



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 386 558**

⑯ Int. Cl.:
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/08 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **09171044 .2**
⑯ Fecha de presentación: **23.09.2009**
⑯ Número de publicación de la solicitud: **2165704**
⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **24.03.2010**

⑭

Título: **Uso de alverina en el tratamiento de afecciones cutáneas**

⑯ Prioridad:
23.09.2008 FR 0856382

⑬ Titular/es:
FAURAN, FRANÇOIS
16 CHEMIN DU CLOS
1296 COPPET, CH

⑯ Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.08.2012

⑬ Inventor/es:
Fauran, François

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.08.2012

⑬ Agente/Representante:
Linage González, Rafael

ES 2 386 558 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

Uso de alverina en el tratamiento de afecciones cutáneas

5 La presente invención tiene por objeto un nuevo uso de alverina y de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se define en las reivindicaciones.

10 La alverina, o dipropilina o fenpropamina, es la N-etil-N-(3-fenilpropil)-bencenopropanamina. Se utiliza en medicina desde hace más de 30 años como antiespasmódico musculotrópico principalmente en las manifestaciones funcionales abdominales en particular con meteorismo y las colonopatías funcionales. El mecanismo de acción de alverina está relacionado con el de la papaverina con una especificidad por el intestino y el músculo uterino.

Varios documentos de patente describen otros usos de alverina.

15 Las solicitudes de L'Oréal EP 1088548 (= FR 2798590), WO 02080866, WO 02080877 y WO 2008009860 describen el uso de alverina, respectivamente, para relajar el tejido cutáneo, estimular el crecimiento del cabello, como agente reductor o agente blanqueador de la piel.

20 Las solicitudes de CEREP EP 1641445 y WO 2007125074 describen el uso de alverina en el tratamiento de depresiones o de disfunciones sexuales.

25 La solicitud EP-A-1269990 describe una combinación de un compuesto inhibidor de la elastasa de la familia de las N-acilaminoamidas y un agente miorrelajante, que se elige de un inhibidor de los canales de calcio y/o un antagonista de los canales de cloro. El inhibidor de los canales de calcio es preferentemente alverina y/o sus sales y/o sus derivados y/o sus análogos y/o manganeso y/o sus sales. La composición está destinada a tratar, entre otros, los trastornos del envejecimiento y/o a tratar todos los trastornos cutáneos asociados a una proliferación demasiado grande de bacterias y/o de levaduras cutáneas.

30 El objeto de la presente invención es un nuevo uso de alverina y de sus sales farmacéuticamente aceptables como agente antibacteriano y/o antifúngico en el tratamiento de afecciones cutáneas inducidas por *Propionibacterium acnes*, *Malassezia furfur* y/o *Candida albicans*.

35 Así, la presente invención se refiere al uso de alverina y de sus sales farmacéuticamente aceptables como agente antibacteriano y/o como agente antifúngico en el tratamiento del acné, de la dermatitis seborreica, de la pitiriasis versicolor y/o de la caspa.

40 La prevalencia del acné es importante, el 30% de los hombres y el 24% de las mujeres, de cualquier edad, con una prevalencia de más del 50% en los adolescentes.

45 Como origen se sitúa un trasfondo hormonal androgénico que facilita la producción de sebo a nivel del folículo pilosebáceo, medio de cultivo favorable para el desarrollo de *Propionibacterium acnes*. Esta bacteria anaerobia hidroliza, con ayuda de sus lipasas, el sebo y los lípidos de membrana que son tanto agentes pro-inflamatorios como factores de crecimiento de la bacteria, creando por consiguiente un sistema autosostenido.

50 Entre los tratamientos tanto locales como generales, los antibióticos ocupan un lugar destacado, se trata principalmente de ciclinas usadas principalmente por vía oral, tales como tetraciclina, doxiciclina y minociclina, y de macrólidos usados esencialmente por vía tópica, tales como clindamicina y eritromicina.

55 La utilización de antibióticos condujo al desarrollo de resistencias particularmente preocupantes.

60 El estudio epidemiológico europeo de ROSS y col. (Br. J. Dermatol., 2003, 148, págs. 467-478) que se refiere a más de 600 cepas de *Propionibacterium acnes* aisladas de pacientes revela que más del 80% de las cepas son resistentes a un antibiótico, siendo la resistencia cruzada a eritromicina/clindamicina la más común.

65 El estudio retrospectivo de SIMONART y col. (Br. J. Dermatol., 2005, 153, págs. 395-403) que se refiere a la eficacia de eritromicina muestra durante los últimos 20 años una disminución significativa de la eficacia sobre las lesiones inflamatorias del 60 al 20% para disoluciones tópicas dosificadas al 1,5-2% y aplicadas durante 12 semanas. De manera correlativa, durante este mismo periodo, las disoluciones de este antibiótico disponibles en el mercado que se dosificaban en los años 1985 al 1,5-2% se dosifican actualmente al 4%.

60 Por tanto, es importante encontrar nuevos productos que puedan utilizarse en el tratamiento del acné.

65 *Malassezia furfur* o *Pityrosporum orbiculare* o *Pityrosporum ovale* se encuentran comúnmente en la piel y en la parte superior del tronco, donde la producción de sebo es óptima. La dermatitis seborreica que afecta del 2 al 5% de la población, la pitiriasis versicolor así como la caspa se asocian a la presencia de esta levadura lipófila *Malassezia furfur*.

5 Sin querer estar ligado a esta teoría, el solicitante cree que el hecho de que alverina sea activa sobre los microorganismos *Propionibacterium acnes*, *Malassezia furfur* y *Candida albicans* se explica por el hecho de que estos tres microorganismos encuentran en el sebo un medio favorable para su desarrollo. En efecto, tienen un sistema enzimático comparable en particular al de lipasas y fosfolipasas que puede conducir a la degradación de estructuras lipídicas de membrana del huésped y pasar así del estatus de comensal al de agente patógeno. Esto constituye un rasgo fisiopatológico común en estos 3 microorganismos y provocado por su adaptación al huésped (J. XU y col. PNAS, 2007, 104, n.º 47, 18730-18735 y H. BRUGGEMANN y col. Science, 2004, 305, págs. 671-673).

10 Según la invención, puede utilizarse base de alverina o sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfatos, fosfatos, formiato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, glutarato, malato, tartrato, citrato, piruvato, acetilacetato y sales de ácidos grasos saturados o no C₄₋₂₈, tales como adipato, palmitato, estearato y oleato.

15 20 25 30 35 40 45 50 55 60

15 Se tiene en cuenta, en particular, el citrato de alverina debido a su utilización bien establecida en terapéutica, en particular, debido a su buena tolerancia y a sus propiedades fisicoquímicas: solubilidad en agua, estabilidad en las condiciones ICH.

Para el tratamiento de afecciones cutáneas, pueden administrarse alverina y sus sales farmacéuticamente aceptables por vía oral o por vía tópica. La base de alverina o sus sales pueden mezclarse con excipientes farmacéuticamente aceptables clásicos.

Las composiciones para una administración por vía oral son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, disoluciones bebibles o suspensiones bebibles. Cada unidad de dosificación de forma seca puede contener de 10 a 200 mg de principio activo. A modo de ejemplo, pueden utilizarse formas orales que contienen 30 mg, 60 mg o 120 mg de citrato de alverina.

Las composiciones para una administración por vía tópica son, por ejemplo, lociones, geles, cremas, champús o jabones dermatológicos. Estas composiciones tópicas contienen preferiblemente sales de alverina a una concentración del 0,1 al 20% en masa, por ejemplo, de citrato de alverina a una concentración del 0,5 al 10% en masa, más particularmente del 1 al 3% en masa. Para el tratamiento del acné, se utilizan preferiblemente lociones, geles o cremas. Para el tratamiento de afecciones del cuero cabelludo, se utilizan preferiblemente champús.

En los geles de uso tópico, se utilizan preferiblemente uno o más agentes gelificantes, uno o más humectantes y uno o más conservantes.

Las agentes gelificantes son, por ejemplo, carbómeros (Carbopol®), polímeros de ácido acrílico, que permiten la formación de geles transparentes, indicados particularmente para el citrato de alverina cuya solubilidad en agua permite producir concentraciones del 1 al 3% sin el uso de tensioactivo. Pueden controlarse las propiedades reológicas de estos geles de Carbopol® según su naturaleza, su cantidad y el pH final de gelificación obtenido mediante alcalinización del polímero a pH superiores a 4. Entre los diversos carbómeros, se utiliza preferiblemente el carbómero 974P.

Como humectante, se utiliza, por ejemplo, glicerina y/o propilenglicol, más particularmente glicerina para optimizar la tolerancia local.

Los conservantes son, por ejemplo, los parabenos, más particularmente el metilparabeno en asociación con fenoxietanol.

Las composiciones pueden contener además de alverina o de sus sales farmacéuticamente aceptables uno o más de otros principios activos.

Estos principios activos pueden elegirse en el grupo constituido concretamente por los agentes antibacterianos y los agentes antifúngicos. A modo de ejemplo, pueden utilizarse eritromicina, clindamicina, peróxido de benzoílo, derivados de imidazol, tales como ketoconazol, econazol, miconazol y fluconazol, terbinafina, amorolfina, piritiona de zinc y ciclopiroxolamina.

Para el tratamiento del acné, se utiliza preferiblemente el citrato de alverina en asociación con eritromicina, clindamicina y/o peróxido de benzoílo. También puede asociarse el citrato de alverina con adapaleno, agente antiacné conocido. Para el tratamiento de la dermatitis seborreica, de la pitiriasis versicolor y/o de la caspa, se utiliza preferiblemente el citrato de alverina en asociación con el ketoconazol, econazol, miconazol, fluconazol, terbinafina, amorolfina, piritiona de zinc y/o ciclopiroxolamina.

Ejemplo 1: Estudio experimental de la actividad de alverina sobre las afecciones cutáneas

65 Se sometió a prueba la eficacia de alverina sobre 3 microorganismos: *Propionibacterium acnes*, *Malassezia furfur* y

Candida albicans.

La tabla 1 indica las cepas usadas y las condiciones operativas para las 3 cepas de microorganismo sometidas a prueba.

5

La sal de alverina usada en las pruebas es el citrato de alverina.

Tabla 1

Micro-organismo	Cepa	Número de microorganismos sembrados en 10^5 ufc/ml	Intervalo sometido a prueba en $\mu\text{g}/\text{ml}$
<i>P. acnes</i>	CIP 53.117T	3,0	10^{-3} - 10^{-2} - 10^{-1} - 1 - 10
<i>M. furfur</i>	IP 1634.86	1,4	100-250-500-750-1000
<i>C. albicans</i>	ATCC 10231	2,7	100-125-150-175-200

10 Se introdujo el citrato de alverina en un caldo nutritivo que contenía de 2 a $3 \cdot 10^5$ ufc/ml de microorganismo. Tras la incubación a $32 \pm 2,5^\circ\text{C}$, se apreció el crecimiento microbiano mediante la aparición de una turbidez y se efectuó un recuento de los microorganismos en los tubos que permanecieron nítidos. La concentración inhibitoria mínima (CIM) corresponde a la menor concentración de principio activo que inhibe cualquier cultivo visible. Los intervalos de concentraciones se realizaron en agua estéril.

15

La tabla 2 indica los valores de CIM.

Tabla 2

Microorganismo	Cepa	CIM en $\mu\text{g}/\text{ml}$
<i>Propionibacterium acnes</i>	CIP 53.117T	$< 10^{-3}$
<i>Malassezia furfur</i>	IP 1634.86	500
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	100

20 El hecho de que la CIM del citrato de alverina sea inferior a $10^{-3} \mu\text{g}/\text{ml}$ demuestra la eficacia de alverina en el tratamiento del acné.

25 Aunque la CIM del citrato de alverina medida sobre 2 levaduras lipófilas (500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ para *Malassezia furfur* y 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ para *Candida albicans*) es superior a la notificada para los derivados de imidazol (16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ para miconazol y econazol) y ciclopiroxolamina (12,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$), es muy inferior a la del succinato de litio sobre *Malassezia furfur* (de $1,2 \cdot 10^3$ a $10^4 \mu\text{g}/\text{ml}$). Debido a ello, el citrato de alverina en razón concretamente de su inocuidad y de la ausencia de un fenómeno de resistencia, es una molécula de interés en las afecciones en las que se asocian estas levaduras.

30 En un segundo ensayo, se precisó la CIM del citrato de alverina frente a *Propionibacterium acnes* y se sometió a prueba la eficacia del citrato de alverina comparativamente con 2 antibióticos usados de manera clásica en el tratamiento del acné por vía tópica, la eritromicina en forma de su lactobionato y la clindamicina en forma de su fosfato.

35 La tabla 3 indica los resultados obtenidos. La cepa usada es *Propionibacterium acnes* CIP 53.117T.

Tabla 3

	Número de microorganismos sembrados (10^5 ufc/ml)	Intervalo sometido a prueba ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	CIM ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Citrato de alverina	3	$1-2,5-5-7,5 \cdot 10^{-4}$ - 10^{-3}	$5 \cdot 10^{-4}$
Lactobionato de eritromicina	2	10^{-4} - 10^{-3} - 10^{-2} - 10^{-1}	10^{-4} a 10^{-3}
Fosfato de clindamicina	2	10^{-4} - 10^{-3} - 10^{-2} - 10^{-1}	10^{-2} a 10^{-1}

40 Se constata que la actividad bacteriostática del citrato de alverina es comparable a la de eritromicina y superior a la de clindamicina.

Ejemplo 2: Gel tópico

Se preparó un gel tópico que tenía la siguiente composición

Citrato de alverina	1,00 g
Glicerina	10,00 g
Carbómero 974P	1,00 g
Fenoxietanol	0,25 g
Metilparabeno	0,10 g
Hidróxido de sodio (disolución al 10%)	csp pH = 5,4
Agua purificada	csp 100 g

Se disuelven el citrato de alverina, la glicerina, el metilparabeno y el fenoxietanol en el 90% de la cantidad de agua prescrita. A continuación, se añade el carbómero con agitación; cuando la mezcla es homogénea, se procede a la gelificación del medio mediante ajuste del pH a 5,4 mediante adición de la disolución de hidróxido de sodio y del complemento de la cantidad de agua purificada.

5

La elección del pH final corresponde al de la piel, sin embargo para consideraciones que dependen en particular de las propiedades reológicas del gel, puede ajustarse a pH superiores, por ejemplo, al pH fisiológico de 7,35-7,40.

10 Ejemplo 3: Cápsulas

Se preparó una mezcla para cápsulas que tenía la siguiente composición

Citrato de alverina	43,0 g
Almidón	55,5 g
Estearato de magnesio	1,5 g

15 Según una primera variante, se mezclan en seco el citrato de alverina, el almidón y el estearato de magnesio.

Según una segunda variante, se granula el citrato de alverina y el almidón con el agua purificada. Tras el secado de los gránulos, se añade el estearato de magnesio en fase externa.

20 La mezcla obtenida en la primera o la segunda variante permite producir cápsulas dosificadas a 30, 60 ó 120 mg de citrato de alverina tras el reparto de la cantidad suficiente de la mezcla valorando el 43% de citrato de alverina en cápsulas de tamaño adaptado, por ejemplo, de tamaño 3 para una unidad de dosificación de 60 mg.

25 La alverina y sus sales farmacéuticamente aceptables, concretamente el citrato de alverina, presentan una alternativa a los antibióticos usados de manera clásica en el tratamiento del acné.

Finalmente, el carácter mixto antibacteriano-antifúngico del citrato de alverina le permite ejercer una acción significativa tanto en las afecciones cutáneas en las que se utilizan tradicionalmente antibióticos (acné) como en las que se utilizan antifúngicos (dermatitis seborreica, pitiriasis versicolor, caspa).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de alverina o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables como agente antibacteriano y/o antifúngico para la obtención de un medicamento para el tratamiento de afecciones cutáneas inducidas por *Propionibacterium acnes*, *Malassezia furfur* y/o *Candida albicans*.
- 10 2. Uso según la reivindicación 1, para el tratamiento del acné.
- 10 3. Uso según la reivindicación 1, para el tratamiento de la dermatitis seborreica, de la pitiriasis versicolor y/o de la caspa.
- 15 4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la sal farmacéuticamente aceptable es el citrato de alverina.
- 15 5. Composición farmacéutica para uso en el tratamiento de afecciones cutáneas inducidas por *Propionibacterium acnes*, *Malassezia furfur* y/o *Candida albicans* caracterizada porque contiene alverina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 6. Composición para uso según la reivindicación 5, caracterizada porque va a administrarse por vía tópica.
- 20 7. Composición para uso según la reivindicación 6, caracterizada porque está en forma de lociones, de geles, de cremas o de champús.
- 25 8. Composición para uso según una de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizada porque se usa alverina en asociación con uno o más de otros principios activos.
- 25 9. Composición para uso según la reivindicación 8, caracterizada porque el principio activo es eritromicina, clindamicina, adapaleno y/o peróxido de benzoílo.
- 30 10. Composición para uso según la reivindicación 8, caracterizada porque el principio activo es un derivado de imidazol, tal como ketoconazol, econazol, miconazol o fluconazol, terbinafina, amorolfina, piritiona de zinc y/o cicloprioxolamina.
- 35 11. Composición para uso según la reivindicación 5, caracterizada porque va a administrarse por vía oral.
- 35 12. Composición para uso según la reivindicación 11, caracterizada porque están en forma de comprimidos, de cápsulas, de disoluciones bebibles o de suspensiones bebibles.
- 40 13. Composición para uso según la reivindicación 11 ó 12, caracterizada porque se usa alverina en asociación con uno o más de otros principios activos.
- 40 14. Composición para uso según la reivindicación 13, caracterizada porque el principio activo es tetraciclina, doxiciclina y/o minociclina.
- 45 15. Alverina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de afecciones cutáneas inducidas por *Propionibacterium acnes*, *Malassezia furfur* y/o *Candida albicans*.