

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 748**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/427** (2006.01)

**A61K 38/05** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2012 PCT/EP2012/076086**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO2014094839**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2012 E 12812220 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2934520**

54 Título: **Uso de pidotimod para tratar la dermatitis atópica**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.06.2017**

73 Titular/es:  
**POLICHEM SA (100.0%)  
50, Val Fleuri  
1526 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:  
**MAILLAND, FEDERICO y  
CASERINI, MAURIZIO**

74 Agente/Representante:  
**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 615 748 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 pidotimod para tratar la dermatitis atópica

La presente invención se refiere al uso de pidotimod, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la dermatitis atópica.

### 5 Antecedentes de la invención

La dermatitis atópica es un trastorno no contagioso de la piel que se caracteriza por piel eczematosa crónica y prurito a veces intolerable. Aunque la dermatitis atópica puede aparecer a cualquier edad, es más común en niños y adultos jóvenes. Los síntomas normalmente desaparecen antes de los 25 años y no afectan a la salud general del paciente. Aproximadamente uno de cada diez bebés desarrolla una forma de dermatitis atópica llamada eczema infantil. Caracterizada por piel que supura y forma costras, el eczema infantil ocurre con mayor frecuencia en la cara y el cuero cabelludo. La afección generalmente mejora antes del segundo año del niño, y la atención médica puede mantener los síntomas bajo control hasta ese momento. Cuando la dermatitis atópica se desarrolla después de la infancia, el enrojecimiento, las ampollas, la supuración y las costras son menos pronunciadas. Las llagas del paciente se secan, pasan de rojo a gris parduzco, y la piel puede engrosarse y volverse escamosa. En las personas de piel oscura, esta afección puede provocar que la piel para aclare o se oscurezca. El prurito asociado a esta afección suele ser peor por la noche. Puede ser tan intenso que los pacientes se rascan hasta sangrar por sus úlceras, provocando a veces cicatrices e infección. La dermatitis atópica afecta a aproximadamente el 3 % de la población de los Estados Unidos, y aproximadamente el 80 % de las personas que tienen la afección también tienen uno o más familiares con la misma afección o una similar. Los síntomas suelen ser más graves en las mujeres. La dermatitis atópica puede brotar en cualquier parte de la piel, y los parches con costra engrosados en los dedos, las palmas de las manos o las plantas de los pies pueden durar años. Aunque las reacciones alérgicas a menudo desencadenan la dermatitis atópica, se cree que la afección es el resultado de un sistema inmunitario heredado sobreactivado o un defecto genético que provoca que la piel pierda anormalmente grandes cantidades de humedad.

El tratamiento de la dermatitis atópica incluye un inmunosupresor tópico en pomada de corticosteroides, que incluye tacrolimus o pimecrolimus y emolientes. En los casos graves que no responden a otros tratamientos, a veces se prescriben medicamentos inmunosupresores orales, por ejemplo, ciclosporina, azatioprina y metotrexato. Sin embargo, estos tratamientos requieren que los pacientes se realicen exámenes regulares de sangre, ya que pueden tener efectos secundarios significativos sobre los riñones y el hígado.

El pidotimod, cuyo nombre químico es ácido (4*R*)-3-(5-oxo-L-prolil)-1,3-tiazolidin-4-carboxílico, es un fármaco sintético conocido por su capacidad para aumentar la respuesta inmune en modelos animales y en seres humanos; se desveló por primera vez en el documento IT1231723. Los estudios *in vitro* tanto en especímenes animales como seres humanos han documentado una buena actividad sobre las respuestas inmunes innatas y adaptativas y han sido confirmados por estudios clínicos *in vivo*, lo que demuestra la eficacia del pidotimod en la reducción de la tasa de infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior y del tracto urinario en niños. Se obtuvieron los mismos resultados en infecciones recurrentes del tracto respiratorio en adultos. D. Gourgiotis et al., *Journal of Asthma*, vol.41 (3), páginas 285-287, 2004, describe que el modulador inmunológico pidotimod disminuye la expresión *in vitro* de CD30 en células mononucleares de sangre periférica de niños asmáticos atópicos y normales. Más importante, estos efectos son más evidentes en el establecimiento de defectos inmunológicos tales como la senescencia, síndrome de Down, cirugía, y cáncer (Riboldi et al., *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22 (2): 255-62). Debido a su capacidad para estimular el sistema inmunitario, se cree que el pidotimod empeora las dolencias caracterizadas por un aumento de la actividad inmune y su uso no está recomendado en tales enfermedades.

Contrariamente a cualquier expectativa, ahora se ha encontrado sorprendentemente que el pidotimod, además de ser activo en las enfermedades caracterizadas por defectos inmunes, puede ser beneficioso en pacientes con dermatitis atópica, al atenuar las lesiones cutáneas típicas de un trastorno de piel de este tipo.

### 45 Descripción de esta invención

El objeto de la presente invención está representado por el uso de pidotimod, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la dermatitis atópica.

Para el tratamiento de la presente invención, el pidotimod, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, se administra preferentemente por vía tópica.

50 Cuando se administra por vía tópica, el pidotimod, o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, puede estar en forma de formulaciones semi-sólidas o líquidas que contienen pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, junto con al menos un excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable; dichas formulaciones pueden estar en forma de soluciones, emulsiones o suspensiones, cremas, geles y ungüentos.

Dichas formulaciones semi-sólidas o líquidas pueden tener una concentración en p/p en pidotimod del 0,1 % al 20 %, más preferentemente del 1 % al 15 %, lo más preferentemente del 5 % al 10 %. Son especialmente adecuadas para el tratamiento de la dermatitis atópica mediante su aplicación directa sobre las lesiones de la piel.

5 Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar de acuerdo con técnicas convencionales, pueden contener excipientes, adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables, y también pueden contener, en combinación, uno o más principios activos con actividad complementaria o, en cualquier caso, actividad útil.

10 Los agentes activos que se pueden usar en combinación con pidotimod en el tratamiento de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, agentes inmunosupresores, vitamina D y análogos, compuestos relacionados con la vitamina A, corticosteroides, productos biológicos; dichos ingredientes activos se pueden administrar junto con pidotimod (es decir, por ejemplo, pueden estar contenidos en la misma composición que el pidotimod) o se pueden administrar por separado o próximo en tiempo al pidotimod, ya sea por vía sistémica (oral, intravenosa, intramuscular) o por vía tópica, directamente en las lesiones de la piel o de las uñas.

15 Los ejemplos de agentes inmunosupresores incluyen metotrexato, azatioprina, ciclosporina, ácido fumárico, tacrolimus o pimecrolimus y corticosteroides; ejemplos de análogos de vitamina D incluyen calcitriol, calcipotriol y tacalcitol; ejemplos de compuestos relacionados con la vitamina A incluyen retinoides, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, bexaroteno y adapaleno; ejemplos de productos biológicos incluyen alefacept, etanercept, y anticuerpos monoclonales adalimumab, infliximab, ustekinumab. Los ejemplos de composiciones preparadas de acuerdo con la presente invención incluyen: cremas, geles, ungüentos, soluciones, emulsiones y suspensiones para su aplicación tópica.

20 Las composiciones farmacéuticas y los usos de la presente invención se describen con más detalle con los siguientes ejemplos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no de limitación.

#### EJEMPLO 1

Se preparó una crema de aceite en agua que tiene la siguiente composición en % en p/p:

1.	Pidotimod	10,00 %
2.	Tris (hidroximetil) metilamina *	5,20 %
3.	Ácido láctico	0,20 %
4.	EDTA disódico	0,10 %
5.	Glicerina	5,00 %
6.	Goma xantana	0,25 %
7.	Hidroxipropil quitosano	0,50 %
8.	Emulsionantes	15,50 %
9.	Triglicéridos de cadena media	3,00 %
10.	Alcohol 2-octildodecílico	2,00 %
11.	Éter monoetílico de dietilenglicol	5,00 %
12.	Acetato de DL-alfa tocoferol	0,50 %
13.	Decametilciclopentasiloxano	3,00 %
14.	Conservantes	1,00 %
15.	Agua purificada	cs hasta 100,00 %

\* trometamina

25

#### *Preparación*

30 En el recipiente principal, solubilizar los componentes 1, 2, 3, 4, 5 en una parte de agua. Añadir goma xantana y dispersar a fondo hasta homogeneidad. Por separado solubilizar el componente 7 en una parte de agua, y a continuación, añadirlo al recipiente principal mientras se agita. Calentar la fase a 70-75 °C. En otro recipiente, combinar los componentes 8, 9, 10, 11, 12 y calentar a 70-75 °C mientras se agita. Combinar las dos fases calentadas a la misma temperatura y homogeneizar durante aproximadamente 10 minutos. Enfriar a 40 °C y añadir en secuencia los componentes 13 y 14, homogeneizando después de cada adición. Enfriar a temperatura ambiente bajo agitación moderada.

## ES 2 615 748 T3

### EJEMPLO 2

Se preparó una solución tópica que tiene la siguiente composición en % en p/p:

1. Pidotimod	10,00 %
2. Tris (hidroximetil) metilamina	5,00 %
3. EDTA disódico	0,10 %
4. Propilenglicol	5,00 %
5. Ácido láctico	0,15 %
6. Hidroxipropil quitosano	1,00 %
7. Agua purificada	cs hasta 100,00 %

### *Preparación*

- 5 Solubilizar los componentes 1, 2, 3, 4, 6 en agua. Añadir el componente 7 y mezclar hasta que se obtiene una solución clara.

### EJEMPLO 3

Se preparó una formulación detergente para el cuerpo y el cuero cabelludo que tiene la siguiente composición en % en p/p:

1. Pidotimod	5,00 %
2. Tris (hidroximetil) metilamina	2,50 %
3. Agua purificada	cs hasta 100,00 %
4. Hidroxipropil quitosano	1,500 %
5. Tensioactivos	43,00 %
6. Ácido cítrico monohidratado	0,30 %
7. Cloruro de sodio	1,00 %
8. Alcohol bencílico	1,00 %
9. Lauril éter de dietilenglicol	2,00 %

10

### *Preparación*

- 15 En el recipiente principal combinar la mezcla de tensioactivos 5. Añadir el componente 8 y solubilizar hasta que la solución sea clara. Añadir el componente 9 y mezclar hasta homogeneidad. Por otra parte, en una parte de agua, solubilizar los componentes 1, 2, 4, 6 y añadirlo en el vaso principal mientras se agita. Finalmente regular la viscosidad añadiendo el componente 7. Mezclar hasta obtener una solución clara.

### EJEMPLO 4

Se preparó una formulación de gel tópica que tiene la siguiente composición en % en p/p:

1. Agua purificada	cs hasta 100,00 %
2. Pidotimod	10,00 %
3. Tris (hidroximetil) metilamina	5,00 %
4. EDTA disódico	0,10 %
5. Glicerina	5,00 %
6. 5-Ureidohidantoína	0,30 %
7. Espesantes	0,80 %
8. Hidroxipropil quitosano	0,50 %
9. Conservantes	0,33 %

*Preparación*

5 En el recipiente principal combinar los componentes 1, 2, 3, 4, 5, 6, y 9. Mezclar hasta que la disolución sea clara. Añadir los espesantes homogeneizando después de cada adición y hasta que esté completamente disperso. Por separado solubilizar el componente 8 en una parte de agua y añadirlo en el vaso principal mientras se agita. Mezclar hasta homogeneidad.

EJEMPLO 5

10 Se realizó una evaluación de la actividad de pidotimod en pacientes afectados por dermatitis atópica, con el fin de evaluar la eficacia en términos de mejora de la patología por medio de la evaluación del eritema. También se evaluó la seguridad del tratamiento. El estudio se realizó en 5 pacientes (4 mujeres y 1 hombre, con edades comprendidas entre 22-35 años, media = 29) con un diagnóstico clínico de dermatitis atópica teniendo como criterios de inclusión la afectación del pliegue de flexión anterior del codo o de la rodilla. Los pacientes, antes y durante el tratamiento con pidotimod, no se sometieron a ningún tipo de tratamiento concomitante con corticosteroides locales o cualquier terapia sistémica.

15 El producto de estudio se tomó con la composición del ejemplo 1 a una dosificación de dos aplicaciones al día sobre la piel afectada.

Durante el ensayo, se realizaron las siguientes visitas:

- línea basal - T0 (antes del uso del producto)
- visita intermedia - T6 (después de 6 semanas de tratamiento)
- última visita - T12 (después de 12 semanas de tratamiento)

20 Durante el período de estudio no se produjeron acontecimientos relevantes que puedan haber interferido con los resultados de las pruebas. La eficacia del producto se expresa por medio de una puntuación de eritema de 5 puntos, evaluando la puntuación en la línea basal, en la visita intermedia y en la última visita. Los resultados se presentan en la tabla siguiente:

Edad/Sexo (M, F)	Localización	Historial de dermatitis atópica	Tratamientos concomitantes	Puntuación de eritema		
				Media basal: 2,8 SD: 0,84	Media a las 6 semanas: 2,4 SD: 1,34	Media a las 12 semanas: 1,2 SD: 1,30
22 F	lado interior del codo	12 años	hidratante	2	1	0
31 M	lado interior de la rodilla	16 años	hialuronato de sodio	4	4	3
28 F	lado interior del codo	12 años	hidratante	3	3	2
35 F	lado interior del codo	20 años	-	2	1	0
29 F	lado interior del codo	9 años	hidratante	3	3	1

25 El valor medio de la puntuación de eritema al inicio del estudio era de 2,8 con una desviación típica de 0,84; en la visita intermedia, la media de la puntuación de eritema fue de 2,4 (SD = 1,34), mientras que al final del tratamiento la media de los valores de puntuación de eritema fue de 1,2 (SD = 1,30). Los resultados obtenidos mostraron que el producto de estudio determinó un aumento estadísticamente significativo (prueba t de Student p <0,05) del valor de la puntuación de eritema en T12 vs. T0, mientras que no hay significación estadística en T6 vs. T0.

Es importante destacar que la mejora en las evidencias clínicas de la patología se ha demostrado en todos los pacientes, con un mejor efecto en pacientes con eritema leve a moderado.

Por otra parte, el tratamiento fue muy bien tolerado y no se reportaron efectos secundarios.

- 5 En conclusión, el tratamiento con pidotimod (800 mg/día) fue capaz de mejorar la puntuación de eritema, identificada como índice necesario para medir la gravedad de la dermatitis atópica con un resultado, al final del tratamiento, que duró 12 semanas, estadísticamente significativa (prueba t de Student,  $p < 0,05$ ), en comparación con la línea basal que sugiere el uso de pidotimod en el tratamiento de la dermatitis atópica de leve a moderada.

REIVINDICACIONES

1. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la dermatitis atópica.
2. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** se administra a un ser humano.
- 5 3. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** se administra por vía tópica.
4. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado por que** se administra por medio de una formulación semi-sólida o líquida.
- 10 5. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado por que** la formulación semi-sólida es una crema, un gel, una pomada o una emulsión.
6. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado por que** dicha formulación líquida es una solución o una suspensión.
7. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado por que** dicha formulación tiene una concentración de pidotimod en p/p o una sal del mismo del 0,1 % al 20 %, preferentemente del 1 % al 15 %, más preferentemente del 5 % al 10 %.
- 15 8. Pidotimod o una de sus sales fisiológicamente aceptables para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se administra en combinación o próxima en el tiempo con al menos un principio activo adicional.
9. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado por que** dicho al menos un principio activo adicional se selecciona entre agentes inmunosupresores, vitamina D y análogos, compuestos relacionados con la vitamina A, corticosteroides, y productos biológicos.
- 20 10. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por que** dicho al menos un agente inmunosupresor se selecciona entre:  
  
metotrexato, azatioprina, ciclosporina, ácido fumárico, tacrolimus o pimecrolimus y corticosteroides.
- 25 11. Pidotimod o una de sus sales fisiológicamente aceptables para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por que** dicho al menos un análogo de vitamina D se selecciona entre calcitriol, calcipotriol y tacalcitol.
12. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por que** dicho al menos un compuesto relacionado con la vitamina A se selecciona entre retinoides, tretinoína, isotretinoína, etretinato, acitretina, tazaroteno, bexaroteno y adapaleno.
- 30 13. Pidotimod o una sal fisiológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por que** dicho al menos un producto biológico se selecciona entre alefacept, etanercept, y los anticuerpos monoclonales adalimumab, infliximab, ustekinumab.