

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 614**

51 Int. Cl.:

A61K 31/08 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2012 E 12795340 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2785336**

54 Título: **Uso de alcoholes pegilados para el tratamiento de la queratosis actínica**

30 Prioridad:

30.11.2011 EP 11191387

30.11.2011 US 201161564893 P

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

20.11.2015

73 Titular/es:

MERZ PHARMA GMBH & CO. KGAA (100.0%)
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es:

BARG, HEIKO;
POOTH, RAINER;
ABTS, HARRY FRANK y
KIEHM, KEVIN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 551 614 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 alcoholes pegilados para el tratamiento de la queratosis actínica

5 La presente invención se refiere a alcoholes pegilados para su uso en el tratamiento de la queratosis actínica.

En general, la queratosis actínica (también denominada "queratosis solar" y "queratosis senil", AK) es una dolencia premaligna de manchas densas, escamosas, o con costras de la piel constituidas por lesiones queratinocíticas displásicas. La AK es una de las dolencias más habituales tratadas por los dermatólogos. Es más habitual en
 10 personas de piel clara. Y lo más importante, está asociada a aquellos que se encuentran expuestos frecuentemente al sol, puesto que normalmente va acompañado de daño solar. En general se acepta que estas lesiones pueden progresar a carcinoma de células escamosas (SSC). En lo que respecta a la velocidad de esta transformación hay controversia en la bibliografía. Las tasas anuales de transformación oscilan entre el 0,1 %-20 %. No obstante, no hay duda de que estas lesiones pre-cancerosas se deben tratar para prevenir la manifestación de tumores malignos.
 15 Además, en general las lesiones también se tratan con fines cosméticos y para proporcionar un alivio de los síntomas, tales como dolor o picazón.

20 Cuando la piel se expone al sol de forma constante, pueden aparecer protuberancias densas, escamosas o con costras. La parte escamosa o con costras de la protuberancia es seca y áspera. El crecimiento comienza en forma de áreas escamosas planas, y posteriormente crecen en áreas duras de tipo verruga.

Además de la exposición crónica a la luz ultravioleta, las infecciones con HPV también se han relacionado con la etiología de la AK.

25 Un sitio de queratosis actínica normalmente oscila entre 2 y 6 mm de tamaño, y puede ser oscuro o claro, bronceado, rosado, rojo, una combinación de todos ellos, o tener la misma pigmentación que la piel circundante. Normalmente aparece sobre cualquier área expuesta, tal como la cara, orejas, cuello, cuero cabelludo, pecho, dorso de las manos, antebrazos, o labios.

30 Sería beneficioso para el paciente un tratamiento eficiente que se puede usar para tratar mayores áreas de piel afectada y eliminar lesiones de AK obvias, así como pre-lesiones clínicamente no visibles.

Las opciones de tratamiento para la queratosis actínica se describen, entre otros, en McIntyre et al. American Family Physician, 2007, 667 y en el documento WO 2010/080345. Los usos de polidocanol se describen, entre otros, en
 35 Rizzo et al., Official Journal of Societa Italiana di Cancerologica, 2005, 197.

Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar tratamientos alternativos para la queratosis actínica con una mayor conveniencia para el paciente.

40 Este objetivo se logra con la reivindicación 1 de la presente invención. Por consiguiente, se proporcionan moléculas de la estructura $R_1-[O-CH_2-CH_2]_n-OH$ para su uso en el tratamiento de la queratosis actínica, en la que R_1 es alquilo C_8-C_{15} lineal, n es un número entero de 7 a 11.

45 De forma sorprendente se ha comprobado que los compuestos de esta estructura se pueden usar para el tratamiento de la queratosis actínica. Sin querer estar limitado por ninguna teoría, los inventores creen que esto se debe al menos parcialmente a múltiples efectos sinérgicos puesto que se ha comprobado que muchos compuestos de esta estructura presentan al menos dos de los siguientes efectos:

- 50 – actividad queratinolítica
- actividad analgésica

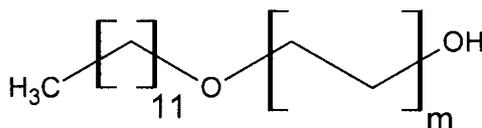
La actividad queratinolítica profunda pero a la vez suave es responsable del efecto de curación primario. La actividad analgésica reduce significativamente el malestar de los pacientes asociado normalmente durante el tratamiento
 55 repetido.

Los métodos e instrucciones de síntesis de las moléculas de la presente invención son muy conocidos en la técnica. Las moléculas se pueden sintetizar a partir de R_1-OH y cualquiera de óxido de etileno o de propileno.

60 De acuerdo con una realización de la invención se prefiere que n sea de 8 a 10.

Preferentemente, las moléculas de acuerdo con la presente invención comprenden polidocanol.

El término "polidocanol" en el sentido de la presente invención se refiere en particular y/o incluye dodecanol oligopolietoxilado y/o comprende y/o incluye la siguiente estructura química:
 65



5 en la que el promedio de m es 9 y el peso molecular promedio es de 600 Da aproximadamente (en caso de que m sea 9 exactamente, el peso molecular será de 582). El polidocanol se puede preparar, por ejemplo, mediante oligoetoxilación de dodecanol con agentes etoxilantes tales como óxido de etileno.

La aplicación de una formulación que comprende las moléculas de la presente invención se puede realizar mediante aplicación tópica o cualquier forma de inyección, en particular, mediante inyección epicutánea.

10 Las moléculas de acuerdo con la presente invención se pueden aplicar por vía tópica. Ejemplos para una aplicación tópica de una formulación que comprende una molécula de acuerdo con la presente invención incluyen una crema, un parche, un bálsamo, un gel, un polvo, un apósito, un ungüento, microemulsiones, liposomas, nanopartículas, nanopartículas semisólidas con o sin el uso de sistemas iontoforéticos o transdérmicos.

15 Preferentemente, la concentración de las moléculas de acuerdo con la presente invención se encuentra entre el 0,01 % aproximadamente y el 20 % (p/p) aproximadamente, preferentemente entre el 0,1 % y el 10 % y más preferentemente entre el 1 %-10 %. Como alternativa, las moléculas de acuerdo con la presente invención se pueden aplicar mediante inyección epicutánea. Ejemplos de inyección epicutánea incluyen soluciones acuosas, suspensiones, soluciones oleosas, emulsiones, microemulsiones, liposomas, microesferas, nanopartículas e implantes. La ventaja de las inyecciones cutáneas (preferentemente en lesiones actínicas) es el comienzo de acción rápido y que el efecto citolítico se restringe al tejido diana. En general, mediante aplicación dérmica local, la disponibilidad sistémica de los compuestos con el tiempo es reducida, puesto que la absorción del fármaco en el tejido epidérmico es lenta y sostenida.

25 Preferentemente, cada unidad de aplicación o inyección tópica de la formulación tiene una dosis distinta de las moléculas de acuerdo con la presente invención según la invención. La dosis puede alcanzar entre 3 μmol aproximadamente y 50 mmol aproximadamente, preferentemente entre 100 μmol aproximadamente y 100 mmol aproximadamente, por volumen de aplicación.

30 En caso de que la aplicación se produzca mediante inyección, preferentemente la cantidad de una inyección se encuentra entre 0,10 ml aproximadamente de la formulación y 5,0 ml aproximadamente, más preferentemente entre 0,5 y 2 ml, preferentemente en torno a 1 ml.

35 En caso de que la aplicación se produzca mediante aplicación tópica, preferentemente por cm^2 de área tratada, se aplican 0,1-5 mg aproximadamente de la formulación, más preferentemente entre 0,5-2 mg, preferentemente en torno a 1 mg aproximadamente.

La presente invención además desvela una formulación que comprende al menos una molécula de acuerdo con la presente invención con la estructura $R_1\text{-[O-CH}_2\text{-CH}_2\text{]}_n\text{-OH}$ para el tratamiento de la queratosis actínica.

40 La presente invención además desvela un proceso que comprende: la administración de moléculas de acuerdo con la presente invención de la estructura $R_1\text{-[O-CH}_2\text{-CH}_2\text{]}_n\text{-OH}$ a un ser humano en una cantidad eficaz para tratar la queratosis actínica.

45 Las moléculas reivindicadas se pueden combinar con un agente queratolítico adicional para respaldar el efecto terapéutico. El agente queratolítico puede ser simplemente un compuesto de exfoliación química como el ácido salicílico o puede tener una actividad queratino-citolítica más eficiente como los retinoides.

50 Detalles, características y ventajas adicionales del objeto de la invención se desvelan en las subreivindicaciones y la siguiente descripción de la figura y el ejemplo respectivo.

La Figura 1 es un diagrama que muestra la viabilidad relativa frente a la concentración para el compuesto de acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente invención sobre células NHEK.

55 **Ejemplo 1:**

El Ejemplo 1 se refiere al polidocanol, cuya estructura se ha proporcionado anteriormente.

60 Se investigó el potencial citolítico del compuesto farmacológico con el uso de queratinocitos epidérmicos humanos normales primarios (NHEK, Figura 1).

ES 2 551 614 T3

La viabilidad de las células se supervisó por su actividad metabólica usando el ensayo de resazurina. Se investigaron ocho concentraciones diferentes (hasta 1 mM) de polidocanol. La viabilidad de las células se representó frente a diferentes concentraciones del compuesto de ensayo.

- 5 A partir de la curva sigmoidea resultante se determinó el valor de CI_{50} para el efecto citolítico y se proporciona en la figura respectiva. La Figura 1 representa la viabilidad relativa de células NHEK frente a la concentración del compuesto de ensayo usando la actividad metabólica como lectura de salida. Los datos obtenidos muestran un claro impacto negativo del compuesto farmacológico sugerido sobre la viabilidad de las células.
- 10 Las combinaciones particulares de elementos y características en las realizaciones detalladas anteriores son únicamente ilustrativas. El ámbito de la invención se define en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Moléculas de la siguiente estructura



para su uso en el tratamiento de la queratosis actínica, en la que

R₁ es alquilo C₆-C₁₅ lineal

n es un número entero de 7 a 11.

10

2. Moléculas para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en las que n es de 8 a 10.

3. Moléculas para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en las que R₁ es alquilo C₁₀ a C₁₂ lineal.

15

4. Moléculas para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en las que las moléculas comprenden polidocanol.

5. Moléculas para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en las que las moléculas se aplican por vía tópica o en forma de inyección.

20

6. Moléculas para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en las que la dosis de moléculas de acuerdo con la presente invención por aplicación se encuentra entre aproximadamente 3 μmol y aproximadamente 50 mmol.

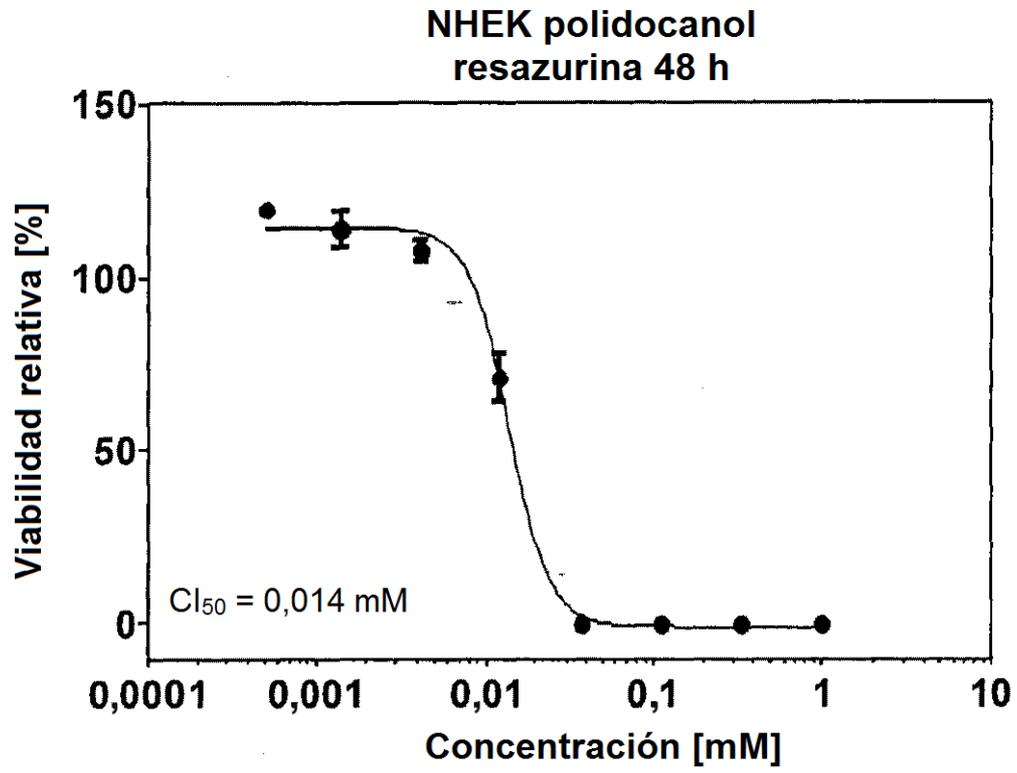


Fig. 1