naproxeno, ibuprofeno, teofilina, cromolina, albuterol, retinol, retinil acetato, retinil palmitato, retinal, ácido retinoico, ácido 13-cis-retinoico, hidrocortisona, hidrocortisona 21-acetato, hidrocortisona 17-valerato, hidrocortisona 17-butilato, betametasona valerato, betametasona dipropionato, triamcinolona acetónido, fluocinónido, clobetasol, propionato,

benzoil peróxido, ácido kójico, crotamitón, propanolol, prometazina, ácido salicílico, vitamina E y vitamina E acetato.

Otros ejemplos de agentes cosméticos u otros agentes que pueden combinarse con uno o más de N-acetilaldosaminas, N-acetil-aminoácidos o compuestos de N-acetilo relacionados incluyen hidroxiácidos, cetoácidos y compuestos relacionados. Los ejemplos de hidroxiácidos incluyen ácidos hidroximonocarboxílicos, ácidos hidroxidicarboxílicos, ácidos 2-hidroxicarboxílicos, otros hidroxicarboxílicos, ácidos 2-cetocarboxílicos y compuestos relacionados. Véanse, por ejemplo, las patentes de los EE.UU. números 5.422.370, 5.547.988, 5.470.880 y 5.385.938. Los hidroxiácidos pueden existir como ácido libre, éster, lactona en forma de sal con una base orgánica o un álcali inorgánico, y como estereoisómeros. Los ejemplos representativos de hidroxiácidos y compuestos relacionados incluyen ácido glicólico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido trópico, ácido metil-láctico, ácido lactobiónico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucurónico, ácido ribónico, gluconolactona, ribonolactona, glicolilglicolato, lactil-lactato, ácido triláctico y ácido poliláctico.

Aún otro ejemplo de agentes cosméticos o de otro tipo que pueden combinarse con uno o más de N-acetilaldosaminas, N-acetil-aminoácidos o compuestos de N-acetilo relacionados incluye los ácidos fenil-alfa-aciloxialcanoicos y derivados de los mismos. Estos compuestos pueden existir en forma de ácido libre, lactona o sal, o como estereoisómeros. Véanse, por ejemplo las patentes de los EE.UU. números 5.258.391 y 5.643.949. Los ejemplos representativos de tales compuestos incluyen ácido difenil-alfa-acetoxiacético, ácido fenil-alfa-acetoxiacético, ácido fenil-alfa-metil-alfa-acetoxiacético, ácido fenil-alfa-acetoxipropanoico y ácido 2-fenil-beta-acetoxipropanoico.

3. Preparación general de las composiciones cosméticas y terapéuticas

Las composiciones que comprenden N-acetil-aldosamina, N-acetil-aminoácido o compuestos de N-acetilo relacionados del uso de la presente invención pueden formularse como disolución, gel, loción, crema, pomada, champú, aerosol, barra, polvo, máscara u otra forma tópicamente aceptable para su uso sobre la piel, las uñas y el cabello.

Para preparar una composición en disolución, al menos un compuesto de N-acetilo de la presente invención se disuelve en una disolución preparada a partir de agua, etanol, propilenglicol, butilenglicol, adipato de diisopropilo y/u otro vehículo tópicamente aceptable. La concentración de un único compuesto de N-acetilo o la concentración total de todos los compuestos de N-acetilo, cuando la composición comprende más de un compuesto de N-acetilo, puede oscilar desde el 0,01% hasta el 99,9% en peso de la composición total, con una concentración preferida de desde el 0,1 hasta el 50% en peso de la composición total y con una concentración más preferida de desde el 0,5 hasta el 25% en peso de la composición total. Realizaciones contempladas de la presente invención incluyen intervalos del 0,1% al 0,2%, del 0,2% al 0,3%, del 0,3% al 0,4%, del 0,4% al 0,5%, del 0,5% al 0,6%, del 0,6% al 0,7%, del 0,7% al 0,8%, del 0,8% al 0,9%, del 0,9% al 1%, del 1% al 2%, del 2% al 3%, del 3% al 4%, del 4% al 5%, del 5% al 6%, del 6% al 7%, del 7% al 8%, del 8% al 9%, del 9% al 10%, del 10% al 14%, del 14% al 18%, del 18% al 22%, del 22% al 26%, del 26% al 30%, del 30% al 35%, del 35% al 40%, del 40% al 45%, del 45% al 50%, del 50% al 60%, del 60% al 70%, del 70% al 80%, del 80% al 90%, del 90% al 99,9% en peso de la composición total.

Para preparar una composición tópica en forma de loción, crema o pomada, el compuesto de N-acetilo se disuelve en primer lugar en agua, etanol, propilenglicol, adipato de diisopropilo y/u otro vehículo, y la disolución así obtenida se mezcla con una base o vehículo farmacéuticamente aceptable deseado para preparar una loción, crema o pomada. Las concentraciones de la N-acetil-glucosamina o su forma isomérica son las mismas descritas anteriormente para la forma en disolución.

Una composición tópica también puede formularse en forma de gel o champú. Una composición de gel típica se formula mediante la adición de un agente gelificante tal como quitosano, metilcelulosa, etilcelulosa, poli(alcohol vinílico), los Poliquaternium, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, carbómero o glicirricinato amoniaco a una disolución que comprende el compuesto de N-acetilo. La concentración preferida del agente gelificante puede oscilar desde el 0,1 hasta el 4 por ciento en peso de la composición total. En la composición de champú, el compuesto de N-acetilo se disuelve en primer lugar en agua o propilenglicol, y la disolución así obtenida se mezcla con una base de champú. Las concentraciones del compuesto de N-acetilo utilizadas en la forma de gel o champú son las mismas descritas anteriormente.

Para preparar una composición de combinación para obtener efectos sinérgicos, se incorpora un agente cosmético, farmacéutico o tópico de otro tipo a una cualquiera de las composiciones anteriores disolviendo o mezclando el agente en la formulación.

Otras formas de composiciones para la administración tópica del compuesto de N-acetilo de la presente invención se preparan o se formulan rápidamente por los expertos en la técnica.

Lo siguiente son ejemplos ilustrativos de formulaciones y usos. Aunque los ejemplos sólo utilizan compuestos y formulaciones seleccionados, debe entenderse que los siguientes ejemplos son sólo ilustrativos.

Ejemplo 1

Se disolvieron 10 g de N-acetil- α -D-glucosamina en 30 ml de agua caliente, y la disolución así obtenida se mezcló uniformemente con 60 g de base de crema o pomada hidrófila disponible comercialmente. La crema blanca así formulada contenía un 10% de N-acetil-glucosamina. Se formuló una crema de N-acetil-glucosamina al 1% o al 5% de la misma manera, excepto en que se utilizó 1 g o 5 g de N-acetil- α -D-glucosamina, y se disolvió en 39 ml o 35 ml de agua.

Ejemplo 2

Se disolvieron 0,5 g de N-acetil- α -D-glucosamina en 99,5 ml de una disolución preparada a partir de 40 ml de agua, 40 ml de etanol y 20 ml de propilenglicol. La composición así preparada contenía un 0,5% de N-acetil-glucosamina. Se formuló una N-acetil-glucosamina al 5% en disolución de la misma manera, excepto en que se disolvieron 5 g en lugar de 0,5 g de principio activo en 95 ml de disolución.

Ejemplo 3

Puede formularse una composición de combinación típica que comprende por ejemplo N-acetil-aldosamina y un agente antipicor tal como sigue.

Se disolvieron 2 g de N-acetil- α -D-glucosamina en 10 ml de agua, y la disolución se mezcló con 2 g de difenhidramina en 4 ml de agua que contenía 2 g de gluconolactona. La disolución anterior se mezcló uniformemente con 80 g de base de crema o pomada hidrófila disponible comercialmente. La composición con pH 5,1 contenía un 2% de N-acetil-D-glucosamina y un 2% de difenhidramina.

4. Aplicación y tratamiento utilizando N-acetil-aldosaminas, N-acetil-aminoácidos y compuestos de N-acetilo relacionados

Las composiciones de N-acetil-aldosaminas, N-acetil-aminoácidos y compuestos de N-acetilo relacionados de la presente invención pueden aplicarse a cualquier zona de la piel, el cabello o las uñas. Zonas de aplicación a modo de ejemplo incluyen las manos, brazos, cuello, piernas, pies, tronco, tallo del cabello, uñas, incluyendo la lámina ungueal y cutícula ungueal y sobre y alrededor de la cara. Zonas de aplicación facial a modo de ejemplo incluyen la nariz, frente y zonas alrededor de los ojos. Las composiciones pueden aplicarse con o sin oclusión. Puede utilizarse cualquier dispositivo oclusivo adecuado. Además, se encuentra dentro de los conocimientos de la persona experta cómo aplicar mejor tales dispositivos oclusivos para conseguir el resultado deseado.

Las composiciones de la presente invención pueden aplicarse a esas zonas con una frecuencia variable y con una duración variable. A este respecto, la persona experta se dará cuenta de cómo alterar la frecuencia y duración de la aplicación para conseguir el efecto deseado. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden aplicarse a frecuencias variables incluyendo diariamente, 1 o más veces al día, o 1 o más veces a la semana. Cuando se está aplicando diariamente, la presente invención puede aplicarse 1, 2, 3 o más veces al día. Cuando se está aplicando semanalmente, la presente invención puede aplicarse 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más veces a la semana. También puede variar la duración del tratamiento con las composiciones de la presente invención. Por ejemplo, las composiciones pueden aplicarse durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más semanas; o durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más meses. La duración del tratamiento también puede ser continua. De nuevo, la persona experta se dará cuenta de la interacción entre la frecuencia y la duración de uso, con el fin de conseguir y/o mantener el efecto deseado.

Además, la persona experta se dará cuenta de cómo variar las concentraciones de la presente invención junto con la frecuencia y la duración de uso para conseguir el efecto deseado. Por ejemplo, podría aplicarse una composición de concentración superior con menor frecuencia o con una duración más corta. Por el contrario, podría aplicarse una composición de concentración inferior más frecuentemente o con una duración mayor.

Resultados de las pruebas

Método de medición

En uno de los estudios relacionados con los cambios cutáneos asociados con el envejecimiento, se midió el espesor de la piel mediante calibradores micrométricos tal como sigue: Se agarró la piel con una bisagra metálica de 2 X 6 cm, las caras internas de la bisagra se recubrieron con tela de esmeril para evitar el deslizamiento y se apretó manualmente hasta el umbral de molestia para el sujeto. Se midió el espesor combinado de dos capas de piel completa incluyendo el espesor de las dos hojas de la bisagra con calibradores micrométricos. Se restó el espesor de las dos hojas de la bisagra para determinar el espesor real de dos capas de piel completa. Se realizaron mediciones por triplicado en el sitio tratado y se utilizó el número medio para el cálculo del espesor de la piel.

1. Xerosis y piel seca

5 Se le aplicó a un sujeto masculino, de 66 años de edad, que tenía xerosis y piel seca en la parte inferior de las piernas, tópicamente dos veces al día, una crema con N-acetil-glucosamina al 5% durante una semana. Tras unos cuantos días de tratamiento tópico, la piel se volvió menos áspera y con menos descamación, y su tacto era suave. La piel seca volvió a una piel de aspecto normal tras una semana de aplicación tópica. Este resultado indicó que la N-acetil-glucosamina era terapéuticamente eficaz para el tratamiento tópico de la xerosis y la piel seca.

10 2. Efecto de la N-acetil-glucosamina sobre la piel

15 Se le aplicó a un sujeto femenino, de 74 años de edad, tópicamente dos veces al día, una crema de N-acetilglucosamina al 10% en su antebrazo derecho durante tres semanas. Después de tres semanas, su antebrazo izquierdo no tratado estaba todavía flojo, relativamente delgado y con arrugas cuando lo levantaba. Por el contrario, su antebrazo derecho estaba más firme, suave, relleno y con arrugas mínimas cuando lo levantaba. Mientras que no hubo cambios en el espesor de la piel en su antebrazo izquierdo, su antebrazo derecho había aumentado un 37% en el espesor de la piel, medido mediante calibradores micrométricos. Este resultado indicó que la N-acetil-glucosamina sería terapéuticamente eficaz para el tratamiento tópico de las arrugas y los cambios de la piel, uñas o cabello asociados con el envejecimiento.

20 3. Efecto de la N-acetil-DL-homocisteína tiolactona sobre la piel

25 Se le aplicó a un sujeto femenino, de 59 años de edad, tópicamente dos veces al día, una crema de N-acetil-DL-homocisteína tiolactona al 5% en su antebrazo izquierdo durante tres semanas. Después de tres semanas, su antebrazo derecho no tratado estaba todavía flojo, relativamente delgado y con arrugas cuando lo levantaba. Por el contrario, su antebrazo derecho estaba más firme, suave, relleno y con arrugas mínimas cuando lo levantaba. Mientras que no hubo cambios en el espesor de la piel en su antebrazo izquierdo, su antebrazo derecho había aumentado un 118% en el espesor de la piel, medido mediante calibradores micrométricos. Este resultado indicó que la N-acetil-glucosamina en combinación con otros agentes tópicos sería eficaz tópicamente para diversas indicaciones cosméticas y dermatológicas incluyendo arrugas y cambios de la piel, uñas o cabello asociados con el envejecimiento.

30 La invención descrita en el presente documento puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o características esenciales de la misma. Las realizaciones específicas descritas anteriormente deben considerarse por tanto como ilustrativas, y no limitativas, del alcance de la invención.

35

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición que contiene agua que consiste en N-acetil-glucosamina o una forma isómerica de la misma en una formulación cosmética con agua y un vehículo seleccionado de una disolución, una crema y una loción para aliviar o mejorar tópicamente un estado cosmético de la piel, en el que el estado cosmético se selecciona de cambios asociados con el envejecimiento de la piel.
5
2. Uso según la reivindicación 1, en el que el vehículo se selecciona de una disolución o una crema.
- 10 3. Uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que los cambios asociados con el envejecimiento de la piel se seleccionan del grupo que consiste en manchas de la edad, piel moteada, manchas, líneas finas, arrugas, piel con aspecto más viejo, adelgazamiento de la piel, pérdida o reducción de elasticidad y capacidad de retroceso de la piel; y falta de elasticidad y capacidad de retroceso de la piel.
- 15 4. Uso según la reivindicación 3, en el que los cambios asociados con el envejecimiento de la piel se seleccionan del grupo que consiste en manchas de la edad, piel moteada, arrugas y piel con aspecto más viejo.
- 20 5. Uso según la reivindicación 3, en el que los cambios asociados con el envejecimiento de la piel se seleccionan del grupo que consiste en manchas de la edad y arrugas.