



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 248 042**

51 Int. Cl.:
A61K 31/7008 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

96 Número de solicitud europea: **00902347 .4**

96 Fecha de presentación : **07.01.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1143925**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.10.2001**

54 Título: **Composición tópica que comprende N-acetilglucosamina.**

30 Prioridad: **08.01.1999 US 227213**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.03.2006**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **03.06.2011**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **03.06.2011**

73 Titular/es: **Ruey J. Yu**
655 Stump Road
Chalfont, Pennsylvania 18914, US
Eugene J. van Scott

72 Inventor/es: **Yu, Ruey J. y**
Van Scott, Eugene J.

74 Agente: **Zuazo Araluze, Alexander**

ES 2 248 042 T5

DESCRIPCIÓN

Composicion tópica que comprende n-acetil-glucosamina

Campo de la invención

5 Esta solicitud se refiere a composiciones tópicas que contienen N-acetil-glucosamina o formas isoméricas de la misma y su uso en el alivio o la mejoría de diversos trastornos dermatológicos según se expone en la reivindicación 1.

Breve descripción de la técnica anterior

10 En la patente de los EE.UU. número 5.091.171, se describió y reivindicó el tratamiento preventivo, además de terapéutico para aliviar estados y síntomas cosméticos de trastornos dermatológicos con composiciones anfóteras que contienen alfa-hidroxiácidos, alfa-cetoácidos, formas poliméricas de hidroxiácidos y compuestos relacionados. En la
 15 patente de los EE.UU. número 5.547.988, y patentes relacionadas, se describió el uso de composiciones tópicas que comprenden un ácido 2-hidroxicarboxílico o un compuesto relacionado para aliviar o mejorar signos de la piel, cambios en las uñas y el cabello asociados con el envejecimiento intrínseco o extrínseco. En la patente de los EE.UU. número 5.385.938, y patentes relacionadas, se describió el tratamiento preventivo y terapéutico para aliviar estados y síntomas cosméticos de trastornos dermatológicos con composiciones anfóteras que contienen alfa-hidroxiácidos, alfa-cetoácidos, formas poliméricas de hidroxiácidos y compuestos relacionados. En la patente de los EE.UU. número 5.258.391, titulada "Phenyl Alpha Acyloxyalkanoic Acids, Derivatives and Their Therapeutic Use" se describió y reivindicó el uso de composiciones tópicas que contienen ácidos fenil-alfa-aciloxialcanoicos y derivados para potenciar la queratinización de las uñas, piel, labios y otras membranas mucosas. En la patente de los EE.UU. número 5.665.776, titulada "Additives Enhancing Topical Actions of Therapeutic Agents", se describió y reivindicó el uso ácidos
 20 hidroxicarboxílicos o compuestos relacionados para aumentar el efecto cosmético o terapéutico de agentes cosméticos o farmacéuticos. En la patente de los EE.UU. número 5.641.475, se describió y reivindicó el uso de composiciones tópicas que contienen un agente cosmético, dermatológico o conservante bioactivo y un ácido aril-2-acetoxietanoico eficaz como agente sinérgico o amplificador. En la patente de los EE.UU. número 5.643.949 también titulada "Phenyl Alpha Acyloxyalkanoic Acids, Derivatives and Their Therapeutic Use" se describió y reivindicó el uso de composiciones
 25 tópicas que contienen un fármaco cosmético o dermatológico para la administración tópica a las uñas, piel o labios y una cantidad de un ácido fenil-alfa-aciloxialcanoico o derivados eficaces para potenciar el efecto cosmético o terapéutico del fármaco dermatológico. En la patente de los EE.UU. número 4.603.146 concedida a Albert M. Kligman, la descripción hace uso de vitamina A (tretinoína) para reducir y prevenir los crecimiento epiteliales y ayudar a la piel en recuperar y mantener su firmeza, turgencia y elasticidad.

30 En un informe titulado "Topical Tretinoin for Photoaged Skin" de Kligman *et al.* *J. American Academy of Dermatology*, Vol. 15, páginas 836-859, 886-887 (1986), se ha encontrado que la aplicación tópica diaria de tretinoína al 0,05% (también conocida como ácido todo-trans-retinoico) en una crema mejora la piel dañada por la luz. En otro informe titulado "Topical Tretinoin Improves Photoaged Skin: A Double-blind Vehicle-controlled Study" de Weiss *et al.* *J. American Medical Association*, Vol. 259 páginas 527-532 (1988), se ha demostrado que la aplicación tópica diaria de
 35 tretinoína al 0,1% en comparación con la aplicación de vehículo solo durante 16 semanas mejora la piel dañada por la luz. Un efecto secundario ha sido la dermatitis encontrada en un 92% de los pacientes que participan en este estudio. La dermatitis se caracterizó por un eritema en forma de parches, inflamación localizada, piel seca y descamación leve. Los pacientes se quejaron de escozor, hormigueo o prurito. Todavía en otro informe titulado "Topical Tretinoin in the Treatment of Aging Skin" de Weiss *et al.*, *J. American Academy of Dermatology* Vol. 19, páginas 169-175 (1988), se ha
 40 encontrado que la aplicación tópica de una crema con tretinoína al 0,1% durante de 8 a 12 meses mejora los signos clínicos del envejecimiento de la piel. Los efectos secundarios han sido sensación de escozor en los ojos e irritaciones cutáneas leves.

45 En la solicitud PCT número PCT/LJ96/16534, presentada el 16 de octubre de 1996 y titulada "Topical Compositions Containing N-Acetylcysteine and Odor Masking Materials", se da a conocer que composiciones tópicas que comprenden desde el 0,01% hasta el 50% de N-acetilcisteína o un derivado de N-acetil-cisteína, desde el 0,01% hasta el 0,5% de un material enmascarador del olor y un vehículo tópico mejoran el aspecto de la piel.

50 La N-acetilcisteína es cisteína N-acetilada que es un aminoácido que contiene tiol, también denominado ácido acetamido-β-mercaptopropanoico. Se ha reivindicado que las composiciones tópicas que contienen N-acetilcisteína mejoran el aspecto físico de la piel incluyendo las arrugas cosméticas. La N-acetilcisteína contiene un grupo tiol libre y se conoce como antioxidante. Se reivindica que el efecto de la N-acetilcisteína se debe a su propiedad antioxidante. La N-acetilcisteína, como sustancia antioxidante, también se ha indicado como protector frente a la toxicidad pulmonar del oxígeno (*Eur. Respir. J.* 2, 116-126, 1989).

55 Sin embargo, la N-acetilcisteína también se asocia con varios inconvenientes importantes. Se sabe que la N-acetilcisteína se degrada en las condiciones de almacenamiento habituales y da como resultado un olor hediondo. Se sugiere que el mal olor está producido por la liberación de compuestos de tiol y de sulfuro de hidrógeno con la degradación. Por tanto, las composiciones tópicas que contienen N-acetilcisteína tienen poco o ningún uso comercial debido al intenso mal olor de la N-acetilcisteína.

El documento PCT/US96116534 reivindicó que el mal olor podría enmascararse mediante la adición de ciertos productos químicos con perfume a concentraciones que oscilan desde el 0,01 hasta el 0,5% en peso. Los productos

5 químicos con perfume incluyen ésteres aromáticos, ésteres alifáticos, alcohol aromático, alcoholes alifáticos, cetonas alifáticas, aldehídos aromáticos, aldehídos alifáticos, éteres aromáticos y éteres alifáticos. Sin embargo, debido a que los compuestos de tiol y el sulfuro de hidrógeno de olor hediondo no se han neutralizado químicamente o destruido, el efecto enmascarador transitorio no es una solución satisfactoria para la mayor parte de los consumidores y, por tanto, no es un enfoque viable para la comercialización de la N-acetilcisteína en la industria cosmética.

El documento EP 852946 da a conocer composiciones cosméticas y farmacéuticas en las que se combinó N-acetilglucosamina con otros principios activos.

El documento JP-59013708 (resumen) da a conocer composiciones que comprenden N-acetilglucosamina para proporcionar suavidad, elasticidad y lustre a la piel.

10 Se ha descubierto ahora que las N-glucosaminas y las formas isoméricas de las mismas son eficaces tópicamente para diversas indicaciones dermatológicas.

Sumario de la invención

15 En consecuencia, es un objeto de esta invención proporcionar métodos y composiciones que puedan aliviar diversos trastornos dermatológicos incluyendo estados cutáneos asociados con o debidos al picor y/o la inflamación, incluyendo el prurito.

Ahora se ha descubierto, que las N-acetilglucosaminas y las formas isoméricas de las mismas, tienen propiedades inesperadas. Se ha encontrado que las aplicaciones tópicas de composiciones que comprenden N-acetilglucosaminas y las formas isoméricas de las mismas mejoran trastornos dermatológicos según se hace referencia en la reivindicación 1.

20 Según los objetos de la invención, el uso del uso de N-acetilglucosamina o formas isoméricas de la misma en la preparación de una composición que consiste en N-acetilglucosamina y un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento tópico de trastornos dermatológicos, que tienen una alteración de la queratinización.

25 Se expondrán en parte objetos y ventajas adicionales de la invención en la descripción que sigue, y en parte serán obvios a partir de la descripción, o pueden aprenderse con la práctica de la invención. Los objetos y las ventajas de esta invención pueden realizarse y obtenerse por medio de lo señalado particularmente en la reivindicación adjunta.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

1. Usos tópicos de N-acetilglucosamina y sus formas isoméricas

(i) *N-acetilglucosaminas*

30 Las composiciones que comprenden la N-acetilglucosamina descrita en el presente documento son beneficiosas tópicamente para diversos trastornos dermatológicos, según se reivindica. Estas composiciones consisten en N-acetilglucosamina o sus formas isoméricas y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 La aplicación tópica a la piel de una composición de la presente invención es beneficiosa para diversos trastornos dermatológicos según se expone en la reivindicación 1. Las indicaciones a modo de ejemplo se caracterizan como alteración de la queratinización según la reivindicación 1; aquellas indicaciones son hiperqueratosis palmares y plantares; liquen simple crónico; pseudofoliculitis de la barba; eccema; picor en el cuero cabelludo y la piel; prurito; verrugas; piel con imperfecciones.

1. Preparación general de las composiciones terapéuticas

40 Las composiciones que comprenden N-acetilglucosamina o sus formas isoméricas de la presente invención pueden formularse como disolución, gel, loción, crema, pomada, champú, aerosol, barra, polvo, máscara u otra forma tópicamente aceptable para su uso sobre la piel.

45 Para preparación una composición en disolución, la N-acetilglucosamina o su forma isomérica de la presente invención se disuelve en una disolución preparada a partir de agua, etanol, propilenglicol, butilenglicol, adipato de diisopropilo y/u otro vehículo tópicamente aceptable. La concentración de N-acetilglucosamina o su forma isomérica puede oscilar desde el 0,01% hasta el 99,9% en peso de la composición total, con una concentración preferida de desde el 0,1 hasta el 50% en peso de la composición total y con una concentración más preferida de desde el 0,5 hasta el 25% en peso de la composición total. Realizaciones contempladas de la presente invención incluyen intervalos del 0,1% al 0,2%, del 0,2% al 0,3%, del 0,3% al 0,4%, del 0,4% al 0,5%, del 0,5% al 0,6%, del 0,6% al 0,7%, del 0,7% al 0,8%, del 0,8% al 0,9%, del 0,9% al 1%, del 1% al 2%, del 2% al 3%, del 3% al 4%, del 4% al 5%, del 5% al 6%, del 6% al 7%, del 7% al 8%, del 8% al 9%, del 9% al 10%, del 10% al 14%, del 14% al 18%, del 18% al 22%, del 22% al 26%, del 26% al 30%, del 30% al 35%, del 35% al 40%, del 40% al 45%, del 45% al 50%, del 50% al 60%, del 60% al 70%, del 70% al 80%, del 80% al 90%, del 90% al 99,9% en peso de la composición total.

50 Para preparar una composición tópica en forma de loción, crema o pomada, la N-acetilglucosamina o su forma isomérica se disuelve en primer lugar en agua, etanol, propilenglicol, adipato de diisopropilo y/u otro vehículo, y la disolución así obtenida se mezcla con una base o vehículo farmacéuticamente aceptable deseado para preparar una

loción, crema o pomada. Las concentraciones de la N-acetil-glucosamina o su forma isomérica son las mismas descritas anteriormente para la forma en disolución.

Una composición tópica de la presente invención también puede formularse en forma de gel o champú. Una composición de gel típica se formula mediante la adición de un agente gelificante tal como quitosano, metilcelulosa, etilcelulosa, poli(alcohol vinílico), los Poliquaternium, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa, carbómero o glicirricinato amoniaco a una disolución que comprende la N-acetil-glucosamina o su forma isomérica. La concentración preferida del agente gelificante puede oscilar desde el 0,1 hasta el 4 por ciento en peso de la composición total. En la composición de champú, la N-acetil-glucosamina o su forma isomérica se disuelve en primer lugar en agua o propilenglicol, y la disolución así obtenida se mezcla con una base de champú. Las concentraciones de la N-acetil-glucosamina o su forma isomérica utilizadas en la forma de gel o champú son las mismas descritas anteriormente.

Otras formas de composiciones para la administración tópica del compuesto de N-acetilo de la presente invención se preparan o se formulan rápidamente por los expertos en la técnica.

Lo siguiente son ejemplos ilustrativos de formulaciones según esta invención. Aunque los ejemplos sólo utilizan compuestos y formulaciones seleccionados, debe entenderse que los siguientes ejemplos son ilustrativos y no limitantes.

Ejemplo 1

Puede formularse una forma típica de N-acetil-glucosamina o su forma isomérica tal como sigue. Se disolvieron 10 g de N-acetil- α -D-glucosamina en 30 ml de agua caliente, y la disolución así obtenida se mezcló uniformemente con 60 g de base de crema o pomada hidrófila disponible comercialmente. La crema blanca así formulada contenía un 10% de N-acetil-glucosamina. Se formuló una crema de N-acetil-glucosamina al 1% o al 5% de la misma manera, excepto en que se utilizó 1 g o 5 g de N-acetil- α -D-glucosamina, y se disolvió en 39 ml o 35 ml de agua.

Ejemplo 2

Se disolvió 1 g de N-acetil-D-manosamina en 20 ml de agua caliente. La disolución así obtenida se mezcló uniformemente con 79 g de base de crema o pomada hidrófila disponible comercialmente. La crema blanca así formulada contenía un 1% de N-acetil-manosamina.

Ejemplo 7

Puede formularse una N-acetil-glucosamina típica en una composición en disolución tal como sigue. Se disolvieron 0,5 g de N-acetil- α -D-glucosamina en 99,5 ml de una disolución preparada a partir de 40 ml de agua, 40 ml de etanol y 20 ml de etilenglicol. La composición así preparada contenía un 0,5% de N-acetil-glucosamina. Se formuló una N-acetil-glucosamina al 5% en disolución de la misma manera, excepto en que se disolvieron 5 g en lugar de 0,5 g de principio activo en 95 ml de disolución.

Ejemplo 8

Se disolvió 1 g de N-acetil-D-galactosamina en 99 ml de una disolución preparada a partir de 40 ml de agua, 40 ml de etanol y 20 ml de propilenglicol. La composición así preparada contenía un 1% de N-acetil-galactosamina.

4. Aplicación y tratamiento utilizando N-acetil-glucosamina o su forma isomérica

Las composiciones de N-acetil-glucosamina o composiciones de sus formas isoméricas de la presente invención pueden aplicarse a cualquier zona de la piel. Zonas de aplicación a modo de ejemplo incluyen las manos, brazos, cuello, piernas, pies, tronco y sobre y alrededor de la cara. Zonas de aplicación facial a modo de ejemplo incluyen la nariz, frente y zonas alrededor de los ojos. Las composiciones pueden aplicarse con o sin oclusión. Puede utilizarse cualquier dispositivo oclusivo adecuado. Además, se encuentra dentro de los conocimientos de la persona experta cómo aplicar mejor tales dispositivos oclusivos para conseguir el resultado deseado.

Las composiciones de la presente invención pueden aplicarse a esas zonas con una frecuencia variable y con una duración variable. A este respecto, la persona experta se dará cuenta de cómo alterar la frecuencia y duración de la aplicación para conseguir el efecto deseado. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden aplicarse a frecuencias variables incluyendo diariamente, 1 o más veces al día, o 1 o más veces a la semana. Cuando se está aplicando diariamente, la presente invención puede aplicarse 1, 2, 3 o más veces al día. Cuando se está aplicando semanalmente, la presente invención puede aplicarse 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más veces a la semana. También puede variar la duración del tratamiento con las composiciones de la presente invención. Por ejemplo, las composiciones pueden aplicarse durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más semanas; o durante 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más meses. La duración del tratamiento también puede ser continua. De nuevo, la persona experta se dará cuenta de la interacción entre la frecuencia y la duración de uso, con el fin de conseguir y/o mantener el efecto deseado.

Además, la persona experta se dará cuenta de cómo variar las concentraciones de la presente invención junto con la frecuencia y la duración de uso para conseguir el efecto deseado. Por ejemplo, podría aplicarse una composición de concentración superior con menor frecuencia o con una duración más corta. Por el contrario, podría aplicarse una composición de concentración inferior más frecuentemente o con una duración mayor.

Resultado de la prueba

28. Efecto de N-acetil- α -D-glucosamina sobre el prurito

5 Un sujeto masculino, de 77 años de edad, con enfermedad de Grover crónica (dermatosis acantolítica) con aproximadamente un año de duración se había quejado de prurito insoportable en lesiones cutáneas de pápulas inflamatorias que no respondieron bien a los agentes antiinflamatorios tópicos convencionales. Se le aplicó al sujeto tópicamente N-acetil- α -D-glucosamina al 5% en una disolución preparada a partir de 4 partes de agua, 4 partes de etanol y 2 partes de propilenglicol, en volumen. Unos cuantos minutos después de la aplicación tópica, el intenso picor desapareció por completo y las lesiones permanecieron sin picor durante las siguientes 24 horas.

REIVINDICACIONES

1. Uso de N-acetilglucosamina o formas isoméricas de la misma en la preparación de una composición que consiste en N-acetilglucosamina y un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento tópico de trastornos dermatológicos, que son una alteración de la queratinización,

5 en el que la alteración de la queratinización es una de hiperqueratosis palmar y plantar, verrugas, imperfecciones en la piel o en el que la alteración de la queratinización se selecciona de eccema, liquen simple crónico, pseudofoliculitis de la barba, prurito.