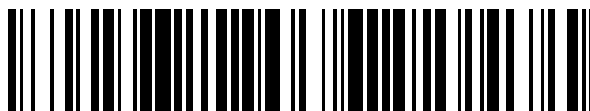


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 755**

51 Int. Cl.:

A61K 31/455 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2009 E 09724965 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2012 EP 2271342**

54 Título: **Uso de nicotinamida para tratar el comezón veraniego en caballos**

30 Prioridad:

28.03.2008 EP 08153502

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.02.2013

73 Titular/es:

**ELANCO ANIMAL HEALTH IRELAND LIMITED
(100.0%)
70 Sir John Rogerson's Quay
Dublin, IE**

72 Inventor/es:

JACKERS, MARLUTJE MARIE ANNE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 396 755 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 nicotinamida para tratar el comezón veraniego en caballos

La presente invención se refiere al uso de nicotinamida, como nicotinamida pura o en forma de vitamina B3, para el tratamiento del comezón veraniego en caballos.

- 5 El comezón veraniego es una afección de la piel angustiante que afecta a miles de caballos en el mundo y se conoce también como eczema de verano, dermatitis estacional, "picor de Queensland" en Australia, "picazón dulce" en Gran Bretaña y "enfermedad de Kasen" en Japón. El comezón veraniego se debe a una reacción de hipersensibilidad de los mamíferos al contenido de la saliva de los mosquitos de las especies *Culicoides*, en particular *Culicoides pulicaris*. Después de ser picados, algunos caballos son alérgicos a una sustancia en la saliva del jején que pica, que produce una reacción local. Esto a su vez produce irritación intensa con picazón severa, que el caballo intenta aliviar frotándose o mordiéndose.

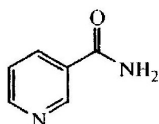
- 10 *Culicoides pulicaris*, que son sólo hasta 2 mm de tamaño, se observan en el Hemisferio Norte de marzo-abril a octubre-noviembre dependiendo de las condiciones atmosféricas. Se alimentan principalmente al anochecer y al amanecer y tienden a alimentarse sobre el caballo en sitios específicos, en particular alrededor de la cabeza, punta de la cola, cruz y base de la crin, sin embargo también pueden verse afectadas otras áreas, incluyendo el pecho, lomo y grupa. A los jejenes les gusta reproducirse en tierra húmeda y alrededor de ríos, lagos y agua estancada, de manera que los caballos susceptibles que permanezcan cerca de estas condiciones es más probable que se vean afectados. Los animales afectados tienen mucho picor y están muy angustiados y se frota y se muerden ellos mismos intensamente a veces hasta el punto de la automutilación. Las picaduras de los mosquitos pequeños forman ampollas, que pueden supurar, causando costras, postillas y escamas. El frotamiento y la mordedura prolongada da como resultado pérdida de pelo y daño a la piel, a veces con llagas abiertas sangrando. Ocasionalmente pueden tener lugar infecciones bacterianas secundarias. Tampoco es poco común que los caballos se arranquen la crin y el pelo superior de la cola. A largo plazo, puede tener lugar engrosamiento de la piel y pérdida de pigmentación del pelo.

- 15 La aparición de comezón veraniego se puede controlar por reducción de la exposición de los caballos a los mosquitos pequeños *Culicoides* usando por ejemplo pantallas a prueba de insectos en el establo o repelentes de insectos. Se han descrito jabones de calcio en el documento WO-99/19491 para el tratamiento de reacciones inflamatorias de la piel. Se usan anti-histaminas pero los resultados son variables. Los corticosteroides son muy eficaces para reducir los efectos del picor. La prednisolona oral puede ser eficaz cuando se proporciona como tratamiento de días alternos.

- 20 Sin embargo con todo el uso de corticosteroides puede aumentar el riesgo de inducir laminitis en el caballo.

- 25 El documento US 2005/0008656 desvela composiciones y procedimientos para inhibir la picadura de los insectos, dichas composiciones comprenden al menos una vitamina y al menos una hierba. La lista de vitaminas desveladas en el mismo incluye nicotinamida. El documento WO 98/52927 desvela una composición química para tratamiento de la piel que comprende un ingrediente activo seleccionado de nicotinamidas, amido derivados de las mismas, ácido nicotínico, ésteres nicotínicos y derivados de los mismos. El documento WO 99/47141 desvela composiciones para el cuidado de la piel que contienen un compuesto de vitamina B3 y su uso en procedimientos para tratar y/o prevenir pequeñas irritaciones de la piel.

- 30 La nicotinamida, además de ser conocida como niacinamida, también se conoce como 3-piridincarboxamida, piridin-3-carboxamina, amida del ácido nicotínico, vitamina B3 y vitamina PP. Se representa por la siguiente fórmula estructural:



nicotinamida

- 35 La nicotinamida es una de las dos formas principales del complejo de vitamina B3 que se usa comúnmente como término colectivo para referirse a los dos, nicotinamida y ácido nicotínico. La nicotinamida y el ácido nicotínico presentan actividades de la vitamina idénticas pero presentan actividades farmacológicas muy diferentes.

Inesperadamente, se ha observado ahora que la nicotinamida puede prevenir, tratar o curar el comezón veraniego o reducir los síntomas del picor de verano.

- 40 La presente invención proporciona el uso de nicotinamida para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del comezón veraniego en caballos. La nicotinamida se puede usar en su forma pura o en la forma de vitamina B3.

- 5 También se describe el uso de la nicotinamida para el tratamiento cosmético de mamíferos no humanos tales como caballos o ganado que padece picor de verano. El complejo de vitamina B3 está ampliamente disponible en ultramarinos, grandes almacenes y en farmacias como fármaco sin prescripción puesto que la vitamina B3 no es objeto de conformidad normativa. De acuerdo con esto, también se describe el puro uso cosmético de la nicotinamida, como nicotinamida pura o en forma de vitamina B3, en la prevención o el tratamiento del comezón veraniego.
- También se describe un procedimiento para tratar o prevenir el comezón veraniego en mamíferos no humanos, procedimiento que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de nicotinamida. Los mamíferos no humanos pueden ser caballos o ganado.
- 10 El término “cantidad terapéuticamente eficaz de nicotinamida” como se usa en la presente memoria, significa esa cantidad de nicotinamida que provoca la respuesta biológica o medicinal en el mamífero no humano que está buscando el veterinario, que incluye el alivio de los síntomas de la afección que se esté tratando. La cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar usando técnicas de optimización rutinarias y depende de la afección particular que se tenga que tratar, la afección del mamífero no humano, la vía de administración, la formulación y el criterio del médico y otros factores evidentes para los expertos en la materia. Una cantidad terapéuticamente eficaz se puede conseguir por dosis múltiples.
- 15 Los expertos en el tratamiento del comezón veraniego determinarán fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de nicotinamida a partir de los resultados del ensayo presentados de ahora en adelante. En general, se considera que una dosis terapéuticamente eficaz será desde aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal del caballo que se esté tratando. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente eficaz en la forma de dos o más subdosis en intervalos apropiados durante todo el día.
- 20 Para uso veterinario la nicotinamida, como una propia nicotinamida pura o en forma de vitamina B3, se puede administrar como una formulación convenientemente aceptable según la práctica veterinaria normal y el veterinario determinará el régimen de dosificación y la vía de administración que será más apropiada para un animal particular. En la práctica, la nicotinamida para uso en el tratamiento o la prevención de el comezón veraniego se administra en forma de forma farmacéutica sólida o líquida adecuada para administración oral o parenteral.
- 25 Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral o parenteral incluyen: cápsulas, grageas, comprimidos, polvos y gránulos. Estas formas farmacéuticas sólidas se formulan preferiblemente en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosis. “Forma de dosis unitaria” como se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas como dosis unitarias, contiendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado junto con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son los comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobres de polvo, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares y múltiples segregados de los mismos.
- 30 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral o parenteral incluyen: emulsiones, disoluciones, suspensiones, suspo-emulsiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables.
- 35 Como alternativa se pueden administrar las formas farmacéuticas que comprenden nicotinamida con el pienso del animal y para este fin se puede preparar un aditivo de la alimentación concentrado o premezcla para mezclamiento con la alimentación normal del animal.
- 40 Para aplicación tópica, se puede usar inmersión, pulverización, polvo, vertido, exacto, concentrado emulsionable, fluido de chorro, champús, cremas, pomadas, collarín, placa o arnés. Tales formulaciones se preparan de una manera convencional según la veterinaria clásica y la práctica farmacéutica. Se puede preparar una formulación para poción por dispersión de los ingredientes activos, es decir, nicotinamida pura misma o en forma de vitamina B3, en una disolución acuosa junto con agentes dispersantes o humectantes y se pueden preparar formulaciones inyectables en forma de disolución o emulsión estéril. Las formulaciones de vertido o exactas se pueden preparar disolviendo los ingredientes activos en un vehículo líquido aceptable tal como butil digol, parafina líquida o éster no volátil con o sin adición de un componente volátil tal como isopropanol.
- 45 Alternativamente, las formulaciones de vertido, exactas o en aerosol se pueden preparar por encapsulación para dejar un residuo de agente activo, es decir, nicotinamida pura misma o en forma de vitamina B3, sobre la superficie del animal. Estas formulaciones variarán con respecto al peso de compuesto activo dependiendo de la especie de animal huésped que se tenga que tratar, la importancia y el tipo de infección y el tipo y peso corporal de la huésped.
- 50 **Parte experimental**
- 55 Se trató un grupo de cinco caballos con nicotinamida en el periodo de julio a septiembre. Se administró nicotinamida en forma de vitamina B3 y se formuló como comprimidos que contenían cada uno 200 mg de nicotinamida. Dichos comprimidos se mezclaron con la alimentación del caballo para administración.

5

Estos caballos, con edades que oscilan de 4 a 12 años, han padecido comezón veraniego cada año desde la edad tan temprana como de dos. Se evaluaron en cada caballo cada dos semanas síntomas de alergia veraniega: frotamiento, pérdida de pelo, piel dañada, crin y raíz de la cola dañada y lesiones de la piel recientes o curadas. Se evaluó la gravedad del comezón veraniego en una escala de 1 a 10. Al comienzo del tratamiento, los cinco caballos tuvieron síntomas de comezón veraniego oscilando de 6 a 10 en dicha escala. Después de un mes de tratamiento, la gravedad del comezón veraniego cayó a 1 ó 2 en dicha escala.

Tabla 1 : Caballos

Caballo	Raza	Peso	Edad (años)	Edad cuando se vió por primera vez el Comezón veraniego
1	Frisio	600 kg	7	3
2	Frisio	550 kg	4	2
3	Frisio	700 kg	14	3
4	Pura sangre Belga	700 kg	4	2
5	Fiordo noruego	450 kg	12	2

Tabla 2 : Resultados del tratamiento.

Caballo	Dosificación	Periodo de tratamiento	Síntomas sobre escala de comezón veraniego al comienzo	Síntomas sobre escala de comezón veraniego después de un mes
1	300 mg/día	7 Julio - 30 Septiembre	7	1
2	300 mg/día	7 Julio - 30 Septiembre	8	1
3	600 mg/día	21 Julio - 30 Septiembre	10	2
4	500 mg/día	21 Julio - 30 Septiembre	6	1
5	500 mg/día	21 Agosto - 30 Septiembre	8	1

10

REIVINDICACIONES

1. Nicotinamida para uso en el tratamiento o en la prevención de lesiones en la piel que resultan del comezón veraniego causado por *Culicoides* en caballos, en la que las lesiones de la piel son pérdida de pelo, piel dañada, crin y raíz de la cola dañada.
- 5 2. Nicotinamida para uso según la reivindicación 1, en el que la nicotinamida se tiene que administrar en forma de una forma farmacéutica sólida adecuada para administración oral o parenteral.
3. Nicotinamida para uso según la reivindicación 2, en el que la forma farmacéutica sólida es un aditivo de alimentación concentrado.
- 10 4. Nicotinamida para uso según la reivindicación 1, en el que la nicotinamida se tiene que administrar en forma de una forma farmacéutica líquida adecuada para administración oral, parenteral o tópica.
5. Nicotinamida para uso según la reivindicación 4, en el que la forma farmacéutica líquida adecuada para administración tópica es una crema o pomada.
6. Nicotinamida para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la nicotinamida se tiene que administrar en una cantidad de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal.
- 15 7. Nicotinamida para uso según la reivindicación 6, en el que la nicotinamida se tiene que administrar en una cantidad de 0,5 mg/kg a 2 mg/kg de peso corporal.