

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 177**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 31/047** (2006.01)  
**A61K 31/16** (2006.01)  
**A61K 31/191** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 31/66** (2006.01)  
**A61K 31/164** (2006.01)  
**A61K 31/165** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2004 E 10008975 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2253312**

54 Título: **Uso de osmolitos obtenidos de bacterias extremófilas para la fabricación de medicamentos inhalables para la prevención y el tratamiento de enfermedades pulmonares y cardiovasculares, así como un dispositivo de inhalación que contiene osmolitos como componentes activos**

30 Prioridad:

**07.07.2003 DE 10330768**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**31.07.2015**

73 Titular/es:

**BITOP AG (100.0%)  
Stockumer Strasse 28  
58453 Witten , DE**

72 Inventor/es:

**KRUTMANN, JEAN, PROF. DR.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 542 177 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 de bacterias extremófilas para la fabricación de medicamentos inhalables para la prevención y el tratamiento de enfermedades pulmonares y cardiovasculares, así como un dispositivo de inhalación que contiene osmolitos como componentes activos

5 La salud humana se ve dañada de forma creciente por contaminantes medioambientales. A este respecto, puede mencionarse particularmente la contaminación atmosférica con partículas en suspensión que pueden ser de naturaleza fibrosa o particulada. En investigaciones epidemiológicas se ha demostrado que las partículas en suspensión participan en la aparición de enfermedades pulmonares y enfermedades cardiovasculares. En ciudades europeas grandes la consecuencia de una contaminación atmosférica duradera es de 60.000 casos de muerte al año. En esta contaminación atmosférica toman parte de forma significativa partículas en suspensión. De hecho, sería imposible en un periodo de tiempo previsible reducir significativamente la carga de partículas en suspensión, en particular de partículas en suspensión finas y ultrafinas, con medidas de filtración. Más bien se debe contar con un aumento significativo de estas cargas. Por la URL <http://propulmone.ch/Staubpartikel> se sabe que los seres humanos inhalan al menos 400.000 m<sup>3</sup> de aire durante su vida. En el caso de una concentración promedio de partículas en el aire atmosférico de 30 µg/m<sup>3</sup> y asumiendo una proporción retenida en los pulmones de solo el 20 %, se almacenan diariamente en cada uno de los 300 millones de alvéolos aproximadamente 100 partículas. En domicilios de fumadores, se debe suponer que la carga es aproximadamente del 20 al 45 % superior. Los efectos perjudiciales para la salud de las partículas en suspensión se basan en una interacción de estas moléculas con el tejido pulmonar humano. La consecuencia de la misma es enfermedades pulmonares inflamatorias, a veces incluso malignas. Por lo tanto, las sustancias exógenas en forma de polvo que alcanzan los pulmones son una de las causas esenciales de aparición de enfermedades pulmonares.

Además, se supone que la absorción de partículas en suspensión por medio de células pulmonares y los efectos biológicos desencadenados como consecuencia en estas células también son al menos corresponsables de la patogénesis de enfermedades cardiovasculares.

25 De ello se deduce que hay que responsabilizar a la carga cada vez mayor de los pulmones con partículas en suspensión en la sociedad industrial de un aumento no insignificante de casos de muerte debidos a estas enfermedades. Por la URL anterior se sabe también que, según estudios más recientes, se suponen consecuencias para la salud incluso en concentraciones de partículas en suspensión consideradas hasta la fecha inocuas. En varias grandes ciudades se han llevado a cabo investigaciones que dieron como resultado que con el aumento del valor diario de la carga de polvo en solo 10 µg/m<sup>3</sup> se produce un aumento de casos de muerte no accidentales del 0,5 al 1%. Debido a que, como se ha comentado, la concentración de partículas en suspensión en el aire no puede reducirse realmente y el uso de filtros para aire atmosférico se debe limitar a casos excepcionales, deben buscarse medios generales y de uso sencillo con los que se reduzca la carga de los pulmones humanos y, de este modo, se puedan mantener lo más reducidos posible los efectos negativos conocidos. Sobre todo se deben desarrollar urgentemente para personas que no pueden evitar la carga diaria de partículas en suspensión, por ejemplo en su puesto de trabajo, en particular para aquellos que padecen una sensibilidad particular frente a partículas en suspensión, medidas preventivas que puedan usarse en general, de forma sencilla y en cualquier momento.

40 El documento WO 01/76572 divulga el uso oral y tópico de fosfato de di-mioinositol, 2,3-difosfoglicerato cíclico, fosfato de 1,1-di-glicerina, firoína, firoína-A y/o fosfato de di-manosil-di-inositol para la protección de organismos contra enfermedades (del corazón, el aparato respiratorio, etc.) que se desencadenan mediante radicales libres y compuestos con actividad oxidante.

Un objetivo de la invención es, por lo tanto, proporcionar agentes farmacéuticos que sean aptos para combatir eficazmente los efectos negativos descritos anteriormente de partículas en suspensión sobre la salud de seres humanos, en particular enfermedades pulmonares y cardiovasculares.

45 Se ha hallado que los medicamentos en forma inhalable, que contienen como principio activo uno o varios osmolitos, sus sales y/o derivados de acción similar posibilitan, sorprendentemente, una prevención eficaz contra los estados patológicos descritos anteriormente y su tratamiento.

50 Los osmolitos se obtienen a partir de bacterias extremófilas. Estas son microorganismos extraordinarios, que son capaces de vivir y de multiplicarse en condiciones extremas, por ejemplo en concentraciones salinas biológicamente extremas de hasta 200 g de sal común por litro y a temperaturas en el intervalo de 60 a 110 °C. Dichas condiciones de vida provocarían la muerte instantánea y al menos daños masivos de estructuras celulares de organismos normales (mesófilos). Por lo tanto, en los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo en investigación para identificar los componentes biológicos a los que se puede atribuir una estabilidad térmica, química y física destacada de las estructuras celulares de organismos extremófilos. A la estabilidad a altas temperaturas de estructuras celulares contribuyen en una medida significativa sustancias orgánicas de bajo peso molecular en el medio intracelular, que se denominan osmolitos o solutos compatibles. Los osmolitos hallados en los microorganismos extremófilos no están formados por células humanas o animales. Recientemente se han podido identificar en microorganismos extremófilos por primera vez diferentes osmolitos nuevos. A estos pertenecen, por ejemplo, ectoína, hidroxiectoína, firoína, firoína-A, fosfato de diglicerol, difosfoglicerato cíclico, fosfato de dimositol y fosfato de

1,3-di-manosil-di-mioinositol (DMIP). Todos se obtienen y se procesan o se purifican a partir de microorganismos extremófilos (véanse los documentos EP-A 94 903 874; EP-A 98 121 243; DE-A 100 47 444) y constituyen un grupo conocido de sustancias de bajo peso molecular con propiedades protectoras para células de otro modo sensibles. En algunos casos pudo demostrarse la contribución de estos compuestos en la protección de células cutáneas frente a condiciones de estrés externas tales como calor o sequedad en el campo de la cosmética (véase el documento US-A 6 267 973). Repetidamente se ha propuesto también el uso de medicamentos tópicos para la protección de la piel de influencias de estrés externas o para el tratamiento de enfermedades que están provocadas por la degradación enzimática de estructuras tisulares (véase el documento DEA 100 06 578). Se han indicado, además de otras enfermedades, enfermedades generales del sistema inmunitario, enfermedades autoinmunitarias, procesos inflamatorios, así como inflamaciones agudas y crónicas. El documento DE-A 198 34 816, que se refiere también al uso de osmolitos, se refiere a cosméticos con un efecto protector frente a la radiación UV de la piel, que también simultáneamente deben presentar una eficacia en la estabilización de ácidos nucleicos de células cutáneas humanas. El osmolito ectoína se ha usado también como donante de humedad (humectante) en productos cosméticos, con el objetivo de proteger la piel humana frente a efectos perjudiciales de la radiación solar ultravioleta (documento EP-A 19 990 941).

La fabricación de un medicamento para el tratamiento general de enfermedades de la piel por medio de osmolitos, en particular de ectoína o hidroxiectoína, es conocida por el documento EP-A 0 887 418 que se presentó por la solicitante Bitop AG misma. Para ello se partió de que estos principios activos contribuyen a la estabilización de enzimas y otras biomoléculas y, por lo tanto, pueden contribuir a la estabilización de condiciones desnaturalizantes.

En las solicitudes abiertas a inspección pública DE-A 199 33 460, DE-A 199 33 461, DE-A 199 33 463 y DE-A 199 33 466 se ha propuesto usar ectoína, debido a su efecto antioxidante como captador de radicales, y proteger con la misma la piel, en particular del envejecimiento acelerado y potenciado por la radiación solar. Con ello deberían evitarse también estados no deseados de la piel, que son consecuencia de procesos oxidativos. El documento WO 01/72287 describe en premisas similares a las que se proponen en los documentos mencionados en último lugar el uso de ectoínas en el tratamiento de inmunodepresión inducida por UV.

Hasta la fecha no se sabe cómo actúan los osmolitos sobre otros tejidos diferentes a los de la piel. La aplicación externa de hidroxiectoína en la córnea y el iris de ojos de conejos (véase el informe Heusener N° T14952 v. 06.04.2001) produjo ya inicialmente irritaciones conjuntivales (enrojecimiento, quimosis y secreción) que ciertamente no se observaron ya más posteriormente, pero que deberían proporcionar al experto una indicación clara sobre las incompatibilidades esperadas en la superficie de tejidos más sensibles. En vista de estos conocimientos no estaba totalmente claro para el experto poner en contacto osmolitos como sustancias ciertamente naturales, pero ya sospechosas debido a su producción "no natural" de ser principios activos exógenos, con tejido pulmonar humano. El uso de los osmolitos en el tejido del interior del cuerpo, en particular en el tejido pulmonar y bronquial extraordinariamente irritable, no se ha considerado, por lo tanto, por parte del experto en absoluto hasta la fecha.

Sorprendentemente, ahora se ha demostrado que los osmolitos de tejido bronquial y pulmonar humano, incluidos los alvéolos, no solo son tolerables, sino que de forma no esperada también ejercen un efecto profiláctico notable frente a la actividad perjudicial de partículas en suspensión, independientemente de la naturaleza de la que sean las partículas en suspensión. Son adecuados también para el tratamiento de enfermedades provocadas por esta actividad.

Por lo tanto, es posible combatir eficazmente mediante una prevención y/o un tratamiento adecuados por medio de formas de inhalación dosificadas correspondientemente que contienen osmolitos como principios activos, no solo las enfermedades pulmonares conocidas en general y descritas anteriormente, sino también las enfermedades cardiovasculares producidas a partir de las mismas.

Un objetivo de la invención es el uso de osmolitos, así como de sus derivados de efecto similar y/o sus sales farmacológicamente aceptables, en la lucha contra enfermedades provocadas por la acción de partículas en suspensión sobre el tejido pulmonar y/o enfermedades cardiovasculares asociadas causalmente con las mismas.

Otro objetivo de la invención es el uso de osmolitos tal como se define en la reivindicación 1, así como de sus derivados de efecto similar y sus sales farmacológicamente aceptables, para la fabricación de preparaciones farmacéuticas en forma inhalable para su uso en la lucha contra enfermedades provocadas por la acción de partículas en suspensión sobre el tejido pulmonar y/o enfermedades cardiovasculares asociadas causalmente con las mismas.

Otro objeto de la invención es un dispositivo de inhalación cargado con principio activo cuyo contenido sólido o líquido pulverizable está constituido por una composición de principios activos que contiene al menos un osmolito o sus derivados y/o sus sales farmacológicamente aceptables.

Por la lucha contra enfermedades pulmonares se entiende, por consiguiente, según la invención tanto la prevención de personas sanas como también el tratamiento de personas en las que ya hay presencia de síntomas de la acción de partículas en suspensión.

Algunos de los principios activos según la invención son bases o ácidos débiles y también pueden, por lo tanto, en

algunos casos incluso preferentes, usarse en su forma salina neutra farmacológicamente particularmente aceptable.

Como sales farmacológicamente aceptables se consideran las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, en particular las sales de potasio, sodio, magnesio y calcio, pero también sales con bases orgánicas tales como, por ejemplo, con aminas alifáticas o aromáticas no tóxicas.

- 5 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 aceptables, tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido amigdalico, ácido málico, ácido láctico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

- 10 Los derivados de acción similar son compuestos que, debido a variaciones estructurales, en particular de los grupos funcionales y de los sustituyentes, se diferencian de las estructuras básicas mencionadas anteriormente de los osmolitos, pero que actúan de forma similar en el sentido de la invención. En el caso de las hidroxiectoinas, pueden formarse, por ejemplo, a partir del grupo hidroxilo con grupos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificados, grupos alcoxi correspondientes. Con ácidos carboxílicos C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> se forman los ésteres correspondientes. A partir del grupo carboxilo se producen amidas que, a su vez, pueden presentar en el átomo de nitrógeno grupos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificados. Con los alcoholes C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> correspondientes se obtienen ésteres eficaces. El grupo carboxilato, a su vez, pueden reemplazarse por un grupo carbonilo, sulfonilo o sulfonilato. Las modificaciones correspondientes del resto de los osmolitos mencionados son posibles de un modo análogo manteniendo o incluso mejorando el efecto.

- 15 En general, los principios activos según la invención o sus combinaciones, dado el caso también con otros principios activos, se procesan usando coadyuvantes y aditivos habituales para el tratamiento por inhalación y farmacológicamente inocuos de un modo conocido para dar medicamentos inhalables.

Dichos aditivos son, en el caso de preparaciones líquidas inhalables, debido a la buena solubilidad en agua de los osmolitos, en primer término, agua estéril, dado el caso con la adición de otros disolventes, estabilizantes, conservantes o solubilizantes.

- 25 Se denominan aerosoles a sistemas de sustancias que están constituidos por partículas sólidas y/o líquidas que están finamente distribuidas en un gas. En el sentido habitual, la mayor parte de las veces se pulverizan líquidos que contienen principios activos a menudo en forma de soluciones para dar aerosoles. Es particularmente práctico el uso de mezclas de sólidos en los denominados inhaladores de polvo, con los que pueden proporcionarse estos sólidos para su inhalación. Para la administración de los principios activos están a disposición diferentes tipos de aparatos que se basan en diferentes mecanismos de pulverización, a los que pertenecen, por ejemplo, spinhaler, diskhaler, turbohaler, rotahaler o aerolizer.

Un objeto de la invención son, por lo tanto, también productos medicinales que sirven para usar según la invención.

- 35 Según la invención se puede recomendar, en principio, limitar la proporción de coadyuvantes en el inhalado a un mínimo y usar para inhaladores de polvo solo vehículos fácilmente reabsorbibles no irritantes tales como, por ejemplo, lactosa micronizada. Los sólidos micronizados correspondientes son también sustancias vehículo particularmente útiles que contienen los principios activos en forma adsorbida o absorbida. Esta forma de tratamiento por inhalación se ha impuesto recientemente cada vez más. Los inhaladores de sólidos más recientes posibilitan una aplicación sencilla y segura.

- 40 Además de los principios activos propuestos según la invención también se usan para el tratamiento, dado el caso, principios activos adecuados. A los mismos pertenecen, por ejemplo, antiasmáticos, broncolíticos o expectorantes.

Los aerosoles dosificadores pueden usarse con propulsores habituales, tales como, por ejemplo, los propulsores de CFC diclorodifluorometano, triclorofluorometano o criofluorano. Son preferentes propulsores exentos de halógenos tales como propano o butano o gases no tóxicos comprimidos tales como nitrógeno, dióxido de carbono o monóxido de dinitrógeno.

- 45 Los principios activos según la invención pueden procesarse prácticamente en todas las formas de preparación inhalables. Dichas formas de preparación son, por ejemplo, soluciones, dispersiones líquido/sólido, dispersiones sólido/sólido, suspensiones y emulsiones.

La concentración de los principios activos se encuentra en el intervalo del 0,005 al 20 % en peso con respecto al peso del material vehículo usado. Preferentemente se encuentra en el intervalo del 0,05 al 2 % en peso.

- 50 Los ejemplos siguientes sirven para explicar la invención, pero no la limitan en ningún caso.

Ejemplo 1

Agente de inhalación de gas a presión;

Ingrediente	Contenido en % en peso
Agua	97,0
Ectoína	0,5
Hidroxiectoína	0,5
Conservante	0,2
Gas propulsor nitrógeno	

Ejemplo 2

5

Agente de inhalación en polvo

Ingrediente	Contenido en % en peso
Lactona microcristalina	99,4
Ectoína	0,3
Hidroxiectoína	0,3

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Preparación farmacéutica para inhalación que contiene firoína, firoína-A, fosfato de diglicerol, difosfoglicerato cíclico, fosfato de 1,3-dimanosil-di-mio-inositol (DMIP), fosfato de diinositol y/o sus sales farmacológicamente aceptables, para su uso en la lucha contra, o la prevención de, enfermedades provocadas por el efecto de partículas en suspensión sobre el tejido pulmonar y/o enfermedades cardiovasculares relacionadas con las mismas.
- 2.** Preparación farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, **caracterizada porque** a la preparación se añaden otros principios activos.
- 10 **3.** Dispositivo de inhalación cargado con principio activo, cuyo contenido sólido o líquido pulverizable comprende una composición de principios activos que contiene firoína, firoína-A, fosfato de diglicerol, difosfoglicerato cíclico, fosfato de 1,3-dimanosil-di-mio-inositol (DMIP), fosfato de diinositol y/o sus sales farmacológicamente aceptables.
- 4.** Dispositivo de inhalación según la reivindicación 3 en forma de un inhalador cargado para medicamentos líquidos.
- 5.** Dispositivo de inhalación según la reivindicación 3 en forma de un inhalador de polvo cargado.
- 15 **6.** Uso de firoína, firoína-A, fosfato de diglicerol, difosfoglicerato cíclico, fosfato de 1,3-dimanosil-di-mio-inositol (DMIP), fosfato de diinositol y/o sus sales farmacológicamente aceptables para la fabricación de una preparación farmacéutica inhalable para la lucha contra, o la prevención de, enfermedades provocadas por el efecto de polvo en suspensión sobre el tejido pulmonar y/o enfermedades cardiovasculares relacionadas con las mismas.
- 7.** Uso según la reivindicación 6, **caracterizado porque** a la preparación se añaden otros principios activos.