

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 274**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

**C07D 489/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.10.2008 PCT/JP2008/068092**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2009 WO09044883**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2008 E 08835121 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2019 EP 2196206**

54 Título: **Remedio para aliviar los problemas de la piel que comprende un derivado de morfina o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo como el principio activo**

30 Prioridad:

**05.10.2007 JP 2007262015**

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

**16.03.2020**

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)  
1-1, Nihonbashi-muromachi, 2-chome, Chuo-ku  
Tokyo, 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**ONA, SHINJI;  
TAKESHITA, KOICHIRO;  
ANDO, NAOKI y  
YAMASHITA, MASAHIRO**

74 Agente/Representante:

**DURAN-CORRETJER, S.L.P**

ES 2 748 274 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

Remedio para aliviar los problemas de la piel que comprende un derivado de morfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo como el principio activo

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a la provisión de un medicamento novedoso que comprende un derivado de morfinano, o cualquiera de sus sales de adición de ácido farmacológicamente tolerables, útiles para la terapia de mejora de las propiedades de la piel mediante un efecto de retención de la humedad de la piel.

Estado de la técnica anterior

Se sabe que el deterioro funcional de la barrera cutánea provoca el endurecimiento de la piel, la sequedad de la piel, el oscurecimiento de la piel, y con el fin de mejorar las propiedades de la piel, se han utilizado agua de colonia, bases, emulsiones, aceite de caballo, ungüentos. Como medicamentos que mejoran las propiedades de la piel, los medicamentos para aplicación externa, entre los que se incluyen los heparinoides, tales como Hirudoid, Airleet, Kuradoid, Seleloiz y Besofthen, urea, ácido hialurónico y colágeno, están formulados para tratar indicaciones tales como asteatosis cutis y queratoderma tiloidea palmar progresiva. Además, también se informa que los cosméticos que comprenden, como componente principal, un extracto obtenido mediante la extracción de las raíces, tallos subterráneos u hojas de *Phyllostachys bambusoides*, *Phyllostachys nigra* o *Phyllostachys heterocycle* utilizando un disolvente orgánico hidrofílico (documento de Patente 1) y cosméticos que comprenden, como componente principal, un extracto de tallos o ramas de bambú (documento de Patente 2) son eficaces para mejorar la piel seca acompañada de un cambio estético. También se informa que algunos extractos de plantas promueven la liberación de  $\beta$ -endorfinas de queratinocitos, para promover la retención de humedad de la piel (documento no de Patente 7).

En general, en la capa córnea sana de la piel, los lípidos intercelulares del estrato córneo forman una doble capa lipídica para retener agua, y dado que las sustancias solubles en agua de bajo peso molecular en las células de queratina mantienen la flexibilidad, el sebo inhibe la transpiración percutánea del agua, para mantener la superficie de la piel lubricante. Las ceramidas juegan un papel importante al retener el agua de la piel y mantener la función de barrera de la capa córnea, y en una región alcalina, se considera que la actividad de ceramidasa aumenta para promover las reacciones de hidrólisis de las ceramidas en ácidos grasos y esfingosina, lo que da como resultado piel seca (documento no de Patente 1). Se encuentra que, aproximadamente, el 60 % de los pacientes tratados con hemodiálisis padecen de picazón (documentos no de Patente 2 y 3) y, por otro lado, se encuentra que, aproximadamente, el 90 % de ellos experimentan piel seca y registran una disminución significativa en el contenido de agua de la capa córnea y un aumento significativo del valor de pH de la piel (documento no de Patente 4). De forma adicional, además de estos, también en la xerodermia que se observa de la forma más frecuente con los pacientes tratados con hemodiálisis, se encuentra que la cantidad de lípidos de la superficie de la piel disminuye (documento no de Patente 5), y también se informa que estos pacientes tienen el valor de pH promedio de la piel más elevado que personas sanas y pueden reducir la picazón si ésta se reviste con una crema ácida que tiene un tampón de ácido láctico como fase acuosa (documento no de Patente 6). La sequedad de la piel a menudo está acompañada de envejecimiento, dermatitis atópica y xerodermia, especialmente en invierno, y existe una demanda para el desarrollo de un agente de retención de humedad que tenga tanto la función de retención de agua como la función de barrera.

El compuesto de morfinano utilizado como principio activo en la presente invención muestra agonismo  $\kappa$  opioide y ya se han descrito las aplicaciones del compuesto de morfinano basadas en su actividad analgésica, actividad diurética y actividad antitusiva (documento de Patente 3). Además, ya se han descrito aplicaciones como protector de células cerebrales (documento de Patente 4), agente antiprurítico (documento de Patente 5), remedio de hiponatremia (documento de Patente 6), antagonista del receptor ORL-1 (documento de Patente 7), remedio para el dolor neuropático (documento de Patente 8), remedio para la psiconeurosis (documento de Patente 9), remedio para la drogadicción (documento de Patente 10), remedio para la sepsis (documento de Patente 11), agente antiprurítico para el prurito causado por la esclerosis múltiple (documento de Patente 12). El documento de Patente 5 da a conocer el efecto antiprurítico por el agonista  $\kappa$  a través de la función central.

Con respecto a otros fármacos basados en opioides, tales como la morfina, que los descritos anteriormente, los fármacos, cuyos efectos de mejora de la piel se describen, incluyen los siguientes. Se informa que los opioides para la aplicación externa son eficaces para los trastornos de las glándulas sebáceas, tales como el acné y las quemaduras (documento de Patente 13) y que la  $\beta$ -endorfina es capaz de aumentar el contenido de agua de la piel, mejorando la función de barrera de la piel, promoviendo la renovación y evitando la progresión inicial del envejecimiento (documento no de Patente 7). Se descubrió en 1999 que existen  $\beta$ -endorfinas en la piel, y se ha informado que *in vitro*, las  $\beta$ -endorfinas (1) aumentan los factores hidratantes naturales (aminoácidos, filagrina), (2) aumentan un factor regulador de rotación (citoqueratina 1), (3) aumentan el factor de adhesión celular (desmosoma), (4) aumentan la envoltura de la capa córnea (involucrina, loricrina) y (5) aumentan un complejo de anclaje (laminina 5). Con respecto a los efectos de los opioides en las células de la piel, se informa que las  $\beta$ -endorfinas, como

agonistas, aumentan la producción de citoqueratina 16 como un marcador de diferenciación de las células de cornificación de la epidermis (documento no de Patente 8) y que las  $\beta$ -endorfinas estimulan la movilidad de los queratinocitos (documento no de Patente 9).

5 Se sabe que los opioides tienen una acción analgésica y, por otro lado, también funcionan como mediadores químicos de la picazón, y se informa que los péptidos opioides endógenos, tales como las  $\beta$ -endorfinas y encefalinas causan picazón (documento no de Patente 10). Aunque los detalles no están claros, generalmente se dice que los receptores  $\mu$  y los receptores  $\delta$  participan en la inhibición del dolor e inducen picazón y que los  
10 receptores  $\kappa$  participan en la inhibición del dolor y la picazón (documento no de Patente 11). Entre los fármacos basados en opioides de los que se informa que tienen un efecto antiprurítico se incluyen naloxona y naltrexona (documentos no de Patente 12 y 13) y se informa que los compuestos de morfinao específicos como principios activos de la presente invención muestran un efecto antiprurítico (documentos no de Patente 14, 15 y 16). Además, entre los fármacos que tienen actividad de bloqueo del receptor  $\mu$ , se informa que algunos se utilizan para terapia como la prevención del prurito crónico (documento de Patente 14) y hay un documento de la técnica anterior sobre  
15 la terapia de la picazón a través de la acción de inhibir los nervios periféricos sensoriales en la piel mediante inhibición selectiva de los receptores de ácido glutámico (documento de Patente 15).

La picazón de la piel se define como "una sensación de inclinación a rascarse la piel". El estado de sequedad de la piel y el grado de picazón generalmente muestran una correlación positiva, y es bien sabido que la mejora del estado de sequedad de la piel da como resultado la reducción de la picazón. Por otro lado, existe picazón en la piel no acompañada de ninguna propiedad anormal de la piel (documento no de Patente 17), y la relación entre la picazón central y las propiedades de la piel no está clara. La picazón central causada por una reacción excesiva con las señales de picazón generadas por el desequilibrio de los péptidos opioides intracerebrales no tiene nada que ver con las propiedades anormales de la piel.  
20

El documento de Patente 16 describe la utilización de agonistas de receptores kappa para el tratamiento del prurito causado por la esclerosis múltiple. Además, informa que los agonistas de receptores kappa que tienen esqueleto de 4,5-epoximorfinao pueden utilizarse como agente antiprurítico. El documento de Patente 17 describe la utilización de agonistas de receptores kappa que comprenden sales de nalfurafina para el tratamiento del prurito en la dermatosis.  
25  
30

El documento no de Patente 18 describe la nalfurafina como un agonista del receptor opioide kappa para el tratamiento del prurito urémico y se refiere al efecto de TRK-820 contra la picazón en pacientes sometidos a hemodiálisis y/o que tienen dermatitis atópica.  
35

También los documentos no de Patente 19 y 20 describen que TRK-820 es eficaz contra la picazón en pacientes que tienen enfermedades renales o que se someten a hemodiálisis.

Por lo tanto, los documentos de la técnica anterior no describen el efecto de mejora de las propiedades de la piel del principio activo que tiene un esqueleto de morfinao específico de la presente invención.  
40

[Documento de Patente 1] Patente JP5-124930A  
[Documento de Patente 2] Patente JP7-187990A  
[Documento de Patente 3] Patente WO93/015081A  
45 [Documento de Patente 4] Patente WO95/003307A  
[Documento de Patente 5] Patente WO98/023290A  
[Documento de Patente 6] Patente WO99/005146A  
[Documento de Patente 7] Patente JP2000-53572A  
[Documento de Patente 8] Patente WO01/014383A  
50 [Documento de Patente 9] Patente WO02/078744A  
[Documento de Patente 10] Patente WO99/011289A  
[Documento de Patente 11] Patente WO02/089845A  
[Documento de Patente 12] Patente WO06/095836A  
[Documento de Patente 13] Patente US 5834480  
55 [Documento de Patente 14] Patente JP 2004-352714A  
[Documento de Patente 15] Patente JP 2004-107209A  
[Documento de Patente 16] Patente WO 2006/095836 A1  
[Documento de Patente 17] Patente EP 0897726 A1

60 [Documento no de Patente 1] "Purification and Biochemical Characterization of Membrane-bound Epidermal Ceramidases from Guinea Pig Skin ", (Yukihiro Yada et al.), The Journal of Biological Chemistry, Estados Unidos, American Society for Biochemistry and Molecular Biology, 26 de mayo de 1995, vol. 270, N.º 21, páginas 12677-12684

[Documento no de Patente 2] "Itching up date: Effectiveness of  $\kappa$ -opioid Agonists for Itching of Dialysis Patients (en japonés)", (Hironari Kumagaya et al.), MB Derma, Zen-Nihon Byoin Shuppan-kai (= Publishing Association of All Japanese Hospitals), 25 de agosto de 2005, vol. 104, páginas 59-64

[Documento no de Patente 3] "Uraemic Pruritus" (Idit F. Schwartz et al.), Nephrology, Dialysis, Transplantation, official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association, Reino Unido, Oxford University Press, 1999, Vol. 14, N.º 4, páginas 834-839

[Documento no de Patente 4] "Cutaneous Lesions of Dialysis Patients. General Remarks (en japonés)", (Akira Hattori), Rinsho Toseki (= Clinical Dialysis), Nihon Medical Center, octubre de 1995, vol. 11, N.º 13, páginas 1877-1881

[Documento no de Patente 5] "Substances Relating to Complications Observed with Uremia and Chronic Dialysis X) Skin Disorders (en japonés)", (Akira Hattori), Rinsho Toseki (= Clinical Dialysis), Nihon Medical Center, 10 de agosto de 2005, vol. 21, N.º 9, páginas 1237-1242

[Documento no de Patente 6] "Skin Changes in Hemodialysis Patients (en japonés)" (Akira Hattori et al.), Rinsho Hifuka (= Clinical Dermatology), Igaku-Shoin Ltd., Enero de 1990, vol. 44, N.º 1, páginas 21-24

[Documento no de Patente 7] "New Role of  $\beta$ -endorphin in Skin. (En japonés)" (Mika Adachi et al.), Fragrance Journal, Fragrance Journal Ltd., 15 de junio de 2005, vol. 33, N.º 6, páginas 35-38

[Documento no de Patente 8] " $\beta$ -endorphin Stimulates Cytokeratin 16 Expression and Downregulates  $\mu$ -opiate Receptor Expression in Human Epidermis" (Mei Bigliardi-Qi et al.), The Journal of Investigative Dermatology, Estados Unidos, Nature Publishing Group, marzo de 2000, vol. 114, N.º 3, páginas 527-532

[Documento no de Patente 9] " $\mu$ -opiate Receptor and Beta-endorphin Expression in Nerve Endings and Keratinocytes in Human Skin" (Mei Bigliardi-Qi et al.), Dermatology, Suiza, Karger, 2004, vol. 209, N.º 3, páginas 183-189

[Documento no de Patente 10] "Experimental and Clinical Pruritus. Studies on Some Putative Peripheral Mediators. The Influence of Ultraviolet Light and Transcutaneous Nerve Stimulation", (B. Fjellner), Acta Dermato-venereologica. Supplementum, Noruega, Scandinavian University Press, 1981, vol. 97, páginas 1-34

[Documento no de Patente 11] "Opioid Peptide Targeting Treatment of Pruritus (en japonés)" (Kenji Takamori), Rinsho Hifuka (= Clinical Dermatology), Igaku-Shoin Ltd., 10 de abril de 2002, vol. 56, N.º 5, páginas 145-147

[Documento no de Patente 12] "Effects of Naltrexone on Spontaneous Itch-associated Responses in NC Mice with Chronic Dermatitis", (Tatsuya Maekawa et al.), Japanese Journal of Pharmacology, The Japanese Pharmacological Society, 1 de octubre de 2002, vol. 90, N.º 2, páginas 193-196

[Documento no de Patente 13] "Itch-associated Response Induced by Experimental Dry Skin in Mice" (Takayuki Miyamoto et al.), Japanese Journal of Pharmacology, The Japanese Pharmacological Society, 1 de marzo de 2002, vol. 88, N.º 3, páginas 285-292

[Documento no de Patente 14] "Imbalance in Opioid System as a Cause of Uremic Pruritus and Effect of a Novel  $\kappa$ -Agonist, TRK-820 (en japonés)" (Hironari Kumagaya et al.), Sogo Rinsho (= General Clinical Medicine), Nagai Shoten Co., Ltd., 1 de mayo de 2004, vol. 53, N.º 5, páginas 1678-1684

[Documento no de Patente 15] "Involvement of Central  $\mu$ -opioid System in the Scratching Behavior in Mice, and the Suppression of It by the Activation of  $\kappa$ -opioid System" (Hideo Umeuchi et al.), European Journal of Pharmacology, Países Bajos, Elsevier Science, 2003, vol. 447, N.º 1, páginas 29-35

[Documento no de Patente 16] "Anti-Pruritic Effect of a Kappa Opioid Receptor Agonist TRK-820", (Hideo Umeuchi et al.), Journal of Pharmacological Sciences, The Japanese Pharmacological Society, 1 de marzo de 2003, vol. 91, Suplemento N.º 1, página 198

[Documento no de Patente 17] "Knowledge of Diseases Common to Dermatology Necessary for Surgeons 6. Skin Pruritus and Mechanism of Itching (en japonés)", (Shigeo Kochi), Rinsho Geka (= Clinical Surgery), Igaku-Shoin Ltd., 20 de noviembre de 2001, vol. 56, N.º 12, páginas 1522-1524

[Documento no de Patente 18] B. Wikström et al., J. Am. Soc. Nephrol 16: 4742-3747 (2005)

[Documento no de Patente 19] K. Takamori, "Mechanisms and management of intractable pruritus", NII-Electronic Library Service, XP009152671 (2007), págs. 193-197

[Documento no de Patente 20] H. Kumagai et al., Sogo Rinsho (2004), 53 (5), 1678-1684.

Características de la invención

Problemas que la invención trata de resolver

El objetivo de la presente invención es dar a conocer un medicamento novedoso eficaz para mejorar las propiedades de la piel, tales como prevenir la sequedad de la piel y/o mejorar el endurecimiento de la piel contra la disminución de las funciones de la piel provocadas por varias causas.

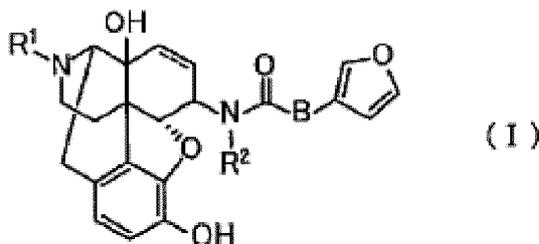
Medios para resolver los problemas

Los inventores de la presente invención realizaron un estudio intensivo para resolver los problemas mencionados anteriormente y, como resultado, descubrieron que un compuesto que tiene un esqueleto de morfina específico o cualquiera de sus sales de adición de ácido farmacológicamente tolerables es útil como un agente terapéutico mejorador de las propiedades de la piel. De este modo, se ha completado la presente invención.

La presente invención se refiere a una sustancia, según el siguiente punto [1], para su utilización en la prevención de la sequedad de la piel en pacientes tratados con hemodiálisis y/o para mejorar el endurecimiento de la piel en pacientes tratados con hemodiálisis.

5 [1] Sustancia representada por la siguiente fórmula general (I):

[Fórmula química I]



10 en la que la línea doble que consiste en una línea punteada y una línea continua representa un enlace doble o enlace simple; R<sup>1</sup> representa un cicloalquilalquilo con 4 a 7 átomos de carbono; R<sup>2</sup> representa un alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono; y B representa -CH=CH- o cualquiera de sus sales de adición de ácido farmacológicamente tolerables, como principio activo para prevenir la sequedad de la piel en  
15 pacientes tratados con hemodiálisis y/o mejorar el endurecimiento de la piel en pacientes tratados con hemodiálisis, en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) es (-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano.

#### Efectos de la invención

20 La presente invención da a conocer un agente terapéutico que mejora las propiedades de la piel que comprende un derivado de morfinano o cualquiera de sus sales de adición de ácido farmacológicamente tolerables como principio activo. La administración de dicho agente terapéutico que mejora las propiedades de la piel puede prevenir la sequedad de la piel y/o mejorar el endurecimiento de la piel.

25 Mejores modos para llevar a cabo la invención

El agente terapéutico que mejora las propiedades de la piel, según la presente invención, comprende como componente eficaz un compuesto, tal como se define en la reivindicación 1.

30 La línea discontinua en la fórmula (I) representa un enlace simple.

35 La mejora de las propiedades de la piel, según la presente invención, comprende como componente eficaz el compuesto representado por la fórmula (I) ya mostrada, tal como se ha definido anteriormente o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la fórmula (I), R<sup>1</sup> representa ciclopropilmetilo.

40 R<sup>2</sup> representa metilo.

B representa la forma trans de -CH=CH-.

45 El compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto en el que R<sup>1</sup> indica ciclopropilmetilo; R<sup>2</sup> representa metilo; y B representa la forma trans de -CH=CH-, es decir, (-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano.

50 El compuesto representado por la fórmula (I) se puede producir mediante el procedimiento descrito en la Patente japonesa 2525552, la Patente japonesa 2525552, en Chem. Pharm Bull., 52, 664 (2004) y la Patente japonesa 2525552; Bioorg. Med. Chem. Lett., 5, 1505 (1995)) como materia prima y en Chem. Pharm Bull., 52, 664 (2004).

55 Además, el agente terapéutico que mejora las propiedades de la piel de la presente invención se utiliza como un profiláctico de la sequedad de la piel y/o un profiláctico del endurecimiento de la piel en pacientes tratados con hemodiálisis. Es deseable que el agente terapéutico que mejora las propiedades de la piel se utilice como medicina oral, pero no se limita a estas formulaciones, pudiéndose utilizar como medicina de la piel para aplicación externa, a menos que los efectos se vean afectados.

Entre las sales de adición de ácido farmacológicamente tolerables de la presente invención se incluyen sales de ácido inorgánico tales como clorhidratos, sulfatos, nitratos, bromhidratos, yodhidratos, y fosfatos, carboxilatos

orgánicos, tales como acetatos, lactatos, citratos, oxalatos, glutaratos, malatos, tartratos, fumaratos, mandelatos, maleatos, benzoatos y ftalatos, sulfonatos orgánicos, tales como metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos y alcanforsulfonatos. Sobre todo, se pueden utilizar preferentemente clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, tartratos, metanosulfonatos.

Además, el compuesto representado por la fórmula (I) o cualquiera de sus sales de adición de ácido farmacológicamente tolerables se purifica para la aplicación medicinal y se somete a una prueba de seguridad necesaria, y el compuesto que ha superado la prueba puede administrarse por vía oral como tal o como una composición medicinal obtenida mezclando el compuesto con un ácido, vehículo o excipiente farmacológicamente admisible conocido públicamente. La formulación para administración oral se puede seleccionar de comprimidos, cápsulas, polvo, gránulos, aunque por supuesto no se limita a los mismos. Estas formulaciones se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos que se utilizan de manera general en el área de medicamentos. La dosificación del agente terapéutico que mejora las propiedades de la piel de la presente invención puede establecerse adecuadamente en función del síntoma, la edad y el peso del paciente, el procedimiento de administración. Habitualmente, la cantidad del principio activo por adulto por día es de, aproximadamente, 0,1 µg a, aproximadamente, 100 mg en caso de administración oral y de, aproximadamente, 0,01 µg a, aproximadamente, 10 mg en caso de administración no oral.

Cualquiera de los agentes terapéuticos que mejoran las propiedades de la piel de la presente invención puede administrarse solo y también puede administrarse junto con otro fármaco, por ejemplo, un agente de retención de humedad, agente antipicazón para aplicación externa o ungüento esteroide. Entre los ejemplos del agente de retención de humedad se incluyen vaselina, urea, ungüento heparinoide, ungüento mezclado con *Artemisia princeps*, crema que contiene ceramida y loción de aceite de *Camelia japonica*. Entre los ejemplos del agente antipicazón para aplicación externa se incluyen ungüento antihistamínico y ungüento de crotamitón. En el caso en el que la picazón es fuerte, se puede utilizar conjuntamente también una pomada de esteroides. Los agentes terapéuticos que mejoran las propiedades de la piel de la presente invención se pueden utilizar como agentes de retención de humedad, promotores de restauración de la función de barrera cutánea, profilácticos de la sequedad de la piel y profilácticos del endurecimiento de la piel.

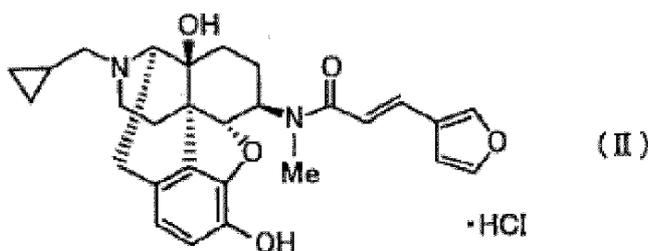
#### [Ejemplo]

La presente invención se explica, a continuación, con más detalle en referencia a un ejemplo.

#### Ejemplo 1

2,5 µg de clorhidrato de (-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano (compuesto 1) representado por la siguiente fórmula estructural (II) estaba contenido herméticamente en cápsulas blandas formadas por una película de gelatina, para preparar un medicamento oral. Se administraron dos cápsulas (5,0 µg) de la medicina oral a cada uno de los dos pacientes con picazón tratados con hemodiálisis y que tenían resistencia contra el tratamiento convencional. Después del inicio de la administración, un paciente (mujer, 79 años) comenzó a sentir menos picazón y la piel se le volvió más suave, en general (especialmente en las piernas), para tener una piel bonita. El otro paciente (hombre, de 69 años) que tenía una complejión y textura de la piel pobres, se volvió menos seca en la cara y ganó una buena complejión después del inicio de la administración con el medicamento oral. Aproximadamente de 4 a 5 días después del inicio de la administración del medicamento oral, cuando a uno de los pacientes se le alivió la picazón en las áreas que van desde las muñecas hasta los hombros y los senos, el paciente comenzó a tener la piel húmeda, pero después del final de la administración, cuando el paciente comenzó a sentir picazón nuevamente, comenzó a tener la piel seca.

Compuesto químico I

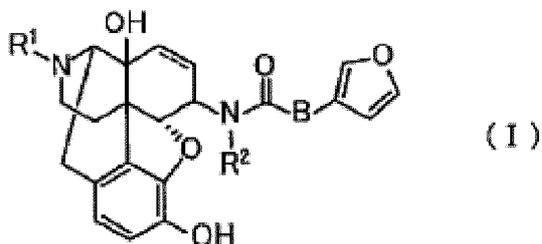


Aplicabilidad industrial

5 La presente invención es útil como un agente terapéutico que mejora las propiedades de la piel que puede mejorar el endurecimiento de la piel y/o prevenir la sequedad de la piel en pacientes tratados con hemodiálisis y dar un efecto de retención de humedad.

## REIVINDICACIONES

1. Sustancia representada por la siguiente fórmula (I):



5

10

en la que la línea doble que comprende una línea punteada y una línea continua representa un enlace doble o enlace simple; R<sup>1</sup> representa un cicloalquilalquilo con 4 a 7 átomos de carbono; R<sup>2</sup> representa un alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono; y B representa -CH=CH- o cualquiera de sus sales de adición de ácido farmacológicamente tolerables, para su utilización en la prevención de la sequedad de la piel en pacientes tratados con hemodiálisis y/o en la mejora del endurecimiento de la piel en pacientes tratados con hemodiálisis, en la que el compuesto representado por la fórmula general (I) es (-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano.

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

5 *Esta lista de referencias citada por el solicitante es únicamente para mayor comodidad del lector. No forman parte del documento de la Patente Europea. Incluso teniendo en cuenta que la compilación de las referencias se ha efectuado con gran cuidado, los errores u omisiones no pueden descartarse; la EPO se exime de toda responsabilidad al respecto.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

10

- JP 5124930 A
- JP 7187990 A
- WO 93015081 A
- WO 95003307 A
- WO 98023290 A
- WO 99005146 A
- JP 2000053572 A
- WO 01014383 A
- WO 02078744 A
- WO 99011289 A
- WO 02089845 A
- WO 06095836 A
- US 5834480 A
- JP 2004352714 A
- JP 2004107209 A
- WO 2006095836 A1
- EP 0897726 A1
- JP 2525552 B

**Literatura no patente citada en la descripción**

- Purification and Biochemical Characterization of Membrane-bound Epidermal Ceramidases from Guinea Pig Skin. **YUKIHIRO YADA et al.** The Journal of Biological Chemistry. American Society for Biochemistry and Molecular Biology, 26 May 1995, vol. 270, 12677-12684
- Itching up date: Effectiveness of  $\kappa$ -opioid Agonists for Itching of Dialysis Patients (in Japanese). **HIRONARI KUMAGAYA et al.** MB Derma, Zen-Nihon Byoin Shuppan-kai. Publishing Association of All Japanese Hospitals, 25 August 2005, vol. 104, 59-64
- Uraemic Pruritus. **IDIT F. SCHWARTZ et al.** Nephrology, Dialysis, Transplantation, official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. Oxford University Press, 1999, vol. 14, 834-839
- Cutaneous Lesions of Dialysis Patients. General Remarks (in Japanese). **AKIRA HATTORI.** Rinsho Toseki (= Clinical Dialysis). Nihon Medical Center, October 1995, vol. 11, 1877-1881
- Substances Relating to Complications Observed with Uremia and Chronic Dialysis X) Skin Disorders (in Japanese). **AKIRA HATTORI.** Rinsho Toseki (= Clinical Dialysis). Nihon Medical Center, 10 August 2005, vol. 21, 1237-1242
- Skin Changes in Hemodialysis Patients (in Japanese). **AKIRA HATTORI et al.** Rinsho Hifuka (= Clinical Dermatology). Igaku-Shoin Ltd, January 1990, vol. 44, 21-24
- New Role of  $\beta$ -endorphin in Skin. (in Japanese). **MIKA ADACHI et al.** Fragrance Journal. Fragrance Journal Ltd, 15 June 2005, vol. 33, 35-38
- $\beta$ -endorphin Stimulates Cytokeratin 16 Expression and Downregulates  $\mu$ -opiate Receptor Expression in Human Epidermis. **MEI BIGLIARDI-QI et al.** The Journal of Investigative Dermatology. Nature Publishing Group, March 2000, vol. 114, 527-532
- $\mu$ -opiate Receptor and Beta-endorphin Expression in Nerve Endings and Keratinocytes in Human Skin. **MEI BIGLIARDI-QI et al.** Dermatology. Karger, 2004, vol. 209, 183-189
- Experimental and Clinical Pruritus. Studies on Some Putative Peripheral Mediators. The Influence of Ultraviolet Light and Transcutaneous Nerve Stimulation. **B. FJELLNER.** Acta Dermato-venereologica. Scandinavian University Press, 1981, vol. 97, 1-34
- Opioid Peptide Targeting Treatment of Pruritus (in Japanese). **KENJI TAKAMORI.** Rinsho Hifuka (= Clinical Dermatology). Igaku-Shoin Ltd, 10 April 2002, vol. 56, 145-147
- Effects of Naltrexone on Spontaneous Itch-associated Responses in NC Mice with Chronic Dermatitis. **TATSUYA MAEKAWA et al.** Japanese Journal of Pharmacology. The Japanese Pharmacological Society, 01 October 2002, vol. 90, 193-196
- Itch-associated Response Induced by Experimental Dry Skin in Mice. **TAKAYUKI MIYAMOTO et al.** Japanese Journal of Pharmacology. The Japanese Pharmacological Society, 01 March 2002, vol. 88, 285-292
- Imbalance in Opioid System as a Cause of Uremic Pruritus and Effect of a Novel  $\kappa$ -Agonist, TRK-820 (in Japanese). **HIRONARI KUMAGAYA et al.** Sogo Rinsho (= General Clinical Medicine). Nagai Shoten Co., Ltd, 01 May 2004, vol. 53, 1678-1684

15

- Involvement of Central  $\mu$ -opioid System in the Scratching Behavior in Mice, and the Suppression of It by the Activation of  $\kappa$ -opioid System. **HIDEO UMEUCHI et al.** *European Journal of Pharmacology*. Elsevier Science, 2003, vol. 447, 29-35
- Anti-Pruritic Effect of a Kappa Opioid Receptor Agonist TRK-820. **HIDEO UMEUCHI et al.** *Journal of Pharmacological Sciences*. The Japanese Pharmacological Society, 01 March 2003, vol. 91, 198
- Knowledge of Diseases Common to Dermatology Necessary for Surgeons 6. Skin Pruritus and Mechanism of Itching (in Japanese). **SHIGEO KOCHI**. *Rinsho Geka (= Clinical Surgery)*. Igaku-Shoin Ltd, 20 November 2001, vol. 56, 1522-1524
- **B. WIKSTRÖM et al.** *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005, vol. 16, 4742-3747
- **K. TAKAMORI**. Mechanisms and management of intractable pruritus. *NII-Electronic Library Service*, 2007, 193-197
- **H. KUMAGAI et al.** *Sogo Rinsho*, 2004, vol. 53 (5), 1678-1684
- *Chem. Pharm. Bull.*, 2004, vol. 52, 664
- *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, vol. 5, 1505
- *Chem. Pharm. Bull.*, 2004, vol. 52, 664