

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 595 368**

51 Int. Cl.:

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 38/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.07.2009 PCT/IB2009/006222**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2010 WO10007494**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2009 E 09740732 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2323625**

54 Título: **Nueva composición para el tratamiento de pigmentaciones equimóticas**

30 Prioridad:

15.07.2008 IT MI20081285

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

29.12.2016

73 Titular/es:

**BIANCARDI, BIAGIO (100.0%)
Via Aniello Falcone 88
80127 Napoli, IT**

72 Inventor/es:

BIANCARDI, BIAGIO

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 595 368 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

Nueva composición para el tratamiento de pigmentaciones equimóticas

Estado de la técnica

5 La presente invención versa acerca de una preparación farmacéutica, dermatológica o cosmética basada en sustancias quelantes para el tratamiento de trastornos caracterizado por la acumulación de metales pesados, en particular para el tratamiento de pigmentaciones equimóticas.

10 La expresión "metales pesados" indica algunos metales y metaloides que son tóxicos para el organismo, incluso a concentraciones bajas. Por lo tanto, la expresión "metales pesados" define, en general, todos aquellos metales con una masa atómica elevada y una densidad elevada, tal como cobre, plomo, mercurio y cinc y, en general, metales del bloque d, lantanoides y actinoides. Otros metales, aunque no se clasifiquen como metales pesados e incluso si no muestran una toxicidad particular *per se* y, a veces, son incluso esenciales para organismos vivos, si se acumulan en el organismo, pueden producir efectos tóxicos graves.

15 Por ejemplo, una cantidad excesiva de hierro acumulada en el organismo puede tener como resultado una toxicidad elevada, dado que los iones libres del hierro reaccionan con los peróxidos y producen radicales libres que son muy reactivos y, por lo tanto, pueden causar daños al ADN, a las proteínas, a los lípidos y a otros componentes celulares. Por consiguiente, una acumulación de hierro en las células puede provocar daños sustanciales al organismo.

En general, los metales más estudiados y mejor conocidos para los problemas mencionados anteriormente y para los problemas de contaminación atmosférica son el plomo, el níquel, el cadmio, el mercurio, el arsénico, el hierro y el cromo.

20 Los organismos vivos son muy sensibles a los metales pesados y a los metales, en general, que son tóxicos por encima de un umbral muy bajo de concentración (dependiendo del elemento).

El origen de su toxicidad radica en el hecho de que estos metales tienden a acumularse en los tejidos y, por lo tanto, son bioacumulativos.

25 También es sabido que la quelación es una reacción química en la que, normalmente, se enlaza un átomo de metal por medio de un reactivo denominado quelante por medio de más de un enlace, por ejemplo un enlace de tipo coordinado. La estructura del compuesto resultante constituye un complejo particularmente estable en el que el átomo central está rodeado de forma similar a una pinza por el quelante, como si estuviese atrapado entre las pinzas de un cangrejo (de ahí el término quelación).

30 En biología, por ejemplo, mediante quelación, la hemoglobina se enlaza con el hierro y la clorofila se enlaza con el magnesio. En medicina se aprovecha la quelación en una terapia de quelación para el tratamiento de ciertas intoxicaciones debidas a la acumulación de metales en el organismo: una vez quelado, el metal pierde sus características (y, por lo tanto, cualquier toxicidad) pero, sobre todo, puede ser eliminado más fácilmente junto con el quelante, solucionando el problema de bioacumulación.

35 Por lo tanto, en la práctica médica, el término quelante hace referencia al grupo de sustancias utilizadas en terapia para enlazarse con otras sustancias presentes en concentraciones patológicas en el organismo, favoreciendo, de esta manera, la eliminación mediante vías normales de excreción. Entre los más conocidos, se utiliza la desferroxamina para eliminar depósitos patológicos de hierro (hemosiderosis y hemocromatosis). Se utilizan otros quelantes (dimercaprol o BAL; ácido disodio-calcio-etilendiaminotetracético; penicilamina) para un envenenamiento agudo o crónico por metales (plomo, en particular).

40 Aunque la terapia de quelación es útil y eficaz (y, en algunos casos, insustituible), tiene numerosos inconvenientes relacionados con las propiedades farmacocinéticas de los agentes quelantes. El agente quelante ideal debería tener las siguientes características:

- selectividad elevada hacia el metal que ha de ser quelado para reducir la capacidad de los efectos secundarios para reducir el nivel de depósito metálico
- capacidad para prevenir, evitar o reducir los daños celulares inducidos
- ausencia de toxicidad.

Existe la necesidad de identificar moléculas quelantes que superen los límites de la técnica conocida.

50 En la bibliografía se conoce bien desde hace tiempo y se ha descrito una proteína, la lactoferrina, con múltiples propiedades bioactivas ligadas a su capacidad para quelar hierro. Es un quelante natural endógeno y está implicada en numerosos mecanismos biológicos. Es una proteína básica que pertenece a la familia de las ferritinas no hem, es decir, sin el grupo hem (polipéptido quelante del hierro). Estas proteínas pueden enlazar el hierro con un pH neutro o

alcalino y liberarlo con un pH ácido. Son proteínas sintetizadas por estructuras exocrinas particulares, tales como las células de las glándulas mamarias y otras células secretoras, por ejemplo, lágrimas, sudor, bilis, líquido seminal y jugo pancreático. La lactoferrina se acumula en granulocitos y es producida, en la práctica, por las glándulas de todos los mamíferos.

- 5 El documento US 2004/0214750 da a conocer formulaciones de lactoferrina para curar afecciones cutáneas en seres humanos.

Actúa absorbiendo y enlazándose con el hierro, sustancia fundamental para la nutrición de las bacterias, que mueren cuando son privadas de su cofactor. Este mecanismo se utiliza ahora o es aprovechado en farmacología en la integración o asociación de antimetabolitos (antibióticos) con las lactoferrinas. De hecho, se obliga a las bacterias, privadas de hierro, a abandonar las colonias que tienden a formarse a menudo, volviéndose, de esta manera, más vulnerables a un tratamiento farmacológico.

Por lo tanto, es evidente que la lactoferrina puede desempeñar un papel importante en la práctica médica, pero los problemas relacionados con su naturaleza química y física limitan su uso.

Objetos de la invención

15 El objeto de la presente invención es proporcionar una composición, en particular una composición a base de sustancias quelantes naturales que consiste en lactoferrina portada por asociación con nanolípidos, que son partículas que tienen una estructura análoga a las membranas celulares, con un diámetro inferior a 250 nm como ingrediente activo, para ser utilizada en el tratamiento de trastornos cutáneos caracterizado por la acumulación de metales pesados.

20 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos cutáneos tales como lesiones equimóticas.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para su uso tópico para el tratamiento de la discromía cutánea debida a la acumulación de hemosiderina o ferritina.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar también un procedimiento para preparar la composición.

25 Un objeto adicional de la invención es proporcionar una composición que pueda tener un uso farmacéutico.

Divulgación de la invención

Se consiguen estos y otros objetos y ventajas relativas que serán aclarados mejor por la siguiente descripción mediante una composición a base de sustancias quelantes naturales que comprende lactoferrina portada, además de los excipientes y aditivos normales.

30 En particular, la lactoferrina, según la invención, es portada en nanolípidos.

La presente invención supera los límites de la técnica conocida, dado que aprovecha las propiedades quelantes de la lactoferrina no, por ejemplo, como un soporte para el tratamiento antibiótico sino como un ingrediente activo para el tratamiento de trastornos cutáneos caracterizados por la acumulación de metales pesados y, en particular, en el tratamiento de trastornos cutáneos tales como lesiones equimóticas.

35 La composición objeto de la presente invención se utiliza, de forma ventajosa, para el tratamiento de trastornos cutáneos caracterizados por la acumulación de metales pesados y, en particular, para el tratamiento de las discromías cutáneas correlacionadas con los mismos.

Más específicamente, la composición objeto de la invención es utilizada ventajosamente para el tratamiento de pigmentaciones equimóticas de diversos tipos.

40 Se puede utilizar la composición en el sector farmacéutico, cosmético o cosmeceútico, en particular para un uso tópico.

Por lo tanto, la presente invención versa acerca de una formación o composición a base de sustancias quelantes naturales, en la que uno de los componentes esenciales está representado por la lactoferrina asociada con nanolípidos.

45 La presente invención también versa acerca de una formulación farmacéutica a base de sustancias quelantes naturales para el tratamiento de trastornos cutáneos caracterizados por la acumulación de metales pesados, si es necesario, con la adición de sales y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

La expresión "composición o formulación farmacéutica" indica las composiciones o formulaciones que comprenden sustancias quelantes naturales, en particular lactoferrina asociada con nanolípidos como ingrediente activo.

Aquí, la expresión "adición de sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a todas las sales que, desde el punto de vista biológico, de preparación y de formulación son compatibles con la práctica farmacéutica.

En particular, la composición objeto de la invención se utiliza de forma ventajosa para la preparación de un medicamento para el tratamiento de discromías cutáneas debidas a la acumulación de hemoderina o ferritina.

5 Las formulaciones o composiciones según la invención son adecuadas para una administración tópica de los ingredientes activos. Las formulaciones tópicas para el tratamiento de trastornos cutáneos caracterizados por la acumulación de metales son, por ejemplo, cremas, lociones, espumas, aerosoles, emulsiones, geles, ungüentos y similares, compatibles con la preparación según los procedimientos conocidos habitualmente en el estado de la técnica.

10 La formulación según la invención comprende lactoferrina como ingrediente activo esencial asociado con nanolípidos en un intervalo de concentración entre un 1% y un 20%, preferentemente entre un 3% y un 12%, aún más preferentemente entre un 5% y un 9% p/p de la composición total.

Preferentemente, en la formulación según la invención, la lactoferrina asociada con nanolípidos está presente en una concentración del 6% p/p de la composición total.

15 El término "nanolípidos" hace referencia a partículas con una estructura análoga a las membranas celulares, en particular las que tienen un diámetro, preferentemente, inferior a 250 nm.

Consisten principalmente en fosfolípidos naturales dispuestos en una capa doble.

La preparación se lleva a cabo en laboratorios equipados con instrumentos adecuados, utilizando una técnica de dispersión por ultrasonidos y una homogeneización, a presión y con una temperatura controlada.

20 La combinación, según la invención, de la proteína lactoferrina en nanolípidos, supera los límites de la técnica conocida dado que el ingrediente activo, en este caso la lactoferrina, está incorporado en las nanopartículas de los fosfolípidos, aumentando, de esta manera, la absorción, la penetración y la difusión de las moléculas de proteína incorporadas y, además, protegiendo la proteína contra una posible desnaturalización.

25 La proteína portada de esta forma puede superar, por lo tanto, la barrera de la epidermis y hacer contacto con los metales, en particular con el hierro, acumulados en los tejidos inferiores y es responsable de que se reduzca o elimine el efecto tóxico y nocivo.

En el caso del hierro en particular, la lactoferrina portada de esta forma llega, en una gran cantidad y en forma integral, a las acumulaciones de dicho metal y, por lo tanto, puede llevar a cabo su acción quelante, retirando el hierro y eliminando la causa del daño.

30 Las formulaciones o composiciones según la presente invención comprenden lactoferrina como ingrediente activo asociado con nanolípidos desde un 1% hasta un 20%, expresándose cada uno de los porcentajes mencionados anteriormente en p/p de la composición total. Por lo tanto, el objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que tiene una acción quelante y clarificador para el tratamiento de impurezas y manchas cutáneas relacionadas con la acumulación de metales pesados y metales en general, caracterizado por parámetros farmacocinéticos y una biodisponibilidad óptimos.

35 La composición puede ser utilizada, por ejemplo, para el tratamiento de impurezas cutáneas y de discromía causados por sustancias de desecho dañinas, una pigmentación equimótica y una acumulación tóxica. Dicha composición garantiza efectos depurativo y de aclaramiento eficaces debidos a la acción quelante de sus componentes, en particular debidos a la acción llevada a cabo por la lactoferrina portada en nanolípidos. Dicha acción quelante garantiza una eliminación rápida de las acumulaciones tóxicas exógenas y endógenas.

40 La composición según la invención, debido a sus características sorprendentes, elimina el depósito dérmico de metales pesados incluso en condiciones particulares, por ejemplo condiciones tales como que la acumulación de dichos metales sea consiguiente tras la estimulación y la producción de radicales libres que favorecen y aceleran el envejecimiento de las estructuras dérmicas-epidérmicas.

45 El uso de la composición según la invención también es particularmente ventajoso en la reducción de la coloración marrón causada por la hiperacumulación de ferritina en la insuficiencia venosa crónica y tras una escleroterapia.

La composición objeto de la presente invención también podría ser utilizada en el tratamiento de úlceras venosas.

La formulación para uso tópico según la invención puede ser utilizada incluso varias veces al día, preferentemente dos veces al día, en el transcurso de 24 horas.

50 Se considera que todas las concentraciones indicadas en la presente solicitud son un porcentaje de p/p de cada uno de los ingredientes activos de la formulación/composición total.

La composición objeto de la presente invención contiene, por lo tanto, una mezcla de agentes quelantes, todos de extracción natural, selectivos y completamente no tóxicos. En particular, el ingrediente activo más eficaz es la lactoferrina que, como ya se ha mencionado, es una proteína multifuncional presente en la leche materna, por ejemplo. Se ha descubierto, sin embargo, según la presente invención, que la lactoferrina necesita ser portada de forma apropiada para llevar a cabo de forma óptima su acción quelante. De hecho, en ausencia de un portador adecuado, la lactoferrina pasa a través de la barrera epidérmica en concentraciones bastante bajas y, por consiguiente, lleva a cabo su acción quelante con resultados insatisfactorios. Por otra parte, cuando es portada de forma apropiada según la invención, pasa a través de la barrera epidérmica en concentraciones elevadas y se lleva a cabo de forma eficaz la acción quelante, con resultados inmediatos y sorprendentes. Naturalmente, es importante escoger portadores adecuados que, de nuevo según la presente invención, hayan sido identificados, por ejemplo, en nanolípidos y sustancias sulfúricas que representan factores que aumentan la permeabilidad celular. Dichos portadores han permitido el desarrollo de un componente de la composición, es decir, lactoferrina portada, que proporciona resultados sorprendentes en términos de eficacia de la composición para promover la reabsorción de sustancias de desecho, en particular iones metálicos, de la piel.

Por lo tanto, mediante el uso de la composición según la invención se eliminan rápidamente las acumulaciones tóxicas y, mediante la eliminación del ion de hierro, se reduce drásticamente y significativamente la formación de radicales libres con una reducción consiguiente en el estrés oxidativo responsable del envejecimiento de la piel. Además, la acción quelante selectiva ejercida por la composición objeto de la presente invención sobre los depósitos de hemosiderina y ferritina hace que la composición sea particularmente eficaz y activa en la reabsorción de pigmentaciones equimóticas causadas por un trauma accidental o una cirugía. La selectividad elevada y la biodisponibilidad elevada de la composición objeto de la invención significan que puede ser utilizada de forma ventajosa para el tratamiento de discromías cutáneas resultantes de la escleroterapia y de discromías causadas por una insuficiencia venosa crónica.

Un objeto adicional de la presente invención es el procedimiento para la preparación de dicha composición.

Dicho procedimiento se caracteriza por la presencia de tres etapas distintas, que pueden identificarse como sigue:

- a) etapa acuosa
- b) etapa grasa
- c) etapa de enfriamiento.

En particular, dicha etapa acuosa a) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40°C. En una realización no según las reivindicaciones, en dicha etapa a) se mezcla al menos uno de los siguientes compuestos: ácido fítico, ácido lipoico, vitamina E, vitamina A, vitamina C, quercetina, L-glutatión reducido, *cestraria islandica*, té verde, *vitis vinifera* (resveratrol), gluconolactona, M.S.M., meliloto amarillo.

De nuevo no según las reivindicaciones, en dicha etapa a) se mezclan, preferentemente, al menos dos de los siguientes compuestos: ácido fítico, ácido lipoico, vitamina E, vitamina A, vitamina C, quercetina, L-glutatión reducido, *cestraria islandica*, té verde, *vitis vinifera* (resveratrol), gluconolactona, M.S.M., meliloto amarillo y se mezclan, aún más preferentemente, los siguientes componentes: ácido fítico, ácido lipoico, vitamina E, vitamina A, vitamina C, quercetina, L-glutatión reducido, *cestraria islandica*, té verde, *vitis vinifera* (titulada en resveratrol), gluconolactona, M.S.M., meliloto amarillo.

Dicha etapa b), considerada esencial para el éxito del procedimiento objeto de la invención, se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 70°. Preferentemente, en dicha etapa b), o etapa grasa, se añaden los excipientes mezclados adecuados para la formulación según la técnica conocida.

Según la presente invención, dicha etapa grasa b) puede llevarse a cabo como una primera fase de dicho procedimiento o, de forma alternativa, como una etapa subsiguiente a dicha etapa acuosa a).

Dicho procedimiento consiste, además, en una etapa de enfriamiento c), también considerada esencial, que se lleva a cabo, preferentemente, a una temperatura entre 25 y 30°C. En particular, durante dicha etapa c), se añade la lactoferrina asociada con nanolípidos a la mezcla de reacción.

Preferentemente, dicha etapa c) se lleva a cabo a una temperatura de 30°C.

Se añaden soluciones adecuadas, preferentemente trietanolamina, a la composición obtenida según dichas etapas b) y c) o, alternativamente a), b) y c), para obtener una composición con un pH entre 5 y 6, preferentemente 6.

EJEMPLO 1 - formulación de crema (no según las reivindicaciones)

La formulación según la presente invención comprende: lactoferrina asociada con nanolípidos 6%, ácido fítico 3%, ácido lipoico 2,5%, vitamina E 1%, vitamina A 1%, vitamina C 2%, quercetina 0,09%, L-glutatión reducido 3%,

cestraria islandica 2%, té verde 2,8%, *vitis vinifera* (resveratrol) 3%, gluconolactona 4%, M.S.M. 8%, meliloto amarillo 0,1%, excipientes y agua hasta el 100%.

EJEMPLO 2 – Preparación de la formulación (no según las reivindicaciones)

5 En la etapa acuosa a), llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 40°C, se mezclan entre sí los siguientes compuestos: ácido fitico, ácido lipoico, vitamina E, vitamina A, vitamina C, quercetina, L-glutación reducido, *cestraria islandica*, té verde, *vitis vinifera* (resveratrol), gluconolactona, M.S.M., meliloto amarillo. Preferentemente, al menos dos de los siguientes compuestos: ácido fitico, ácido lipoico, vitamina E, vitamina A, vitamina C, quercetina, L-glutación reducido, *cestraria islandica*, té verde, *vitis vinifera* (resveratrol), gluconolactona, M.S.M., meliloto amarillo y, aún más preferentemente, los siguientes: ácido fitico, ácido lipoico, vitamina E, vitamina A, vitamina C, quercetina, L-glutación reducido, *cestraria islandica*, té verde, *vitis vinifera* (resveratrol), gluconolactona, M.S.M., meliloto amarillo.

10 Entonces, la etapa a) es seguida por la etapa grasa b) que se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 70°C. Durante esta frase se añaden a la mezcla de reacción los excipientes adecuados para la formulación según la técnica conocida.

15 La última etapa en el procedimiento, la etapa c), es la etapa de enfriamiento, llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 30°C. En esta etapa c), se añade la lactoferrina asociada con nanolípidos a la mezcla de reacción obtenida de las anteriores etapas a) y b).

La composición final resultante es una crema con un pH de 6, después de la adición de una cantidad apropiada de trietanolamina.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de una composición a base de sustancias quelantes naturales que consisten en lactoferrina portada por asociación con nanolípidos, que son partículas que tienen una estructura análoga a las membranas celulares, con un diámetro inferior a 250 nm, como ingrediente activo para la preparación de un medicamento para el tratamiento tópico de patologías caracterizadas por la acumulación de metales pesados.
2. El uso de la composición según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento tópico de discromías cutáneas.
3. El uso de la composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque dicha lactoferrina tiene una concentración entre un 1% y un 20% p/p de la composición total.
- 10 4. El uso de la composición según la reivindicación 3, caracterizado porque dicha lactoferrina asociada con nanolípidos está presente en una concentración entre un 3% y un 12%, más preferentemente entre un 5% y un 9% p/p de la composición total.
5. El uso de la composición según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha lactoferrina está presente en una concentración entre un 5% y un 9% p/p de la composición total.
- 15 6. El uso de la composición según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha lactoferrina está presente en una concentración del 6% p/p de la composición total.
- 20 7. Una composición a base de sustancias quelantes naturales que consiste en lactoferrina portada por asociación con nanolípidos, que son partículas que tienen una estructura análoga a las membranas celulares, con un diámetro inferior a 250 nm, como ingrediente activo para ser utilizada en el tratamiento tópico de patologías caracterizadas por una acumulación de metales pesados, discromías cutáneas, pigmentaciones equimóticas.