

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 395**

51 Int. Cl.:

A61K 31/23 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2002 E 08021728 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.01.2016 EP 2055300**

54 Título: **Fármaco que contiene miristato de isopropilo y una catequina**

30 Prioridad:

19.11.2001 DE 10156794

19.11.2001 US 331705 P

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

10.05.2016

73 Titular/es:

MEDIGENE AG (100.0%)
Lochhamer Strasse 11
82152 Planegg/Martinsried, DE

72 Inventor/es:

CHANG, YUNIK;
LATHROP, ROBERT;
BÖHM, ERWIN;
GANDER-MEISTERERNST, IRENE;
GREGER, REGINA;
HOLLDAK, JOHANNA y
MOEBIUS, ULRICH

74 Agente/Representante:

SERRAT VIÑAS, Sara

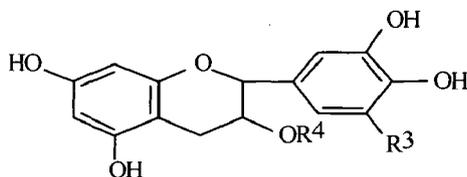
ES 2 569 395 T3

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

Fármaco que contiene miristato de isopropilo y una catequina

5 La presente invención se refiere a un fármaco que contiene miristato de isopropilo y al menos una catequina de fórmula general (IV)



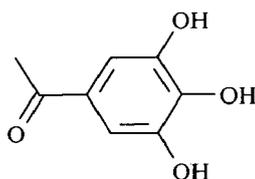
(IV)

10 caracterizado porque en la fórmula (IV)

R₃ significa un -H u -OH y

R₄ significa un -H o un grupo de fórmula (V)

15



(V)

20 conteniendo el fármaco al menos el 10%-60% (p/p), especialmente al menos el 25%-55% (p/p), y sobre todo al menos el 35%-50% (p/p) de miristato de isopropilo.

20

El miristato de isopropilo se encuentra como principio activo terapéuticamente activo junto con al menos una catequina de fórmula (IV), como preparación de combinación para el tratamiento de enfermedades tumorales y/o enfermedades de la piel virales provocadas especialmente por papilomavirus humanos (PVH) y/o virus del herpes . El fármaco puede encontrarse como formulación de fármaco de acción tópica.

25

Los papilomavirus (PVH) son ADN-virus que infectan a las células epiteliales de mamíferos y de esta manera provocan un crecimiento celular incontrolado. Existen las más diversas especies de papilomavirus que infectan a seres humanos y distintas especies animales. Todas las especies infectan a este respecto a las células epiteliales basales y permanecen como episoma o integran su ADN en el genoma del huésped.

30

Desde hace mucho tiempo se conoce que los papilomavirus provocan verrugas genitales (*Condyloma acuminata*), verrugas comunes y plantares, papulosis bowenoide en hombres y mujeres, y neoplasias intraepiteliales de cuello uterino en mujeres.

35

Según el método, la tasa de detección del PVH se encuentra en casi el 100%. En las verrugas y verrugas genitales (*Condyloma acuminata*) se encuentran sobre todo los virus PVH 6 y PVH 11. Dado que PVH 16 y PVH 18 se observan sobre todo en carcinomas malignos de células escamosas tales como cáncer de cuello uterino y de pene, se acepta en general que PVH 16 y PVH 18 están relacionados con enfermedades del PVH malignas.

40

Las verrugas genitales producidas por papilomavirus humanos se tratan actualmente en su mayoría con métodos físicos. A éstos pertenecen la eliminación quirúrgica, electrocauterización, criocirugía o tratamiento con láser, por mencionar algunos. Un tratamiento médico adicional es la aplicación de podofilino, 5-fluorouracilo, bleomicina, interferón, imiquimod, etc.

45

El tratamiento quirúrgico tiene la desventaja de que es muy molesto para los pacientes y puede conducir a otras infecciones. En el caso de una aplicación tópica existía hasta ahora el riesgo de efectos secundarios, dado que los principios activos usados presentan propiedades citotóxicas o refuerzan la defensa inmunitaria celular y por consiguiente pueden provocar inflamaciones locales. Esto muestra que las posibilidades terapéuticas existentes hasta ahora todavía no son satisfactorias.

Además de esto, sucede que la tasa de recurrencia es muy elevada en el caso de las verrugas y verrugas genitales y una curación completa es posible solamente mediante tratamiento constante y consecuente. Por este motivo existe el deseo de un tratamiento seguro y cómodo.

Especialmente en el caso del tratamiento de verrugas genitales, pero también en el caso de todas las enfermedades restantes provocadas por el papilomavirus, se desea un tratamiento que pueda aplicarse fácilmente por parte del paciente. Sería adecuado, por ejemplo, un tratamiento que el propio paciente pueda aplicar en los puntos afectados y que en un tiempo relativamente corto muestre buenos resultados y no muestre efectos secundarios o solamente efectos secundarios reducidos.

Los virus del herpes simple (VHS) son ADN-virus de la subfamilia alfa *Herpetoviridae*. Están clasificados en dos grupos, el VHS 1, la denominada cepa oral y el VHS 2, la denominada cepa genital. Los virus del herpes simple penetran como nucleocápsida en las terminaciones nerviosas y llegan con el flujo axónico a los ganglios correspondientes. Se transmiten mediante infección por contacto indirecto e infección por gotitas a partir de lesiones por herpes o de portadores crónicos sanos. Tras una infección primaria puede llegar a una nueva reactivación sintomática o asintomática de los virus mediante una irritación, por ejemplo mediante fiebre, traumatismos o radiación, de neuronas infectadas de manera latente. Esta reactivación depende especialmente de la situación de defensa de todo el organismo. Los virus del herpes simple pueden transformar de manera neoplásica células en animales y cultivos celulares. Actualmente se discute una interacción del virus del herpes simple del tipo 2 y la génesis de carcinomas de cuello uterino con los papilomavirus humanos del tipo 16 y 18.

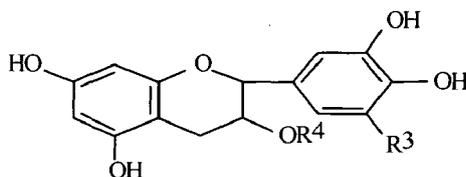
A partir del documento EP 0 087 161 se conoce ya un tratamiento de infecciones por herpes mediante tratamiento con una mezcla de miristato de isopropilo y pequeñas cantidades de 4-{alquil inferior}-2,6-(bis-terc-butil)-fenol con 2,6-(bis-terc-butil)-4-hidroxi-tolueno o 4-(alquil inferior)-2,6-(bis-terc-butil)-fenol.

En el documento EP 0 842 660 se describe una composición farmacéutica para el tratamiento de verrugas genitales, que pueden producirse por papilomavirus humanos. La composición descrita contiene catequinas a partir de extractos de té (*Camellia sinensis*), en su mayoría galato de (-)-epigalocatequina en forma de una pomada o un óvulo vaginal.

Por tanto, es objetivo de la presente invención encontrar formulaciones y sustancias antivirales activas adicionales, que sean adecuadas para el tratamiento de enfermedades tumorales y/o enfermedades de la piel virales provocadas por papilomavirus.

Sorprendentemente se encontró ahora que un fármaco que contiene miristato de isopropilo y al menos una catequina de fórmula (I), como principios activos farmacéuticamente activos, es adecuado para tratar enfermedades tumorales y/o enfermedades de la piel virales.

La presente invención se refiere a un fármaco que contiene miristato de isopropilo y al menos una catequina de fórmula general (IV),

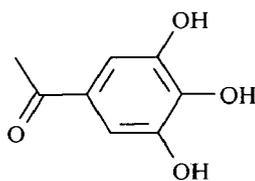


(IV)

caracterizado porque en la fórmula (IV)

R₃ significa un -H u -OH y

R₄ significa un -H o un grupo de fórmula (V)



(V)

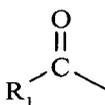
conteniendo el fármaco al menos el 10%-60% (p/p), especialmente al menos el 25%-55% (p/p), y sobre todo al menos el 35%-50% (p/p) de miristato de isopropilo.

5 La presente invención da a conocer un fármaco que contiene un compuesto de fórmula general (I) como principio activo farmacéuticamente activo,

A-B

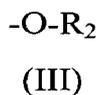
(I)

10 en la que A significa un resto de fórmula general (II)



(II)

15 y B significa un resto de fórmula general (III)



y

20 R₁ independientemente entre sí significa un resto alquilo, alquilenos o alquinilo C₁₁-C₂₁, ramificado o no ramificado, saturado, mono o poliinsaturado, dado el caso sustituido, preferiblemente un resto alquilo, alquilenos o alquinilo C₁₁-C₁₅, especialmente un resto alquilo, alquilenos o alquinilo C₁₁-C₁₃, sobre todo un resto alquilo C₁₃, y

25 R₂ independientemente entre sí significa un resto alquilo, alquilenos o alquinilo C₁-C₈ ramificado o no ramificado, preferiblemente un resto alquilo, alquilenos o alquinilo C₁-C₆, especialmente un resto alquilo, alquilenos o alquinilo C₂-C₄, sobre todo un resto alquilo C₃, un resto -[CH₂-(CH₂)_m-O]_n-H con n = de 1 a 10, preferiblemente n = de 1 a 5, m = de 1 a 5, preferiblemente m = de 1 a 3, un resto -CH₂-[CH(OH)]_p-[CH₂-(R₃)], significando R₃ independientemente entre sí un hidrógeno o un resto hidroxilo, p = de 1 a 7, preferiblemente p = de 1 a 4, un resto pentosa o un resto hexosa.

35 A este respecto, el resto R₁ y/o el resto R₂ pueden estar sustituidos independientemente entre sí con un halógeno, preferiblemente flúor y/o cloro, un resto alquilo, alquilenos o alquinilo C₁-C₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente un resto alquilo, alquilenos o alquinilo C₁-C₃, especialmente un resto metilo.

40 A este respecto, el resto A del compuesto (I) puede derivarse de ácido hexanoico (ácido caprónico), ácido heptanoico, ácido octanoico (ácido caprílico), ácido nonanoico, ácido decanoico (ácido cáprico), ácido undecanoico, ácido dodecanoico (ácido láurico), ácido tridecanoico, ácido tetradecanoico (ácido mirístico), ácido pentadecanoico, ácido hexadecanoico (ácido palmítico), ácido heptadecanoico, ácido octadecanoico (ácido esteárico), ácido nonadecanoico, ácido eicosanoico, ácido heneicosanoico, ácido oleico, ácido linólico, ácido linolénico y/o ácido araquidónico, preferiblemente de ácido caprónico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linólico, ácido linolénico y/o ácido araquidónico, de manera especialmente preferible de ácido mirístico.

45 El resto B del compuesto (I) puede derivarse por ejemplo de un alcohol alquílico C₁-C₈ ramificado o no ramificado, especialmente etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol, de manera especialmente preferible

isopropanol, etilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, polipropilenglicol, glicerina, poliglicerina, un azúcar de pentosa tal como por ejemplo arabitol, adonitol y xilitol, o un azúcar de hexosa tal como por ejemplo sorbitol, manitol o dulcitol, preferiblemente de etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, polipropilenglicol, glicerina, poliglicerina, arabitol, adonitol, xilitol, sorbitol, manitol y/o dulcitol.

5 El compuesto (I) es laurato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, miristato de etilo, miristato de propilo, miristato de butilo y/o oleato de etilo, especialmente miristato de isopropilo.

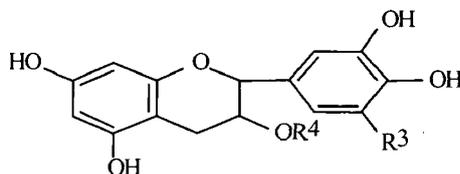
10 En una forma de realización preferida adicional, el compuesto (I) es un compuesto hidrófobo. Por compuesto hidrófobo se entiende según la presente invención un compuesto cuya solubilidad en agua asciende como máximo a aproximadamente 0,2 mg/ml, especialmente como máximo a aproximadamente 0,1 mg/ml.

15 El fármaco según la invención contiene por ejemplo al menos aproximadamente el 10%-60% (p/p), especialmente al menos aproximadamente el 25%-55% (p/p), y sobre todo al menos aproximadamente el 35%-50% (p/p) de miristato de isopropilo.

20 El fármaco según la invención contiene adicionalmente uno o varios principios activos farmacéuticos adicionales como preparación de combinación para su aplicación simultánea, separada o escalonada en el tiempo. El principio activo adicional es al menos una catequina de fórmula (IV). Posibles principios activos farmacéuticos adicionales son aquellos que pueden usarse para el tratamiento de enfermedades tumorales y/o enfermedades de la piel virales, tal como por ejemplo podofilino, 5-fluorouracilo, bleomicina, interferón y/o imiquimod.

25 En una forma de realización preferida, el principio activo adicional es un principio activo anfifílico o anfipático. Por principio activo anfifílico o anfipático se entiende un principio activo que está constituido por dos partes funcionales, especialmente una parte hidrófila y una lipófila. Mediante esta propiedad podría facilitarse especialmente el paso de la sustancia a través de la piel y conseguirse una acción mejor. A este respecto, la acción mejor puede atribuirse, por ejemplo, a un tiempo de permanencia más prolongado en el sitio deseado o a una reducción de la dosis del principio activo.

30 Según la invención, el principio activo adicional es al menos una catequina de fórmula general (IV)

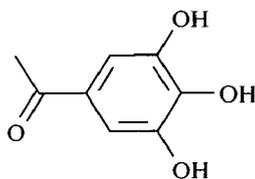


(IV)

en la que,

35 R₃ significa un -H u -OH y

R₄ significa un -H o un grupo de fórmula (V)



(V)

40 Las catequinas añadidas en este caso pueden obtenerse o bien de manera sintética o bien de fuentes naturales. Como fuentes naturales han de mencionarse sobre todo plantas de té. Según el tipo y la clase, los componentes naturales pueden estar presentes en este caso en diferentes concentraciones. A este respecto, las catequinas usadas se obtienen preferiblemente de *Camellia sinensis*, *Camellia assamica*, *Camellia bohea*, *Camellia chinensis* o *Camellia oleosa*. Para la obtención de las catequinas pueden usarse todos los componentes de las plantas de té, especialmente las hojas. Preferiblemente, las catequinas usadas se obtienen a partir de un extracto de té.

Las catequinas usadas de la presente invención son preferiblemente epicatequina, galato de epicatequina, epigalocatequina, galato de epigalocatequina, galocatequina y galato de galocatequina, especialmente (-)-epicatequina, galato de (-)-epicatequina, (-)-epigalocatequina, galato de (-)-epigalocatequina, (+)-galocatequina y galato de (-)-galocatequina.

Las catequinas pueden usarse tanto individualmente como en forma de mezclas con diferentes composiciones. Una mezcla de catequinas contiene aproximadamente el 2-20% (p/p), de manera preferible aproximadamente el 4-15% (p/p), de manera especial aproximadamente el 10-11% (p/p) de (-)-epicatequina, aproximadamente el 2-20% (p/p), de manera preferible aproximadamente el 5-15% (p/p), de manera especial aproximadamente el 5-7% (p/p) de galato de (-)-epicatequina, aproximadamente el 1-25% (p/p), de manera preferible aproximadamente el 3-15% (p/p), de manera especial aproximadamente el 5-7% (p/p) de (-)-epigalocatequina, aproximadamente el 40-75% (p/p), de manera preferible aproximadamente el 57-67% (p/p), de manera especial aproximadamente el 61-66% (p/p) de galato de (-)-epigalocatequina, aproximadamente el 0,05-5% (p/p), de manera preferible aproximadamente el 0,1-1% (p/p), de manera especial aproximadamente el 0,1-0,6% (p/p) de (+)-galocatequina y/o aproximadamente el 0,5-20% (p/p), de manera preferible aproximadamente el 1-10% (p/p), de manera especial aproximadamente el 1-5% (p/p) de galato de (-)-galocatequina.

En una forma de realización preferida, la mezcla de catequinas consiste en aproximadamente el 5,9% (p/p) de (-)-epicatequina, aproximadamente el 12,6% (p/p) de galato de (-)-epicatequina, aproximadamente el 17,6% (p/p) de (-)-epigalocatequina, aproximadamente el 53,9% (p/p) de galato de (-)-epigalocatequina y/o aproximadamente el 1,4% (p/p) de (-)-galocatequina. Una composición de este tipo se conoce con el nombre de Polyphenon®100.

En una forma de realización especialmente preferida la mezcla de catequinas consiste en aproximadamente el 10,8% (p/p) de (-)-epicatequina, aproximadamente el 6,5% (p/p) de galato de (-)-epicatequina, aproximadamente el 9,2% (p/p) de (-)-epigalocatequina, aproximadamente el 54,8% (p/p) de galato de (-)-epigalocatequina y/o aproximadamente el 4,0% (p/p) de galato de (-)-galocatequina. Una composición de este tipo se conoce con el nombre de Polyphenon® E.

El fármaco según la invención contiene por ejemplo aproximadamente el 1-30% (p/p), de manera preferible aproximadamente el 2-20% (p/p) y de manera especial aproximadamente el 15-18% (p/p) de una catequina así como al menos aproximadamente el 25-60% (p/p) y sobre todo al menos aproximadamente el 35-50% (p/p) de miristato de isopropilo.

La producción de fármacos con un contenido en uno o varios compuestos según la invención o su utilización en el caso del uso según la invención tiene lugar de manera habitual mediante procedimientos convencionales de la técnica farmacéutica. Para ello se procesan los principios activos junto con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para dar formas farmacológicas adecuadas para las distintas indicaciones y clases de aplicación. A este respecto, los fármacos pueden producirse de manera que se consiga la tasa de liberación deseada en cada caso, por ejemplo una captación rápida y/o un efecto prolongado o retardado.

Para la aplicación convencional sobre la piel o mucosa pueden citarse emulsiones, geles, pomadas, cremas habituales de los sistemas de emulsión de fase mixta o anfífilos (aceite/agua-agua/aceite-fase mixta) así como liposomas y transfersomas o emplastos, preferiblemente pomadas y cremas, de manera especialmente preferible una pomada. Preferiblemente, el principio activo se aplica localmente en la zona en la que se encuentra una enfermedad y/o alteración de la piel o mucosa.

Como fármaco que puede administrarse por vía tópica, de manera local o regional se tienen en cuenta junto con las aplicaciones conocidas en la piel y/o mucosa como preparaciones especiales las siguientes: supositorios, comprimidos en espuma, pomadas, cremas o emulsiones que pueden aplicarse por vía genital, por vía vaginal o por vía rectal, especialmente por vía genital y por vía vaginal. Sobre la base de gelatina u otros vehículos pueden proporcionarse también cápsulas rectales. Como bases de supositorios se tienen en cuenta grasas duras, tales como por ejemplo Witepsol®, Massa Estarium®, Novata®, grasa de coco, masas de glicerina/gelatina, geles de glicerina/jabón y polietilenglicoles.

Como excipientes o vehículos son adecuados por ejemplo alginato de sodio como gelificante para la producción de una base adecuada o derivados de celulosa, tales como por ejemplo goma guar o xantana, gelificantes inorgánicos, tales como por ejemplo hidróxido de aluminio o bentonita (los denominados gelificantes tixotrópicos), derivados de poli(ácido acrílico), tales como por ejemplo Carbopol®, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina o carboximetilcelulosa. Se tienen en cuenta además compuestos de bajo y mayor peso molecular así como fosfolípidos. Los geles pueden encontrarse o bien como hidrogeles a base de agua o bien como organogeles hidrófobos, por ejemplo a base de mezclas de hidrocarburos parafínicos de bajo y alto peso molecular y vaselina. Los organogeles hidrófilos pueden prepararse por ejemplo a base de polietilenglicoles de alto peso molecular. Estas formas de tipo gel pueden eliminarse por lavado. Sin embargo, entre los organogeles se prefieren los organogeles hidrófobos. Se prefieren especialmente excipientes y aditivos hidrófobos tales como petrolato, cera, alcohol oleílico, monoestearato de propilenglicol y monopalmitoestearato de propilenglicol. Naturalmente, pueden añadirse

igualmente aditivos calmantes de la piel y/o antiinflamatorios conocidos por el experto tales como por ejemplo principios activos producidos de manera sintética y/o extractos y/o principios activos de plantas medicinales, especialmente bisabolol y pantenol. Además pueden agregarse colorantes por ejemplo óxido de hierro amarillo y/o rojo y/u dióxido de titanio para el ajuste en cuanto al color.

5 Como emulsionantes pueden utilizarse tensioactivos aniónicos, catiónicos o neutros, por ejemplo jabones alcalinos, jabones de metal, jabones de amina, compuestos sulfurados y sulfonados, jabones invertidos, alcoholes grasos superiores, ésteres parciales de ácidos grasos de sorbitano y polioxietilensorbitano, por ejemplo los tipos Lanette, cera de lana, lanolina u otros productos sintéticos para la producción de las emulsiones de aceite/agua y/o agua/aceite.

10 Como lípidos en forma de componentes de tipo cera y/o aceite y/o grasa para la producción de las pomadas, cremas o emulsiones pueden utilizarse vaselina, ceras naturales o sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, por ejemplo como mono, di o triglicéridos, aceite de parafina o aceites vegetales, aceite de coco o aceite de ricino endurecido, grasa de cerdo, grasas sintéticas, por ejemplo a base de ácido caprílico, cáprico, láurico y esteárico tales como por ejemplo Softisan® o mezclas de triglicéridos tales como Miglyol®.

15 Para ajustar el valor del pH pueden usarse por ejemplo bases y ácidos de efecto osmótico, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido cítrico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, también sistemas tampón, tales como por ejemplo tampón citrato, fosfato, Tris o trietanolamina.

20 Para aumentar la estabilidad pueden agregarse también conservantes, tales como por ejemplo benzoato de metilo o propilo (parabenos) o ácido sórbico.

25 Como formas adicionales que pueden aplicarse por vía tópica pueden mencionarse pastas, polvos finos o disoluciones. Las pastas contienen como bases que proporcionan consistencia con frecuencia excipientes hidrófobos e hidrófilos, sin embargo preferiblemente excipientes hidrófobos con un porcentaje de sólidos muy alto. Los polvos finos o polvos que pueden aplicarse por vía tópica pueden contener para aumentar el grado de dispersión así como la capacidad de flujo o de deslizamiento así como para la inhibición de aglomerados, por ejemplo tipos de almidón, tales como almidón de trigo o de arroz, dióxido de silicio dispersado a la llama o tierras silíceas, que sirven también como diluyentes.

30 Las formas farmacológicas adecuadas en cada caso pueden producirse en concordancia con las normas de formulación y modos de procedimiento conocidos por el experto basándose en los fundamentos farmacéutico-físicos.

35 El fármaco según la invención contiene de manera preferible aproximadamente el 35% (p/p) de miristato de isopropilo, aproximadamente el 15% (p/p) de al menos una catequina, aproximadamente el 24,5% (p/p) de petrolato, aproximadamente el 20% (p/p) de cera, aproximadamente el 5% (p/p) de monoestearato de propilenglicol o monopalmitoestearato de propilenglicol y aproximadamente el 0,5% (p/p) de alcohol oleílico.

40 El fármaco de la presente invención y/o de un metabolito farmacéutico se emplea en el tratamiento de enfermedades tumorales y/o enfermedades de la piel virales.

45 Por el término metabolito farmacéutico han de entenderse uno o varios compuestos que se generan mediante el metabolismo biológico durante su uso. A este respecto puede tratarse de productos intermedios durante el metabolismo intermedio o de productos finales del metabolismo. Preferiblemente se trata a este respecto de productos del metabolismo, que se generan mediante la aplicación sobre la piel y/o mucosa, especialmente productos de hidrólisis del compuesto con la fórmula general (I). Productos de hidrólisis concebibles pueden derivarse por ejemplo del resto A y/o resto B.

50 Por enfermedades de la piel virales se entienden enfermedades de la piel, que se desencadenan o producen por virus y/o que están asociadas a infecciones por virus. Entre estas figuran por ejemplo enfermedades de la piel tales como verrugas, verrugas genitales, tumores benignos de la piel y/o mucosa provocados por papilomavirus, por ejemplo verrugas plantares, verrugas comunes, verrugas planas juveniles, epidermodisplasia verruciforme, condilomas acuminados, condilomas planos, papulosis bowenoide, papilomas en la laringe y mucosa bucal, hiperplasia epitelial focal, herpes labial, sarcoma de Kaposi, varicela o herpes zóster.

55 Estas enfermedades tumorales y/o enfermedades de la piel virales se provocan por al menos un papilomavirus o diversos papilomavirus, especialmente papilomavirus humanos, tales como por ejemplo PVH 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19-29, 31, 32, 34, 36-38, 46-50, 56, 58, por al menos un virus del herpes o virus del herpes, tal como por ejemplo virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, virus varicela-zóster o virus del herpes humano tales como 1, 2, 3, 4, 7, 8.

60 Las figuras y los siguientes ejemplos explicarán en detalle la invención, sin limitarla.

Ejemplos

Estudio clínico para la comparación de una pomada y una crema que contienen miristato de isopropilo

- 5 En un estudio clínico multicéntrico, que se realizó en total en 30 centros distintos en Alemania y Rusia, participaron 93 pacientes (en cada caso, mitad hombres y mitad mujeres). El estudio era aleatorizado y doble ciego. En el estudio se sometió a prueba la eficacia clínica de dos formulaciones distintas de miristato de isopropilo (una pomada y una crema) en el caso del tratamiento de verrugas genitales externas.
- 10 Las formulaciones sometidas a prueba tenían la siguiente composición:

Crema 1:

Sustancia	Cantidad (en % p/p)
Cera alba	6,996
Monomuls	2,798
Lameform TGI	5,598
Cetiol V	6,996
Miristato de isopropilo	13,992
Tocoferol	0,699
Controx KS	0,066
Glicerina	6,996
EDTA de disodio	0,001
Sulfato de magnesio	1,399
D-Pantenol	0,699
Agua purificada	53,678
Óxido de hierro rojo*	0,025
Óxido de hierro amarillo*	0,054
*Los colorantes se agregaron para el ajuste en cuanto al color.	

15 **Pomada 1:**

Sustancia	Cantidad (en % p/p)
Petrolato blanco, USP	34,023
Cera blanca, NF	25,000
Miristato de isopropilo, NF	35,000
Alcohol oleílico, NF	0,500
Monoestearato de propilenglicol, NF	5,000
Óxido de hierro rojo*	0,022
Óxido de hierro amarillo*	0,055
Dióxido de titanio, USP*	0,400
*Los colorantes se agregaron para el ajuste en cuanto al color.	

Los pacientes se aplicaron la medicación tópica del estudio tres veces al día o hasta la curación completa de las verrugas genitales o durante 12 semanas como máximo.

Durante el estudio se recogieron los siguientes datos:

Curación completa (en %)

5

	Crema 1	Pomada 1
en hombres	39,1	42,1
en mujeres	35,0	33,3

Curación parcial (en %); ésta corresponde a una curación de al menos el 75% con respecto a la superficie total de las verrugas genitales.

	Crema 1	Pomada 1
en hombres	43,5	63,2
en mujeres	50,0	52,4

10

Los resultados del estudio muestran que en comparación con los valores con placebo a partir de estudios similares con diferentes formulaciones, en los que la regresión espontánea de las verrugas genitales se encuentra en aproximadamente el 20% en el caso de las mujeres y aproximadamente el 5% en el caso de los hombres (monografía del producto Aldara™ (imiquimod) crema, al 5%, distribuido por 3M Pharmaceuticals, Northridge, CA, Beutner KR *et al.* (1998) J Am Acad Dermatol 38, 230-9, Edwards L *et al.* (1998) Arch Dermatol 134 (1); 25-30) tiene lugar una curación parcial o una curación completa sorprendentemente elevada.

15

Este efecto terapéutico se le atribuye al miristato de isopropilo, para el que así por primera vez pudo mostrarse una acción antiviral.

20

Estudio clínico para la comparación de una pomada y una crema que contienen miristato de isopropilo y Polyphenon® E

En un estudio clínico multicéntrico, que se realizó en total en 30 centros distintos en Alemania y Rusia, participaron 272 pacientes (en cada caso, mitad hombres y mitad mujeres). El estudio era aleatorizado y doble ciego. En el estudio se sometió a prueba la eficacia clínica de dos formulaciones distintas de miristato de isopropilo y Polyphenon® E (una pomada y una crema) frente a las formulaciones del ejemplo 1 que contenían miristato de isopropilo en el caso del tratamiento de verrugas genitales externas.

25

Las formulaciones sometidas a prueba con Polyphenon® E tenían la siguiente composición:

30

Crema 2:

Sustancia	Cantidad (en % p/p)
Polyphenon® E	10,000
Cera alba	5,263
Monomuls	2,105
Lameform TGI	4,211
Cetiol V	5,263
Miristato de isopropilo	10,526
Tocoferol	0,526
Controx KS	0,050
Glicerina	5,263
EDTA de disodio	0,001
Sulfato de magnesio	1,053
D-Pantenol	0,526

Agua purificada	55,213
-----------------	--------

Pomada 2:

Sustancia	Cantidad (en % p/p)
Polyphenon® E	15,000
Petrolato blanco, USP	24,500
Cera blanca, NF	20,000
Miristato de isopropilo, NF	35,000
Alcohol oleílico, NF	0,500
Monoestearato de propilenglicol, NF	5,000

- 5 Los pacientes se aplicaron la medicación tópica del estudio tres veces al día o hasta la curación completa de las verrugas genitales o durante 12 semanas como máximo.

Durante el estudio se recogieron los siguientes datos:

- 10 Curación completa (en %)

	Crema 1	Crema 2	Pomada 1	Pomada 2
en hombres	39,1	53,9	42,1	61,0
en mujeres	35,0	39,5	33,3	56,8

Curación parcial ($\geq 75\%$ en %)

	Crema 1	Crema 2	Pomada 1	Pomada 2
en hombres	43,5	64,2	63,2	80,5
en mujeres	50,0	47,4	52,4	81,1

- 15 La valoración del estudio muestra en comparación que entre la pomada 1 y la crema 1 por un lado así como la pomada 2 y la crema 2 por otro lado, la combinación de miristato de isopropilo y Polyphenon® E conduce a un aumento sorprendente de la eficacia del fármaco.

- 20 Se compara ahora la eficacia de la pomada 2 con la de la Crema 2, manifestándose así que la pomada 2 es claramente más eficaz que la crema 2. Esto indica un efecto sinérgico entre el Polyphenon® E y el miristato de isopropilo en la pomada hidrófoba.

- 25 Por esta acción sinérgica pueden utilizarse los principios activos individuales en la formulación esencialmente en cantidades reducidas, como los componentes individuales correspondientes para conseguir la misma acción. Por consiguiente, la utilización de esta formulación sinérgica no tiene ventajas solamente con respecto a la acción, sino también con respecto a los costes de producción para esta formulación, lo que puede repercutir de nuevo positivamente en los costes de tratamiento del paciente.

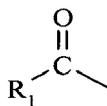
- 30 En un aspecto, la presente invención da a conocer

1. un fármaco que contiene un compuesto de fórmula general (I) como principio activo farmacéuticamente activo,

A-B

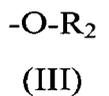
(I)

- 35 caracterizado porque A significa un resto de fórmula general (II)



(II)

y B significa un resto de fórmula general (III)



5

y

10 R_1 independientemente entre sí significa un resto alquilo, alquileo o alquinilo $\text{C}_{11}-\text{C}_{21}$, ramificado o no ramificado, saturado, mono o poliinsaturado, dado el caso sustituido, preferiblemente un resto alquilo, alquileo o alquinilo $\text{C}_{11}-\text{C}_{15}$, especialmente un resto alquilo, alquileo o alquinilo $\text{C}_{11}-\text{C}_{13}$, sobre todo un resto alquilo C_{13} , y

15 R_2 independientemente entre sí significa un resto alquilo, alquileo o alquinilo C_1-C_8 ramificado o no ramificado, preferiblemente un resto alquilo, alquileo o alquinilo C_1-C_6 , especialmente un resto alquilo, alquileo o alquinilo C_2-C_4 , sobre todo un resto alquilo C_3 , un resto $-\text{[CH}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{O}]_n-\text{H}$ con $n =$ de 1 a 10, preferiblemente $n =$ de 1 a 5, $m =$ de 1 a 5, preferiblemente $m =$ de 1 a 3, un resto $-\text{CH}_2-[\text{CH}-(\text{OH})]_p-[\text{CH}_2-(\text{R}_3)]$, significando R_3 independientemente entre sí un hidrógeno o un resto hidroxilo, $p =$ de 1 a 7, preferiblemente $p =$ de 1 a 4, un resto pentosa o un resto hexosa.

20 En una forma de realización preferida, la invención da a conocer

2. un fármaco según el punto 1, caracterizado porque independientemente entre sí el resto R_1 y/o el resto R_2 está sustituido con un halógeno, preferiblemente flúor y/o cloro, un resto alquilo, alquileo o alquinilo C_1-C_6 ramificado o no ramificado, preferiblemente un resto alquilo, alquileo o alquinilo C_1-C_3 , especialmente un resto metilo.

25

En una forma de realización adicional, la invención da a conocer

3. un fármaco según el punto 1 o el punto 2, caracterizado porque el resto A se deriva de ácido caprónico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linólico, ácido linolénico y/o ácido araquidónico.

30

Además, la presente invención da a conocer en una forma de realización adicional

4. un fármaco según el punto 1 o el punto 2, caracterizado porque el resto B se deriva de etanol, propanol, isopropanol, butanol, etilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, polipropilenglicol, glicerina, poliglicerina, arabitol, adonitol, xilitol, sorbitol, manitol y/o dulcitol.

35

Por lo demás, la presente invención da a conocer en una forma de realización adicional

5. un fármaco según al menos uno de los puntos 1 – 4, caracterizado porque el compuesto (I) es laurato de isopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, miristato de etilo, miristato de propilo, miristato de butilo y/o oleato de etilo.

40

En una forma de realización adicional, la invención da a conocer

6. un fármaco según al menos uno de los puntos 1 – 5, caracterizado porque el fármaco contiene al menos el 5%-75% (p/p), preferiblemente al menos el 10%-60% (p/p), especialmente al menos el 25%-55% (p/p), y sobre todo al menos el 35%-50% (p/p) del compuesto de fórmula general (I).

45

En aún otra forma de realización, la presente invención da a conocer

7. un fármaco según al menos uno de los puntos 1 – 6, caracterizado porque el fármaco contiene adicionalmente uno o varios principios activos farmacéuticos como preparación de combinación para su aplicación simultánea, separada o escalonada en el tiempo.

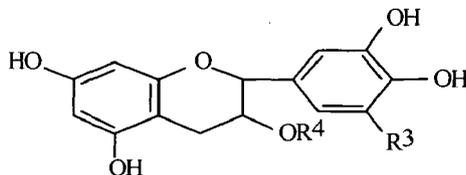
55

En una forma de realización adicional, la invención da a conocer

8. un fármaco según el punto 7, caracterizado porque el principio activo farmacéutico adicional es anfilílico.

Además, la invención da a conocer en una forma de realización adicional

5 9. un fármaco según el punto 7 u 8, caracterizado porque el principio activo farmacéutico mencionado contiene al menos una catequina de fórmula general (IV),



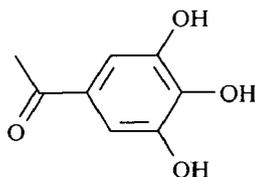
(IV)

10 en la que,

R₃ significa un -H u -OH y

R₄ significa un -H o un grupo de fórmula (V)

15



(V)

En una forma de realización preferida adicional, la presente invención da a conocer

20 10. un fármaco según el punto 9, caracterizado porque la catequina se selecciona de epicatequina, galato de epicatequina, epigalocatequina, galato de epigalocatequina, galocatequina y galato de galocatequina, especialmente (-)-epicatequina, galato de (-)-epicatequina, (-)-epigalocatequina, galato de (-)-epigalocatequina, (+)-galocatequina y galato de (-)-galocatequina.

25 Además, la invención da a conocer en una forma de realización adicional

30 11. un fármaco según el punto 9 ó 10, caracterizado porque las catequinas se encuentran en forma de una mezcla, que contiene el 2-20% (p/p), preferiblemente el 4-15% (p/p), especialmente el 10-11% (p/p) de (-)-epicatequina, el 2-20% (p/p), preferiblemente el 5-15% (p/p), especialmente el 5-7% (p/p) de galato de (-)-epicatequina, el 1-25% (p/p), preferiblemente el 3-15% (p/p), especialmente el 5-7% (p/p) de (-)-epigalocatequina, el 40-75% (p/p), preferiblemente el 57-67% (p/p), especialmente el 61-66% (p/p) de galato de (-)-epigalocatequina, el 0,05-5% (p/p), preferiblemente el 0,1-1% (p/p), en particular el 0,1-0,6% (p/p) de (+)-galocatequina y/o el 0,5-20% (p/p), preferiblemente el 1-10% (p/p), especialmente el 1-5% (p/p) de galato de (-)-galocatequina.

35 Por lo demás, la invención da a conocer en una forma de realización adicional

40 12. un fármaco según al menos uno de los puntos 9 – 11, caracterizado porque las catequinas se encuentran en forma de una mezcla, que contiene preferiblemente el 10,8% (p/p) de (-)-epicatequina, el 6,5% (p/p) de galato de (-)-epicatequina, el 9,2% (p/p) de (-)-epigalocatequina, el 54,8% (p/p) de galato de (-)-epigalocatequina y/o el 4,0% (p/p) de galato de (-)-galocatequina.

Además, la invención da a conocer en una forma de realización adicional

45 13. un fármaco según al menos uno de los puntos 9 – 12, caracterizado porque las catequinas mencionadas se obtienen a partir de un extracto de té.

Por lo demás, la invención da a conocer en una forma de realización adicional

14. un fármaco según al menos uno de los puntos 7 – 13, caracterizado porque la formulación contiene el 1-30%

(p/p), preferiblemente el 2-20% (p/p) y especialmente el 15-18% (p/p) de una catequina así como al menos el 5-90% (p/p), preferiblemente al menos el 10-70% (p/p), especialmente al menos el 25-60% (p/p) y sobre todo al menos el 35-50% (p/p) del compuesto (I).

5 La invención da a conocer además en una forma de realización adicional

15. un fármaco según al menos uno de los puntos 1 – 14, caracterizado porque el principio activo farmacéuticamente activo es hidrófobo.

10 Por lo demás, la invención da a conocer en una forma de realización adicional

16. un fármaco según al menos uno de los puntos 1 – 15, que contiene aditivos y/o excipientes adicionales.

Por lo demás, la invención da a conocer en una forma de realización adicional

15 17. un fármaco según el punto 16, caracterizado porque los aditivos y/o excipientes son hidrófobos, preferiblemente seleccionados de petrolato, cera, alcohol oleílico, monoestearato de propilenglicol o monopalmitoestearato de propilenglicol.

20 Por lo demás, la invención da a conocer en una forma de realización adicional

18. un fármaco que contiene el 35% (p/p) de miristato de isopropilo, el 15% (p/p) de al menos una catequina, el 24,5% (p/p) de petrolato, el 20% (p/p) de cera, el 5% (p/p) de monoestearato de propilenglicol o monopalmitoestearato de propilenglicol y el 0,5% (p/p) de alcohol oleílico.

25 En un aspecto adicional, la presente invención da a conocer

19. el uso de un fármaco según al menos uno de los puntos 1 – 18, y/o de un metabolito farmacéutico del mismo para el tratamiento de enfermedades tumorales y/o enfermedades de la piel virales.

30 En una forma de realización preferida, la invención da a conocer

35 20. el uso de un fármaco según el punto 19, caracterizado porque las enfermedades tumorales y/o enfermedades de la piel virales se provocan por papilomavirus humanos, especialmente por papilomavirus humanos, tales como por ejemplo PVH 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19-29, 31, 32, 34, 36-38, 46-50, 56, 58, por virus del herpes, tal como por ejemplo virus del herpes simple 1, virus del herpes simple 2, virus varicela-zóster o virus del herpes humano tales como 1, 2, 3, 4, 7, 8.

40 En una forma de realización adicional, la invención da a conocer

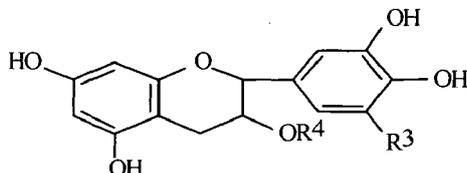
45 21. el uso de un fármaco según el punto 19 ó 20, caracterizado porque las enfermedades de la piel son verrugas, verrugas genitales, tumores benignos de la piel y/o mucosa provocados por papilomavirus, por ejemplo verrugas plantares, verrugas comunes, verrugas planas juveniles, epidermodisplasia verruciforme, condilomas acuminados, condilomas planos, papulosis bowenoide, papilomas en la laringe y mucosa bucal, hiperplasia epitelial focal, herpes labial, sarcoma de Kaposi, varicela o herpes zóster.

La invención da a conocer además en una forma de realización adicional

50 22. el uso de un fármaco según al menos uno de los puntos 1 -21, caracterizado porque el fármaco se aplica por vía tópica, especialmente por vía genital o por vía vaginal.

REIVINDICACIONES

1. Fármaco que contiene miristato de isopropilo y al menos una catequina de fórmula general (IV),

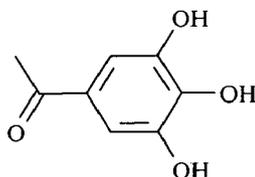


(IV)

caracterizado porque en la fórmula (IV)

R₃ significa un -H u -OH y

R₄ significa un -H o un grupo de fórmula (V)



(V)

- conteniendo el fármaco al menos el 10%-60% (p/p), especialmente al menos el 25%-55% (p/p), y sobre todo al menos el 35%-50% (p/p) de miristato de isopropilo.
2. Fármaco según la reivindicación 1, caracterizado porque la catequina se selecciona de epicatequina, galato de epicatequina, epigalocatequina, galato de epigalocatequina, galocatequina y galato de galocatequina, especialmente (-)-epicatequina, galato de (-)-epicatequina, (-)-epigalocatequina, galato de (-)-epigalocatequina, (+)-galocatequina y galato de (-)-galocatequina.
3. Fármaco según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque las catequinas se encuentran en forma de una mezcla, que contiene preferiblemente el 5,9% (p/p) de (-)-epicatequina, el 12,6% (p/p) de galato de (-)-epicatequina, el 17,6% (p/p) de (-)-epigalocatequina, el 53,9% (p/p) de galato de (-)-epigalocatequina y el 1,4% (p/p) de (-)-galocatequina.
4. Fármaco según al menos una de las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque las catequinas se encuentran en forma de una mezcla, que contiene el 10,8% (p/p) de (-)-epicatequina, el 6,5% (p/p) de galato de (-)-epicatequina, el 9,2% (p/p) de (-)-epigalocatequina, el 54,8% (p/p) de galato de (-)-epigalocatequina y el 4,0% (p/p) de galato de (-)-galocatequina.
5. Fármaco según al menos una de las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque las catequinas mencionadas se obtienen a partir de un extracto de té.
6. Fármaco según al menos una de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque la formulación contiene el 1-30% (p/p), preferiblemente el 2-20% (p/p) y especialmente el 15-18% (p/p) de una catequina así como al menos el 25-60% (p/p) y sobre todo al menos el 35-50% (p/p) de miristato de isopropilo.
7. Fármaco según al menos una de las reivindicaciones 1-6, que contiene aditivos y/o excipientes adicionales.
8. Fármaco según la reivindicación 7, caracterizado porque los aditivos y/o excipientes son hidrófobos, preferiblemente seleccionados de petrolato, cera, alcohol oleílico, monoestearato de propilenglicol o monopalmitoestearato de propilenglicol.
9. Fármaco según una de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque el fármaco contiene el 35% (p/p) de miristato de isopropilo, el 15% (p/p) de al menos una catequina, el 24,5% (p/p) de petrolato, el 20% (p/p) de cera, el 5% (p/p) de monoestearato de propilenglicol o monopalmitoestearato de propilenglicol y el 0,5% (p/p) de alcohol oleílico.

10. Fármaco según al menos una de las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque el fármaco se aplica por vía tópica, especialmente por vía genital o por vía vaginal.