

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 436**

51 Int. Cl.:

A61K 31/047 (2006.01)

A61K 31/164 (2006.01)

A61K 31/194 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05425242 .4**

96 Fecha de presentación: **19.04.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1714644**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.10.2006**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de ulceraciones crónicas**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

10.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

10.12.2012

73 Titular/es:

**INNOVET ITALIA S.R.L. (100.0%)
VIA EGADI, 7
20144 MILANO, IT**

72 Inventor/es:

**DELLA VALLE, FRANCESCO y
DELLA VALLE, MARIA FEDERICA**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 392 436 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 farmacéuticas para el tratamiento de ulceraciones crónicas

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, para uso humano y veterinario, que puede ser usada para inducir, potenciar y normalizar las diversas fases del procedimiento de herida-curación provocado a continuación de una ulceración y herida, que incluye o no la pérdida de materia, de origen neurogénico, vasogénico o traumático, incluso en casos en que las lesiones están directa o indirectamente asociadas con patologías sistémicas subyacentes.
- 10 Es conocido que la formación de cicatrices es una respuesta de tejidos fibroproliferadores que, dependiendo del tejido u órgano involucrado, da lugar a la regeneración del tejido deteriorado, o a la formación de una cicatriz fibrótica. Además, la formación de cicatrices cutáneas/mucosales es un procedimiento interactivo que incluye mediadores solubles, componentes de la matriz extracelular, células residentes (queratinocitos, células endoteliales, fibroblastos y fibras nerviosas), leucocitos infiltrantes, que participan diferenciadamente en secuencia temporal estricta en las tres fases del procedimiento de formación de cicatrices: inflamación, granulación (formación del tejido o fase proliferadora) y remodelación del tejido.
- 15 Por tanto, el procedimiento de reparación es un fenómeno dinámico y continuo, dado que las tres fases son temporalmente coexistentes una respecto a otra. Por ejemplo, la fase inflamatoria, fundamental para activar el procedimiento de reparación, se inicia súbitamente en el instante del deterioro del tejido, pero persiste durante la re-epitelialización cutánea/mucosal y durante la remodelación del tejido (incluso aunque con diferentes componentes celulares con respecto a la fase agua), ejerciendo una influencia sobre los procedimientos catabólico y anabólico del fenómeno de reparación completo.
- 20 Consecuentemente, la distinción conceptual del procedimiento de reparación en tres fases solo es realmente útil para describir los acontecimientos, secuencialmente conectados unos a otros, en términos de los mediadores químicos liberados localmente en el sitio de la lesión y los componentes celulares involucrados. Además, la distinción anterior es útil para identificar durante qué fase y dependiendo de qué elementos celulares y/o mediadores solubles pueden intervenir cualesquiera anomalías potenciales. Por ejemplo, estas anomalías pueden estar relacionadas con: quimiotropismo excesivo o defectivo y/o la activación de tallos hincados celulares específicos en el sitio de la lesión; liberación excesiva o defectiva de mediadores solubles; depósito y/o degradación excesivos o defectivos de matriz extracelular; hiperplasia fibroblástica persistente; contaminación microbiana persistente, con carácter crónico de la fase inflamatoria. Todos los estados anteriormente citados son clínicamente reconocibles como hiper-reactividad y/o hipo-reactividad del procedimiento de reparación de tejidos en cualquiera de sus fases, con retraso consecuente del carácter secuencial de los acontecimientos y/o bloqueo del correcto progreso de la cicatriz.
- 25 Son conocidas composiciones farmacéuticas que pueden ser usadas en el tratamiento de ulceraciones. Sin embargo, estas no son capaces de proporcionar un tratamiento exhaustivo para ulceraciones que permitan una reparación rápida y eficaz del tejido. Aunque no se desean vinculaciones teóricas, una posible causa puede ser que dichas composiciones contienen un factor que es activo en una fase o en un único acontecimiento con cualquier fase dada del procedimiento de la formación de la cicatriz y, por tanto, no son capaces de dirigir los fenómenos complejos anteriormente mencionados en su totalidad.
- 30 La publicación de la técnica anterior "Restomys (gel odontoestomatológico mucoadhesivo)" recuperada de Internet: URL: <http://web.archive.org/web/20040205183035/http://www.innovet.it/reactive-english/restomyl.html> se refiere a un producto comercial que comprenden Adelmidrol, nonanodiamida, ácido traumático, fitoesfingosina y 7 % de glicerol.
- 35 El documento WO 96/03973 describe un gel ginecológico que comprende glicerina, ácido hialurónico, ácido trans-traumático, N-(2-hidroxietil)-hexadenanamida para ser usados en el tratamiento de la sequedad y deshidratación vaginal (ejemplo 20 y página 30, línea 23 a página 31, línea 1).
- 40 El documento EP 1374903 describe una formulación cosmética de leche para después de la ducha para el cuerpo que contiene: extracto en glicol de *Echinacea purpurea*, glicerina vegetal, alginato de sodio, adelmidrol, ácido hialurónico y ácido trans-traumático.
- 45 El documento WO 01/10402 describe composiciones tópicas que comprenden glicerina y adelmidrol para el tratamiento de la piel irritable.
- 50 El documento EP 0599188 describe una composición que incluye sales de ácido traumático y glicerol que tienen actividad bacteriostática, antibiótica, antifúngica o antiviral para el tratamiento de patologías cutáneas.
- 55 Por lo tanto, se percibe mucho todavía la necesidad de una composición farmacéutica, capaz de proporcionar una solución adecuada al tratamiento de ulceraciones crónicas.
- 60
- 65

Por tanto, es un objeto de la presente invención una composición farmacéutica para el tratamiento de ulceraciones crónicas, como se define en las reivindicaciones anejas.

5 Se ha descubierto que una composición farmacéutica que es eficaz en el tratamiento de ulceraciones y heridas es la que es según la reivindicación 1 y reivindicaciones dependientes.

Sin vinculaciones de carácter teórico, se ha observado que la composición de la invención es capa de:

10 - regular, gracias a la presencia de la ALIAmida, el grado de activación de los mastocitos, tanto los residentes como los infiltrados en el sitio de la lesión, a través de una función central en la coordinación del procedimiento de reparación, con el fin de modular, a través de un mecanismo inhibitorio, los mediadores solubles liberados en exceso en el sitio de la lesión;

15 - asegurar el nivel correcto de hidratación de tejidos, con el fin de favorecer la proliferación y diferenciación celular y, siempre que se retrasen, activar la fase inflamatoria;

- mantener el fenómeno de re-epitelialización del sitio de la lesión potenciando la advección de queratinocitos.

20 Se ha observado que la composición de la invención contiene:

(a) un agente capaz de purgar el exudado en exceso, con el fin de evitar la ampliación y persistencia de estados inflamatorios que pueden ser peligroso para las consecuencias fisiológicas de diversas fases formadoras de cicatrices y envejecimiento celular prematuro, siendo este agente alginato de sodio;

25 (b) un agente capaz de proporcionar constituyentes de la matriz extracelular fisiológica, con el fin de proporcionar y/o reponer moléculas guías para la migración de elementos celulares residentes fundamentales para la regeneración de tejidos en el caso de heridas y/o úlceras que implican pérdida de tejido dérmico/conectivo, pudiendo contener este agente ácido hialurónico; y

30 (c) un agente capaz de controlar el comportamiento de la flora microbiana contaminante, tanto en términos proliferadores como en términos de la liberación de enzimas degradantes de matriz extracelular, con el fin de contrarrestar la activación celular en exceso y el desarrollo y/o progreso de estados infecciones, debido a la fácil capacidad invasiva del agente patógeno potencial, siendo seleccionado preferentemente dicho agente antimicrobiano entre extracto de *Echinacea purpurea*, deo-usnato (extracto de *Usnea Barbata*), fitoesfingosina y
35 bronopol o sus mezclas.

Preferentemente, el ácido hialurónico está en forma de sal. Incluso más preferentemente, está en la forma de una sal de sodio o magnesio.

40 Ventajosamente, el ácido hialurónico y el ácido trans-traumático están en forma de sal doble, como hialuronato-trans-traumatato de magnesio.

Preferentemente, el extracto de *Echinacea purpurea* será un extracto glicólico.

45 Según una realización preferida de la invención, la composición farmacéutica comprenderá (porcentaje en peso/peso total):

adelmídrol	0,5-7 %
glicerol	30-60 %
ácido trans-traumático	0,02-1 %
alginato de sodio	0,5 %
ácido hialurónico o una sal del mismo (preferentemente, sal de sodio)	0-1 %
extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	0-15 %
extracto de <i>Usnea barbata</i>	0-1 %
fitoesfingosina	0-1 %
bronopol	0,0,2 %

50 Preferentemente, la composición de la invención contendrá todos los ingredientes activos anteriormente citados, es decir, los porcentajes de mucopolisacárido, ácido hialurónico o una sal del mismo, extracto de *Echinacea purpurea*, extracto de *Usnea barbata*, fitoesfingosina y bronopol tendrán valores distintos de 0 %.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar presentes en cualquier forma adecuada para una administración tópica al sitio de la herida como, por ejemplo, una solución espesada, pulverización, espuma, crema, gel, ungüento, gasa medicada, vendas basadas en poliacrilamida o basadas en otras farmacéuticamente aceptables, etc. Para estos fines, la composición puede contener todos los aditivos farmacéuticamente aceptables que un experto en la técnica pueda considerar apropiados para la preparación de la composición deseada, como tampones, agentes espesantes, emulsionantes, diluyentes (agua destilada), etc.

Sorprendentemente, la estrategia de modulación multifactorial del procedimiento de formación de cicatrices que puede ser obtenido a través de la asociación de los diversos ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la invención a demostrado ser significativamente eficaz para restablecer la correcta capacidad consecuyente de las diversas fases del procedimiento de curación para las heridas graves e, incluso más significativamente, para la curación de ulceraciones, caracterizadas por la pérdida de tejido dérmico/conectivo y definidas como crónicas, ya que permanecen sin curar durante al menos tres semanas.

Las composiciones de la invención han demostrado la capacidad de reactivar el procedimiento de curación en cualquier fase de curación de heridas anómalamente persistes de forma temporal en el sitio de la lesión. La estrategia de modulación multifactorial de curación de heridas que hace posible la presente invención, por tanto, es eficaz para resolver el actual estado de tejidos en situación crónica, activando y/o potenciando la formación de cicatrices consecuentemente esperadas para el desarrollo positivo del procedimiento de reparación del tejido.

Ejemplos de ulceraciones que se pueden aprovechar del tratamiento con la composición farmacéutica de la presente invención son úlceras crónicas con pérdida de tejido cutáneo y sub-cutáneo como úlceras diabéticas crónicas en pacientes neuropáticos o neurovasculares, las úlceras venosas y arteriales en pacientes vasculopáticos, úlceras por presión y escaras.

Actividad biológica

La tabla I muestra los resultados clínicos obtenidos a partir de la administración de la composición de la invención en forma de gel (Ejemplo 1) a pacientes afectados por ulceraciones de diversos tipos. Fueron tratados 40 pacientes, con una edad media de 65,9 años (14 pacientes machos y 26 hembras). El régimen de tratamiento fue el siguiente: aplicación del gel dos veces al día seguido de limpieza, durante un período de 15 días.

De los 40 pacientes tratados, 11 tenían ulceración de tipo vascular, 10 traumática, 10 diabética, 3 linfática, 1 quemadura y 5 tenían otros tipos. La tabla muestra los resultados cualitativos ("puntuación" del resultado: óptima, buena, regular, nula) valorados por el facultativo al final del tratamiento.

Tabla 1

Patología ulcerativa (N.º de pacientes)						
	vascular	traumática	diabética	linfática	de una quemadura	otras
Resultados	11	10	10	3	1	5
óptimo	6	5	5	2	1	4
bueno	3	2	4			1
regular	1	1	1	1		
nulo	1	2				

Como se puede observar a partir de los datos recogidos en la tabla, un 50 % a 100 % de los pacientes (dependiendo de los diversos tipos de ulceración) obtuvieron resultados clasificados como óptimos tras completar el tratamiento.

Ejemplos de formulaciones

Ejemplo 1 - gel farmacéutico para una aplicación sobre úlceras o heridas cutáneas

100 g de gel contienen:

- glicerol 40 g
- extracto de *Echinacea purpurea* 10 g

ES 2 392 436 T3

alginato de sodio	2,5 g
adelmidrol	1 g
deo-usnato	0,6 g
ácido hialurónico, sal de sodio	0,2 g
bronopol	0,1 g
cloruro de sodio 6 H ₂ O	0,1 g
fitoesfingosina	0,02 g
trietanolamina	0,06 g
ácido trans-traumático	0,06 g

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que tiene una forma adaptada para una administración tópica, que comprende:

- 5 - 0,5-7 % p de N,N¹-bis(2-hidroxiethyl)nonanodiamida,
- 30-60 % p de glicerol,
- 0,02-1 % p de ácido trans-traumático,
- 10 - 0-5 % p de alginato de sodio,
- 0-1 % p de ácido hialurónico o una sal de sodio o magnesio del mismo,
- 15 - 0-15 % de extracto de *Echinacea purpurea*,
- 0-1 % p de extracto de *Usnea barbata*,
- 0,1-1 % p de fitoesfingosina,
- 20 - 0-0,2 % p de bronopol

para ser usada en el tratamiento de ulceraciones crónicas.

25 2. Composición para ser usada en un método para el tratamiento de ulceraciones crónicas según la reivindicación 1, en la que dicho extracto de *Echinacea purpurea* es un extracto glicólico.

30 3. Composición para ser usada en un método para el tratamiento de ulceraciones crónicas según la reivindicación 1 ó 2, en la que el ácido hialurónico y el ácido trans-traumático están en la forma de hialuronato-trans-traumatato de magnesio.

35 4. Composición para ser usada en un método para el tratamiento de ulceraciones crónicas según la reivindicación 1, en la que los porcentajes de alginato de sodio, ácido hialurónico o su sal de sodio o magnesio, extracto de *Echinacea purpurea*, extracto de *Usnea barbata*, fitoesfingosina y bronopol son de más de 0 %.

5. Composición para ser usada en un método para el tratamiento de ulceraciones crónicas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende adicionalmente aditivos farmacéuticamente aceptables preferentemente seleccionados entre tampones, agentes espesantes o emulsionantes.

40 6. Composición para ser usada en un método para el tratamiento de ulceraciones crónicas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha forma adaptada para una administración tópica se selecciona entre una solución espesada, pulverización, espuma, ungüento, crema, gel, gasa medicada, venda basada en poliacrilamida o basadas en otras farmacéuticamente aceptables.

45 7. Composición para ser usada en un método para el tratamiento de ulceraciones crónicas según la reivindicación 1, en la que dichas ulceraciones crónicas se seleccionan entre úlceras diabéticas crónicas en pacientes neuropáticos o neurovasculares, úlceras venosas o arteriales en pacientes vasculopáticos, úlceras por presión o escaras.

50 8. Composición para ser usada en un método para el tratamiento de ulceraciones crónicas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para ser usada en seres humanos.