

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 342**

51 Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
A61K 31/665 (2006.01)
A61K 31/683 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 35/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2004 E 04740505 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 1641459**

54 Título: **Uso de osmolitos obtenidos a partir de bacterias extremófilas para la preparación de fármacos para el tratamiento externo de neurodermatitis**

30 Prioridad:

03.07.2003 DE 10330243

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

20.06.2013

73 Titular/es:

**BITOP AKTIENGESELLSCHAFT FÜR
BIOTECHNISCHE OPTIMIERUNG (100.0%)
STOCKUMER STRASSE 28
58453 WITTEN, DE**

72 Inventor/es:

KRUTMANN, JEAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 408 342 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 osmolitos obtenidos a partir de bacterias extremófilas para la preparación de fármacos para el tratamiento externo de neurodermatitis.

5 Las bacterias extremófilas son microorganismos extraordinarios capaces de vivir y multiplicarse bajo condiciones extremas, por ejemplo, a concentraciones de sal biológicamente extremas de hasta 200 g de cloruro sódico por litro y a temperaturas en el intervalo de 60 a 110°C. Aquellas condiciones de vida conducirían a la muerte inmediata y al menos a fuertes daños de estructuras celulares en organismos normales (mesófilos).

10 Por tanto, en los últimos años se ha dedicado una gran inversión en investigación para identificar aquellos componentes bioquímicos a los que se les atribuye la destacada estabilidad térmica, química y física de las estructuras celulares de organismos extremófilos.

15 A la estabilidad a alta temperatura de las estructuras celulares contribuyen considerablemente sustancias orgánicas de bajo peso molecular en el medio intracelular que se designan osmolitos o solutos compatibles. Los osmolitos encontrados en los microorganismos extremófilos no son formados por células humanas o animales. Recientemente pudieron identificarse por primera vez distintos osmolitos más nuevos en microorganismos extremófilos. A éstos pertenecen, por ejemplo, ectoína, hidroxiectoína, firoína, firoína-A, diglicerolfosfato, difosfoglicerato cíclico, 1,3-dimanosil-mio-inositol-fosfato (DMIP) y fosfato de diinositol. Todos se obtienen a partir de microorganismos extremófilos y se procesan o purifican (véanse los documentos EP-A 94 903 874; EP-A 98 121 243; DE-A 100 47 444) y forman un grupo conocido de sustancias de bajo peso molecular con propiedades protectoras para células por lo demás sensibles. En algunos casos ya pudo mostrarse en el campo de la cosmética la contribución de estos compuestos a la protección de células de la piel frente a condiciones de estrés externo como calor y sequedad (véase el documento US-A 6 267 973).

20 También se propuso ya repetidamente utilizar preferiblemente fármacos tópicos para la protección de la piel de influencias del estrés externas o para el tratamiento de enfermedades que son causadas por la degradación enzimática de estructuras de tejido (véase el documento DE-A 100 06 578). Además de otras enfermedades, en general se citaron enfermedades del sistema inmunitario, enfermedades autoinmunitarias, procesos inflamatorios, así como inflamaciones agudas y crónicas.

25 El documento DE-A 198 34 816 que también apunta al uso de ectoína y otros osmolitos se refiere a cosméticos con una acción protectora contra la radiación UV de la piel, que además también presentarán una eficacia en la estabilización de ácidos nucleicos de células de la piel humanas.

30 El osmolito ectoína también se utilizó como hidratante (moisturizer) en productos cosméticos con el objetivo de proteger la piel humana sana clínicamente inadvertida de acciones perjudiciales de la radiación solar ultravioleta (documento EP-A 19 990 941). Debido a las investigación *in vitro* e *in vivo* se supone que la acción cosmética de la ectoína se basa, entre otras cosas, en que las funciones de las células de Langerhans epidérmicas, así como de los queratinocitos epidérmicos y fibroblastos dérmicos, son influidas de tal forma que están mejor protegidas contra las acciones proinflamatorias de la radiación UV que conducirían, por ejemplo, a la formación de una quemadura solar.

35 La preparación de un fármaco para el tratamiento general de enfermedades de la piel mediante osmolitos, especialmente ectoína o hidroxiectoína, se conoce por el documento EP-A 0 887 418, que fue en aquel tiempo presentado por la propia solicitante Bitop AG. A este respecto, del mismo pudo concluirse que estos principios activos contribuyen a la estabilización de enzimas y otras biomoléculas y a continuación pueden fomentar la estabilización de condiciones desnaturalizantes.

40 En las publicaciones de patente abiertas a consulta por el público DE-A 199 33 460, DE-A 199 33 461, DE-A 199 33 463 y DE-A 199 33 466 se ha propuesto utilizar ectoínas como secuestrantes de radicales debido a una acción antioxidante y así proteger la piel, especialmente del envejecimiento de la piel acelerado e intensificado por la radiación solar. Así también se evitarán estados no deseados de la piel que resultan de procesos oxidativos. El documento WO 01/72287 describe, bajo premisas similares a las propuestas en los últimos documentos mencionados, el uso de ectoínas en el tratamiento de inmunosupresión inducida por UV.

45 La neurodermatitis, también llamada eccema endógeno o dermatitis atópica, todavía es una enfermedad de la piel muy frecuente y que, debido a la falta de procedimientos de tratamiento adecuados, transcurre la mayoría de las veces durante años o decenas de años, que conduce en los pacientes a enorme sufrimiento debido al picor constante y apenas eficaz de combatir. Una de las causas asumidas para ésta es una piel excesivamente seca y sensible con fuerte tendencia a la inflamación. La enfermedad ya empieza muy frecuentemente en la infancia o la adolescencia temprana. Según investigaciones más recientes, hasta el 12% de una generación puede estar afectada.

55 Clínicamente se desarrollan cambios en la piel eccematosos relativamente imprecisamente limitados, papulosos, supurativos, descamantes, escoriados, en parte superinfectados, que se manifiestan principalmente en la cara, en el escote, en el cuello y en las grandes flexiones de articulaciones, pero también pueden afectar al integumento entero. En caso de una cronificación se observa además frecuentemente una liquenificación de los cambios de la piel. El

llamado eccema del lactante ya aparece frecuentemente en el tercer mes de vida. Muchas enfermedades se encuentran en la edad de jugar y escolar. Especialmente, los niños siempre vuelven a rascarse los sitios de la piel afectados y así provocan sin querer superinfecciones difíciles de tratar.

5 Sobre las posibles causas de esta grave enfermedad todavía no se sabe nada seguro. Las opiniones de los expertos sobre éstas son irregulares. Además de otros factores todavía no exactamente aclarados, una alteración en el sistema inmunitario del cuerpo también desempeña a lo mejor una función en la aparición de la enfermedad. También se supone que la carga genética promueve al menos el comienzo de la enfermedad. También se ha observado que los enfermos de neurodermatitis reaccionan alérgicamente a sustancias medioambientales inocuas.

10 Hasta ahora, el tratamiento se basaba necesariamente más en los síntomas, especialmente el tratamiento de los desagradables fenómenos de la piel y del picor. Es habitual el tratamiento tópico con glucocorticosteroides o inhibidores de calcineurina y/o una irradiación controlada con luz ultravioleta. A falta de una terapia curativa, las estrategias de tratamiento sintomático adoptadas hasta la fecha se aplican en distintos puntos complementarios. Por ejemplo, debido a la sequedad de la piel y la aparente insuficiencia en el lipometabolismo de la piel, además de con compresas frías también se trata con pomadas grasas o baños de aceite. A esto pertenece, por ejemplo, el
15 tratamiento con aceite de semilla de onagra altamente dosificado (cápsulas EPOGAM®). Así se introducirá en la piel ácido gamma-linolénico mediante el metabolismo. En el tratamiento de los sitios de la piel inflamados se utilizan principios activos antiinflamatorios. Los antihistamínicos calmarán el picor. Aunque los preparados de cortisona alivian irritaciones de la piel que se producen, no conducen inmediatamente al alivio de la enfermedad. Los antibióticos pueden indicarse en el tratamiento de sitios infectados de la piel.

20 A partir del estado de la técnica anteriormente tratado es evidente que para el tratamiento de neurodermatitis todavía no se ha impuesto un esquema de tratamiento determinado y en cada caso individual debe decidirse dependiendo del cuadro de enfermedad cuál de los procedimientos anteriormente mencionados y cuál de las múltiples posibilidades de combinación podrían ser prometedoros. Por tanto, debe celebrarse cada avance y cada alternativa novedosa en la terapia, especialmente mientras que la ciencia todavía no se haya puesto de acuerdo sobre las
25 verdaderas causas de esta grave enfermedad y que ni un único agente propuesto hasta la fecha haya mostrado un éxito radical. Sopesando cuidadosamente las medidas de terapia conocidas sólo puede concluirse de ellas que como medidas individuales el tratamiento con glucocorticosteroides se considera la terapia más eficaz hasta la fecha, pero también la más rica en efectos secundarios. Comparativamente satisfactoria es la terapia con inhibidores de calcineurina que, sin embargo, trae consigo la desventaja de un cierto riesgo de cáncer en la irradiación
30 simultánea con luz UV o del sol.

Es objetivo de la invención proporcionar un agente comparable en la eficacia con los glucocorticoides o inhibidores de calcineurina, pero con menos efectos secundarios y más seguro para el tratamiento de neurodermatitis.

Se ha encontrado ahora que la aplicación tópica de osmolitos, especialmente de ectoína e hidroxiectoína, en el tratamiento de neurodermatitis presenta una eficacia sorprendentemente alta.

35 En comparación con el tratamiento con placebo, en el tratamiento con osmolitos, especialmente ectoína y hidroxiectoína, se consigue una curación inesperadamente fuertemente acelerada de cambios de la piel afectados. Además de la rápida aparición del efecto, esto significa especialmente en el uso a largo plazo un avance médico considerable, porque los efectos secundarios conocidos y numerosos de los glucocorticoides pueden evitarse prácticamente completamente mediante la invención. Como los osmolitos de la invención, según el conocimiento
40 actual, están prácticamente libres de efectos secundarios, esto también significa un avance importante en la seguridad del fármaco.

45 Es de señalar, asimismo, que la eficacia de un inhibidor de calcineurina podría claramente superarse por los agentes propuestos según la invención. De los inhibidores de calcineurina se sabe, como se ha mencionado, que en la exposición al sol simultánea o la irradiación con luz UV artificial hay en general un elevado riesgo de cáncer de piel. Mediante la invención ahora puede proporcionarse un agente que no presenta este riesgo e incluso es más eficaz.

Es objeto de la invención el uso de osmolitos, así como de sus derivados y/o sales farmacológicamente aceptables, para la preparación de preparaciones dermatológicas para la profilaxis tópica, tratamiento y/o cuidado en la neurodermatitis.

50 Algunos de los principios activos según la invención son bases o ácidos débiles y, por tanto, en algunos casos incluso preferiblemente, también pueden utilizarse en su forma de sal neutra farmacológicamente especialmente aceptable.

Como sales farmacológicamente aceptables se consideran las sales alcalinas o alcalinotérreas, especialmente potasio, sodio, magnesio y calcio, pero también sales con bases orgánicas como, por ejemplo, con aminas alifáticas o aromáticas no tóxicas.

55 Si en el caso de presencia de átomos de nitrógeno en la molécula de principio activo predomina la naturaleza básica, se forman sales con ácidos orgánicos o inorgánicos farmacológicamente inocuos como, por ejemplo, ácido acético,

ácido cítrico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

- 5 Osmolitos preferidos son ectoína, hidroxiectoína, así como sus derivados y sales de efectos similares. También se prefieren preparados de combinación que contienen uno de los principios activos o ambos principios activos en coexistencia, dado el caso con otros principios activos. Derivados de efectos similares son compuestos que se diferencian por desviaciones estructurales, especialmente de los grupos funcionales y de los sustituyentes de las estructuras básicas anteriormente mencionadas de los osmolitos, pero que son de efectos similares en el sentido de la invención. En el caso de la hidroxiectoína, grupos alcoxilo correspondientes pueden formarse, por ejemplo, a partir del grupo hidroxilo con grupos alquilo C₁ a C₄ saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificados. Con ácidos carboxílicos C₁ a C₄ se forman ésteres correspondientes. A partir del grupo carboxilo se forman amidas que a su vez pueden presentar grupos alquilo C₁ a C₄ saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificados, en el átomo de nitrógeno. Con alcoholes C₁ a C₄ correspondientes se obtienen ésteres eficaces. El grupo carboxilato puede sustituirse a su vez con un grupo carbonilo, sulfonilo o sulfonilato. Modificaciones correspondientes de los restantes osmolitos mencionados son análogamente posibles manteniendo o incluso mejorando el efecto.
- 10
- 15 En general, los principios activos según la invención o sus combinaciones pueden procesarse galénicamente de manera conocida utilizando coadyuvantes y aditivos tolerables por la piel y farmacológicamente inocuos habituales. Aquellos aditivos son, por ejemplo, emulsionantes, disolvente, espesantes, cargas, estabilizadores, conservantes o antioxidantes.

- 20 Dado el caso también puede mejorarse la biodisponibilidad con agentes tensioactivos, como ácido de polioxietilensorbitano y ésteres o sales del ácido biliar. Sin embargo, en el presente caso se recomienda en principio utilizar a ser posible pocos coadyuvantes debido al potencial de alergia siempre presente y a la sensibilidad en general alta de la piel enferma.

- 25 Además de los osmolitos propuestos según la invención, también pueden añadirse otros principios activos adecuados para el tratamiento. A éstos pertenecen, por ejemplo, antiinflamatorios, así como agentes antibacterianos, fungistáticos o fungicidas, siempre y cuando éstos no perjudiquen la utilización según la invención debido al riesgo anteriormente descrito de irritaciones alérgicas o de la sensibilidad conocida de piel generalmente previamente dañada.

- 30 Para la incorporación de coadyuvantes insolubles se añaden, en el mejor de los casos, dispersantes como, por ejemplo, poliacrilatos, lignina, tanatos o sus derivados. Como espesante puede usarse, por ejemplo, óxido de silicio coloidal. Pueden prepararse hidrogeles con disolventes orgánicos hidrófilos como, por ejemplo, glicerina, glicol o con alcoholes alifáticos. Además, en el marco de la invención es posible usar los principios activos según la invención en forma de microsomas o liposomas que contienen principio activo o como principio activo liposómica o microsómicamente encapsulado con enzimas reparadoras microsómicamente encapsuladas y los llamados activos, dado el caso además de otros coadyuvantes y principios activos adicionales.

- 35 Los principios activos según la invención pueden procesarse en prácticamente todas las formas de preparación adecuadas para el uso en la piel humana. Aquellas formas de preparación son, por ejemplo, tinturas, hidrogeles, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite, lociones, cremas, pomadas o esprays. La concentración de los principios activos se encuentra en el caso normal en el intervalo del 0,01 al 20 por ciento en peso.

- 40 La concentración más favorable debería encontrarse en el intervalo del 0,1 al 2 ciento en peso, referido al peso del vehículo utilizado.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención, sin embargo éstos no la limitan de ninguna forma.

Ejemplo 1

Emulsión W/O:

Sustancia contenida	Contenido en % en peso
Agua	85,0
Ectoína	1,0
Base grasa	10,3
Alcoholes polihidroxílicos	3,2
Espesantes sólidos	0,3
Conservantes	0,2

Ejemplo 2

Emulsión W/O:

Sustancia contenida	Contenido en % en peso
Agua	85,0
Hidroxiectoína	1,0
Base grasa	10,3
Alcoholes polihidroxílicos	3,2
Espesantes sólidos	0,3
Conservantes	0,2

Ejemplo 3

Emulsión W/O:

Sustancia contenida	Contenido en % en peso
Agua	85,0
Ectoína / hidroxiectoína 1:1	1,0
Base grasa	10,3
Alcoholes polihidroxílicos	3,2
Espesantes sólidos	0,3
Conservantes	0,2

Ejemplo 4

Crema:

Sustancia contenida	Contenido en % en peso
Agua	61,7
Ectoína	0,5
Base grasa	32,8
Alcoholes polihidroxicos	4,0
Espesantes sólidos	0,5
Conservantes	0,5

Ejemplo 5

Crema:

Sustancia contenida	Contenido en % en peso
Agua	61,7
Hidroxiectoína	0,5
Base grasa	32,8
Alcoholes polihidroxicos	4,0
Espesantes sólidos	0,5
Conservantes	0,5

Ejemplo 6

Crema:

Sustancia contenida	Contenido en % en peso
Agua	61,5
Ectoína / hidroxiectoína 1:1	1,0
Base grasa	32,5
Alcoholes polihidroxicos	4,0
Espesantes sólidos	0,5
Conservantes	0,5

REIVINDICACIONES

1. Uso de ectoína, hidroxiectoína, sus sales y/o compuestos farmacológicamente aceptables que se diferencian por sus desviaciones estructurales de los grupos funcionales o de sustituyentes de ectoína o hidroxiectoína, para la preparación de preparaciones dermatológicas para el tratamiento tópico de neurodermatitis.
- 5 2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en el compuesto el grupo hidroxilo de la hidroxiectoína está sustituido con un grupo alcoxilo que está formado con un grupo alquilo C₁ a C₄ saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificado.
3. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en el compuesto el grupo hidroxilo de la hidroxiectoína está esterificado con un ácido carboxílico C₁ a C₄.
- 10 4. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en el compuesto la función ácido carboxílico de la ectoína o hidroxiectoína está sustituida con una función amida de ácido carboxílico, pudiendo presentar la amida grupos alquilo C₁ a C₄ saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificados, en el átomo de nitrógeno.
5. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en el compuesto la función ácido carboxílico de la ectoína o hidroxiectoína está sustituida con una función éster de ácido carboxílico que está formada con un alcohol C₁ a C₄.
- 15 6. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** la preparación dermatológica es una tintura, loción, emulsión O/W, emulsión W/O, crema, pomada o un hidrogel o espray compuesto por coadyuvantes habituales.
7. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la preparación dermatológica es una pomada, crema o loción que presenta liposomas flexibles que contienen principio activo.
- 20 8. Uso según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque** la preparación dermatológica es una pomada, crema o loción que contiene principio activo microsómicamente encapsulado.
9. Preparación dermatológica que contiene ectoína, hidroxiectoína, una sal farmacológicamente aceptable de la ectoína o hidroxiectoína y/o un compuesto que se diferencia por desviaciones estructurales de los grupos funcionales o de los sustituyentes de la ectoína o hidroxiectoína, para uso en el tratamiento tópico de neurodermatitis.
- 25 10. Preparación dermatológica según la reivindicación 9, **caracterizado porque** en el compuesto el grupo hidroxilo de la hidroxiectoína está sustituido con un grupo alcoxilo que está formado con un grupo alquilo C₁ a C₄ saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificado.
11. Preparación dermatológica según la reivindicación 9, **caracterizado porque** en el compuesto el grupo hidroxilo de la hidroxiectoína está esterificado con un ácido carboxílico C₁ a C₄.
- 30 12. Preparación dermatológica según la reivindicación 9, **caracterizado porque** en el compuesto la función ácido carboxílico de la ectoína o hidroxiectoína está sustituida con una función amida de ácido carboxílico, pudiendo presentar la amida grupos alquilo C₁ a C₄ saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificados, en el átomo de nitrógeno.
- 35 13. Preparación dermatológica según la reivindicación 9, **caracterizada porque** en el compuesto la función ácido carboxílico de la ectoína o hidroxiectoína está sustituida con una función éster de ácido carboxílico que está formada con un alcohol C₁ a C₄.
14. Preparación dermatológica según una de las reivindicaciones 9 a 13, **caracterizada porque** la preparación dermatológica es una pomada, crema o loción que presenta liposomas flexibles que contienen principio activo.
- 40 15. Preparación dermatológica según una de las reivindicaciones 9 a 14, **caracterizada porque** la preparación dermatológica es una pomada, crema o loción que contiene principio activo microsómicamente encapsulado.