

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 591**

51 Int. Cl.:

A61K 31/575 (2006.01)

A61P 17/08 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

A61P 17/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2012 PCT/AU2012/001543**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13090986**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2012 E 12859788 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2793897**

54 Título: **Tratamiento de la seborrea**

30 Prioridad:

20.12.2011 AU 2011905331
22.02.2012 AU 2012900670

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.09.2017

73 Titular/es:

MCFARLANE MARKETING (AUST.) PTY. LTD.
(100.0%)
18 Harper Street
Abbotsford, Victoria 3067, AU

72 Inventor/es:

MACRIDES, THEODORE y
BROADBENT, ANDREW

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 632 591 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

Tratamiento de la seborrea

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento de la seborrea en un paciente y, en particular, se refiere al uso de escimnol, racémico en C24, y sus ésteres (en particular su éster de sulfato), en los métodos y las composiciones para el tratamiento de la seborrea.

10

Antecedentes de la invención

La seborrea (o hiperseborrea) es una afección médica caracterizada por la secreción excesiva de sebo por las glándulas sebáceas, una sustancia oleosa que consiste principalmente en grasas que se produce por la desintegración de las células en las glándulas sebáceas. El sebo alcanza la superficie cutánea a través de pequeños conductos que conducen desde las glándulas sebáceas y se abren en los folículos pilosos. Algunas partes de la piel tienen muchas glándulas sebáceas, otras partes tienen pocas de dichas glándulas, y la actividad de las glándulas sebáceas varía con la edad, siendo las glándulas más activas en la pubertad.

20 En un paciente con seborrea, las glándulas sebáceas están agrandadas, especialmente junto a la nariz y otras partes de la cara. La afección predispone al acné y es habitual en la pubertad, durando por lo general unos pocos años.

25 El acné se desarrolla como resultado de obstrucciones de los folículos. La hiperqueratinización y la formación de un tapón de queratina y sebo (un microcomedón) es el cambio más temprano. El microcomedón puede agrandarse para formar un comedón abierto (espinilla negra) o un comedón cerrado (quistes miliares). Los comedones son el resultado directo de que las glándulas sebáceas se obstruyan con sebo, un aceite de origen natural, y células cutáneas muertas. En estas condiciones, la bacteria de origen natural *Propionibacterium acnes*, en gran medida comensal, puede provocar inflamación, conduciendo a lesiones inflamatorias (pápulas, pústulas infectadas o nódulos) en la dermis alrededor del microcomedón o comedón, lo que da como resultado enrojecimiento y puede dar como resultado cicatrices o hiperpigmentación.

35 El compuesto 24R-(+)-5 β -colestano-3 α ,7 α ,12 α ,24,26,27-hexol (designado como 24R-escimnol) se produce como un éster de sulfato en peces, rayas y tiburones, y es considerado un componente normal de la bilis de todos los peces elasmobranchios. Hammarsten (*Z. Physiol. Chem.* (1898) 24; 322) describió por primera vez el escimnol como un alcohol que se produce en forma de un sulfato en la bilis del tiburón del norte *Scymnus borealis*.

40 La estructura química del escimnol fue notificada por Bridgewater *et al.* (*Biochem. J.* (1962) 82: 285) como 5 β -colestano-3 α ,7 α ,12 α ,24 ϵ ,26,27-hexol (o 5 β -escimnol). Sin embargo, la configuración estereoquímica en la posición 24 del escimnol no fue identificada por Bridgewater *et al.* - existen tres posibilidades en la configuración en esta posición, concretamente, 24R, 24S o una mezcla racémica de 24R y 24S. Bridgewater *et al.* también desvelaron un método para el aislamiento del escimnol de su sulfato de origen natural, así como una síntesis parcial de escimnol (en forma de una mezcla racémica de los compuestos 24R y 24S) a partir de ácido cólico. Más recientemente, Ishida *et al.* (*Chem. Pharm. Bull.* (Japón), (1988) 36:4408) aislaron, purificaron y examinaron tanto el escimnol como su sulfato por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) y confirmaron completamente la estructura del 24R-escimnol.

50 En la Solicitud de Patente Internacional N.º PCT/AU87/00281 anterior se desvela un proceso para el aislamiento y la preparación de un principio activo mediante la extracción de tejidos particulares de tiburones. Este principio activo, ahora denominado "isolutrol", se aisló con un buen rendimiento a partir de un extracto acuoso de los hígados y/o vesículas biliares de tiburones y el componente activo se identificó en el mismo como el éster de sulfato de 24(+)-3 α ,7 α ,12 α ,24,26-pentahidroxi-coprostan-27-sodio (sulfato de 24R-escimnol de sodio). Este componente activo también se desveló como eficaz en el tratamiento de la seborrea, en particular cuando se usa por vía tópica, por ejemplo, en una composición cosmética tópica. Posteriormente, se desveló en la Solicitud de Patente Internacional N.º PCT/AU89/00064 que el 24R-escimnol puede prepararse a partir del componente activo desvelado en la Solicitud de Patente Internacional N.º PCT/AU87/00281 y que el 24R-escimnol tiene actividad en el tratamiento de la disfunción hepática.

60 En el trabajo que conduce a la presente invención, ahora se ha descubierto que el escimnol, racémico en C24, (en lo sucesivo en el presente documento denominado (24RS)escimnol) y sus ésteres, en particular sus ésteres de sulfato, y las sales farmacéuticamente aceptables de los ésteres, son eficaces en el tratamiento de la seborrea.

Sumario de la invención

65 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona (24RS) escimnol, un éster del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho éster para su uso en un método para el tratamiento de la seborrea en un

paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de (24RS) escimnol, un éster del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho éster.

Preferentemente, la administración es por vía tópica, dérmica o transdérmica.

5 La presente invención también se extiende a una composición para su uso en el tratamiento de la seborrea en un paciente, que comprende una cantidad eficaz de (24RS) escimnol o un éster del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho éster, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

10 Preferentemente, la composición es una composición tópica, dérmica o transdérmica.

En otro aspecto más, la invención proporciona (24RS) escimnol o un éster del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho éster, para su uso en el tratamiento de la seborrea en un paciente.

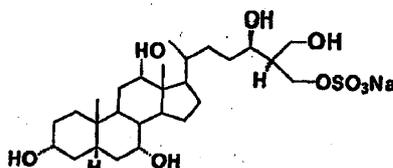
15 En toda la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones a continuación, a menos que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprende" y/o variaciones tales como "comprenden" o "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un número entero o etapa o un grupo de números enteros o etapas indicados pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

20 Descripción detallada de la invención

La preparación de escimnol, racémico en C24 o (24RS) escimnol, usando ácido cólico como material de partida se describe por Amiet *et al.* (*Aust. J. Chem.* (1993) 46; 1347-1354) y Harney y Macrides (*Steroids* (2008) 73: 424-429).
 25 Hamey y Macrides (2008) también describen la preparación de un escimnol (24RS) sulfatado, que está monosulfatado en C27, en forma de una sal de sodio, que conduce a una mezcla epimérica (24RS, 25RS) de alcoholes, mientras que el sulfato de escimnol de sodio natural purificado a partir de bilis de tiburón comprende los epímeros (24R, 25R) y/o (24R, 25S).

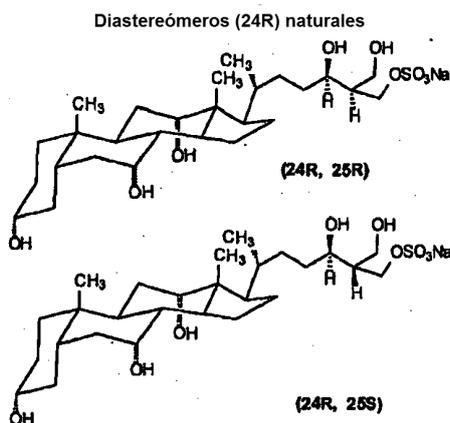
La estructura del (24R, 25RS) sulfato de escimnol de sodio natural se expone a continuación:

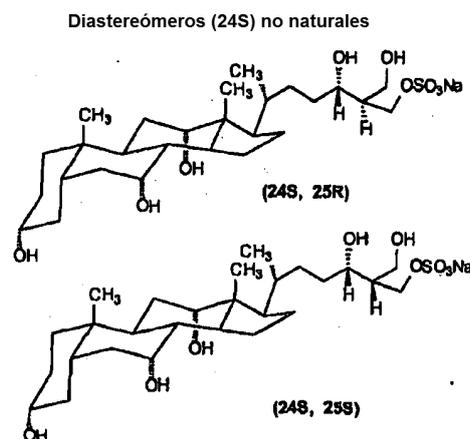
30



También se exponen a continuación las estructuras de los cuatro estereoisómeros en el (24RS, 25RS) sulfato de escimnol de sodio racémico, sintético, preparado como se describe por Harney y Macrides (2008):

35





Las enzimas y los receptores de las células habitualmente seleccionan un enantiómero de una molécula de unión quiral (sustrato o ligando) por sobre el otro enantiómero, debido a los bolsillos quiralmente selectivos dentro de sus sitios activos. Por este motivo la mayoría de las moléculas biológicas naturales (por ejemplo, los aminoácidos y los azúcares) están presentes en las células en una sola forma quiral.

Por tanto, es habitual que un enantiómero específico de una biomolécula o fármaco quiral quepa fácilmente en el sitio activo de una enzima o receptor diana con una alta afinidad de unión y una fuerte bioactividad, mientras que el otro enantiómero o bien se ajusta y se une de manera diferente o bien no se ajusta en absoluto. Por tanto, un enantiómero de fármaco puede producir un efecto beneficioso deseado mientras que el otro enantiómero puede provocar diferentes efectos beneficiosos y/o efectos adversos. La presencia del enantiómero no beneficioso en una mezcla racémica de fármaco quiral puede dar como resultado una gama de consecuencias, por ejemplo, una bioactividad beneficiosa reducida a la mitad con respecto a la dosis global (si se trata de bioactividad) (si antagoniza el enantiómero beneficioso) o efectos secundarios no deseados y/o adversos (si tiene una bioactividad y/o un perfil de toxicidad diferentes del enantiómero beneficioso).

Dada la aparición habitual de fármacos y biomoléculas quirales que tienen enantiómeros con diferentes bioactividades, un experto en este campo no supondría que una mezcla racémica y ambos enantiómeros individuales de una molécula bioactiva quiral tengan cada uno el mismo perfil de bioactividad, especialmente porque una suposición de este tipo podría ser potencialmente peligrosa. Por tanto, es necesario investigar caso por caso y comparar el perfil de bioactividad de una mezcla racémica con sus isómeros individuales y dilucidar su mecanismo de acción, con el fin de determinar con precisión la bioactividad global de una mezcla racémica.

Por consiguiente, el hallazgo por los presentes inventores de las propiedades antisebo del escimnol racémico y el sulfato de escimnol, y de los enantiómeros no naturales individuales del escimnol y el sulfato de escimnol, es sorprendente, ya que éstas no podían suponerse a partir de las propiedades antisebo conocidas de los enantiómeros naturales del escimnol y el sulfato de escimnol.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona (24RS) escimnol, un éster del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho éster para su uso en un método para el tratamiento de la seborrea en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de (24RS) escimnol, un éster del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho éster.

Como se ha desvelado anteriormente, la presente invención también se extiende a una composición para su uso en el tratamiento de la seborrea en un paciente, que comprende una cantidad eficaz de (24RS) escimnol, un éster del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho éster, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto más, la invención proporciona (24RS)-escimnol o un éster del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho éster, para su uso en el tratamiento de la seborrea en un paciente.

Los ésteres de (24RS) escimnol que pueden usarse de acuerdo con la presente invención incluyen los ésteres con ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico o ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico o ácido butírico. Cuando el éster es un éster con un ácido inorgánico tal como el ácido sulfúrico, éste puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable tal como una sal de sodio, potasio, calcio o amonio, o una sal de amina orgánica.

Preferentemente, la sustancia activa es una forma sulfatada de (24RS) escimnol, más preferentemente el (24RS, 25RS) sulfato de escimnol de sodio racémico preparado como se describe por Harney y Macrides (2008) (en lo sucesivo en el presente documento denominado "(24RS)-escimnol racémico sintético").

5 Como se usan en el presente documento, las referencias al tratamiento de la seborrea incluyen el tratamiento de la hiperseborrea o producción de sebo aumentada, así como el tratamiento del acné y otras enfermedades de la piel que están relacionadas con la producción de sebo aumentada.

10 De acuerdo con la presente invención, la sustancia activa se administrará normalmente por vía dérmica, por vía transdérmica o por vía tópica en forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de la sustancia activa en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable que incluye un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

15 Las formas de dosificación farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas y se describen, a modo de ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición, Mack Publishing Company, Pensilvania, EE.UU. La forma de dosificación puede ser una preparación sólida, semisólida o líquida. Por lo general, la sustancia activa constituirá entre el 0,1 y el 99 % en peso de la preparación. La administración dérmica, transdérmica o tópica normalmente utilizaría el 0,1-10 % en peso, más específicamente el 0,5-5 % en peso, de la sustancia activa en un excipiente o vehículo dérmico, transdérmico o tópico adecuado.

20 Preferentemente, la sustancia activa se formula de manera que se administre por vía tópica o transdérmica. En dichas formulaciones, una cantidad eficaz de la sustancia activa se incorpora en un vehículo adecuado en forma de una composición farmacéutica/cosmética tópica que puede conformarse en una diversidad de tipos de productos incluyendo, por ejemplo, lociones, cremas, aceites, geles, barras, pulverizaciones, pomadas, pastas, mousses y cosméticos.

25 También son bien conocidos vehículos farmacéuticos/cosméticos tópicos adecuados para dichas composiciones y se describen, a modo de ejemplo, en la Solicitud de Patente Internacional N.º PCT/US91/02400. Como se describe en la misma, además de la sustancia activa y el vehículo adecuado, dichas composiciones farmacéutica/cosméticas tópicas también pueden incluir uno o más agente o agentes potenciadores de la penetración y/o un agente o agentes antiinflamatorios, así como un agente o agentes protectores solares o filtros solares para potenciar la protección de la piel contra los efectos de la irradiación UV.

30 Las composiciones de la presente invención también pueden incorporar productos farmacéuticos conocidos u otros principios activos, por ejemplo, antibióticos u otras sustancias antibacterianas. Cuando se formula en forma de una composición cosmética, la sustancia activa se formula con un material cosmético de base, junto con otros materiales cosméticos normalmente incorporados en composiciones cosméticas.

35 La sustancia activa se administra en las cantidades terapéuticamente eficaces. Una cantidad terapéuticamente eficaz significa aquella cantidad necesaria al menos parcialmente para alcanzar el efecto deseado o para retrasar la aparición, inhibir la progresión o detener por completo la aparición o progresión de la afección particular que se trata. Dichas cantidades dependerán, por supuesto, de la afección particular que se trata, de la gravedad de la afección y de los parámetros individuales del paciente incluyendo la edad, el estado físico, el tamaño, el peso y el tratamiento simultáneo. Estos factores son bien conocidos por los expertos habituales en la materia y pueden abordarse con la experimentación habitual sin más. En general se prefiere que se utilice una dosis máxima, es decir, la dosis segura más alta de acuerdo con el criterio médico razonable. Se entenderá por los expertos habituales en la materia, sin embargo, que puede administrarse una dosis más baja o una dosis tolerable por razones médicas, razones psicológicas o virtualmente por cualquier otra razón.

40 Los siguientes ejemplos ilustran el uso de sustancias activas de acuerdo con la presente invención en métodos y composiciones para el tratamiento de la seborrea.

EJEMPLO 1 - Composiciones tópicas

55 Las siguientes composiciones muestran composiciones típicas para el uso tópico en el tratamiento de la seborrea.

1. Crema fría

Esperma de ballena	6,0 g
Cera de abeja	6,0 g
Carbopol 934	10,0 g
Carbonato de sodio	4,75 g
Agua de rosas	5,0 ml
Aceite de almendras prensado	56,0 g

	Sustancia activa	0,05 g
	Agua destilada	20,6
2.	Loción	
	Etanol	30 ml
	Sustancia activa	20 mg
	Agua destilada – cantidad suficiente para hacer 100 ml	

EJEMPLO 2 - Estudios clínicos

5 En un estudio piloto inicial en seres humanos, se evaluaron 3 formulaciones tópicas para determinar su eficacia en la reducción del sebo o el tratamiento del acné.

La sustancia activa de cada una de estas formulaciones era:

- 10 Formulación 1 - isotrol natural (sulfato de 24R-escimnol de sodio).
 Formulación 2 - (24R)-escimnol sintético.
 Formulación 3 - (24RS)-escimnol racémico sintético.

15 En cada formulación, la sustancia activa se incorporó al 0,015 % p/p en una loción tópica sin aceites. En el estudio piloto, cada formulación de ensayo se aplicó a un lado de la cara de un sujeto de ensayo, dos veces al día, durante 28 días en el caso de las Formulaciones 1 y 2 y durante 42 días en el caso de la Formulación 3. Para cada formulación de ensayo, participaron 10 sujetos de ensayo femeninos sanos en el estudio piloto.

20 Para la evaluación de la reducción del sebo, se usó un Sebómetro SM810PC (Courage + Khazaka electronic GmbH) para obtener la medición del sebo cutáneo (lípidos de la superficie cutánea) los días 0, 3, 7, 14, 21, 28, 35 y 42. Para lograr esto, se aplicó una película para usos especiales del cartucho cabezal de medición durante 30 segundos al área de piel correspondiente. El cartucho se insertó en el Sebómetro SM810 PC para la determinación electrónica de variaciones en la transparencia de la película. La pantalla de cristal líquido del instrumento presenta el resultado en términos de $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Se obtuvieron mediciones por duplicado en el mismo sitio en cada visita y los resultados se promediaron.

25 Para la evaluación del tratamiento antiacné, se midió la reducción de los recuentos totales de lesiones acneicas (pústulas, pápulas y comedones).

30 Los resultados de este estudio inicial se muestran en las figuras adjuntas, como se indica a continuación:

- 35 Figura 1 - evaluación de la reducción del sebo usando la Formulación 1;
 Figura 2 - evaluación de la reducción del sebo usando la Formulación 2;
 Figura 3 - evaluación de la reducción del sebo usando la Formulación 3;
 Figura 4 - reducción de los recuentos totales de lesiones acneicas usando la Formulación 3.

Estos resultados demuestran que la sustancia activa de la Formulación 2, (24R)-escimnol, fue sorprendentemente al menos tan eficaz en la reducción del sebo como la sustancia activa de la Formulación 1, sulfato de (24R)-escimnol de sodio natural después de 28 días.

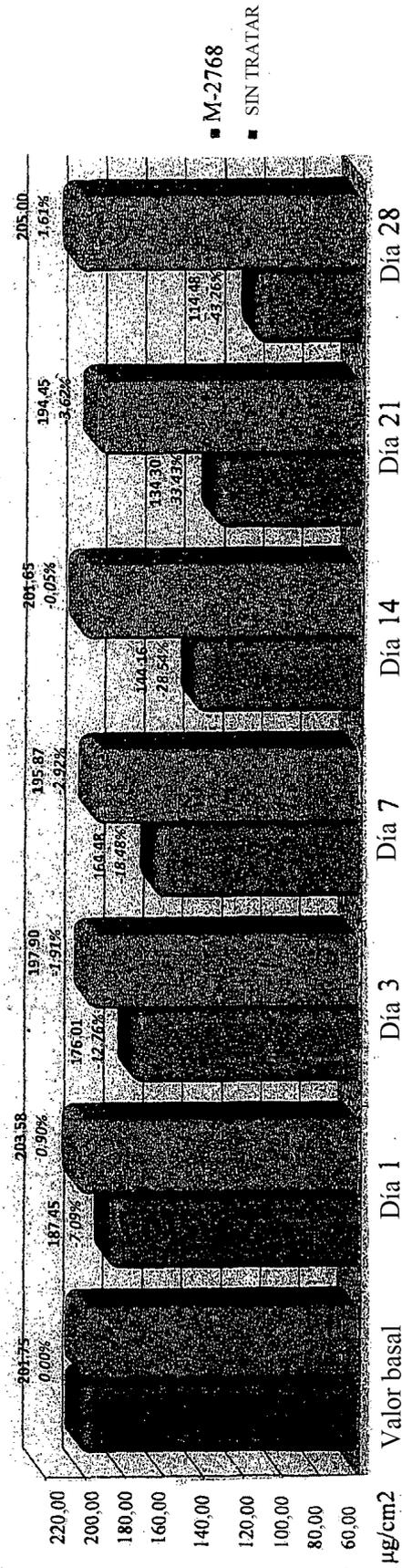
40 Estos resultados también demuestran que la sustancia activa de la Formulación 3 utilizada tanto en el estudio del sebo como en el estudio del acné, (24RS)-escimnol racémico, fue sorprendentemente al menos tan eficaz en la reducción del sebo como las sustancias activas de las Formulaciones 1 y 2, sulfato de (24R)-escimnol de sodio natural y (24R)-escimnol, respectivamente, después de 28 días, y que la reducción del sebo continuó cuando el período de ensayo se extendió a 42 días. Esta sustancia activa también fue eficaz en la reducción de los recuentos totales de las lesiones acneicas durante el período de ensayo de 42 días. En particular, estos resultados demuestran que la presencia del enantiómero no natural (24S)-escimnol en el (24RS)-escimnol racémico de la Formulación 3 no tiene ningún efecto adverso en el estudio del sebo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. (24RS) escimnol, un éster del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho éster para su uso en el tratamiento de la seborrea en un paciente.
2. El (24RS) escimnol, éster o sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se usa (24RS, 25RS) sulfato de escimnol de sodio racémico.
- 10 3. El (24RS) escimnol, éster o sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el tratamiento es por la vía tópica, dérmica o transdérmica.
- 15 4. Una composición para su uso en el tratamiento de la seborrea en un paciente, que comprende una cantidad eficaz de (24RS) escimnol, un éster del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho éster, junto con un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
5. La composición para el uso de la reivindicación 4, que comprende (24RS, 25RS) sulfato de escimnol de sodio racémico.
- 20 6. La composición para el uso de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, que es una composición tópica, dérmica o transdérmica.

Figura 1

Lecturas del sebómetro - Evaluación de la reducción del sebo



Puntos temporales del estudio

Figura 2

Lecturas del sebómetro - Evaluación de la reducción del sebo

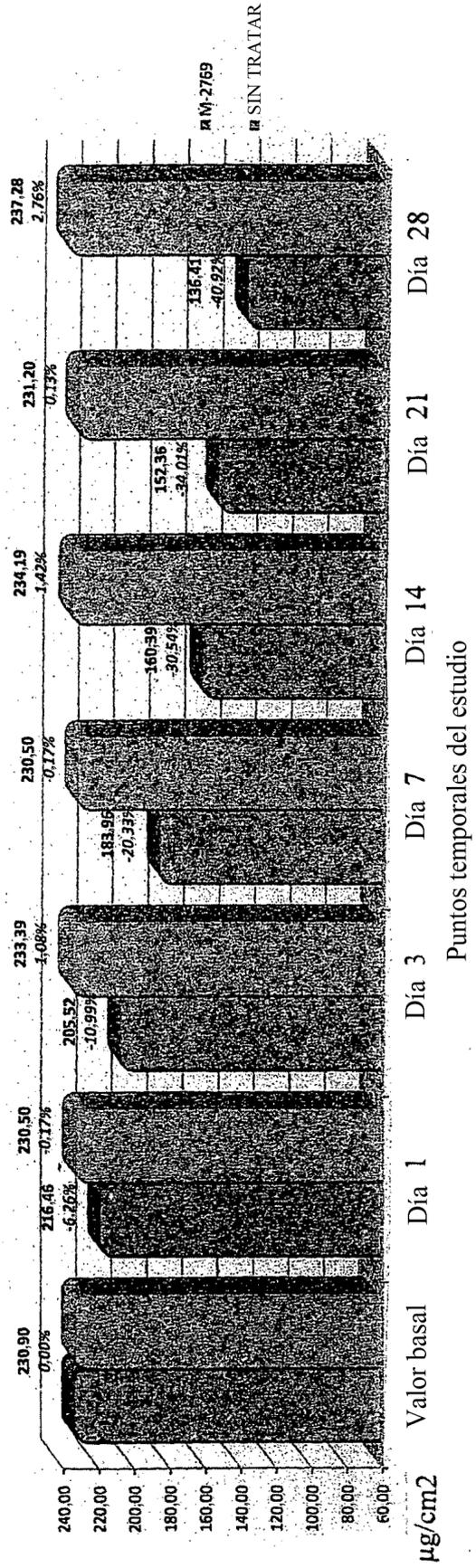
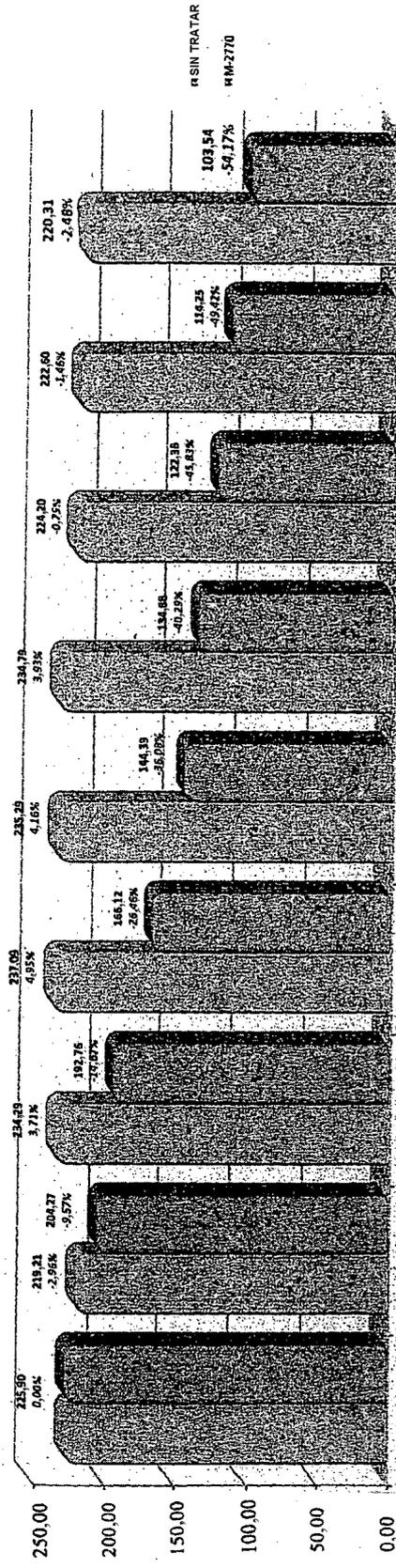


Figura 3

Lecturas del sebómetro - Evaluación de la reducción del sebo



µg/cm² Valor basal Día 1 Día 3 Día 7 Día 14 Día 21 Día 28 Día 35 Día 42

Puntos temporales del estudio

Figura 4

Reducción de los recuentos totales de lesiones acnéicas

