

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 666**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/19** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

**A61K 41/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2008 PCT/FR2008/001650**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.08.2009 WO09095568**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2008 E 08871824 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2224900**

54 Título: **Composición para el tratamiento fotodinámico de la piel**

30 Prioridad:

**27.11.2007 FR 0708284**

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

**23.11.2017**

73 Titular/es:

**EYMARD DU VERNET, MICHELE (100.0%)  
144 RUE DE COURCELLES  
75017 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

**EYMARD DU VERNET, MICHÈLE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 643 666 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 para el tratamiento fotodinámico de la piel

5 La presente invención se refiere a una composición dermatológica basada en clorofila y clorofilina y derivados de las mismas, para el tratamiento y la prevención de los signos de envejecimiento de la piel, del daño solar y la queratosis actínica mediante la técnica de la terapia fotodinámica.

La piel es en sí misma un órgano que realiza varias funciones principales en la salud del ser humano o animal. Constituye una barrera de cara al medio ambiente, por lo que la calidad de sus defensas contra las agresiones ambientales es un factor importante para la eficacia de su protección.

10 La piel comprende varias capas integradas, es decir, una capa superficial compuesta por la epidermis, y dos capas más profundas que forman la dermis y la hipodermis. Cada una de estas capas tiene propiedades específicas que permiten al conjunto reaccionar y adaptarse a las condiciones de su entorno.

15 La epidermis está compuesta principalmente de los queratinocitos (90 % de las células epidérmicas), melanocitos (2-3 % de las células epidérmicas) y células de Langerhans. Su espesor varía según las diferentes partes del cuerpo. La dermis es más gruesa, y consiste principalmente de colágeno, elastina y proteoglicanos. Estos tres tipos de moléculas son sintetizados por los fibroblastos dérmicos. Las fibras de colágeno proporcionan la resistencia mecánica y la textura de la piel, la elastina es responsable de la elasticidad, y los proteoglicanos juegan un papel importante de estructura e hidratación de la piel. Otras células como los macrófagos y los leucocitos están también presentes en la capa de la dermis. La hipodermis es la capa más profunda de la piel, y contiene adipocitos que producen lípidos de modo que el tejido subcutáneo puede producir una capa de grasa para proteger los músculos, los huesos y los órganos internos contra los choques.

20 El sistema inmune de la piel contiene un gran número de actores celulares, tales como queratinocitos, células de Langerhans, fibroblastos, mastocitos, macrófagos y células endoteliales y los leucocitos, y diversos mediadores inflamatorios solubles, tales como citocinas y quimiocinas. Este sistema inmune cutáneo mantiene la homeostasis de la piel. También es responsable de la activación y regulación de las reacciones inflamatorias normales y patológicas.

30 El envejecimiento de la piel puede ser intrínseco o extrínseco, es decir, provocada por el medio ambiente, incluyendo agresiones climáticas, lo que puede contribuir notablemente a la aceleración de la descomposición del colágeno en la dermis, en particular la exposición sol, las variaciones de temperatura y los radicales libres. Los primeros signos de envejecimiento de la piel, tales como arrugas y líneas finas, son causados generalmente por el estrés y por los cambios biológicos y fisiológicos, así como acelerados por el ambiente externo o por el estilo de vida. La aparición de marcas pigmentarias, la disminución en el espesor de la piel y la flacidez de la piel también son cambios que se observan durante el envejecimiento. Se sabe que la capacidad de la piel para reemplazar el colágeno dañado disminuye con el tiempo y, como resultado, aparecen espacios e irregularidades en la red de colágeno.

35 Se han propuesto diversos tratamientos para tratar de limitar la degradación de la piel bajo el efecto de envejecimiento o causar el rejuvenecimiento de células de la piel para mejorar la apariencia y condición de la piel.

40 Por ejemplo, se han propuesto tratamientos que utilizan composiciones séricas, cremas y lociones que contienen alfa-hidroxiácidos o retinoides, aplicados regularmente para reducir gradualmente el número de arrugas y líneas finas, o composiciones tópicas basadas en pentapéptidos del tipo Lys-Thr-Thr-Thr-Lys-Ser, que favorecen la síntesis de colágeno, y glucosaminoglicanos, que proporcionan un efecto sobre la regeneración de la piel según lo descrito en la patente FR-A-2.783.169. También se propusieron implantes de colágeno y ácido hialurónico para ocultar las líneas de expresión alrededor de los ojos o la boca, la dermoabrasión y las exfoliaciones químicas para eliminar la capa superior de la piel dañada, la cirugía estética como la blefaroplastia (cirugía de párpados) o un estiramiento facial para estirar la piel caída, o una reestructuración con un láser de dióxido de carbono para eliminar las líneas finas.

45 Los estudios han demostrado que el tratamiento utilizando la técnica de la terapia fotodinámica (PDT) también puede ser útil. De hecho, se sabe que ciertas sustancias tienen propiedades fotosensibilizantes y se pueden utilizar en la terapia fotodinámica para el tratamiento y diagnóstico de ciertas enfermedades. Por ejemplo, se han propuesto técnicas de terapia fotodinámica en dermatología para el tratamiento de queratosis actínica, psoriasis y vitiligo, en oftalmología para el tratamiento de la degeneración macular senil, así como en oncología para el tratamiento de tumores cerebrales, tumores del tracto digestivo, pulmonares y de próstata.

La técnica PDT consiste en administrar la sustancia fotosensibilizante, que se fija preferentemente en los tejidos, por ejemplo en las células tumorales, y luego irradiar los tejidos con una fuente de luz de longitud de onda adecuada que

5 puede activar la sustancia fotosensibilizante. La sustancia fotosensibilizante, activada por una luz monocromática (láser o diodo emisor de luz) o policromática (lámpara) pasa de su estado de energía de base inicial a un estado de energía más alto, y puede liberar in situ oxígeno singlete o radicales libres que son extremadamente reactivos y oxidan inmediatamente los tejidos adyacentes, lo que causa la muerte de las células, particularmente células cancerosas.

Estas técnicas se describen en particular por Weishaupt KR et al., *Cancer Research*, pág. 2326-2329 (1976) y T.J. Dougherty et al. «Photodynamic therapy (PDT) and clinical applications», *Biomedical Photonics Handbook*. CRC Press LLC. 38: 1-38 (2003). Las especies radicales oxigenadas producidas así tienen generalmente una baja difusión y una vida útil muy corta, por lo que su efecto tóxico es muy localizado.

10 Las primeras sustancias estudiadas en este campo son los derivados de la hematoporfirina como el porfímero de sodio (Photofrin®), que es una mezcla de ésteres y éteres de dihematoporfirina. Sin embargo, Photofrin® tiene la desventaja de tener que ser administrado por vía intravenosa dos días antes del tratamiento de activación por la fuente de luz, y su acumulación en el cuerpo antes de la eliminación da lugar a la fotosensibilización de la piel de 4 a 8 semanas; además, en la longitud de onda utilizada (630 nm) la penetración de la luz se limita a unos pocos milímetros, y el uso de este agente fotosensibilizante se limita, por lo tanto, a los tumores.

15 Muchos otros derivados han sido propuestos para tratamientos PDT, por ejemplo los derivados de la benzoporfirina, que tienen la ventaja de ser activados en longitudes de onda más altas que la fotoporfirina (aprox. 690 nm), lo que resulta en una mejor penetración de los rayos de luz en los tejidos. Los derivados de la benzoporfirina también se eliminan del cuerpo más rápidamente y tienen menos efectos secundarios que Photofrin®, especialmente menos fotosensibilización de la piel. Un medicamento basado en una benzoporfirina, la verteporfina (Visudyne®), se utiliza para el tratamiento de la degeneración macular senil. La patente EP 1834955 describe los derivados de la porfirina que se pueden utilizar como fotosensibilizadores en la TFD anticancerígena.

20 También se ha propuesto el efecto fotosensibilizante del ácido aminolevulínico (ALA) para el tratamiento de las células epidérmicas, como lo indica J. S. Dover et al., *Archives of Dermatology*, 141, 1247-1252 (oct. 2005). El ácido aminolevulínico actúa como precursor de la protoporfirina IX y, tras su activación por la luz a una longitud de onda de unos 630 nm, destruye las células epidérmicas y causa un efecto de fotorrejuvenecimiento posterior. El ácido metilaminolevulínico (Metvix®) es más biodisponible y se propone para el tratamiento de queratosis actínicas y carcinomas superficiales. Sin embargo, se sabe que el índice de penetración del ácido aminolevulínico a través de la piel es relativamente bajo, incluso en forma de éster, lo que limita su biodisponibilidad. Además, el uso de ácido aminolevulínico puede causar eritema dependiendo de las dosis utilizadas.

25 Más recientemente, se ha demostrado que los derivados bacterioclorofílicos, como los descritos en la patente EP 584.552, tienen interesantes propiedades fotosensibilizantes que pueden utilizarse en la terapia fotodinámica.

30 En la solicitud de patente WO 94002484 se ha descrito el uso de compuestos de núcleos porfínicos extraídos de plantas clorofílicas, como la clorofila y la feofila, en composiciones cosméticas con efectos protectores y reestructurantes de la piel. En la solicitud de patente WO 0140232 se describen otros derivados de la bacterioclorofila para su uso en el tratamiento del cáncer con TFD.

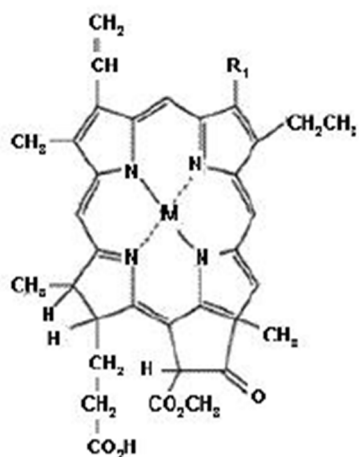
Sin embargo, no se conoce ninguna sustancia fotosensibilizante que pueda ser utilizada en dermatología mediante técnicas de terapia fotodinámica para tratar eficazmente los signos del envejecimiento de la piel.

35 Por lo tanto, es deseable disponer de nuevas composiciones adaptadas al tratamiento dermatológico o cosmético de la piel mediante técnicas de terapia fotodinámica (TFD).

40 Los estudios realizados por la solicitante han demostrado que la clorofila y algunos de sus derivados pueden utilizarse eficazmente como sustancia fotosensibilizante en los tratamientos TFD para tratar los signos de envejecimiento cutáneo o para rejuvenecer la piel, y que esta sustancia fotosensibilizante puede combinarse de forma ventajosa, dentro de la misma composición, con otros principios activos que tienen una actividad complementaria.

45 Los estudios realizados por la solicitante también han demostrado que determinados derivados de la clorofila, en particular la clorofilina, desempeñan un papel protector que limita los efectos secundarios del ácido aminolevulínico, en particular al evitar la aparición de eritema y promover su eficacia.

50 La presente invención se refiere a una composición dermatológica en forma de gel o hidrogel reticulado que contiene como sustancia fotosensibilizante clorofila o un derivado representado por la fórmula general (I):



(I)

En la que M representa un átomo de metal y R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, que contiene un ácido alfa o beta-hidroxi, para uso como medicamento en el tratamiento y prevención de signos de envejecimiento de la piel, helioderma y queratosis actínica mediante la técnica de terapia fotodinámica.

5

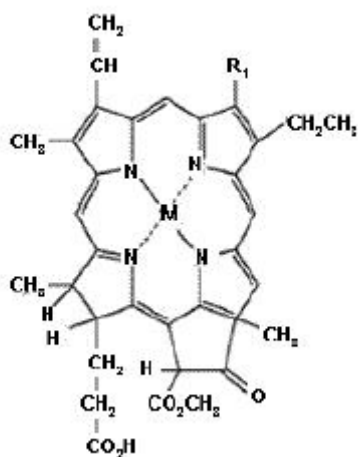
La invención está basada en el uso de una composición dermatológica que combina clorofila o un derivado y un alfa hidroxiácido con ácido aminolevulínico (ALA) y/o un agente despigmentante.

De acuerdo con una característica principal de la presente invención, la composición contiene clorofila o un derivado de clorofila tal como la clorofilina, como sustancia fotosensibilizadora.

10 La clorofila es un pigmento que se encuentra en muchas plantas, especialmente en los cloroplastos de las células vegetales.

En la presente invención, se pueden usar las diversas clorofilas a, b, c y d, así como la clorofilina y sus derivados obtenidos por hidrólisis.

15 La clorofila y sus derivados que pueden utilizarse en la invención pueden ser representados por la siguiente fórmula general (I):



(I)

en la que M representa un átomo de metal y R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, y preferiblemente un grupo metilo -CH<sub>3</sub> (correspondiente a la clorofila a) o un grupo formilo -CHO (correspondiente a la clorofila b).

20 El átomo metálico M se selecciona a partir de magnesio, cobre, cobalto, níquel, manganeso, zinc y hierro. La clorofila está representada por la fórmula anterior (I) en la que M es un átomo de magnesio. La clorofilina utilizada en la presente invención está representada por la misma fórmula (I) anterior en la que M es un metal distinto del

magnesio. La clorofilina se distingue de clorofila por su buena solubilidad en agua al tiempo que conserva sustancialmente el mismo efecto fotosensibilizante.

5 En una variación, además del derivado de la clorofila, la composición de la invención comprende ácido aminolevulínico, y, en una forma preferencial de realización, comprende clorofilina y ácido aminolevulínico en combinación. Los estudios realizados mostraron una acción más rápida e intensa con esta combinación en comparación con el uso de la clorofilina aisladamente.

10 La composición según la invención se presenta preferiblemente en forma de gel reticulado o hidrogel que permite la liberación progresiva de los ingredientes activos y proporciona una buena homogeneización de la penetración en la epidermis. El hidrogel reticulado aumenta la penetración transdérmica del compuesto fotosensibilizante mientras que controla su liberación progresiva del hidrogel aplicado a la piel. El hidrogel es particularmente adecuado para la combinación de clorofilina y ácido aminolevulínico, lo que mejora el índice de penetración a través de la piel. También es posible utilizar técnicas conocidas de encapsulación o vectorización para asegurar la liberación controlada de los ingredientes activos.

15 Esta composición se aplica sobre la piel y debe ser irradiada por una fuente de luz de una longitud de onda comprendida entre 610 y 650 nm, preferiblemente entre 625 y 635 nm, lo que provoca la activación del compuesto fotosensibilizador (clorofila, los derivados de clorofilina). El uso de una fuente de luz en esta longitud de onda permite actuar con penetración satisfactoria del agente fotosensibilizante, del orden de 5 a 8 mm aproximadamente, es decir, en la dermis.

20 Este tratamiento se lleva a cabo preferiblemente después de una primera exfoliación por medio de una composición a base de ácido alfa o beta-hidroxi, por ejemplo ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico y preferiblemente ácido glicólico tales como ácido glicólico como ácido alfa-hidroxi y ácido salicílico como ácido beta-hidroxi. El tratamiento también puede llevarse a cabo simultáneamente con la exfoliación.

25 La composición incluye un alfa- o beta-hidroxiácido además del compuesto fotosensibilizante. De este modo, es posible realizar un primer tratamiento de exfoliación aplicando la composición a la piel mientras que el compuesto fotosensibilizante penetra gradualmente en la epidermis y en la dermis, y activa a continuación el compuesto fotosensibilizante exponiendo la piel a la luz de longitud de onda apropiada.

30 Dependiendo de la versión de la invención, puede ser favorable incorporar a la composición uno o más compuestos con actividad complementaria, como arbutina, glabridina, vitamina C (ácido ascórbico) o ácido kójico. Las pruebas llevadas a cabo han demostrado que el efecto despigmentante se ve potenciada al utilizar la composición de la invención en técnicas de terapia fotodinámica. El tratamiento puede ser particularmente eficaz contra las manchas de pigmentación intensa, lo que resulta, por ejemplo, de un tratamiento con láser dermatológico.

De acuerdo con la realización favorable, la composición a base de clorofila o clorofilina está asociada con un agente despigmentante tal como ácido kójico o uno de sus ésteres, tal como dipalmitato, arbutina o un derivado del mismo, o incluso la glabridina.

35 También puede ser favorable incorporar un ingrediente activo complementario como la diosgenina, o un éster de diosgenina, utilizado por su acción adaptagénica, que promueve la inducción del metabolismo celular para restaurar la homeostasis y por su poder antirradical en términos de la acción superóxido, lo que permite controlar el nivel de radicales libres inducidos por la acción de la TFD.

40 Un principio activo complementario que pueda usarse en las composiciones de la invención puede ser también un potente antioxidante, tal como superóxido dismutasa, ácido fítico, coenzima Q10 o diosgenina. También es favorable añadir a la composición glicosaminoglicano hidrolizado.

De acuerdo con una variante de realización de la invención, es posible proporcionar dos composiciones aplicadas sucesivamente, la primera con un principio activo complementario, mientras que la segunda contiene el compuesto fotosensibilizante.

45 Como se ha indicado anteriormente, el compuesto fotosensibilizante usado en la invención es clorofila, en particular clorofila a o clorofila b, o preferiblemente clorofilina, y más particularmente 5-CR-clorofilina®.

50 La ventaja del tratamiento por medio de la composición de la invención es que estimula la actividad fibroblástica y la síntesis de colágeno y elastina en la dermis, lo que lleva a la reestructuración de la piel, que suele ser visible desde la tercera o cuarta sesión de tratamiento. La duración de cada sesión de tratamiento depende del diagnóstico del médico y de la condición del paciente, y en general puede durar entre 10 y 30 minutos.

El efecto rejuvenecedor de la piel se debe a la acción de los radicales libres de la fotosensibilización, que provoca una reacción inflamatoria y un proceso de cicatrización del tejido sin quemaduras. Se manifiesta por una contracción de la piel que resulta en una reducción de arrugas y líneas finas, y mejora el óvalo de la cara.

5 Las pruebas llevadas a cabo con composiciones de acuerdo con esta invención han mostrado un aumento de la volemia, es decir, el volumen total de sangre, y en particular de la microcirculación, así como del contenido de oxígeno del tejido epidérmico.

Las composiciones según la invención, dependiendo de los ingredientes activos complementarios, pueden ser utilizadas eficazmente para tratar afecciones dermatológicas como psoriasis, acné, vitiligo o melasma, en este último caso con una ausencia de recurrencia, tanto en piel clara como oscura.

10 Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitar su alcance. En estos ejemplos, las partes y porcentajes se indican en peso, a menos que se indique lo contrario.

### Ejemplo 1

Las siguientes formulaciones fotosensibilizantes para el tratamiento por TFD se preparan con métodos convencionales.

15 Fórmula A

Goma xantana	0,5
Quitosano	0,4
Clorofilina	10,0
Diosgenina	1,0
20 Conservante	1,0
Agua	csp 100,0

Fórmula B

Goma xantana	0,5
Quitosano	0,4
25 Clorofilina	5,0
Ácido salicílico	10,0
Diosgenina	1,0
Conservante	1,0
Agua	csp 100,0

30 Fórmula C

Goma xantana	0,5
Quitosano	0,4
Clorofilina	10,0
Ácido salicílico	10,0
35 Ácido kójico	5,0
Ácido fítico	3,0
Conservante	1,0

## ES 2 643 666 T3

	Agua	csp 100,0
	<u>Fórmula D</u>	
	Ácido glicólico	1,0
	Poli(metil metacrilato)	2,5
5	Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol	3,5
	Estearato de gliceril	1,0
	Ácido oleico	0,8
	Polisorbato 60	1,0
	PEG-100 estearato	0,8
10	Ubiquinona	0,8
	Goma xantana	0,5
	Clorofilina	2,5
	Conservante	0,5
	Agua	csp 100,0
15	<u>Fórmula E</u>	
	Ácido aminolevulínico	1,0
	Clorofilina	8,0
	Goma xantana	0,5
	Quitosano	0,5
20	Diosgenina	1,0
	Conservante	0,5
	Agua	csp 100,0

### Ejemplo 2

#### Estudio clínico

25 Se realizó un estudio en 20 mujeres mayores de 50 años con helioderma pronunciada y queratosis actínica o arrugas en la cara y cuello.

La duración total del estudio fue de 9 semanas, que consistió en aplicar el tratamiento por TFD con la composición según la fórmula D del Ejemplo 1, exponiendo las zonas que tratar durante 20 minutos (longitud de onda utilizada: 633 nm).

30 Cada aplicación de la composición se realiza de la siguiente manera.

La zona que se va a tratar (cara y posiblemente cuello) se limpia con un producto no alcohólico y se enjuaga con agua y después se seca. Entonces se aplica la composición de la invención (hidrogel reticulado y activador) y se deja reposar el resto durante aprox. 20 minutos.

35 A continuación se lleva a cabo la irradiación (lámpara Omnilux Revive 633 nm) durante 20 minutos, protegiendo los ojos del paciente con una máscara adecuada.

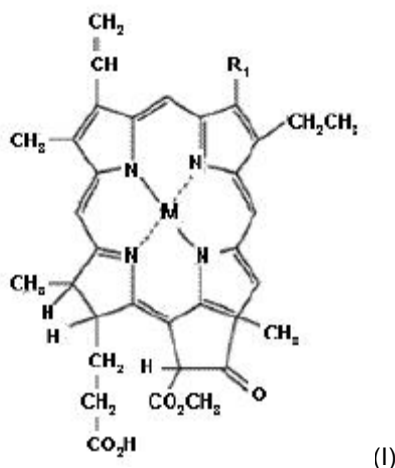
Después, se aplica una crema calmante en toda la zona tratada.

El estudio de los casos tratados mostró una notable mejoría en el estado de cada paciente, desde la tercera aplicación, sin cicatrices.



## REIVINDICACIONES

1. Composición dermatológica en forma de gel o hidrogel reticulado que comprende como sustancia fotosensibilizante la clorofila o un derivado representado por la fórmula general (I):



- 5 en la que M representa un átomo de metal y  $R_1$  representa un grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, que contiene además un ácido alfa o beta-hidroxi, para uso como medicamento en el tratamiento y prevención de signos de envejecimiento de la piel, helioderma y queratosis actínica mediante la técnica de terapia fotodinámica.
2. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que en la fórmula general (I)  $R_1$  representa un grupo metil  $-CH_3$  (correspondiente a la clorofila a) o un grupo formilo.
- 10 3. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada en que M es un átomo metálico seleccionado de magnesio, cobre, cobalto, níquel, manganeso, zinc y hierro.
4. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por la selección de la sustancia fotosensibilizante a partir de clorofila a, clorofila b, clorofila b, clorofila y sus derivados obtenidos hidrolíticamente.
5. Composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por contener además ácido aminolevulínico.
- 15 6. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada por contener clorofilina y ácido aminolevulínico combinados.
7. Composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por contener además diosgenina, o un éster de diosgenina.
- 20 8. Composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que el ácido alfa-hidroxi es ácido glicólico y el ácido beta-hidroxi es ácido salicílico.
9. Composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada por contener además un agente despigmentante o abrillantador y/o un antioxidante.