

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 437**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 38/22</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/64</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/16</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/08</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/66</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 38/18</b>	(2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2009 PCT/JP2009/001303**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2009 WO09119073**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2009 E 09723909 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2263683**

54 Título: **Agente para tratar las cicatrices y el envejecimiento de la piel**

30 Prioridad:

**28.03.2008 JP 2008085952**

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

**15.03.2018**

73 Titular/es:

**LABO JUVERSA CO., LTD. (100.0%)  
1-17, Kita 2-jo Nishi 3-chome Chuo-ku  
Sapporo-shi, Hokkaido 060-0002, JP**

72 Inventor/es:

**ONO, ICHIRO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 659 437 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

Agente para tratar las cicatrices y el envejecimiento de la piel

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un agente para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel y un agente para tratar las cicatrices de la piel.

**Técnica anterior**

10 El envejecimiento de la piel, tal como las arrugas de la piel, piel descolgada y flácida, pigmentación, despigmentación, pérdida de grosor de la piel, descenso de la viscoelasticidad de la piel, etc., influencia de manera importante la calidad de vida (CDV), especialmente en mujeres, y cuando el grado es acusado a veces se convierte en un obstáculo para la vida social. Tradicionalmente, se ha pensado que el envejecimiento de la piel es en su mayor parte un denominado envejecimiento fisiológico que evoluciona al aumentar la edad. Sin embargo, en la actualidad, se cree que prácticamente todo el envejecimiento de la piel está provocado por el envejecimiento debido a la exposición a los rayos ultravioletas (el denominado fotoenvejecimiento). Cuando la piel se expone a los rayos ultravioletas, se inducen mecanismos que incluyen la inflamación, después la alteración de la integridad física de los tejidos dérmicos y el descenso funcional de las células fibroblásticas, y avanza el envejecimiento de la piel tal como se ha descrito anteriormente.

20 Por otra parte, al igual que con el envejecimiento de la piel, las cicatrices de la piel tales como las cicatrices hipertróficas y queloides, etc. también influyen en gran medida la CDV del paciente y a veces se convierten en un obstáculo para la vida social dependiendo del grado o la ubicación (cara, etc.) de la cicatriz. Las cicatrices se generan durante el proceso de curación tras una lesión, etc. Específicamente, cuando la piel es dañada por las lesiones generadas por cirugía, etc., entran en funcionamiento mecanismos de curación de heridas tales como la fase hemorrágica y la fase de coagulación, fase inflamatoria, fase de proliferación, etc. y la epidermalización finaliza tras un cierto periodo. A continuación, la herida se cura y permanece una cicatriz después de una fase de maduración durante la cual la cicatriz madura. En ese momento, dependiendo de condiciones tales como la curación retardada, la edad del paciente y sitios corporales, etc. la herida puede formar cicatrices tales como una cicatriz hipertrófica, contractura cicatricial, queloide, cicatriz atrófica, etc. En muchos casos, los cambios en el grosor se calman con el paso del tiempo mientras que otros síntomas como el enrojecimiento, prurito, dolor cólico, etc. son graves en algunos casos y la CDV del paciente se puede ver reducida de manera significativa durante un periodo de tiempo prolongado. Además, a menudo permanece una cicatriz amplia o cicatriz atrófica cuando los cambios se calman y la CDV del paciente se ve reducida durante un periodo prolongado de tiempo en cualquiera de los casos.

30 Tal como se ha afirmado anteriormente, se puede decir que el envejecimiento de la piel y las cicatrices de la piel no son solamente problemas cosméticos y funcionales del paciente sino problemas sociales tales como CDV del paciente, etc. Así pues, se han realizado muchos intentos de prevenir y tratar el envejecimiento de la piel y las cicatrices de la piel. Respecto a la prevención y tratamiento del envejecimiento de la piel, por ejemplo, el Documento de tipo patente 1 divulga que las arrugas y la piel descolgada se tratan mediante la aplicación externa a la piel de un producto para el cuidado de la piel que comprende factor de crecimiento fibroblástico básico (FCFb) como principio activo. El FCFb es un tipo de factor de crecimiento que ha sido detectado e identificado por Grostendorst *et al.*, el cual es un polipéptido monocatenario sin azúcar, que tiene un peso molecular de aproximadamente 17 KDalton y que tiene afinidad por los fosfolípidos. Además, el Documento de tipo patente 2 describe que un preparado externo para la piel que comprende un factor de crecimiento fibroblástico y factor de crecimiento epidérmico muestra un efecto a la hora de mejorar arrugas, manchas de pigmentación, pérdida del cabello, etc. Sin embargo, ni el producto para el cuidado de la piel mencionado anteriormente ni el preparado externo para la piel pueden prevenir y tratar de una manera adecuada el envejecimiento de la piel.

45 Por otra parte, el tratamiento de las cicatrices de la piel se ha basado tradicionalmente en la terapia quirúrgica. En algunos casos se han aplicado métodos terapéuticos tales como el uso externo y la administración tópica de corticosteroides suprarrenales, aplicación de parches que contienen corticosteroides suprarrenales, uso parenteral de agentes antialérgicos, radioterapia, etc. Sin embargo, estos métodos terapéuticos requieren un periodo de tiempo bastante prolongado e incluso utilizando todos los métodos terapéuticos, ha resultado difícil tratar de manera adecuada las cicatrices. Por otra parte, respecto a la prevención de las cicatrices de la piel, por ejemplo, el Documento de tipo patente 3 divulga que cuando se administra a la piel por vía subcutánea un factor de crecimiento fibroblástico básico (FCFb) además de un factor de crecimiento de hepatocitos (FCH) justo después de que se forme la herida, la regeneración del tejido en el sitio de la herida se favorece o se suprime la formación de cicatrices después de la curación de la herida. El Documento de tipo patente 3 describe que en el mecanismo de acción se estima que, en primer lugar, la acción curativa de heridas de FCFb actúa durante la fase temprana de la lesión y después, durante la fase de maduración de la cicatriz, FCH actúa para suprimir el crecimiento excesivo y la fibrosis del tejido de granulación. Sin embargo, aún no se ha publicado el efecto de FCFb sin estar combinado con FCH cuando ya se ha formado una cicatriz.

Además, el Documento de tipo patente 4 divulga una composición farmacéutica o composición veterinaria para prevenir y curar o tratar enfermedades orgánicas que provocan cambios patológicos e histológicos en tejidos *in vivo*, que comprende ginsenósidos o sus productos metabólicos o sales de estos. En la sección de la "Técnica anterior" en el Documento de tipo patente 4 esto se describe de la siguiente manera: "Tradicionalmente, ha existido constancia de que la aplicación tópica o el pulverizado tópico del factor de crecimiento fibroblástico básico (FCFb) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PCDP) promueve parcialmente la regeneración y reconstrucción de los tejidos de la piel y ejerce un efecto y tiene eficacia en las úlceras de la piel y úlceras por presión. Sin embargo, no se puede decir que el efecto sea satisfactorio, incluso desde un punto de vista clínico (Singer, A. J. y Clark, R.A.F. *New Eng. J. Med.*, 341, 738-746, 1999). Además, los factores peptídicos mencionados anteriormente (FCFb, FCDP) son composiciones farmacéuticas que se pueden utilizar únicamente para la aplicación tópica y el pulverizado tópico y apenas se puede esperar ningún efecto ni eficacia de una administración sistémica tal como la administración intravenosa".

En tales circunstancias, se aguarda un agente para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel o un agente para tratar las cicatrices de la piel que pueda ejercer un efecto adecuado.

Documento de tipo patente 1: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública N.º 5-434442

Documento de tipo patente 2: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública N.º 2004-043313

Documento de tipo patente 3: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública N.º 2003-342194

Documento de tipo patente 4: solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública N.º 2002-249498

Otros tratamientos para la piel se divulgan en el documento WO2008/031196, Ono *et al. Wound Rep Reg* (2007) 15 617-623 y el documento EP0505108.

### Divulgación de la invención

Objeto a ser resuelto por la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un agente para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel y un agente para tratar las cicatrices de la piel que pueda ejercer un efecto adecuado.

Medios para resolver el objeto

Tal como se afirma en la sección de la "Técnica anterior", FCFb es una composición farmacéutica con la que únicamente es posible la aplicación tópica o la pulverización tópica y se consideró que apenas se puede esperar ningún efecto ni eficacia de una administración sistémica tal como la administración intravenosa. Específicamente, se pensó que incluso mediante la administración por vía intradérmica o subcutánea de FCFb *per se*, se podrían prevenir o tratar de manera significativa cualesquiera enfermedades o síntomas. Inmersos en estos conocimientos generales de los expertos en la técnica, los presentes inventores descubrieron casualmente que cuando FCFb se administra de manera intencionada por vía intradérmica o subcutánea, y no se utiliza para la aplicación externa en la superficie de la piel, ejerce un efecto preventivo y terapéutico significativo en el envejecimiento de la piel y un efecto terapéutico significativo en las cicatrices de la piel. Por consiguiente, han concluido la presente invención basándose en este hallazgo. En la presente, la "administración intradérmica" se refiere a administrar un agente (preferentemente mediante inyección) al tejido dérmico de la piel. Además, la "administración subcutánea" en la presente se refiere a administrar un agente (preferentemente mediante inyección) al tejido adiposo bajo la piel.

Específicamente, la presente invención se refiere a:

El uso de FCFb de acuerdo con la reivindicación 1.

FCFb para su uso de acuerdo con la reivindicación 4.

El uso de FCFb de acuerdo con la reivindicación 6.

El uso de FCFb de acuerdo con la reivindicación 7.

### Breve explicación de los dibujos

[Fig. 1] Esta es una figura que muestra la inyección de la formulación de la presente invención en la dermis, donde la inyección se introduce en el ángulo lateral del ojo derecho en el Caso 1 como un ejemplo.

[Fig. 2] Esta es una figura que muestra el estado del sitio objetivo que se ha de tratar del Caso 1 (ángulo lateral derecho del ojo) antes y después de la inyección de la formulación de la presente invención (antes y después del tratamiento). En la Fig. 2, la imagen superior izquierda muestra el estado antes del tratamiento, la imagen superior derecha muestra el estado 1 mes después del tratamiento, la imagen inferior izquierda muestra el

estado 2 meses después del tratamiento y la imagen inferior derecha muestra el estado tres meses después del tratamiento.

5 [Fig. 3] Esta es una figura que muestra el estado del sitio objetivo que se ha de tratar en el Caso 2 (ángulo lateral del ojo y párpado inferior derechos) antes y después de la inyección de la formulación de la presente invención (antes y después del tratamiento). En la Fig. 3, la imagen superior izquierda muestra el estado antes del tratamiento y la imagen inferior derecha muestra el estado 2 meses después del tratamiento.

10 [Fig. 4] Esta es una figura que muestra el estado del sitio objetivo que se ha de tratar en el Caso 3 (labio superior) antes y después de la inyección de la formulación de la presente invención (antes y después del tratamiento). En la Fig. 4, la imagen izquierda muestra el estado antes del tratamiento y la imagen derecha muestra el estado 2 meses después del tratamiento.

[Fig. 5] Esta es una figura que muestra el estado del sitio objetivo que se ha de tratar en el Caso 4 (entre las cejas) antes y después de la inyección de la formulación de la presente invención (antes y después del tratamiento). En la Fig. 5, la imagen izquierda muestra el estado antes del tratamiento y la imagen derecha muestra el estado 3 meses después del tratamiento.

15 [Fig. 6] Esta es una figura que muestra el estado del sitio objetivo que se ha de tratar en el Caso 5 (dorso de la mano derecha) antes y después de la inyección de la formulación de la presente invención (antes y después del tratamiento). En la Fig. 6, la imagen izquierda muestra el estado antes del tratamiento y la imagen derecha muestra el estado 3 meses después del tratamiento.

20 [Fig. 7] Esta es una figura que muestra el estado del sitio objetivo que se ha de tratar en el Caso 6 (cicatriz en la parte del hombro izquierdo) antes y después de la inyección de la formulación de la presente invención (antes y después del tratamiento). En la Fig. 7, la imagen izquierda muestra el estado antes del tratamiento y la imagen derecha muestra el estado 3 meses después del tratamiento.

25 [Fig. 8] Esta es una figura que muestra el estado del sitio objetivo que se ha de tratar en el Caso 7 (cicatriz en la parte abdominal) antes y después de la inyección de la formulación de la presente invención (antes y después del tratamiento). En la Fig. 8, la imagen izquierda muestra el estado antes del tratamiento y la imagen derecha muestra el estado 3 meses después del tratamiento.

[Fig. 9] Esta es una gráfica que muestra los valores promedio R2 del dorso de la mano de sujetos normales en cada grupo de edad.

30 [Fig. 10] Esta es una gráfica que muestra los valores promedio R2 del dorso de la mano en el grupo no tratado y los valores promedio R2 en el grupo tratado en el Caso.

### Mejor modo de llevar a cabo la invención

35 El agente para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel de la presente invención no está limitado de manera particular, siempre que comprenda FCFb para tratar el envejecimiento de la piel y se administre por vía intradérmica o subcutánea. Además, el agente para tratar las cicatrices de la piel de la presente invención no está limitado de manera particular, siempre que comprenda FCFb para tratar el envejecimiento de la piel y se administre por vía intradérmica o subcutánea.

40 Se ha utilizado FCFb en la presente invención como una sustancia conocida de manera amplia y general y que también se puede obtener como un producto comercializado (por ejemplo, producto comercializado de FCFb "Trafermin" (modificado genéticamente); KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD., etc.). Siempre que tenga un efecto en la prevención y tratamiento del envejecimiento de la piel o un efecto en el tratamiento de las cicatrices de la piel de la presente invención, el aspecto de FCFb puede ser cualquiera entre un FCFb de tipo natural o de tipo modificado genéticamente, o una proteína precursora de este; una proteína de FCFb de tipo natural o de tipo modificado genéticamente; una proteína codificada por un ADNc que se puede hibridar en condiciones rigurosas (65 °C, 1 X SSC, 0.1% de SDS o 0.1 X SSC, 0.1% de SDS) a un FCFb humano de tipo natural; una proteína que tiene una homología de un 75% o más, preferentemente un 80% o más, más preferentemente un 85% o más, aún más preferentemente un 90% o más y aún más preferentemente todavía un 95% o más respecto al ADNc de FCFb humano de tipo natural. Además, puede ser un ácido nucleico que codifica un gen de cada proteína (ADNc o plásmido de ADNc; en la presente, sucesivamente en la presente denominado "gen" como un todo). Los genes se pueden administrar como un plásmido único o en forma de un complejo del plásmido en el cual se combina el liposoma, etc. con un vector de expresión. En la presente invención, el vector de expresión utilizado para potenciar la eficacia de introducción del gen se puede ejemplificar mediante cualquier vector de expresión incluido un vector viral. Sin embargo, este es preferentemente un vector de expresión para células de mamífero. Además, el promotor contenido en el vector de expresión utilizado en la presente invención está ligado operablemente a un gen de FCFb, y es un promotor funcional en células de mamífero (preferentemente de ser humano). Este promotor es inducible o constitutivo y puede ser específico del tejido según sea necesario. Además, se sabe que la tasa de expresión génica

es diferente dependiendo del tipo de los promotores y, por ejemplo, la tasa de expresión de un gen controlado por un promotor inmediato temprano, un promotor temprano y un promotor tardío es diferente de unos casos a otros. Por lo tanto, cuando se administra FCFb como un gen a un mamífero, la tasa de expresión y la sostenibilidad de la proteína FCFb se puede ajustar seleccionando de manera apropiada el tipo de estos promotores.

- 5 El FCFb utilizado en la presente invención se puede formular en una formulación apropiada de acuerdo con un método habitual. La formulación puede ser una formulación sólida tal como polvos, gránulos, etc. Sin embargo, desde el punto de vista de la obtención de una eficacia superior para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel, o una eficacia superior para tratar las cicatrices de la piel, se prefiere formularlo en un agente líquido para inyección tal como un agente en solución, emulsión, agente en suspensión, etc.; o un agente de gelificación para inyección.
- 10 Como un método para producir el agente líquido mencionado anteriormente, por ejemplo, se puede ejemplificar preferentemente un método que comprende mezclar FCFb con un disolvente y un método que comprende mezclar además FCFb con un agente de suspensión o un agente emulsionante. Como un método para producir el agente de gelificación mencionado anteriormente, por ejemplo, se puede ejemplificar preferentemente un método de mezcla de FCFb con gelatina. Tal como se ha mencionado anteriormente, cuando se formula FCFb de la presente invención en una formulación se puede combinar, según las necesidades, con la formulación, un portador farmacéuticamente aceptable apropiado, por ejemplo, cualquier componente tal como un excipiente, agente aglutinante, disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente emulsionante, agente de tonicidad, agente tamponante, agente estabilizante, agente suavizante, agente antiséptico, agente antioxidante, agente colorante etc.

20 Los ejemplos de los disolventes anteriores incluyen: disolventes hidrófilos tales como agua purificada, solución salina fisiológica, solución de Ringer, etanol, propilenglicol, glicerina, polietilenglicol, macrogol, etc.; disolventes lipófilos tales como aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de camelia, aceite de canola, monoglicérido de ácidos grasos, diglicérido de ácidos grasos, éster de ácidos grasos superiores, parafina líquida, etc. Los ejemplos del agente de suspensión anterior incluyen: esteariltriectanolamina, laurilsulfato de sodio, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerilo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polisolvatos, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, goma arábiga, bentonita, etc. Además, los ejemplos del agente emulsionante anterior incluyen goma arábiga, gelatina, lecitina, colesterol, yema, bentonita, Veegum, cetanol, monoestearato de glicerilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, ácido esteárico, etc.

30 Los ejemplos del agente solubilizante anterior incluyen: polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, triectanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio, acetato de sodio, etc. Los ejemplos del excipiente anterior incluyen: lactosa, azúcar fino blanco, D-sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, D-manitol, dextrina, celulosa cristalina, goma arábiga, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa de metilo, albúmina sérica, etc. Los ejemplos del agente aglutinante anterior incluyen: almidón pregelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, azúcar fino blanco, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, etc.

40 Los ejemplos del agente de tonicidad anterior incluyen: cloruro de sodio, cloruro de potasio, glucosa, fructosa, manitol, sorbitol, lactosa, sacarosa, glicerina, urea, etc. Además, los ejemplos del agente tamponante anterior incluyen: citrato de sodio, glicerina, etc. Los ejemplos del agente antiséptico anterior incluyen: ésteres del ácido paraoxi-benzoico, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico, etc. Los ejemplos del agente estabilizante anterior incluyen: polietilenglicol, dextransulfato de sodio, aminoácido, albúmina sérica humana, etc. Los ejemplos del agente suavizante anterior incluyen: azúcar glucosa, gluconato de calcio, clorhidrato de procaína, etc. Además, los ejemplos del agente antioxidante anterior incluyen: sulfito, ácido ascórbico, etc. Los ejemplos del agente colorante anterior incluyen: pigmento de alquitrán, caramelo, colcátar, dióxido de titanio, pigmentos FD & C tales como azul FD & C N.º 2 y rojo FD & C N.º 40 de Ellis & Everard, etc.

50 Además, el FCFb utilizado en la presente invención se puede formular en un extensor de tejidos, o formulación de liberación sostenida, utilizando polisacáridos tales como ácido alginico, ácido hialurónico, quitina, carboximetilalmidón, carboximetilcelulosa, etc., proteínas tales como gelatina, colágeno, albúmina, fibrina, etc., moléculas grandes sintéticas tales como polialanina, ácido poliglicólico, poli(carbonato de propileno), etc., y portadores tales como fosfato de tricalcio, hidroxapatita, etc.

55 Además, el agente para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel, o el agente para tratar las cicatrices de la piel de la presente invención puede contener, además de FCFb, una sustancia que tiene o que se espera que tenga un efecto en la prevención y tratamiento del envejecimiento de la piel o un efecto para tratar las cicatrices de la piel. Los ejemplos de sustancias que tienen o que se espera que tengan el efecto anterior incluyen preferentemente una o más seleccionadas a partir del grupo constituido por morfógenos tales como DPP (decapentaplégico), factor de crecimiento transformante beta, Hh (*Hedgehog*, (erizo)), shh (*sonic Hedgehog*, (erizo sónico)), Wnt (*Wingless int* (sin alas)), proteína morfogenética ósea (PMO), factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento insulínico (FCI),

etc.; factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP), factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), factor de crecimiento de hepatocitos (FCH), etc. Administrando estas sustancias por vía intradérmica o subcutánea además del agente para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel, o el agente para tratar las cicatrices de la piel de la presente invención, estas se pueden utilizar combinadas con el agente para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel, o el agente para tratar las cicatrices de la piel de la presente invención.

El método para administrar el agente para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel de la presente invención o el agente para tratar las cicatrices de la piel de la presente invención por vía intradérmica o subcutánea no está limitado de manera particular siempre que sea un método para administrar el agente por vía intradérmica o subcutánea al sitio de las cicatrices o envejecimiento de la piel, o la parte circundante de estas, teniendo un objetivo de prevención o tratamiento. La cantidad posológica no está limitada de manera particular y, por lo general, se puede administrar en una cantidad de 0.1 µg a 1 mg, preferentemente de 1 µg a 100 µg, más preferentemente de 1 µg a 10 µg en lo que se refiere a FCFb (lío-filizado) por 1cm<sup>2</sup> de la piel que es el objetivo de la prevención o tratamiento. Además, la frecuencia de administración no está limitada de manera particular y esta puede ejercer un efecto adecuado mediante una única administración. Sin embargo, desde el punto de vista del mantenimiento de un efecto superior, se prefiere administrar el agente de manera continua y periódica, por ejemplo, una vez al mes. La concentración de FCFb en el agente para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel de la presente invención o el agente para tratar las cicatrices de la piel de la presente invención no está limitada de manera particular y se prefiere ajustar de manera adecuada el volumen del agente que se va a administrar por vía intradérmica o subcutánea de 0.1 a 0.3 mL, preferentemente de 0.15 a 0.25 mL por 1 cm<sup>2</sup> de piel. Además, cuando se administra el agente para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel de la presente invención o el agente para tratar las cicatrices de la piel de la presente invención por vía intradérmica o subcutánea, se prefiere utilizar inyector de presión, desde el punto de vista de inyección del agente de una manera simple y precisa.

El envejecimiento de la piel que es el objetivo del agente para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel de la presente invención no está limitado de manera particular siempre que sea un envejecimiento de la piel y puede ser un cambio fisiológico provocado por el avance de la edad o un fotoenvejecimiento provocado por la irradiación de rayos ultravioleta. Los ejemplos preferidos específicamente incluyen uno o más seleccionados entre arrugas de la piel, manchas de pigmentación, piel descolgada, piel áspera, pérdida de grosor de la piel y disminución de la viscoelasticidad de la piel. Además, la cicatriz de la piel que es el objetivo del agente para tratar cicatrices de la piel de la presente invención no está limitada de manera particular siempre que sea una cicatriz de la piel y los ejemplos preferidos de manera específica incluyen una o más seleccionadas entre queloide, cicatriz hipertrófica y contractura cicatricial. En la presente, las sustancias que tienen un efecto preventivo frente al envejecimiento de la piel (efecto preventivo sobre el envejecimiento de la piel) se refieren a aquellas que tienen un efecto en la disminución por adelantado de cualquier envejecimiento de la piel. Además, las sustancias que tienen un efecto terapéutico en el envejecimiento de la piel (efecto terapéutico sobre el envejecimiento de la piel) en la presente invención se refieren a aquellas que tienen un efecto en la mejora de cualquier envejecimiento de la piel y las sustancias que tienen un efecto terapéutico en las cicatrices de la piel (efecto terapéutico sobre las cicatrices de la piel) en la presente invención se refieren a aquellas que tienen un efecto de mejora de cualquiera de las cicatrices de la piel.

Además, la presente invención también engloba el uso de FCFb en la producción de un agente para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel; uso de FCFb en la producción de un agente para tratar las cicatrices de la piel; un método para utilizar FCFb en un agente para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel; un método para utilizar FCFb en un agente para tratar las cicatrices de la piel; uso de FCFb en la prevención y tratamiento del envejecimiento de la piel; uso de FCFb en el tratamiento de las cicatrices de la piel; un método para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel que comprende administrar por vía intradérmica o subcutánea FCFb a mamíferos (particularmente seres humanos); y un método para tratar cicatrices de la piel que comprende administrar por vía intradérmica o subcutánea FCFb a mamíferos (especialmente seres humanos). El significado de los términos o realizaciones preferidas en estos usos o métodos es tal como se ha descrito anteriormente.

A continuación, se explicará detalladamente la presente invención haciendo referencia a los Ejemplos, aunque el alcance técnico de la presente invención no se limita a estas ejemplificaciones.

### Ejemplo 1

[Producción para la formulación de la presente invención]

Se disolvieron 500 µg del producto comercializado liofilizado de FCFb (Trafermin: KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) en 50 mL de agua destilada para inyección, con el fin de preparar una solución de FCFb de 10 µg/mL. Se dispensó 1 mL de la solución de FCFb en cada recipiente de polipropileno esterilizados y se crioconservaron inmediatamente en un congelador a -70 °C. En las pruebas posteriores, se utilizó como la formulación de la presente invención (agente para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel o agente para tratar las cicatrices de la piel) una solución de FCFb preparada fundiendo de manera natural el producto crioconservado a la temperatura ambiente.

### Ejemplo 2

[Prueba para confirmar el efecto de prevención y tratamiento del envejecimiento de la piel]

#### 1. Caso 1

Se inyectaron 0.8 mL de la formulación de la presente invención (0.2 mL por 1 cm<sup>2</sup> de la piel del sitio de tratamiento) en la dermis del sitio objetivo que se iba a tratar de una mujer de 61 años de edad (Caso 1) (ángulo lateral del ojo derecho) (Fig. 1). Cuando se inspeccionó el sitio de tratamiento 1 mes después del tratamiento, varias arrugas más largas del ángulo lateral del ojo derecho y una pluralidad de arrugas pequeñas en el rabllo de los ojos que se habían confirmado antes del tratamiento (Fig. 2, izquierda superior) habían desaparecido y la textura de la piel también había mejorado de manera clara (Fig. 2, derecha superior). Además, 2 meses después del tratamiento, no sólo se mantuvo el estado mejorado, sino que se observaron mejoras que incluían que la turgencia de la piel había mejorado, que las áreas oculares estaban más rellenas y que el ángulo lateral del ojo estaba levantado (Fig. 2, izquierda inferior). Además, 3 meses después del tratamiento, se observó un progreso adicional de la tendencia de mejora (Fig. 2, derecha inferior).

#### 2. Caso 2

Se inyectaron 1.6 mL en total de la formulación de la presente invención (0.2 mL por 1 cm<sup>2</sup> de la piel del sitio de tratamiento) en la dermis de dos sitios objetivo que se iban a tratar (ángulo lateral del ojo derecho y párpado inferior) de una mujer de 66 años de edad (Caso 2). Cuando se inspeccionaron los sitios de tratamiento 2 meses después del tratamiento, una pluralidad de arrugas pequeñas en el ángulo lateral del ojo derecho que se habían confirmado antes del tratamiento (Fig. 3, izquierda superior) habían disminuido al mejorar la turgencia de la piel (Fig. 3, derecha inferior). Además, 2 meses después del tratamiento, las áreas oculares estaban más rellenas y la hinchazón en el párpado inferior había disminuido en comparación con la situación antes del tratamiento, y se confirmó el efecto rejuvenecedor (Fig. 3, derecha inferior).

#### 3. Caso 3

Se inyectaron 1.6 mL en total de la formulación de la presente invención (0.2 mL por 1 cm<sup>2</sup> de la piel del sitio de tratamiento) en el sitio objetivo que se iba a tratar (labio superior) de una mujer de 56 años de edad (Caso 3), más específicamente en la dermis de toda la anchura del labio superior, que está a 1 cm de distancia del labio superior en la dirección opuesta al borde inferior del labio. Cuando se inspeccionó el sitio de tratamiento 2 meses después del tratamiento, una pluralidad de pequeñas arrugas en la dirección longitudinal del labio superior que se habían confirmado antes del tratamiento (Fig. 4, izquierda) habían disminuido al rellenarse el labio superior y volverse más resistente (Fig. 4, derecha). Además, 2 meses después del tratamiento, la longitud longitudinal del labio superior se había reducido al haberse rellenado el labio superior y volverse estérico (Fig. 4, derecha).

#### 4. Caso 4

Se inyectaron 1.0 mL de la formulación de la presente invención (0.2 mL por 1 cm<sup>2</sup> de la piel del sitio de tratamiento) en la dermis del sitio objetivo que se iba a tratar (entre las cejas) de una mujer de 68 años de edad (Caso 4). Cuando se inspeccionó el sitio de tratamiento 3 meses después del tratamiento, una pluralidad de arrugas profundas entre las cejas que se confirmaron antes del tratamiento (Fig. 5, izquierda) se habían vuelto más finas y cortas en comparación con la situación antes del tratamiento (Fig. 5, derecha). Además, la piel que era dura antes del tratamiento se suavizó 3 meses después del tratamiento y una pluralidad de arrugas pequeñas habían disminuido y la textura de la piel también había mejorado de manera clara (Fig. 5, derecha).

#### 5. Caso 5

Se inyectaron 3.0 mL de la formulación de la presente invención (0.2 mL por 1 cm<sup>2</sup> de la piel del sitio de tratamiento) en la dermis del sitio objetivo que se iba a tratar (dorso de la mano derecha) de una mujer de 35 años de edad (Caso 5). Se inspeccionó el sitio de tratamiento 3 meses después del tratamiento. El estado antes del tratamiento era tal que la piel había perdido grosor y los vasos sanguíneos eran claramente visibles (Fig. 6, izquierda). Sin embargo, 3 meses después del tratamiento, la turgencia de la piel había mejorado, la hinchazón de los vasos sanguíneos se había vuelto menos prominente, y la textura de la piel también había mejorado claramente (Fig. 6, derecha).

Como se ha afirmado anteriormente, se mostró que la formulación de la presente invención tenía un efecto preventivo y terapéutico significativo respecto al envejecimiento de la piel.

### Ejemplo 3

[Prueba para confirmar el efecto de prevención y tratamiento de cicatrices de la piel]

#### 6. Caso 6

Una mujer de 57 años de edad con una cicatriz (queloide) en la parte del hombro izquierdo (Caso 6) había tenido varios tratamientos de la cicatriz durante casi 20 años, sin ninguna mejora. Se inyectaron 1.0 mL de la formulación

de la presente invención (0.2 mL por 1 cm<sup>2</sup> de la piel del sitio de tratamiento) en la dermis de la parte que loide (parte marcada) en la parte superior del hombro izquierdo en el Caso 6 (Fig. 7, izquierda). Cuando se inspeccionó el sitio de tratamiento 3 meses después del tratamiento, el que loide se había vuelto plano y el enrojecimiento había perdido intensidad (Fig. 7, derecha) en comparación con el estado antes del tratamiento (Fig. 7, izquierda). Como tal, se demostró que la formulación de la presente invención ejerce un efecto significativo mediante una única operación en una cicatriz (que loide) refractaria.

#### 7. Caso 7

Se inyectaron 1.0 mL de la formulación de la presente invención (0.2 mL por 1 cm<sup>2</sup> de la piel del sitio de tratamiento) en la dermis de cada sitio objetivo que se iba a tratar (3 partes que loides en la parte abdominal) de una mujer de 66 años de edad con 3 cicatrices (que loides) en la parte abdominal (parte superior, parte central, parte inferior derecha). Cuando se inspeccionaron los sitios de tratamiento 3 meses después del tratamiento, el que loide en la parte superior se había vuelto plano y el enrojecimiento del que loide en la parte central se había reducido (Fig. 8, derecha) en comparación con el estado antes del tratamiento (Fig. 8, izquierda). Además, para el que loide en la parte inferior derecha, la induración bajo la piel y el enrojecimiento que se confirmaron antes del tratamiento (Fig. 8, izquierda) habían desaparecido 3 meses después del tratamiento, y la depresión de la piel provocada por la tracción de la piel *per se* casi había desaparecido (Fig. 8, derecha).

Como se ha afirmado anteriormente, se mostró que la formulación de la presente invención tenía un efecto terapéutico significativo respecto a las cicatrices de la piel (que loides).

#### Ejemplo 4

[Prueba para confirmar el efecto de mejora de la viscoelasticidad de la piel]

Con el fin de confirmar si la formulación de la presente invención tiene un efecto de mejora de la viscoelasticidad de la piel o no, se midió la viscoelasticidad de la piel del dorso de la mano en los casos utilizando un dispositivo de medida de la viscoelasticidad de la piel Cutometer MPA580 (Courage + Khazaka, Alemania). Específicamente, la medida se llevó a cabo mediante el siguiente método.

Antes de la medida de la viscoelasticidad de la piel del dorso de la mano en los casos, se intentó calcular la fórmula de correlación entre la viscoelasticidad de la piel del dorso de la mano de un sujeto normal sin enfermedades de la piel y la edad de un sujeto normal. En primer lugar, se reunió a 60 sujetos normales en total (10 sujetos en 6 grupos de edad (veinteañeros, treintañeros, cuádragenarios, quincuagenarios, sexagenarios y de septuagenarios a nonagenarios)) y se midió la viscoelasticidad de la piel del dorso de la mano (20 manos para cada grupo de edad; 120 manos en total). La medida se llevó a cabo por duplicado para el dorso de una mano y se calculó la relación del nivel de recuperación 2 segundos después del máximo valor de desplazamiento ( $R2 = Ua/Uf$ ). Los valores promedio  $R2$  para cada grupo de edad se muestran en la Fig. 9. Como se puede apreciar en la Fig. 9, el valor promedio  $R2$  del dorso de la mano en un sujeto normal fue de un 96.7% para los veinteañeros (edad de 20 a 29), 93.1% para los treintañeros, 86.8% para los cuádragenarios, 76.2% para los quincuagenarios, 69.5% para los sexagenarios y un 64.3% para los de septuagenarios a nonagenarios. Basándose en estos resultados, se calculó la fórmula de correlación entre el valor de  $R2$  del dorso de la mano de un sujeto normal y su edad y se obtuvo la siguiente fórmula de correlación: "edad" = 143.552 – "valor  $R2$ " X 115.347.

A continuación, se reunió a 19 sujetos como un caso (edad promedio de 56.2) y se inició el tratamiento inyectando 5.0 mL de la formulación de la presente invención (0.2 mL por 1 cm<sup>2</sup> de la piel del sitio de tratamiento) al día en la dermis del dorso de una mano, respectivamente. La dermis del dorso de la otra mano no se sometió al tratamiento como control y se observó la evolución. Seis meses después de iniciar el tratamiento, se midió en todos los casos la viscoelasticidad de la piel (valor  $R2$ ) del dorso de la mano en la que se había inyectado la formulación de la presente invención (grupo tratado) y la del dorso de la mano en la que no se había realizado tratamiento como control (grupo no tratado). En la Fig. 10 se muestran el valor promedio  $R2$  del dorso de la mano que constituía el grupo tratado y el valor promedio  $R2$  del dorso de la mano que constituía el grupo no tratado. Como se puede apreciar en la Fig. 10, el valor promedio  $R2$  del dorso de la mano que constituía el grupo no tratado (no tratado) fue de un 71.6% (correspondiente a 61.0 años de edad), mientras que el valor promedio  $R2$  del dorso de la mano que constituía el grupo tratado (después del tratamiento) fue de un 90.8% (correspondiente a 38.8 años de edad). Específicamente, con la formulación de la presente invención se ha obtenido un efecto significativo en el sentido de que se mejoró la viscoelasticidad de la piel del dorso de la mano hasta un estado correspondiente a 22.2 años de edad. Como tal, se ha confirmado que se puede obtener mediante la formulación de la presente invención un efecto terapéutico preferido desde un punto de vista fisiológico, es decir, el efecto rejuvenecedor de la piel.

#### Aplicabilidad industrial

El agente para prevenir y tratar el envejecimiento de la piel de la presente invención ejerce un efecto significativo en la prevención y tratamiento del envejecimiento de la piel tal como arrugas de la piel, manchas de pigmentación, piel descolgada, piel áspera, pérdida de grosor de la piel, disminución de la viscoelasticidad de la piel, etc. mediante una

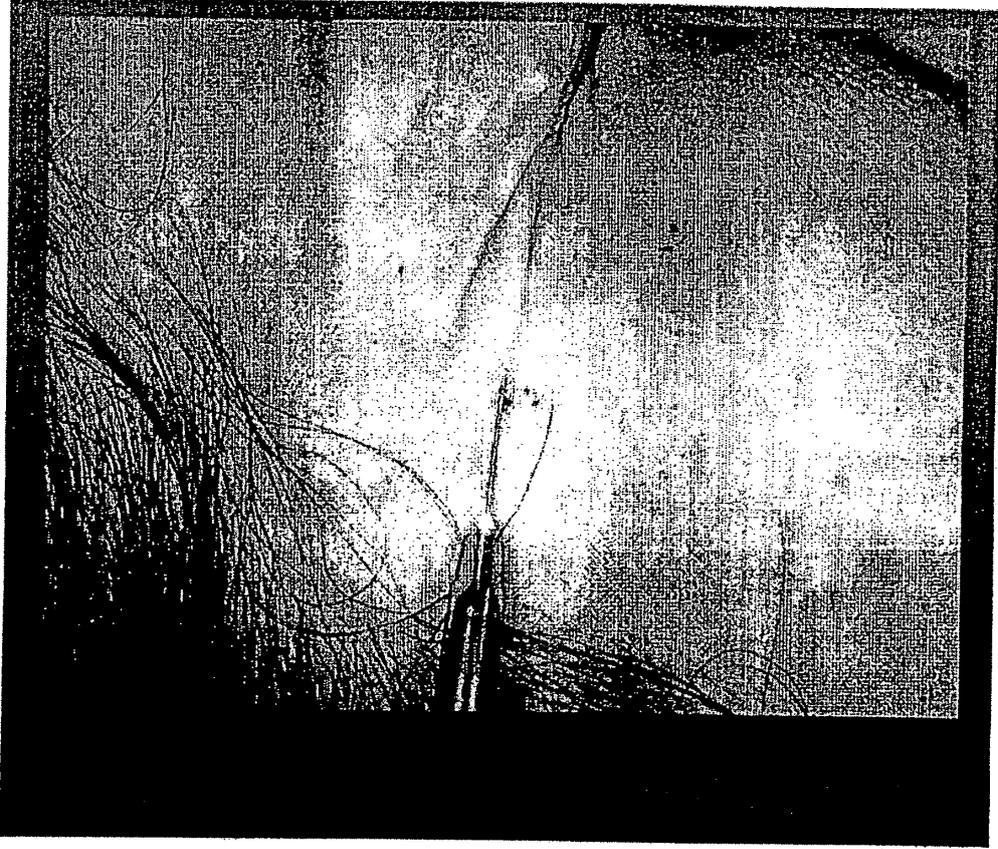
administración intradérmica o subcutánea. Además, el agente para tratar cicatrices de la piel de la presente invención ejerce un efecto significativo en el tratamiento mediante la administración intradérmica o subcutánea de una cicatriz de la piel ya formada.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Uso de FCFb *per se* como el agente para un tratamiento cosmético del envejecimiento de la piel, siendo dicho uso una administración única de FCFb con una dosificación de 0.1 µg a 10 µg por 1 cm<sup>2</sup> de piel, administrado por vía intradérmica o subcutánea.
2. Uso tal como se reivindica en la reivindicación 1, donde dicho envejecimiento de la piel es uno o más de arrugas de la piel, piel descolgada, piel áspera y pérdida de grosor de la piel.
3. Uso tal como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde dicho envejecimiento de la piel es un descenso de la viscoelasticidad de la piel.
- 10 4. FCFb para su uso en el tratamiento de una cicatriz de la piel ya formada, siendo dicho uso una administración única de FCFb con una dosificación de 0.1 µg a 10 µg por 1 cm<sup>2</sup> de piel, administrado por vía intradérmica o subcutánea.
5. FCFb para su uso tal como se reivindica en la reivindicación 4, donde dicha cicatriz de la piel ya formada es uno o más de queloide, cicatriz hipertrófica y contractura cicatricial.
- 15 6. Uso de FCFb *per se* como el agente para el tratamiento de rejuvenecimiento de la piel, siendo dicho uso una administración única de FCFb con una dosificación de 0.1 µg a 10 µg por 1 cm<sup>2</sup> de piel, administrado por vía intradérmica o subcutánea.
- 20 7. Uso de FCFb *per se* como el agente para tratar el fotoenvejecimiento de la piel, siendo dicho uso una administración única de FCFb con una dosificación de 0.1 µg a 10 µg por 1 cm<sup>2</sup> de piel, administrado por vía intradérmica o subcutánea.
8. Uso de FCFb para su uso tal como se reivindica en cualquier reivindicación precedente, donde dicho FCFb es FCFb de tipo natural.
9. Uso de FCFb para su uso tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde dicho FCFb es FCFb de tipo modificado genéticamente.

25

[Fig. 1]



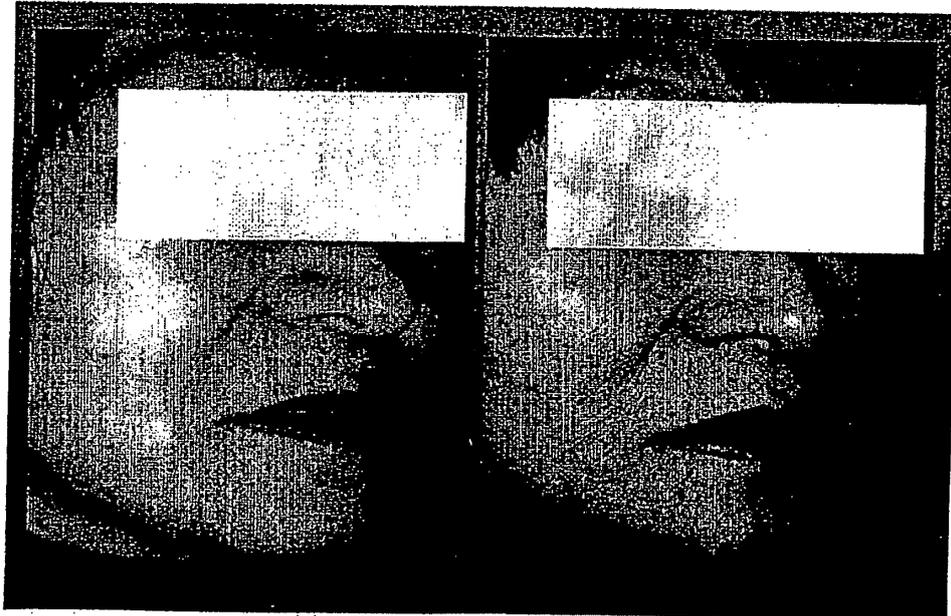
[Fig.2]



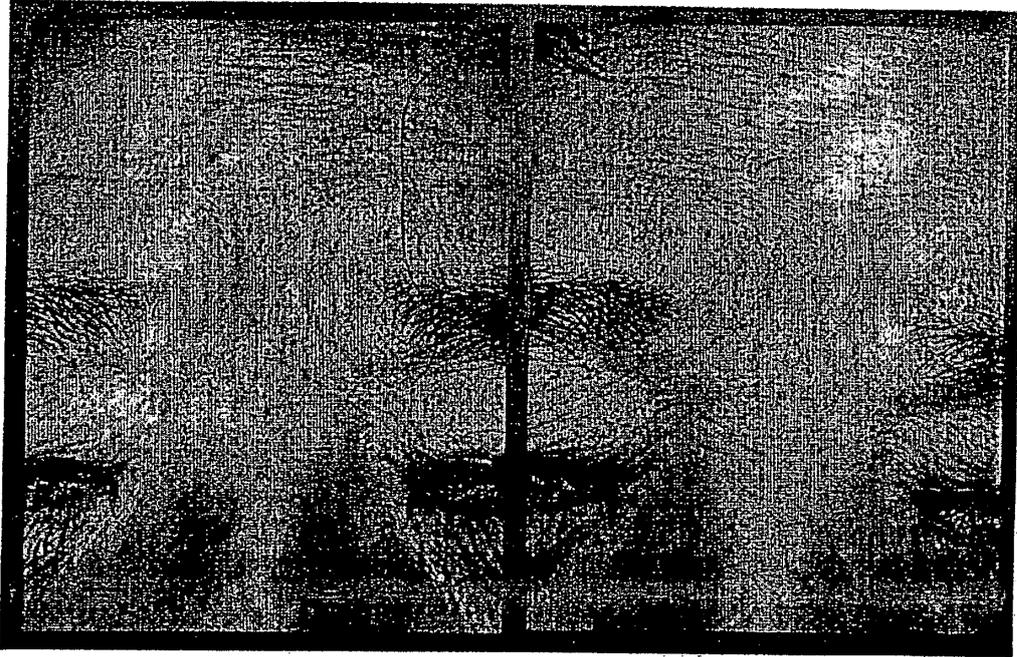
[Fig.3]



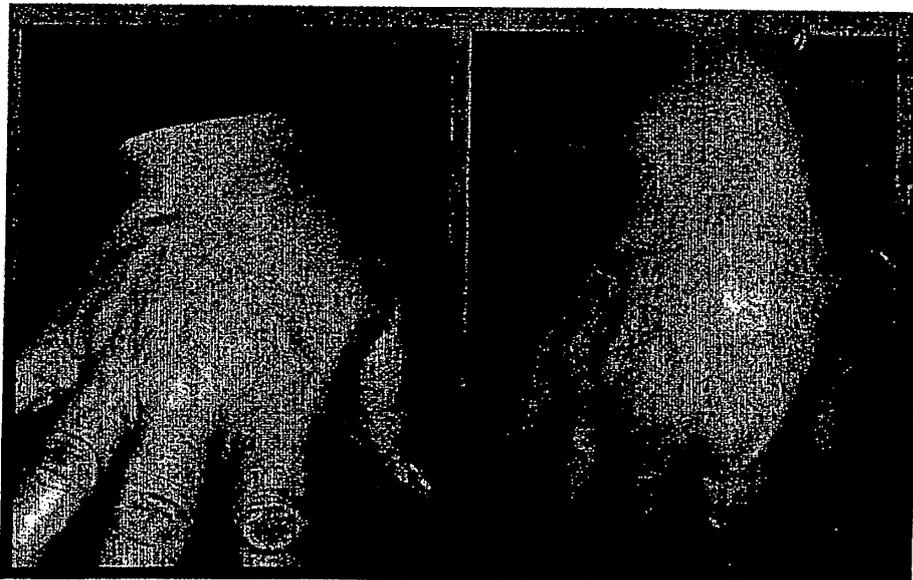
[Fig.4]



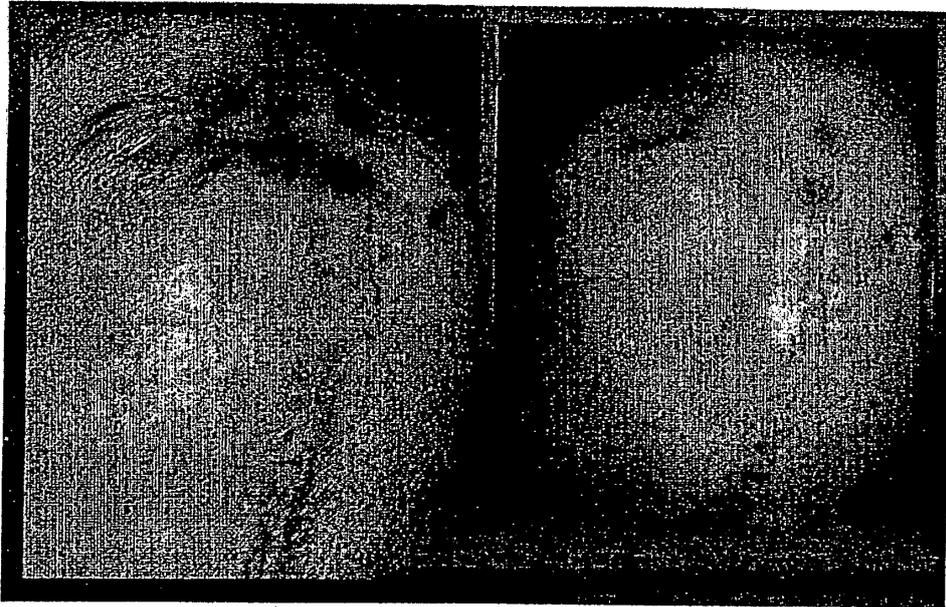
[Fig.5]



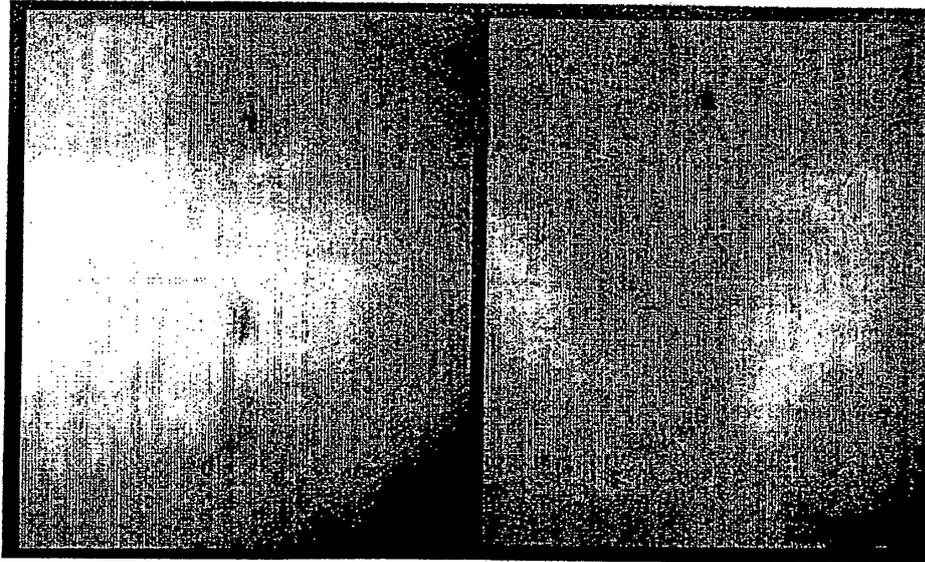
[Fig.6]



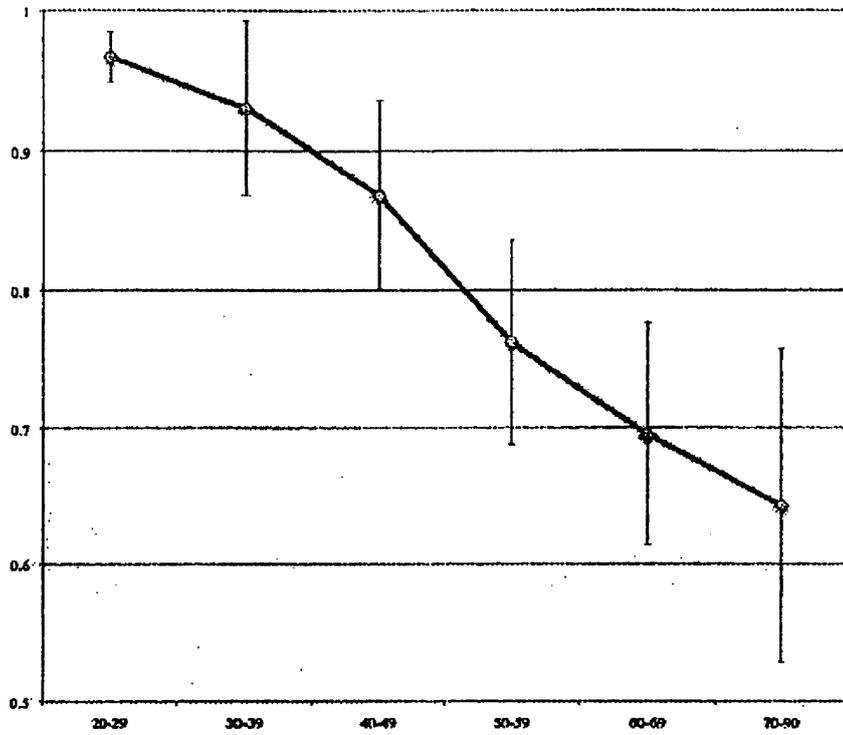
[Fig.7]



[Fig.8]



[Fig.9]



[Fig.10]

