



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 682**

51 Int. Cl.:

A61K 31/203 (2006.01)

A61K 31/10 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 8/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05255734 .5**

96 Fecha de presentación : **15.09.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1637135**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54

Título: **Composiciones que comprenden dimetilsulfóxido y tretinoína para el tratamiento de afecciones de la piel.**

30

Prioridad: **15.09.2004 US 609876**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73

Titular/es: **Silvia Gertrud Aebi-Elsener**
Katharinenweg 3
8002 Zürich, CH

72

Inventor/es: **Aebi-Elsener, Albert**

74

Agente: **Sugrañes Moliné, Pedro**

ES 2 309 682 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

Composiciones que comprenden dimetilsulfóxido y tretinoína para el tratamiento de afecciones de la piel.

5 Referencia cruzada a solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. N° de serie 60/609.876, presentada el 15 de septiembre de 2004.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a composiciones para el tratamiento de enfermedades cutáneas, más particularmente para el tratamiento de trastornos basados en la expresión génica alterada o interrumpida en la que el daño del ADN es responsable de la afección cutánea. Éstas se denominan en lo sucesivo enfermedades cutáneas que resultan de alteraciones genéticas, malformaciones genéticas y/o anomalías genéticas.

Antecedentes de la invención

La dermatología engloba, entre otras cosas, el vasto campo de la variabilidad de la piel humana. Los males o enfermedades de la piel generalmente se pueden dividir en dos grupos principales, a saber, infecciones y alteraciones genéticas.

En todo el mundo, la industria farmacéutica y (en particular) la industria cosmética ha desarrollado y comercializado numerosos productos para satisfacer los deseos de aquellos que quieren disimular ciertos aspectos causados principalmente por la avanzada edad y la luz cuando el tratamiento médico es ineficaz. Las manchas de la edad, los pliegues de la piel, y la celulitis no infecciosa están entre esos aspectos que se busca disimular.

Manchas de la edad

La piel puede desarrollar diferentes matices de pigmentación que abarcan desde el blanco claro al marrón oscuro según la intensidad de la luz y la radiación UV en diversas regiones geográficas particulares del planeta. Esto está regulado por códigos de ARN que han evolucionado durante cientos de miles de años por la radiación del sol que varía en intensidad desde débil a fuerte. La melatonina, o sus derivados denominados melatonoides, son usados por el código de la célula de la piel para pigmentar la piel en los diversos matices muy conocidos para protegerla de la luz.

Cuando el código se daña de forma irreparable debido a la irritación excesiva adicional por la luz, los compuestos químicos, o una cierta presión sobre áreas particulares de la piel, se forman áreas o manchas marrones oscuras. Este fenómeno no es estrictamente una cuestión de la edad, sino de la duración y la potencia de la intensidad de la luz y/o del daño químico. Las manchas de la edad se producen frecuentemente entre personas sin distinción significativa entre edad, educación, o ingresos. Así, las influencias exógenas y el daño irreparable del ADN y del ARN en el código de la célula frecuentemente da lugar a manchas cutáneas, también denominadas “manchas de la edad”. Esos cambios son profundos y ninguno de los numerosos productos disponibles comercialmente presenta una influencia satisfactoria ni muestran alguna actividad para un tratamiento con éxito.

Celulitis

La celulitis (de tipo no infeccioso) también conocida es como dermatopaniculosis deformante. En este tipo de celulitis se da la formación de un cambio visible en la piel, que se produce principalmente sobre la piel de la parte superior de las piernas, parte superior de los brazos y algunas veces parte de la piel del abdomen, y parte inferior del trasero. Esta formación está causada por un cambio en la estructura del subcutis que afecta principalmente a los septos del tejido graso del subcutis, que da como resultado la acumulación de células grasas en el corio, que sigue a la epidermis como segunda capa cutánea principal. Una observación externa revela irregularidades abultadas, o en su forma más fina, “piel de naranja”, cuyas irregularidades no son procesos o cambios inflamados.

Este tipo de celulitis es diferente de la celulitis infecciosa de la piel provocada principalmente por *Streptococcus pyrogenes* o *Staphylococcus aureus*. La celulitis por infección es rara comparada con la celulitis no infecciosa descrita anteriormente y se debe tratar de una manera completamente diferente, usando antibióticos. Además, la celulitis infecciosa no produce los cambios cutáneos obvios indicados anteriormente observados en el tipo no infeccioso. Los códigos celulares alterados que resultan principalmente de la edad también pueden provocar pliegues de la piel, para los que también se desea el tratamiento.

Aún no se ha descubierto un remedio genuinamente eficaz que resuelva adecuadamente las afecciones anteriores. Específicamente, aún no se ha encontrado un remedio en el que las manchas de la edad o la celulitis se vean influenciadas o desaparezcan completamente y/o se desarrolle una piel nueva y normal dentro de un período de tiempo relativamente corto y en el que se pueda mantener el nuevo aspecto en unas condiciones saludables.

Se han propuesto numerosas formulaciones que contienen tretinoína para el tratamiento de dolencias de la piel lesionada por la luz, pero aún no se ha encontrado ninguna particularmente eficaz. A continuación se representan ejemplos de esas formulaciones conocidas que se prescriben a veces. No obstante, los pacientes a menudo están insatisfechos e interrumpen su uso:

1. *Tretinoína fabricada por Louis Widmer en Suiza*

Composición: Tretinoína

Urea

Triclosán

Indicaciones: Infección tópica, acné clasificado como antibiótico

2. *Crema de retina A fabricada por Janssen-Cilag en Suiza*

Composición: Tretinoína, crema al 0,25% y al 0,05%

Indicaciones: Tratamiento del acné

La patente de EE.UU. N° 6.485.950 hace referencia a que la patente de EE.UU. N° 5.470.876 describe formulaciones de superóxido dismutasa como agente anti-alopécia en una composición farmacéutica tópica en forma de loción que comprende, entre otros, dimetilsulfóxido, tretinoína y el ungüento hidrófilo Dermovan.

El documento WO 88/05653 describe una composición tópica que estimula el crecimiento del cabello que también contiene dimetilsulfóxido, tretinoína y Dermovan.

Aún existe una necesidad en la materia de un remedio eficaz que solucione los problemas anteriores y otros problemas observados en la materia con respecto al tratamiento de dolencias de la piel dañada por la luz y relacionadas con la edad. Específicamente, existe la necesidad de nuevas composiciones que sean eficaces en el tratamiento de esas afecciones cutáneas, particularmente aquellas dolencias que resultan de alteraciones genéticas, malformaciones genéticas, y/o anomalías genéticas, reparando el ADN dañado de las células de la piel que da lugar a éstas y otras dolencias.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona composiciones para el tratamiento de enfermedades cutáneas que resultan de alteraciones genéticas, malformaciones genéticas y/o anomalías genéticas. Esas dolencias cutáneas incluyen, sin limitación, manchas de la edad, manchas hepáticas, piel dañada por la luz, pliegues de la piel, crecimiento reducido del cabello, y celulitis no causada por infección, que se presenta en forma de "piel de naranja" y/o en forma de celulitis que presenta irregularidades abultadas más finas o más gruesas. Para solucionar los problemas asociados a las composiciones para el tratamiento de esas dolencias cutáneas presentadas previamente, la presente invención proporciona nuevas composiciones. En un espectro de la invención, se proporcionan composiciones que son capaces, mediante la aplicación tópica cutánea, de administrar rápidamente una sustancia en un área del ADN dañado responsable de una afección cutánea, y de reparar el ADN dañado, tratando así la dolencia. Más específicamente, en un aspecto, la sustancia se administra directamente a las células de la piel para reparar el ADN dañado.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención incluyen tretinoína dentro de un intervalo de 0,01-1 parte, y dimetilsulfóxido (DMSO) dentro de un intervalo de 1-45 partes.

Las composiciones también incluyen urea dentro de un intervalo de 5-40 partes y/o base de L-carnitina o clorhidrato de L-carnitina dentro de un intervalo de 5-15 partes. En algunas formas de realización, los principios adicionales pueden comprender un balance de 50-130 partes aproximadamente, que pueden incluir un vehículo farmacéutico o cosméticamente aceptable, por ejemplo, un vehículo hidrófilo no iónico dentro de un intervalo de 45-90 partes aproximadamente, que puede ser, por ejemplo, un vehículo en ungüento, en loción, o en pulverizador.

Algunas formas de realización preferidas incluyen aproximadamente 20-40 partes de urea. Algunas formas de realización preferidas incluyen 45-75 partes de un vehículo.

Alternativamente, los compuestos de acuerdo con la invención pueden incluir urea dentro de un intervalo de aproximadamente 5-40 partes, tretinoína dentro de un intervalo de aproximadamente 0,01-1 partes, dimetilsulfóxido dentro de un intervalo de aproximadamente 1-45 partes y un vehículo tal como un disolvente farmacéutico o cosméticamente aceptable dentro de un intervalo de aproximadamente 45-90 partes. Las composiciones particularmente preferidas para el tratamiento de celulitis no infecciosa incluyen adicionalmente base de L-carnitina o clorhidrato de L-carnitina dentro de un intervalo de aproximadamente 5-15 partes.

A menos que se indique otra cosa, en todas las formulaciones descritas en el presente documento, las partes indicadas en la composición son en peso.

Las composiciones preferidas son formulaciones tópicas. Las formulaciones adecuadas pueden incluir, sin limitación, ungüentos, lociones, pulverizadores, y cualquier otra formulación tópica adecuada que consiga el resultado deseado.

La invención adicionalmente proporciona el uso de tretinoína y dimetilsulfóxido en cantidades de 0,01-1 partes y 1-45 partes, respectivamente, opcionalmente junto con urea en una cantidad de 5-40 partes y además opcionalmente junto con base de L-carnitina o clorhidrato de L-carnitina en una cantidad de 5-15 partes, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una dolencia cutánea que es una mancha de la edad, una mancha hepática, piel dañada por la luz o un pliegue de la piel.

Además, la invención proporciona un procedimiento para tratar cosméticamente una afección cutánea, por ejemplo, celulitis no infecciosa, que comprende la administración de una composición como se ha definido anteriormente sobre un área de la enfermedad cutánea a tratar.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento de afecciones cutáneas que resultan de alteraciones genéticas, malformaciones genéticas y/o anomalías genéticas. Esas enfermedades cutáneas incluyen, sin limitación, manchas de la edad, manchas hepáticas, piel dañada por la luz, pliegues de la piel, crecimiento reducido del cabello, y celulitis no causada por infección, que se presenta como “piel de naranja” y/o en forma de celulitis que presenta irregularidades abultadas más finas o más gruesas. Las composiciones de la invención permiten reparar el ADN dañado mediante la administración de tretinoína, que se administra rápidamente en el área del ADN dañado en la célula mediante DMSO (es decir, a los receptores del ácido retinoico nuclear, RAR). En formas de realización preferidas, este mecanismo se facilita con urea en la composición, que mantiene la regulación del agua en la piel, y en algunas formas de realización, con carnitina, que mantiene la regulación y degradación de ácidos grasos en la célula de la piel. Esta nueva aproximación de administración de tretinoína sobre la fuente de los trastornos cutáneos (es decir, en el código de ADN) da como resultado una desaparición rápida de las manchas de la edad/luz y una mejora visible de la celulitis. Durante pruebas preclínicas de las composiciones de la invención en el tratamiento de manchas cutáneas también se observó una mejora remarcable definida en los pliegues de la piel. Los pliegues se volvieron menos profundos, más suaves, y algunos desaparecieron completamente. Esos pliegues también resultan de los códigos de ADN celular alterados causados principalmente por la edad.

Las composiciones de la presente invención son adecuadas para uso en el tratamiento de todos los trastornos cutáneos basados en la expresión génica alterada o interrumpida. Además de aquellos mencionados anteriormente, esos trastornos también incluyen, entre otros, carcinoma y melanoma de las células basales. En formas de realización preferidas, las composiciones de la presente invención comprenden una combinación única de urea, tretinoína, DMSO y un vehículo hidrófilo no iónico, tal como un vehículo en ungüento. Las formas de realización preferidas alternativas comprenden una combinación única de urea, tretinoína, DMSO, y un disolvente adecuado para su formulación en una loción o un pulverizador. Formas de realización alternativas adicionales incluyen carnitina. Los procedimientos de la presente invención prevén el tratamiento de diversos trastornos cutáneos mediante la administración de una o más de las formulaciones de la invención.

En una forma de realización, la invención incluye composiciones para el tratamiento de dolencias cutáneas, que comprenden de 20 a 40 partes en peso de urea, de 0,01 a 1 parte en peso de tretinoína, de 1 a 45 partes en peso de dimetilsulfóxido y de 45 a 75 partes en peso de un ungüento hidrófilo no iónico. Las composiciones particularmente preferidas para el tratamiento de celulitis no infecciosa incluyen adicionalmente base de L-carnitina o clorhidrato de L-carnitina dentro de un intervalo de 5 a 15 partes. Las composiciones descritas en el presente documento preferentemente son para su administración tópica. Dichas formulaciones tópicas se pueden preparar fácilmente mediante técnicas conocidas por aquellos con conocimientos ordinarios en la materia.

El ungüento hidrófilo no iónico preferentemente comprende polisorbato 60 dentro de un intervalo de 1 a 10 partes, alcoholes de cetilestearilo dentro de un intervalo de 5 a 15 partes, glicerol (tal como glicerol al 85%) dentro de un intervalo de 5 a 15 partes, vaselina tal como vaselina blanca dentro de un intervalo de 20 a 30 partes, y agua dentro de un intervalo de 1 a 10 partes.

Una composición particularmente preferida del componente de ungüento hidrófilo no iónico incluye aproximadamente 5 partes en peso de polisorbato 60, aproximadamente 10 partes en peso de alcoholes de cetilestearilo, aproximadamente 10 partes en peso del glicerol al 85%, aproximadamente 25 partes en peso de vaselina y aproximadamente 5 partes en peso de agua.

Una forma de realización particularmente preferida para el tratamiento de las manchas de la edad y los pliegues de la piel incluye aproximadamente 30 partes en peso de urea, aproximadamente 0,05 partes en peso de tretinoína, aproximadamente 5 partes en peso de dimetilsulfóxido y aproximadamente 65 partes en peso de un ungüento hidrófilo no iónico.

ES 2 309 682 T3

Una composición particularmente preferida para el tratamiento de celulitis no infecciosa incluye aproximadamente 30 partes en peso de urea, aproximadamente 10 partes de base de L-carnitina o clorhidrato de L-carnitina, aproximadamente 0,05 partes en peso de tretinoína, aproximadamente 5 partes en peso de dimetilsulfóxido y aproximadamente 55 partes en peso de un ungüento hidrófilo no iónico.

Formas de realización alternativas de la invención pueden incluir urea dentro de un intervalo de 5-40 partes, tretinoína dentro de un intervalo de 0,01-1 partes, dimetilsulfóxido dentro de un intervalo de 1-45 partes y un disolvente dentro de un intervalo de 45-90 partes. El disolvente preferentemente es adecuado para la formulación de la composición en forma de loción o pulverizador. Las composiciones particularmente preferidas para el tratamiento de celulitis no infecciosa incluyen adicionalmente base de L-carnitina o clorhidrato de L-carnitina dentro de un intervalo de 5 a 15 partes. Estas composiciones preferentemente son para la administración tópica. Esas formulaciones tópicas se pueden preparar fácilmente mediante técnicas conocidas por aquellos con conocimientos ordinarios en la materia.

El disolvente preferentemente comprende alcohol isopropílico (2-propanol, isopropanol) y agua. En formas de realización particularmente preferidas, el alcohol está presente en el disolvente en una cantidad que es de aproximadamente 70 partes en volumen y el agua está presente en una cantidad que es de aproximadamente 30 partes en volumen.

Una forma de realización particularmente preferida para el tratamiento de las manchas de la edad y los pliegues de la piel incluye aproximadamente 10 partes en peso de urea, aproximadamente 0,05 partes en peso de tretinoína, aproximadamente 10 partes en peso de dimetilsulfóxido y aproximadamente 80 partes en peso de un disolvente adecuado para la formulación de la composición en una loción o un pulverizador.

Una composición particularmente preferida para el tratamiento de la celulitis no infecciosa incluye aproximadamente 10 partes en peso de urea, aproximadamente 10 partes de base de L-carnitina o clorhidrato de L-carnitina, aproximadamente 0,05 partes en peso de tretinoína, aproximadamente 10 partes en peso de dimetilsulfóxido y aproximadamente 70 partes en peso de un disolvente adecuado para su formulación en forma de loción o pulverizador.

Las composiciones descritas en el presente documento se pueden aplicar sobre un área de la piel afectada por la dolencia cutánea a tratar. Las cantidades eficaces generalmente están dentro de un intervalo de 0,001-10 g aproximadamente, preferentemente dentro de un intervalo de 0,01-1 g.

En las formas de realización preferidas, la afección cutánea resulta de una alteración genética, una malformación genética, una anomalía genética o una de sus combinaciones. En particular, la afección cutánea es una mancha de la edad, una mancha hepática, piel dañada por la luz, un pliegue de la piel, o el crecimiento reducido del cabello. Como se ha descrito anteriormente, las composiciones que contienen L-carnitina son particularmente adecuadas para uso en procedimientos de tratamiento de celulitis no infecciosa que incluyan la administración de la composición sobre un área de la piel con celulitis no infecciosa. El tratamiento incluye la reducción, detención, o reversión de la progresión de la enfermedad. Así, por ejemplo, los procedimientos descritos en el presente documento se pueden usar para atenuar manchas de la piel, reparar piel dañada por la luz, disminuir o eliminar los pliegues de la piel y la celulitis no infecciosa, potenciar el crecimiento del cabello, o reducir, detener o revertir de otra forma la progresión de las diversas afecciones de la piel descritas en el presente documento. Alguien con conocimientos ordinarios en la materia puede determinar fácilmente los periodos de dosificación óptimos para conseguir los resultados deseados descritos en el presente documento.

Debido a posibles variaciones en los mecanismos de penetración en la piel de las diferentes formas galénicas (es decir, ungüentos, lociones, pulverizadores, etc.), se puede aplicar más de una de las formulaciones descritas en el presente documento, en combinación o en sucesión. Esas aplicaciones pueden incluir, por ejemplo, la administración de una formulación en ungüento seguida por una formulación en loción o en pulverizador.

Descripciones de los principios activos individuales presentes en las composiciones de la invención

Urea



La urea es un regulador fisiológico de la excreción de nitrógeno en mamíferos. Se sintetiza en el hígado como producto final del catabolismo y degradación de las proteínas y se excreta en la orina.

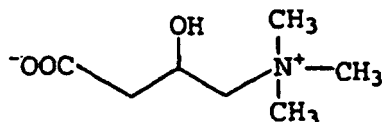
La urea también se produce de forma natural en la piel y es un agente osmótico similar al manitol. Se aplica tópicamente en el tratamiento de la ictiosis (piel de pez) y de trastornos hiperqueratóticos de la piel. Cuando se aplica tópicamente, la urea tiene propiedades hidratantes y queratolíticas. En el tratamiento de la ictiosis y otros trastornos de piel seca, la urea se aplica en cremas o lociones que normalmente contienen del 10% al 25% del principio.

ES 2 309 682 T3

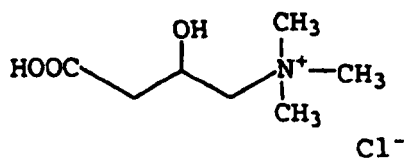
Como producto final del metabolismo de las proteínas en el ciclo de la urea, diariamente se forman 30 g aproximadamente de urea. Cuando se usan grandes cantidades de proteínas en nutrición, esta cantidad se puede incrementar 2-3 veces al día.

Además de en la ictiosis, la urea también se usa en ungüentos y cremas para el tratamiento de heridas.

Base de L-carnitina y clorhidrato de L-carnitina



Base de L-carnitina, sal interna

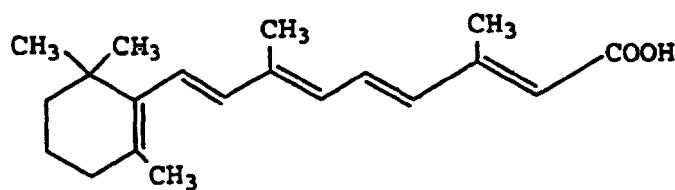


Clorhidrato de L-carnitina, estimulante de la secreción gástrica y pancreática

La L-carnitina también se conoce como γ -trimetil- β -hidroxibutirobetaína (vitamina B_T) y es un cofactor esencial del metabolismo de los ácidos grasos. También es un antihiperlipoproteinémico y un transportador de la función acilo en la membrana de las mitocondrias. Su uso terapéutico en deficiencias primarias y secundarias en carnitina se relaciona con su papel en el metabolismo de los ácidos grasos. Las úlceras varicosas antiguas responden drásticamente a la terapia con carnitina y el suplemento de carnitina desempeña un papel cardioprotector en casos de cardiomiopatías, y provoca la reducción del tamaño del infarto y la prevención de arritmias.

No se observaron efectos secundarios en niños cuando se administraron ingestas con una dosificación de 200-800 mg/kg de carnitina.

Tretinoína



Ácido retinoico todo-trans

Ácido de vitamina A

Retina A

Retinova

La tretinoína es un metabolito fisiológico de la vitamina A. Afecta a la expresión génica mediante los receptores del ácido retinoico nucleares (RAR) y media en el crecimiento y la diferenciación celular. La tretinoína es útil en el tratamiento del cloasma (también conocido como melasma), que es la hipermelanosis adquirida de partes de la piel por la exposición a la luz solar. La tretinoína también se usa a menudo para terapia tópica y/o peroral de acné vulgar.

Interacciones de la tretinoína

La tretinoína es metabolizada por las enzimas hepáticas microsomales. Por tanto, hay posibilidad de interacción entre la tretinoína oral y los inhibidores o inductores de estas enzimas.

Farmacocinéticas

Después de la administración oral, la tretinoína se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y se obtienen concentraciones máximas después de 1-2 horas. La biodisponibilidad oral es del 50% aproximadamente. La tretinoína está muy unida a las proteínas plasmáticas y experimenta el metabolismo en el hígado. Los metabolitos incluyen isotretinoína, ácido 4-oxo-trans-retinoico y ácido 4-oxo-cis-retinoico.

La semi-vida de eliminación terminal de la tretinoína es de 0,5 a 2 horas y la tretinoína se excreta en la bilis y en la orina.

Usos comunes y administración de la tretinoína

La tretinoína, un retinoide y la forma ácida de la vitamina A se usan principalmente en el tratamiento tópico del acné vulgar en el que predominan los comedones, pápulas y pústulas.

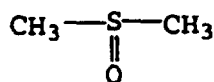
Trastornos neoplásicos

Se ha demostrado que una serie de retinoides actúan contra las células leucémicas. Se ha informado de algunos efectos beneficiosos en el tratamiento de queratosas actínicas, carcinoma de las células basales, melanoma metastásico, y nevus displásicos.

Trastornos cutáneos

Entre el vasto número de usos de la tretinoína, las aplicaciones y la administración en el tratamiento de trastornos cutáneos hasta ahora han sido de pequeña importancia, caracterizadas por un éxito variable y un efecto sólo transitorio. Una serie de estudios sugieren que la tretinoína puede revertir algunos de los cambios de la piel asociados a la exposición crónica a la luz del sol. No obstante, los efectos observados durante el tratamiento han sido transitorios, con la reversión de la piel a su estado previo al tratamiento una vez se detiene la aplicación. Un estudio ha encontrado que diversos cambios tomados como indicativos de un efecto antienvjecimiento debido a la luz, tal como el engrosamiento de la piel y de la epidermis y un incremento en el suministro de sangre, no eran específicos a retinoides aplicados tópicamente y se podrían haber producido igualmente con el uso de una preparación abrasiva.

Dimetilsulfóxido (DMSO)



Sulfinil-bis-metano

Dimetilis sulfoxidum

Metilsulfóxido

Punto de fusión: 18,3°C

El DMSO se absorbe rápidamente a través de la piel y de las membranas de las mucosas. Potencia la absorción dérmica de muchos otros compuestos químicos.

El DMSO es un disolvente de muchos compuestos orgánicos, incluyendo grasas y carbohidratos. Normalmente, se usa en el tratamiento de esclerodermia. Cuando se aplica tópicamente, el DMSO reduce la hinchazón debido a traumatismo. El DMSO también se usa localmente como antiséptico y antiflogístico.

Se pueden producir efectos sistémicos del DMSO, tales como alteraciones gastrointestinales, somnolencia, dolor de cabeza, y reacción hipersensitiva después de la administración de cantidades superiores por cualquier vía.

En aplicaciones deportivas a menudo se usa una preparación suiza conocida como SportusalTM. Según una revisión de la bibliografía reciente, no parece haber quejas serias de efectos secundarios (concentración de DMSO del 5%). El DMSO, cuando se usa como base penetrante para otros fármacos después de la aplicación tópica, puede potenciar las actividades de estos fármacos.

Farmacocinética

El DMSO se absorbe fácilmente después de la administración por todas las vías y se metaboliza por oxidación a dimetilsulfona y por reducción a dimetilsulfuro.

El DMSO y el metabolito sulfona son excretados en la orina y las heces. El dimetilsulfuro se excreta a través de los pulmones y la piel y es responsable de un olor característico en el aliento.

Usos y administración

El DMSO es una sustancia muy polar que tiene propiedades disolventes excepcionales tanto para compuestos químicos orgánicos como inorgánicos. Se usa de forma generalizada como disolvente industrial. También se ha informado de que tiene un amplio espectro de actividad farmacológica, incluyendo penetración en la membrana, efectos antiinflamatorios, analgesia local, bacteriostasis débil, diuresis, vasodilatación, disolución de colágeno, y secuestro de radicales libres.

El uso principal del DMSO es como vehículo para fármacos, puesto que ayuda a la penetración del fármaco en la piel.

El DMSO se ha administrado oral, intravenosa o tópicamente para un amplio espectro de indicaciones particulares, incluyendo trastornos cutáneos y musculoesqueléticos. No obstante, la evidencia de efectos beneficiosos es limitada.

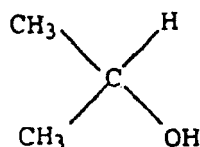
La cistitis intersticial es una enfermedad inflamatoria de la vejiga de etiología desconocida. Los síntomas incluyen dolor, frecuencia urinaria, urgencia urinaria, y nocturia. Instilaciones de la vejiga de una disolución acuosa de DMSO al 50% parecen aliviar los síntomas. El efecto principal del DMSO puede ser sobre los nervios sensoriales puesto que no parece haber una alteración significativa en el aspecto endoscópico o morfológico de la vejiga después de ese tratamiento. El tratamiento se ha repetido con éxito en recaídas.

Ungüento hidrófilo no iónico

En algunas formas de realización de la presente invención se usa una composición de ungüento con una base clásica, dicho ungüento que se puede encontrar como una fórmula en el Deutsches Arzneimittel Buch y Pharmacopoe Helveticae.

Este ungüento está disponible comercialmente en cualquier cantidad. Este ungüento básico es blanco, prácticamente inodoro, y fácil de retirar de la piel lavando con agua. Se puede preservar fácilmente incluyendo ácido sórbico al 0,1% en su composición.

Como crema de aceite en agua, este ungüento básico es galénicamente perfecto. Su uso habitual para muchos fines es muy conocido en la materia como se puede observar en la bibliografía disponible indicada anteriormente.

*Disolvente**Alcohol isopropílico*

El alcohol isopropílico es un líquido transparente, incoloro, móvil, volátil, e inflamable con un olor alcohólico característico, y es miscible con el agua.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha indicado que el alcohol isopropílico al 70% es eficaz para la desinfección de tejidos vivos.

El alcohol isopropílico es un antiséptico conocido con propiedades bactericidas similares al etanol y se usa para la limpieza protectora de la piel y como principio en preparaciones para la desinfección de las manos y de superficies.

El alcohol isopropílico también se ha usado como disolvente, particularmente en cosméticos y perfumes, y como vehículo para otros compuestos. Parece haber poca resorción a través de la piel.

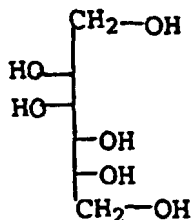
Sustancias similares al dimetilsulfóxido

D-manitol

5

10

15



Manita, azúcar de maná

20

Diurético

Diagnóstico para la función renal

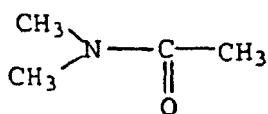
25

El manitol es un diurético osmótico, que a veces, pero raramente, se menciona como adyuvante para la penetración de fármacos a través de la piel.

N,N-dimetilacetamida

30

35



40

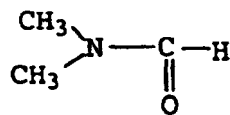
Vehículo para agentes anti-neoplásticos

Disolvente industrial y farmacéutico

Dimetilformamida (DMF)

45

50



55

Estos compuestos pueden estar asociados a efectos toxicológicos adversos tales como náuseas, vómitos, pérdida del apetito, dolores de cabeza, y daño hepático. Aunque la DMF no es carcinógena, puede incrementar la absorción de metales pesados carcinógenos a través de la piel.

60

Composiciones preferidas de la invención

65

Las formulaciones de la presente invención se refieren al tratamiento de manchas de la edad, pliegues de la piel, crecimiento disminuido del cabello, y/o celulitis, así como otros trastornos relacionados con la piel. Estas formulaciones, que son composiciones que comprenden combinaciones únicas de los siguientes principios, presentan nuevas actividades, como se describe a continuación.

ES 2 309 682 T3

La urea se produce de manera natural en la piel. Cuando se aplica tópicamente sobre la piel presenta una actividad hidratante y queratolítica, para preparar a la piel para la captación de sustancias solubles en agua que son activas contra las manchas de la edad/luz y/o la celulitis.

5 La L-carnitina (base o clorhidrato) es un cofactor esencial del metabolismo de los ácidos grasos y un vehículo para la función acilo en la membrana de las mitocondrias. Por tanto, las deficiencias en la estructura del subcutis en el tejido graso del subcutis que se acumula en el corio como una segunda capa de piel son reguladas nuevamente hacia un metabolismo y un aspecto normales del área de la piel tratada.

10 La tretinoína es un metabolito fisiológico de la vitamina A y es eficaz sobre la expresión génica a través de los receptores del ácido retinoide nuclear (RAR). La tretinoína, por tanto, media en el crecimiento y la diferenciación celular y regula o repara el código cuando está dañado. Las manchas de la edad relacionadas con la luz así como la celulitis ciertamente pertenecen a esta categoría de trastornos de la piel que tienen su origen en las cadenas dañadas de ADN o ARN.

15 El DMSO desempeña un papel importante puesto que se absorbe rápidamente a través de la piel y las membranas de las mucosas y potencia la absorción dérmica de muchos otros compuestos químicos.

20 De forma importante, en las formulaciones de la invención, el DMSO, junto con la urea, y la tretinoína (y opcionalmente la carnitina) transporta rápidamente la mezcla de compuestos (en unos minutos) a través de las capas de la piel hasta el área celular donde comienza a desarrollarse la actividad única de cada componente. Estudios preclínicos demuestran que las manchas de la edad/luz desaparecen en un periodo de un mes aproximadamente cuando el producto se aplica diariamente.

25 Se han observado los mismos efectos con la celulitis, pero con una desaparición observada algo más gradual, puesto que el aspecto patológico de las capas de la piel normalmente se desarrolla lenta y gradualmente a lo largo de los años. No obstante, ensayos preclínicos cortos ya han mostrado una mejora significativa y no hay producto conocido en el mercado que mejore la celulitis significativa y visiblemente en un periodo de sólo unas pocas semanas.

30 Se ha escogido un ungüento simple conocido para su inclusión en algunas formas de realización de las composiciones de la invención. El ungüento hidrófilo no iónico presenta una estabilidad adecuada frente a los otros principios. El ungüento, denominado ungüento hidrófilo no iónico, existe en la farmacopea internacional y está disponible comercialmente en cualquier cantidad.

35 Además, las formulaciones en loción y en pulverizador de acuerdo con la invención incluyen un disolvente que comprende alcohol isopropílico y agua, preferentemente, agua purificada.

40 Por consiguiente, se proporcionan nuevas composiciones, basadas en combinaciones únicas de ingredientes que juntas proporcionan un tratamiento eficaz de diversos trastornos de la piel, cuando esas combinaciones se incluyen y se administran en formulaciones cutáneas tópicas.

En vista de la descripción precedente y de los siguientes ejemplos alguien con conocimientos ordinarios en la materia puede llevar a la práctica la invención hasta su grado más completo.

45 Ejemplo 1

Composición adecuada para el tratamiento de manchas de la piel relacionadas con la edad y pliegues de la piel de acuerdo con la invención

50

Componente	Partes en peso
55 Urea	30,0
Base o clorhidrato de L-carnitina	-
Tretinoína	0,05
60 Dimetilsulfóxido	5,0
Ungüento hidrófilo no iónico	65,0
65 Total	100,05

ES 2 309 682 T3

Ejemplo 2

Composición adecuada para el tratamiento de celulitis no infecciosa de acuerdo con la invención

5

10

15

20

Componente	Partes en peso
Urea	30,0
Base o clorhidrato de L-carnitina	10,0
Tretinoína	0,05
Dimetilsulfóxido	5,0
Ungüento hidrófilo no iónico	55,0
Total	100,05

Ejemplo 3

25 *Ungüento hidrófilo no iónico preferido con componentes presentados en partes en peso*

30

35

40

Polisorbato 60	5
Alcoholes de cetilestearilo	10
Glicerol al 85%	10
Vaselina blanca	25
Agua	5
	100

Ejemplo 4

45 *Formulación en loción o en pulverizador preferida de acuerdo con la invención, con los componentes presentados en partes en peso*

50

55

60

Urea	10,0
Base o clorhidrato de L-carnitina	-
Tretinoína	0,05
Dimetilsulfóxido	10,0
Ungüento hidrófilo no iónico	80,0
Total	100,05

Esta formulación es particularmente adecuada para el tratamiento de las manchas de la piel y pliegues de la piel.

65

ES 2 309 682 T3

Ejemplo 5

Formulación en loción o en pulverizador preferida de acuerdo con la invención, con los componentes presentados en partes en peso

Urea	10,0
Base o clorhidrato de L-carnitina	10,0
Tretinoína	0,05
Dimetilsulfóxido	10,0
Disolvente para loción o pulverizador	70,0
Total	100,05

Esta formulación es particularmente adecuada para el tratamiento de celulitis no infecciosa.

Ejemplo 6

Mezcla disolvente preferida (para formulaciones en loción o en pulverizador) con los componentes presentados en partes en volumen)

Alcohol isopropílico (2-propanol, isopropanol)	70,0
Aqua purificata (agua purificada)	30,0
Total	100,0

Ejemplo 7

En estudios preclínicos, se administraron a humanos que presentan manchas de la edad y/o celulitis las composiciones de acuerdo con los ejemplos anteriores. La aplicación diaria de las composiciones de acuerdo con la presente invención dio como resultado la desaparición de las manchas de la edad en un periodo de tiempo de 1 mes aproximadamente, y una reducción en el aspecto de los pliegues de la celulitis en un período de tiempo de unas pocas semanas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el tratamiento de una afección cutánea, comprendiendo dicha composición 0,01-1 partes en peso de tretinoína y 1-45 partes en peso de dimetilsulfóxido, y comprendiendo adicionalmente al menos una de 5-40 partes en peso de urea y 5-15 partes en peso de base de L-carnitina o clorhidrato de L-carnitina.
2. Una composición según la reivindicación 1 comprendiendo 20-40 partes en peso de urea.
3. Una composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la que dicha composición es para la administración tópica.
4. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende adicionalmente 45-90 partes en peso de un vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable.
5. Una composición según la reivindicación 4 que comprende 45-75 partes en peso de dicho vehículo.
6. Una composición según la reivindicación 4 o la reivindicación 5 en el que dicho vehículo es hidrófilo y no iónico.
7. Una composición según la reivindicación 6 en el que dicho vehículo es un ungüento.
8. Una composición según la reivindicación 7 en el que dicho ungüento hidrófilo no iónico comprende 1-10 partes en peso de polisorbato 60, 5-15 partes en peso de alcoholes de cetilestearilo, 5-10 partes en peso de glicerol, 20-30 partes en peso de vaselina y 1-10 partes en peso de agua.
9. Una composición según la reivindicación 8 en el que dicho glicerol es glicerol al 85%.
10. Una composición según la reivindicación 7 comprendiendo aproximadamente 30 partes en peso de urea, aproximadamente 0,05 partes en peso de tretinoína, aproximadamente 5 partes en peso de dimetilsulfóxido y aproximadamente 65 partes en peso de ungüento hidrófilo no iónico.
11. Una composición según la reivindicación 7 comprendiendo aproximadamente 30 partes en peso de urea, aproximadamente 0,05 partes en peso de tretinoína, aproximadamente 5 partes en peso de dimetilsulfóxido y aproximadamente 55 partes en peso de ungüento hidrófilo no iónico, y que comprende adicionalmente aproximadamente 10 partes en peso de base de L-carnitina o clorhidrato de L-carnitina.
12. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 en la que dicho ungüento hidrófilo no iónico comprende aproximadamente 5 partes en peso de polisorbato 60, aproximadamente 10 partes en peso de alcoholes de cetilestearilo, aproximadamente 10 partes en peso de glicerol al 85%, aproximadamente 25 partes en peso de vaselina y aproximadamente 5 partes en peso de agua.
13. Una composición según la reivindicación 4 o la reivindicación 5 en el que dicho vehículo es un disolvente farmacéutica o cosméticamente aceptable.
14. Una composición según la reivindicación 13 en el que dicho disolvente comprende alcohol isopropílico y agua.
15. Una composición según la reivindicación 14 en el que dicho disolvente comprende aproximadamente 70 partes en volumen de alcohol isopropílico y aproximadamente 30 partes en volumen de agua.
16. Una composición según la reivindicación 15 que comprende aproximadamente 10 partes en peso de urea, aproximadamente 0,05 partes en peso de tretinoína, aproximadamente 10 partes en peso de dimetilsulfóxido y aproximadamente 80 partes en peso de dicho disolvente.
17. Una composición según la reivindicación 15 que comprende aproximadamente 10 partes en peso de urea, aproximadamente 0,05 partes en peso de tretinoína, aproximadamente 10 partes en peso de dimetilsulfóxido y aproximadamente 70 partes en peso de dicho disolvente, y que comprende adicionalmente aproximadamente 10 partes en peso de base de L-carnitina o clorhidrato de L-carnitina.
18. Uso de tretinoína y dimetilsulfóxido en cantidades de 0,01-1 partes en peso y 1-45 partes en peso, respectivamente, opcionalmente junto con urea en una cantidad de 5-40 partes en peso y opcionalmente además junto con base de L-carnitina o clorhidrato de L-carnitina en una cantidad de 5-15 partes en peso, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección cutánea que es una mancha de la edad, una mancha hepática, piel dañada por la luz o un pliegue de la piel.
19. Un procedimiento para tratar cosméticamente una enfermedad de la piel que comprende la administración de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 sobre el área de la dolencia de la piel a tratar.
20. Un procedimiento según la reivindicación 19 en el que dicha afección de la piel es celulitis no infecciosa.