

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 635**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2002 E 02726067 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2012 EP 1372607**

54 Título: **Emulsión adyuvante y método para usar dicha emulsión**

30 Prioridad:

16.03.2001 DE 10113284

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

23.04.2013

73 Titular/es:

**DR. EXNER GBR (100.0%)
Dr.-Ing. Rolf Wagner Industriepark Str. A Nr.1
39245 Gommern, DE**

72 Inventor/es:

EXNER, HEINRICH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 401 635 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

Emulsión adyuvante y método para usar dicha emulsión

- 5 **[0001]** La invención se refiere a una emulsión de silicona para ser utilizada como medicamento o bien para la fabricación de medicamentos.

[Estado de la técnica]

- 10 **[0002]** En la patente DE 44 99 552 se encuentra protegido un adyuvante para antígenos y un procedimiento para su fabricación y utilización. En la presente memoria de patente se describe un adyuvante incompleto en forma de emulsión de aceite en agua, compuesto de

- 15 - 0,01–30 % polidimetilsiloxanos que presentan un grado de polimerización de $n = 20–400$ y una viscosidad cinemática de $20–1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ a 20° C ,
- 0,01-15 % complejo de emulgadores con un valor HLB de 9–16,
- 20 - 45-99 % solución salina biocompatible,
- 0,01-10 % dimetilsulfóxido y
- 0,0001-1 % formadores de quelatos.

- 25 **[0003]** A este adyuvante incompleto pueden añadirse para la inmunización peptidoglicanos a base de cepas de estafilococo áureo específicas de la especie y/u otras cepas en una concentración de 0,00001 a 1 mg de nitrógeno de proteína por ml de adyuvante y polímeros naturales y/o sintéticos solubles en agua en una concentración de 0,0001 a 10 mg por ml de adyuvante.

- 30 **[0004]** Con esta invención se ponen a disposición adyuvantes que en combinación con antígenos de vacunas o en combinación con peptidoglicanos en una formulación histocompatible estimulan los mecanismos de defensa en el cuerpo en tal medida que además de la inmunoprofilaxis activa también de antígenos débiles tiene lugar una inmunoterapia general y específica. Con este adyuvante se logran buenos resultados en inmunoterapias. La desventaja radica en que la fabricación del adyuvante completo o bien el agregado de proteínas es relativamente costoso. Una desventaja patofisiológica radica en el riesgo de reacción anafiláctica del organismo en caso de aplicación reiterada del adyuvante completo.

- 40 **[0005]** En la patente DE 44 99 552 se describe asimismo la utilización del adyuvante incompleto para la fabricación de vacunas y para la inmunización en la medicina humana y veterinaria. No obstante, la patente no contiene informaciones útiles para la aplicación sola del adyuvante incompleto como medicamento para enfermedades concretas. En todos los ejemplos mencionados en esta patente se realiza una vacunación con la que los pacientes a través de la vacuna con una forma debilitada de un organismo deben ser inmunizados contra un organismo infeccioso o bien curados.

- 45 **[0006]** Otra desventaja de la solución indicada en la patente DE 44 99 552 radica en que las emulsiones puras de aceite en agua se descomponen rápidamente en el cuerpo lo cual tiene por consecuencia su administración a intervalos más cortos.

- 50 **[0007]** WO–A–9515768 revela un adyuvante a base de una emulsión de aceite en agua, compuesto de 0,5 % de polidimetilsiloxanos, 0,35 % de un complejo de emulgadores compuesto de una mezcla de emulgadores hidrófobos e hidrófilos con un valor HLB de 12, 0,25 % de glicerol, 98,69 % de una solución salina, 0,21 % de dimetilsulfóxido y 0,02 % de formadores de quelatos. Esta emulsión es utilizada sin antígenos adicionales para el tratamiento de enfermedades infecciosas.

- 55 **[0008]** De WO–A–0050085 se deduce asimismo una emulsión de aceite en agua a base de aceites de silicona que no contiene proteínas. La emulsión dada a conocer en esta memoria está compuesta de 0,01–30 % de polidimetilsiloxanos, 0,01–15 % de una mezcla de emulgadores hidrófobos e hidrófilos, 45–99 % de una solución salina y 0,01–10 % de DMSO. La mezcla de emulgadores puede estar formada por 25–35 % de trielato de sorbitán, 25–35 % de alcohol cetílico-estearílico y 35–45 % de polisorbato 80 y presentar un valor HLB de 1 a 14.

[Objetivo de la invención]

- 65 **[0009]** La invención tiene como objetivo proponer una emulsión para aplicación intramuscular y/o subcutánea que

- (1) permanezca mucho tiempo en el cuerpo tras la aplicación,
- (2) sea libre de proteínas,

(3) se utilice sola o en combinación con otras sustancias activas aplicables en forma intramuscular y/o subcutánea, incluyendo antígenos, para la inmunización en la medicina humana y veterinaria y para la fabricación de remedios para el tratamiento o la profilaxis de como mínimo una de las siguientes indicaciones: SIRS, enfermedades virales como por ejemplo hepatitis C y sida, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, infecciones hospitalarias y/o enfermedades infecciosas de origen viral y/o bacteriano, asma bronquial, infecciones renales y de las vías urinarias, migrañas, artritis reumatoidea, atrofia de Sudeck, inflamaciones agudas y crónicas, inflamaciones venosas y arteriales, estados de agotamiento agudos y crónicos, enfermedades tumorales, atrofia muscular, hemorroides, cardiopatía isquémica crónica, hipertonia, procesos de envejecimiento, estados de dolor agudos y crónicos, espasticidad, polineuropatías, neoplasias prostáticas, alopecia, impotencia, neurodermitis, síndrome cervical, traumatismos de tejidos.

[0010] La presente invención se basa en la comprobación de que una emulsión doble (es decir, una emulsión compuesta por una mezcla de una emulsión de agua en aceite y una emulsión de aceite en agua) compuesta de

| | |
|------------|---|
| 0,01-75 % | polidimetilsiloxanos, |
| 0,01-15 % | una mezcla de emulgadores hidrófobos e hidrófilos con un valor HLB de 1 a 14, |
| 0,10-99 % | solución salina biocompatible, |
| 0,01-20 % | dimetilsulfóxido, |
| 0,0001-1 % | formadores de quelatos y/o |
| 0,01-10 % | glicerol |

puede ser utilizada para la fabricación de un medicamento que permanece mucho tiempo en el cuerpo contra: SIRS, enfermedades virales como por ejemplo hepatitis C y sida, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, infecciones hospitalarias y/o enfermedades infecciosas de origen viral y/o bacteriano, asma bronquial, infecciones renales y de las vías urinarias, migrañas, artritis reumatoidea, atrofia de Sudeck, inflamaciones agudas y crónicas, inflamaciones venosas y arteriales, estados de agotamiento agudos y crónicos, enfermedades tumorales, atrofia muscular, hemorroides, cardiopatía isquémica crónica, hipertonia, procesos de envejecimiento, estados de dolor agudos y crónicos, espasticidad, polineuropatías, neoplasias prostáticas, alopecia, impotencia, neurodermitis, síndrome cervical, traumatismos de tejidos,

[0011] o bien para su tratamiento.

[0012] Los polidimetilsiloxanos presentan un grado de polimerización de $n = 20-400$ y una viscosidad cinemática de $20-1300 \text{ mm}^2/\text{s}$.

[0013] El emulgador puede estar formado por 10-25 % de monooleato de sorbitán, 10-25 % de trioleato de sorbitán, 10-25 % de alcohol cetílico-estearílico y 10-25 % de polisorbato 80.

[0014] A través de la aplicación de la emulsión conforme a esta invención, que se descompone más lentamente en el cuerpo del paciente que las emulsiones puras de aceite en agua, se logra un efecto duradero también con grandes intervalos de la aplicación.

[0015] En el tratamiento con el medicamento conforme a la invención, la duración del tratamiento hasta el primer efecto y la duración total del tratamiento es notablemente más corta frente al tratamiento con medicamentos convencionales. La duración del tratamiento y la duración hasta el comienzo de un primer efecto pueden continuar reduciéndose mediante la repetición de la aplicación en el lapso de unas pocas horas y a lo largo de varios días. No se han observado efectos secundarios molestos vinculados con el tratamiento.

[0016] La aplicación de la emulsión conforme a la invención conduce a buenos resultados también en caso de aquellas indicaciones que son consideradas incurables o en las cuales simplemente puede retardarse la evolución de la enfermedad con medicamentos convencionales. Esto se aplica particularmente para hepatitis C, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedades tumorales y neoplasias prostáticas. En los pacientes en los que la aplicación de medicamentos convencionales no produjo ni cura ni alivio y que eran considerados incurables, mediante la aplicación del medicamento conforme a la invención se ha producido una notable mejora de la salud y del estado general.

[0017] Además se ha demostrado que la combinación de la emulsión conforme a la invención con otras sustancias activas aplicables en forma parenteral conduce a efectos sorprendentes. Si la emulsión conforme a la invención se combina con al menos una sustancia activa del grupo de sustancias activas antibióticos, corticoides, antiparkinsonianos, remedios contra esclerosis múltiple, neurofármacos y psicofármacos, inmuoestimulantes y analgésicos, entonces se reduce la medicación de estas sustancias activas frente a la medicación convencional sin combinación con la emulsión conforme a la invención en hasta el 50 % y en casos aislados en más del 60 %. De este modo, es posible reducir a un mínimo los efectos secundarios en caso de eficacia completa o aumentada de estas sustancias activas.

REIVINDICACIONES

1. Emulsión adyuvante compuesta de
- 5 0,01-75 % polidimetilsiloxanos;
 0,01-15 % mezcla de emulgadores hidrófobos e hidrófilos con un valor HLB de 1 a 14;
 0,10-99 % solución salina biocompatible,
 0,01-20 % dimetilsulfóxido,
 10 0,0001-1 % formadores de quelatos y/o
 0,01-10 % glicerol,
- por lo cual la emulsión adyuvante es una emulsión doble.
- 15 2. Emulsión adyuvante según reivindicación 1, **caracterizada porque** el emulgador está compuesto por 10–25 % de monooleato de sorbitán, 10–25 % de alcohol cetílico-estearílico, 10–25 % de trioleato de sorbitán y 10–25 % de polisorbato 80.
- 20 3. Emulsión adyuvante según reivindicación 1, **caracterizada porque** la emulsión se forma con los siguientes materiales con los siguientes porcentajes de masa en g/ml:
- 25 0,01-0,8 polidimetilsiloxanos que presentan un grado de polimerización de $n = 20-400$ y una viscosidad cinemática de $20-1300 \text{ mm}^2/\text{s}$,
 0,01-0,5 dimetilsulfóxido,
 0,03-0,8 emulgador,
 0,25-0,95 solución salina isotónica.
- 30 4. Emulsión adyuvante según reivindicación 3, **caracterizada porque** la emulsión contiene sal EDTA Na/Ca en un porcentaje de masa de 0,0001–0,01 g/ml.
- 35 5. Emulsión adyuvante según reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque** la emulsión se combina con al menos una de las siguientes sustancias activas aplicables en forma parenteral: antibióticos, corticoides, antiparkinsonianos, remedios contra esclerosis múltiple, neurofármacos y psicofármacos, inmunoestimulantes, analgésicos, antígenos.
- 40 6. Utilización de la emulsión adyuvante según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un remedio para la inmunización en la medicina humana y veterinaria.
- 45 7. Utilización de la emulsión adyuvante según una de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de remedios para el tratamiento o la profilaxis de al menos una de las siguientes indicaciones: SIRS, enfermedades virales como hepatitis C y sida, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, infecciones hospitalarias y/o enfermedades infecciosas de origen viral y/o bacteriano, asma bronquial, infecciones renales y de las vías urinarias, migrañas, artritis reumatoidea, atrofia de Sudeck, inflamaciones agudas y crónicas, inflamaciones venosas y arteriales, estados de agotamiento agudos y crónicos, enfermedades tumorales, atrofas musculares, hemorroides, cardiopatía isquémica crónica, hipertensión, procesos de envejecimiento, estados de dolor agudos y crónicos, espasticidad, polineuropatías, neoplasias prostáticas, alopecia, impotencia, neurodermitis, síndrome cervical, traumatismos de tejidos.