

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 765**

51 Int. Cl.:

A61K 8/66 (2006.01)
A61K 8/97 (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 38/46 (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2009 PCT/FR2009/051471**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2010 WO10010299**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2009 E 09740359 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2315577**

54 Título: **Composición dermocosmética, procedimiento de tratamiento estético a partir de la composición y uso de la composición para el aclaramiento de la pigmentación de la piel**

30 Prioridad:

23.07.2008 FR 0855026

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.06.2017

73 Titular/es:

**ACM (100.0%)
Impasse Passoir, 17 rue de Neuilly
92110 Clichy, FR**

72 Inventor/es:

GAUTHIER, YVON

74 Agente/Representante:

VIGAND, Philippe

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 614 765 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 dermocosmética, procedimiento de tratamiento estético a partir de la composición y uso de la composición para el aclaramiento de la pigmentación de la piel

La presente invención se refiere, de forma general, al campo del tratamiento de la piel.

Más específicamente, la presente invención describe, de acuerdo con un primer aspecto de la misma, una composición dermocosmética que se dirige particularmente al aclaramiento de la pigmentación de la piel.

Una exposición regular de la piel a las radiaciones ultravioleta (UV), así como a otros estímulos, tales como una inflamación o fricciones mecánicas, favorecen la producción de melanina por parte de los melanocitos. El mecanismo intrínseco todavía no se conoce bien. Sin embargo, parece que las radiaciones UV estimulan la actividad de la tirosinasa, que permite la oxidación de precursores químicos y que lleva a la síntesis de melanina en los melanocitos, la cual se deposita sobre los melanosomas. Estos melanosomas, una vez melanizados, son cedidos a los queratinocitos contiguos a los melanocitos. Estos melanosomas portadores de melanina permanecen un tiempo determinado en el citoplasma de los queratinocitos.

Al nivel de las capas medias y superiores de la epidermis, en sujetos caucásicos, es decir, en sujetos que presentan una piel blanca, los melanosomas melanizados se integran enseguida en los lisosomas para ser degradados progresivamente en los mismos. Esta degradación se efectúa progresivamente, gracias a la intervención de un sistema enzimático contenido en los lisosomas, que incluye particularmente las fosfatasas ácidas, las catepsinas y las arilsulfatasas.

Normalmente, en la epidermis de los sujetos caucásicos, la melanina está ausente de la capa córnea debido a su destrucción progresiva en las capas epidérmicas superficiales. Este no es el caso de la epidermis de los sujetos que presentan una piel negra. En estos sujetos, los melanosomas, de tamaño mayor, no son destruidos y se mantienen al nivel de la capa córnea.

En ciertos casos particulares, se puede observar una sobrecarga de melanina en las células epidérmicas y, a veces, depósitos de melanina intracelulares dérmicos. Es el caso del melasma y los lentigos, que se caracterizan por la aparición de manchas hiperpigmentadas permanentes y antiestéticas.

Existen en el mercado numerosas preparaciones que son de una eficacia muy variable para atenuar estas hiperpigmentaciones que conllevan un daño estético seguro.

Estas preparaciones conocidas tienen como objetivo, la mayoría de ellas, ralentizar o inhibir la producción de melanina por parte de los melanocitos atacando directamente a la tirosinasa. Es el caso de la hidroquinona y de numerosos productos cuya estructura molecular está próxima a la de la tirosina. Algunos de estos productos y, por ejemplo, derivados de la hidroquinona, presentan el inconveniente de ser tóxicos para los melanocitos.

Las hiperpigmentaciones se pueden atenuar también mediante el uso local de antioxidantes que bloquean la oxidación de los precursores de la melanina. Estos antioxidantes son esencialmente el ácido ascórbico, o derivados de azufre.

En este contexto, la presente invención tiene por objeto proponer un nuevo uso cosmético de al menos una fosfatasa ácida para aclarar la piel, para el aclaramiento de la pigmentación de la piel y, particularmente, para el aclaramiento de manchas hiperpigmentadas.

Para este fin, la composición dermocosmética se describe y se caracteriza esencialmente por que comprende al menos una hidrolasa seleccionada entre las fosfatasas ácidas.

Esta composición es bien tolerada por la piel y permite obtener un buen aclaramiento de la piel al cabo de unas semanas.

La composición incluye preferentemente entre un 0,5 y un 15 % en peso, más preferentemente entre un 5 y un 10 % en peso, de al menos una hidrolasa seleccionada entre las fosfatasas ácidas, las catepsinas y las arilsulfatasas.

Las fosfatasas ácidas representan de hecho una familia de enzimas que existen a la vez en el reino animal y el reino vegetal. En el reino animal, son segregadas por un determinado número de células tales como células de la próstata o del hígado. En los vegetales existen en una cantidad apreciable y su extracción es más sencilla que a partir de los tejidos animales.

En una realización preferente de la invención, las fosfatasas ácidas son de origen vegetal. Por ejemplo, se extraen de la patata, del boniato o de un cereal tal como el germen de trigo. El uso de fosfatasas ácidas extraídas de vegetales presenta la ventaja de ser poco costoso.

El uso tópico de las fosfatasas ácidas de origen vegetal parece estimular la degradación de la melanina intraepidérmica, lo que se traduce en un aclaramiento de las lesiones del melasma. Además, el uso cosmético de fosfatasas ácidas de origen vegetal de acuerdo con la invención es particularmente bien tolerado por la piel.

5 Las catepsinas y las arilsulfatasas reagrupan también bajo esta denominación varios tipos de enzimas.

Las catepsinas se pueden aislar a partir de tejidos animales (bazo de buey, placenta humana, o hígado humano). En particular, la catepsina D se puede usar en el contexto de la invención.

10 Las arilsulfatasas, de origen bacteriano, se pueden extraer a partir de bacterias *Aerobacter aerogenes* o *Flavobacterium heparinum*, o a partir de tejidos de animales (caracol de Borgoña (*Helix pomatia*) o lapa (*Patella vulgata*)).

15 El uso de fosfatasas ácidas se selecciona preferentemente para el uso de las catepsinas y/o las arilsulfatasas por razones de coste. De hecho, en este momento, las fosfatasas ácidas son menos costosas de adquirir que las arilsulfatasas o que las catepsinas. La eficacia de estas diferentes familias de hidrolasas es similar.

20 La composición dermocosmética descrita puede comprender adicionalmente al menos un agente despigmentante seleccionado entre los inhibidores de la hormona melanotropa o MSH, los inhibidores de la endotelina-1 o ET-1, los inhibidores de la tirosinasa, los antioxidantes y los agentes queratolíticos.

25 Preferentemente, tal composición comprende entre un 0,5 y un 15 % en peso, más preferentemente entre un 5 y un 10 % en peso, de al menos una hidrolasa seleccionada entre las fosfatasas ácidas, las catepsinas y las arilsulfatasas, y entre un 0,5 y un 5 % en peso de al menos un agente despigmentante seleccionado entre los inhibidores de la hormona melanotropa o MSH, los inhibidores de la endotelina-1 o ET-1, los inhibidores de la tirosinasa, los antioxidantes y los agentes queratolíticos.

30 En particular, la composición puede comprender, como agente despigmentante, al menos un inhibidor de la tirosinasa seleccionado entre la hidroquinona y sus derivados, el ácido kójico, la arbutina, la glabridina, el rucinol, y el ácido azaleico, y/o comprender al menos un antioxidante seleccionado entre el ácido ascórbico y la cisteína y sus derivados, y/o comprender un agente queratolítico seleccionado entre el ácido glicólico y el ácido retinoico.

35 La asociación en una misma composición dermocosmética de un producto que estimula la degradación de la melanina, tal como las fosfatasas ácidas, las catepsinas, o las arilsulfatasas, y de un producto que ralentiza la síntesis de melanina, tal como agentes despigmentantes conocidos, ofrece una eficacia y una tolerancia mejorada con relación a las composiciones conocidas, particularmente con relación a las que contienen únicamente tales agentes despigmentantes conocidos.

40 La composición descrita se puede presentar en una de las siguientes formas galénicas: crema, pomada, loción, gel, leche, composición presurizada para aerosol, solución adecuada para ser inyectada, o solución adecuada para ser administrada mediante ionización.

45 La composición descrita incluye, además de fosfatasas ácidas y opcionalmente al menos un agente despigmentante, uno o más aditivos usados convencionalmente en las composiciones dermocosméticas.

De acuerdo con un segundo aspecto, un procedimiento de tratamiento estético de la piel que se dirige en particular al aclaramiento de la misma, caracterizado por que se trata la piel, al menos localmente, con una composición descrita.

50 De acuerdo con una realización, se trata la piel mediante la aplicación de la composición sobre la epidermis.

De acuerdo con otra realización, se trata la piel mediante inyección de la composición a través de la epidermis.

55 De acuerdo con otra realización adicional, se trata la piel mediante administración de la composición mediante ionización.

La invención se refiere al uso cosmético de al menos una fosfatasa ácida para aclarar la piel, y por ejemplo para tratar los melasmas o máscaras del embarazo, o los lentigos (manchas de vejez o lentigos solares).

60 La composición dermocosmética descrita se puede usar también para el aclaramiento de las pieles negras.

Otras características y ventajas de la invención composición se desprenderán claramente de la descripción detallada que se hace a continuación, a título indicativo y en absoluto limitativo, en referencia a las figuras adjuntas en las que:

65 - las figuras 1 y 2 representan cada una de ellas una vista al microscopio óptico de una muestra de piel no tratada (figura 1, control), y tratada con una composición que comprende fosfatasas ácidas (figura 2);

- las figuras 3 y 4 representan cada una de ellas una vista al microscopio electrónico de melanosomas observados en el citoplasma de queratinocitos al nivel de una muestra de epidermis no tratada (figura 3, control), y tratada con una composición que comprende fosfatasas ácidas (figura 4).

5 Ejemplo 1: Uso de fosfatasas ácidas de origen vegetal para aclarar la piel

Ejemplo 1A: Estudios en animales.

Se han realizado estudios experimentales en cobayas de pelaje negro.

Se han realizado aplicaciones locales dos veces al día de soluciones al 5 % en peso de fosfatasas ácidas sobre la oreja derecha de las cobayas, sirviendo la oreja izquierda de control.

Estas soluciones contenían igualmente agua y un excipiente que permite la penetración de la solución en la epidermis, en el ejemplo el propilenglicol.

Se ha observado, en un plazo de 15 días, un aclaramiento notable visible a simple vista.

Además, se han efectuado estudios histológicos comparativos, al microscopio óptico, sobre biopsias (punzón de 2 mm de diámetro) de las orejas tratadas y no tratadas.

Biopsias cutáneas de zonas de la piel no tratadas y de zonas de piel tratadas han servido también para la realización de un estudio ultraestructural al microscopio electrónico.

La figura 2 muestra una desaparición de zonas oscuras al nivel de la epidermis 1 con relación a la figura 1. En otras palabras, se observa en las zonas tratadas una disminución importante de la melanina en la epidermis 1, disminución que se puede correlacionar, por tanto, con el aclaramiento de la piel observado a simple vista.

La figura 3 muestra una muestra no tratada en la que los melanosomas 2 tienen una estructura homogénea, mientras que, tras el tratamiento, la figura 4 revela un melanosoma 3 que presenta una estructura heterogénea que ilustra un proceso de digestión de la melanina en curso.

Estos estudios han confirmado la desaparición de la melanina epidérmica que coexiste con una síntesis normal de melanina por los melanocitos en la epidermis al nivel de las zonas tratadas. Esto tiende a probar que la provisión local de fosfatasas ácidas ha favorecido la degradación de melanina.

En animales, por tanto, se han obtenido una buena eficacia de aclaramiento y una buena tolerancia de la composición de acuerdo con la invención.

Ejemplo 1B: Estudios en seres humanos.

Se ha realizado un estudio parcial en sujetos que presentan melasma y que no han respondido a los tratamientos que existen actualmente en el mercado.

Se ha aplicado una solución de fosfatasas ácidas idéntica a la del Ejemplo 1A sobre las zonas faciales que se van a tratar una vez al día.

De este estudio se desprende que la tolerancia de la solución de fosfatasas ácidas era perfecta y que los efectos de aclaramiento eran buenos. Por ejemplo, se ha observado una atenuación de la hiperpigmentación del melasma al cabo de tres semanas en el 70 % de los casos.

Ejemplo 2: Uso de una mezcla de fosfatasas ácidas y de un agente despigmentante para aclarar la piel.

Se ha usado una solución que contiene una mezcla de fosfatasas ácidas y N-acetilcisteína como agente despigmentante para los estudios en animales y en seres humanos presentados en los ejemplos 2A y 2B.

La solución contenía un 5 % en peso de fosfatasas ácidas de origen vegetal y un 5 % en peso de N-acetilcisteína, en agua y propilenglicol.

Ejemplo 2A: Estudios en animales.

Se ha seguido el mismo protocolo que en el Ejemplo 1A con la solución que contiene la mezcla de fosfatasas ácidas y N-acetilcisteína en lugar de la solución de fosfatasas ácidas sin agente despigmentante adicional.

En animales, la eficacia de aclaramiento de una mezcla de fosfatasas ácidas extraídas de vegetales y N-acetilcisteína es superior a la de la solución aislada de fosfatasas ácidas.

La tolerancia, por el contrario, no es tan buena debido a la presencia de un derivado de la cisteína, con frecuencia irritante para la piel.

Ejemplo 2B: Estudios en seres humanos.

5 Se ha seguido el mismo protocolo que en el Ejemplo 1B con la solución que contiene la mezcla de fosfatasas ácidas y N-acetilcisteína en lugar de la solución de fosfatasas ácidas sin agente despigmentante adicional, en sujetos que presentan melasmas resistentes.

10 Los resultados observados en animales (Ejemplo 2A) se han confirmado de este modo en seres humanos.

Con tal composición, que a la vez favorece la degradación de la melanina y a la vez ralentiza su síntesis, se gana en eficacia de aclaramiento, si bien la tolerancia no es tan buena como la observada con una composición que contiene únicamente fosfatasas ácidas sin agente despigmentante adicional.

15

REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético de al menos una fosfatasa ácida para aclarar la piel.
- 5 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las fosfatasas ácidas son de origen vegetal.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicha al menos una fosfatasa ácida se extrae de la patata, del boniato, o de un cereal tal como el germen de trigo.

FIG. 1

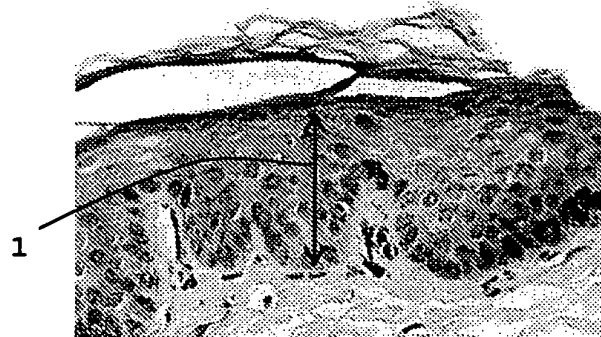


FIG. 2

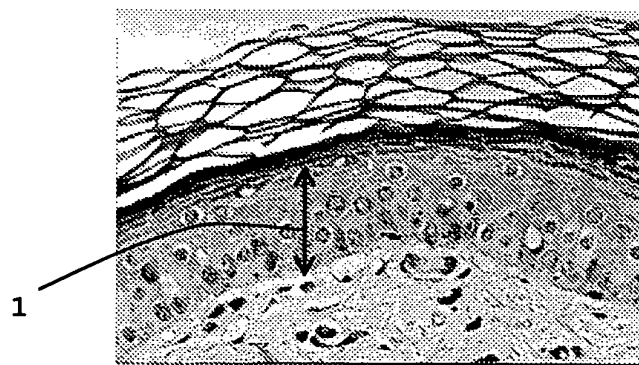


FIG. 3

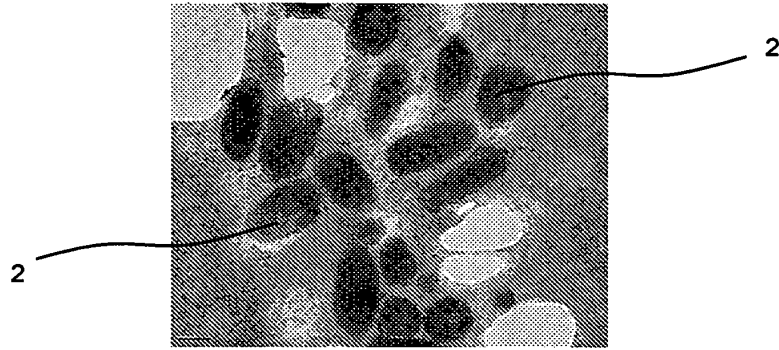


FIG. 4

