



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 297 892**

51 Int. Cl.:
A61K 8/63 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Número de solicitud europea: **98940952 .9**
86 Fecha de presentación : **17.08.1998**
87 Número de publicación de la solicitud: **1006996**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.06.2000**

54 Título: **Utilización de 17- β -estradiol para el tratamiento de las pieles envejecidas o dañadas por el sol y/o atrofia de la piel.**

30 Prioridad: **21.08.1997 US 56485 P**
05.08.1998 US 129645
10.08.1998 US 131549

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2008

73 Titular/es: **JOHNSON & JOHNSON CONSUMER COMPANIES, Inc.**
Grandview Road
Skillman, New Jersey 08558-9418, US

72 Inventor/es: **Gendimenico, Gerard, J. y**
Mezick, James, A.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Utilización de 17- β -estradiol para el tratamiento de las pieles envejecidas o dañadas por el sol y/o atrofia de la piel.

5 Antecedentes de la invención

Los estrógenos son compuestos hormonales que ejercen efectos biológicos de amplio espectro sobre tejidos diana. Los órganos principales afectados por estrógenos son el tracto reproductor, los genitales, los huesos, los vasos sanguíneos y la piel.

10 El estrógeno natural más importante es el 17- β -estradiol, considerado como la hormona responsable de la mayoría, si no de todos, los procesos fisiológicos normales de esta clase de compuestos. Otros dos estrógenos naturales son estrona, un precursor de 17- β -estradiol y estriol, un producto metabólico de 17- β -estradiol.

15 Otro estrógeno, el 17- α -estradiol, es el isómero o epímero de 17- β -estradiol y es de potencia biológica mucho más débil que su isómero β cuando se administra sistémicamente. En estudios con animales, se ha visto que el 17- α -estradiol posee solo el 0,4 a 2% de la potencia del 17- β -estradiol, sobre la función reproductora de roedores. Cuando se administra a seres humanos por vía subcutánea, el 17- α -estradiol carece de actividad biológica sobre un cierto número de marcadores de la función reproductora. Por esta razón, se cree que el 17- α -estradiol es un estrógeno fisiológicamente de poca importancia y, por tanto, con un valor terapéutico o uso medicinal mínimo.

20 Se sabe que la piel responde a algunos estrógenos incluyendo el 17- β -estradiol. Los estrógenos estimulan los fibroblastos dentro de la dermis e incrementan los niveles de moléculas matriz de tejidos conjuntivos. La síntesis de colágeno, elastina y moléculas no-proteína tales como ácido hialurónico es elevada cuando se administran estrógenos por vía sistémica o tópica. Como consecuencia, la piel mantiene o tiene espesor e integridad potenciadas. Esta piel
25 tiene un mejor aspecto y es funcionalmente capaz de resistir los retos medioambientales. El tratamiento tópico de la piel de mujeres deficitarias en estrógeno ha demostrado también la eliminación de arrugas, el aumento del contenido de agua y la mejora de la elasticidad de la piel cuando se trata tópicamente con 17- β -estradiol. Además, cuando la piel se hiere, es de esperar una curación más rápida en presencia de estrógenos debido a que los fibroblastos estarían en estado activado.

30 Dado que el 17- β -estradiol afecta a múltiples sistemas de órganos, no es solo deseable la utilización de este compuesto químico en el tratamiento de condiciones tópicamente relacionadas con la piel. Sería más deseable, en vez de ello, utilizar un estrógeno más selectivo en su acción sobre la piel. Aunque se puede administrar el 17- β -estradiol tópicamente y obtener efectos locales sobre la piel, este tiene el potencial de ser absorbido en la corriente sanguínea donde
35 puede provocar respuestas biológicas indeseables en tejidos no cutáneos. Por ejemplo, la administración de 17- β -estradiol en una terapia de reemplazamiento de estrógeno se realiza comúnmente por liberación sostenida desde un dispositivo que se aplica tópicamente a la piel. Este método de administración demuestra que el 17- β -estradiol sería teóricamente adecuado como compuesto que cruza la barrera de la piel y se acumula en la corriente sanguínea. Por esta vía, por lo tanto, puede llegar a ejercer actividad sobre todos los sistemas de órganos. Según esto, la administración
40 tópica de 17- β -estradiol es indeseable, aunque sus efectos puedan ser beneficiosos para la piel.

Los autores de la presente invención han descubierto que, sorprendentemente, una entidad relativamente poco importante que tiene una baja potencia en sistemas biológicos, el 17- α -estradiol, puede utilizarse como tratamiento
45 tópico más selectivo en sus efectos sobre la piel. Los estudios de los autores de la presente invención muestran que el 17- α -estradiol es tan efectivo como el 17- β -estradiol en la inducción de la síntesis de nuevas moléculas de tejido conjuntivo en la dermis de la piel de ratones, aunque todavía, a causa de su débil actividad como estrógeno administrado sistémicamente, el 17- α -estradiol es de esperar que ejerza respuestas biológicas insignificantes sobre los tejidos no cutáneos, tales como los del tracto reproductor, si es absorbido en la corriente sanguínea tras su aplicación tópica. Aunque se ha publicado la utilización del 17- α -estradiol en relación con la alopecia, pérdida del cabello o crecimiento
50 del cabello, no hay datos que muestren su eficacia en el tratamiento de otros estados de la piel.

Según esto, un objeto de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento de estados de la piel en los que es beneficiosa la estimulación de la síntesis de tejido conjuntivo.

55 Es aún otro objeto de esta invención el de proporcionar un método para tratamiento de estados de la piel que incluyen piel envejecida, piel dañada por el sol, atrofia de la piel y curado de heridas, sin efectos secundarios indebidos.

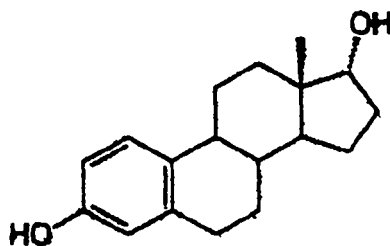
Compendio de la invención

60 Los autores de la presente invención han encontrado que, sorprendentemente se puede utilizar una composición, que contiene una cantidad eficaz de 17- α -estradiol y un vehículo farmacéuticamente aceptable en un método de tratamiento de la piel, la cual se beneficiaría de la síntesis de tejido conjuntivo, por aplicación tópica. Contrariamente a lo que cabría esperar, estas composiciones son capaces de generar tejido conjuntivo por síntesis, cuando se aplican tópicamente, pero no engendran sistémicamente otros efectos biológicos o fisiológicos. Además, los autores de la presente
65 invención han encontrado también que se puede emplear una cantidad eficaz de 17- α -estradiol en la potenciación de proliferación epidérmica, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en un método de tratamiento de la piel que beneficiaría a la proliferación de la epidermis potenciada, tal como en el tratamiento de acné y otros tales estados de la piel.

Descripción detallada de los modos de realización preferidos

Tal como aquí se reivindica en las reivindicaciones 1 y 9, esta invención se refiere a la utilización de 17- α -estradiol como tratamiento tópico de la piel que requiere una estimulación de la síntesis de tejido conjuntivo, tal como el caso de piel envejecida o dañada por el sol y/o una potenciación de la proliferación epidérmica, tal como piel que está afectada por acné o en otras condiciones.

Más en particular, esta invención se refiere a métodos de utilización de una composición para el tratamiento de piel envejecida, piel dañada por el sol, atrofia de la piel y para curar heridas y posiblemente también para prevención de cicatrices debidas a accidentes de la piel, entre otros. El 17- α -estradiol es un compuesto de la siguiente estructura.



Las composiciones utilizadas en la presente invención contienen preferiblemente 17- α -estradiol en una cantidad eficaz para estimular la síntesis de tejido conjuntivo y/o potenciar la proliferación epidérmica y/o, en general, afectar a los procesos de crecimiento relacionados con la piel. Preferiblemente, las composiciones de esta invención contienen de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 5%, más preferiblemente, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% y lo más preferiblemente 0,1% a aproximadamente 1% en peso del ingrediente activo 17- α -estradiol.

Los compuestos activos en los métodos de esta invención se pueden administrar tópicamente por cualquiera de los medios conocidos por los especialistas. Si los parámetros del suministro del agente farmacéutico o cosmético tópicamente activo así lo requieren, la composición tópicamente activa puede estar compuesta preferiblemente además por otro vehículo farmacéutico o cosméticamente aceptable capaz de funcionar como un sistema de administración con el que sea posible la penetración del agente tópicamente activo en la piel. De esta manera, la composición tópicamente activa se puede formular como gel líquido o crema o cualquier otro vehículo farmacéuticamente o cosméticamente aceptable convencional.

Preferiblemente, la composición se aplica a la piel a lo largo de un tiempo suficiente para afectar procesos relacionados con la piel, por ejemplo, estimular la síntesis de tejido conjuntivo o potenciar la proliferación epidérmica. Por lo general, los efectos de la aplicación y uso de las composiciones se hacen visibles al cabo de aproximadamente cuatro a aproximadamente veinticuatro semanas de tratamiento. Es preferible aplicar las composiciones en una cantidad eficaz una o dos veces por día.

Las composiciones pueden contener, además de 17- α -estradiol, otros compuestos dermatológicamente activos y materiales seleccionados entre ingredientes de filtro solar, alfa-hidroxiácidos, retinoides, beta-hidroxiácidos, antiinflamatorios, antibacterianos, antifúngicos y antioxidantes. Estos otros ingredientes activos se pueden combinar con 17- α -estradiol para tratar y/o prevenir estados dermatológicos particulares presentes tales como eritema, acné, foto-lesiones, psoriasis y otros conocidas por cualquier especialista en esta área.

Las composiciones se pueden formular como cremas, aceites, geles, emulsiones, pomadas u otras formas conocidas por los especialistas en esta área.

La actividad estimuladora del 17- α -estradiol sobre la síntesis de tejido conjuntivo de la dermis se puede demostrar por los dos métodos siguientes. En uno de los métodos, se induce un déficit en la síntesis de tejido conjuntivo por exposición de la piel del ratón durante largo tiempo a radiación ultravioleta (UV). Este modelo ha sido utilizado para demostrar los efectos reparativos de retinoides sobre la síntesis de tejido conjuntivo tras el cese de la exposición a rayos UV. La reparación se puede visualizar como una región de tejido conjuntivo nuevo que se forma como una banda sub-epidérmica en la dermis papilar después de tratamiento tópico con retinoide (Kligman LH, Capítulo 10. "Animal Models of Photodamage and its Treatment", páginas 136-156, en *Photodamage*, editado por B.A. Gilchrest, 1995, Blackwell Science, Cambridge, MA). El viejo tejido elastótico, producido durante la exposición a UV, es comprimido por la zona de nuevo tejido conjuntivo inducido por retinoide.

En el segundo método, los estrógenos tópicos incrementan el espesor de la piel completa por potenciación de su contenido de agua. Esto se debe a incrementos estimulados por estrógeno en ácido hialurónico, que es una biomolécula que tiene una ávida capacidad de unión con agua (Grosman y col. *Acta Pharmac. Toxicol.*, 1971, Vol. 30, páginas 458-464).

ES 2 297 892 T3

Se indujo la foto-lesión de tejido conjuntivo en ratones albinos sin pelo (Skh-1) (de seis a ocho semanas de edad) por exposición de la piel dorsal del tronco a UV de tubos fluorescentes FS40, tres días por semana (lunes, miércoles y viernes) durante diez semanas. La dosis de UV comenzó con una dosis eritemal mínima (MED) y se incrementó gradualmente a 4,5 MEDs en 5 semanas y luego se continuó a 4,5 MEDs durante tres semanas más. Al comienzo de la semana 11, los ratones se trataron tópicamente con 0,1 ml de material de ensayo sobre la piel dorsal del tronco, tres veces por semana (lunes, miércoles, viernes) durante 6 a 10 semanas. Al terminar el tratamiento, se cortó extrayendo la piel dorsal y se introdujo en formalina tamponada al 10%. Las muestras se embebieron, seccionaron y tiñeron con alcohólo fuchsin de Luna para fibras elásticas. La zona de reparación de la dermis definida como área de unión epidermis-dermis en la parte de arriba del material elastótico comprimido, se cuantificó por medida de la profundidad de las zonas empleando un analizador de imagen.

El espesamiento de la piel inducido por estrógeno se valoró en ratones albinos sin pelo (Skh-1). La piel se trata tópicamente durante tres días con 0,1 ml de material de ensayo. El día siguiente de la última dosis, se midió el espesor del doble pliegue de piel con calibres vernier de ingeniero.

Los siguientes ejemplos sirven como ilustración de las composiciones de esta invención, pero no son limitativos del alcance de la invención aquí descrita.

Ejemplo 1

Se trataron ratones albinos durante 10 semanas como se ha señalado antes y se midió la profundidad de la zona de reparación.

Tratamiento	Dosis (%)	Profundidad de la zona de reparación (μm) $\pm$ SE
vehículo	-	24,9 $\pm$ 0,8
17- α -estradiol	0,50	71,8 $\pm$ 3,0
17- β -estradiol	0,01	57,4 $\pm$ 6,1
Acido todo trans-retinoico	0,03	72,0 $\pm$ 2,6

Los resultados muestran que el 17- α -estradiol al 0,50% estimula la reparación del tejido conjuntivo más que el 17- β -estradiol e iguala la del ácido todo-trans-retinoico, este último bien conocido por sus efectos beneficiosos sobre la piel envejecida o dañada por el sol.

Ejemplo 2

El ejemplo muestra las relaciones dosis-respuesta de 17- α -estradiol cuando se utiliza durante 6 a 10 semanas

Tratamiento	Dosis (%)	Profundidad de zona de reparación (μm) $\pm$ SE	
		6 semanas	10 semanas
Vehículo	-	24,5 $\pm$ 1,0	25,2 $\pm$ 1,7
17- α -estradiol	0,05	-	36,8 $\pm$ 2,4
17- α -estradiol	0,1	-	44,3 $\pm$ 2,3
17- α -estradiol	0,5	44,6 $\pm$ 2,7	51,6 $\pm$ 3,5
17- β -estradiol	0,1	46,3 $\pm$ 0,9	38,7 $\pm$ 2,5
Acido todo-trans-retinoico	0,03	44,5 $\pm$ 3,9	59,0 $\pm$ 2,3

Los resultados muestran una respuesta dependiente de la dosis del compuesto así como el efecto del tiempo de tratamiento. De nuevo, el 17- α -estradiol, es equivalente en sus efectos sobre la reparación del tejido conjuntivo comparado con el 17- β -estradiol y ácido todo-trans-retinoico y tanto después de seis como de diez semanas de tratamiento.

ES 2 297 892 T3

Ejemplo 3

En este ejemplo, se comparan los efectos de 17- α -estradiol y 17- β -estradiol al incrementar las concentraciones comparando con el efecto de ácido todo-trans-retinoico. Los tratamientos fueron durante 10 semanas.

Tratamiento	Dosis (%)	Profundidad de la zona de reparación (μm) $\pm$ SE
vehículo	-	28,0 $\pm$ 3,1
17- α -estradiol	0,05	34,3 $\pm$ 3,7
17- α -estradiol	0,01	49,4 $\pm$ 3,7
17- α -estradiol	0,5	62,4 $\pm$ 4,2
17- β -estradiol	0,005	45,2 $\pm$ 3,1
17- β -estradiol	0,01	53,4 $\pm$ 2,1
17- β -estradiol	0,1	68,2 $\pm$ 6,0
Acido todo-trans-retinoico	0,03	72,0 $\pm$ 3,3

Se muestra una respuesta dependiente de la dosis de 17- α -estradiol y 17- β -estradiol. Aunque el 17- β -estradiol es más potente, el 17- α -estradiol muestra un efecto terapéutico idéntico.

Ejemplo 4

Este ejemplo compara los efectos de 17- α -estradiol y 17- β -estradiol sobre el espesamiento de la piel al cabo de tres días de tratamiento tópico.

Tratamiento	Dosis (%)	Espesor de pliegue de piel (μm) $\pm$ SE
vehículo	-	1,12 $\pm$ 0,05
17- α -estradiol	0,01	1,16 $\pm$ 0,07
17- α -estradiol	0,1	1,43 $\pm$ 0,06
17- α -estradiol	0,5	1,52 $\pm$ 0,14
17- β -estradiol	0,001	1,25 $\pm$ 0,08
17- β -estradiol	0,01	1,62 $\pm$ 0,11
17- β -estradiol	0,1	1,50 $\pm$ 0,13

Se demuestra que el 17- α -estradiol es tan efectivo como el 17- β -estradiol en sus efectos sobre el espesamiento de la piel debido a la retención de agua mediada por cantidades incrementadas de ácido hialurónico.

Todos estos ejemplos muestran una inesperada actividad tópica del 17- α -estradiol sobre el tejido conjuntivo de la piel. Además, dado que el 17- α -estradiol no muestra otras respuestas estrogénicas, no tiene ninguna de las desventajas de otros estrógenos conocidos tales como 17- β -estradiol.

Ejemplo 5

Este ejemplo muestra las relaciones dosis-respuesta de 17- α -estradiol sobre el espesor de la epidermis cuando se utiliza durante 10 semanas.

Tratamiento	Dosis (%)	Espesor de pliegue de piel (μm) $\pm$ SE
vehículo	-	26,6 $\pm$ 1,9
17- α -estradiol	0,05	29,3 $\pm$ 0,3
17- α –estradiol	0,1	37,3 $\pm$ 1,8
17- α -estradiol	0,5	42,9 $\pm$ 3,8
17- β -estradiol	0,005	32,0 $\pm$ 1,2
17- β -estradiol	0,01	28,3 $\pm$ 1,8
17- β -estradiol	0,1	48,1 $\pm$ 2,9
Acido todo-trans-retinoico	0,03	52,8 $\pm$ 3,6

Estos resultados muestran que el 17- α -estradiol y el 17- β -estradiol actúan como el retinoide, ácido todo-trans-retinoico, por incremento del espesor de la epidermis. Según esto, el 17- α -estradiol será beneficioso para estados de la piel en los que la epidermis esté atrofiada, ya sea debido a envejecimiento intrínseco de la piel o por estados patológicos causados por una excesiva exposición al sol, heridas, etc. La proliferación epidérmica potenciada será valiosa también en aquellos estados, tales como acné, en los que la estimulación del epitelio folicular tendrá un efecto comedolítico ayudando a la expulsión de material hiperqueratinizado.

REIVINDICACIONES

1. La utilización de 17- α -estradiol en la manufactura de una composición para curado de una herida o para tratamiento terapéutico del estado de la piel de un mamífero seleccionado entre piel sin dañar, atrofia de la piel y acné, donde la citada composición no contiene ningún otro compuesto dermatológicamente activo o donde la citada composición contiene otros compuestos dermatológicamente activos, siempre que estos otros compuestos dermatológicamente activos citados sean ingredientes de filtros solares, ingredientes alfa, alfa-hidroxiácidos, retinoides, beta-hidroxiácidos, anti-inflamatorios, antibacterianos, antifúngicos o anti-oxidantes.

2. La utilización según la reivindicación 1, donde la composición comprende de 0,001% a 5% de 17- α -estradiol.

3. La utilización según la reivindicación 1, donde la composición comprende de 0,05% a 1% de 17- α -estradiol.

4. La utilización según la reivindicación 1, donde la citada composición comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para aplicación tópica a la piel de un mamífero.

5. La utilización según la reivindicación 4, donde la citada composición es para el tratamiento de un estado crónico de la piel.

6. La utilización según la reivindicación 5, donde la composición es para tratamiento de la piel durante un período de al menos tres meses que comprende la aplicación de la composición de una a tres semanas dos veces al día.

7. La utilización según la reivindicación 6 donde la composición comprende otro agente seleccionado del grupo consistente en una cantidad segura y eficaz de un agente de filtro solar y un anti-oxidante.

8. La utilización según la reivindicación 1 donde la composición es para administración por vía oral.

9. Un método no terapéutico de tratamiento cosmético de estados de la piel de un mamífero, seleccionados entre piel envejecida y atrofia de la piel, que comprende el tratamiento de la piel con una cantidad segura y eficaz de una composición que comprende:

(a) una cantidad segura y eficaz de 17- α -estradiol; y

(b) un vehículo cosméticamente aceptable,

donde la citada composición no contiene ningún otro compuesto dermatológicamente activo o la citada composición contiene además compuestos dermatológicamente activos, siempre que los citados compuestos dermatológicamente activos sean ingredientes de filtros solares, alfa-hidroxi-ácidos, retinoides, beta-hidroxi-ácidos, o antioxidantes.