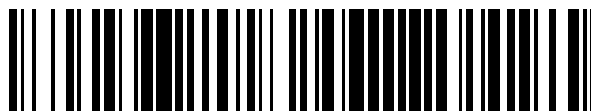


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 197**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/5375** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61F 13/00** (2006.01)

**A61P 17/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2008 PCT/GB2008/002493**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2009 WO09013475**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2008 E 08776014 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2170233**

54 Título: **Métodos y productos para mejorar la curación de heridas**

30 Prioridad:

**23.07.2007 GB 0714338**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.05.2018**

73 Titular/es:

**SINCLAIR PHARMACEUTICALS LIMITED  
(100.0%)  
UNIT 4, GODALMING BUSINESS CENTER  
WOOLSACK WAY  
GODALMING, SURREY GU7 1XW, GB**

72 Inventor/es:

**SJODIN, OLOF, TORGNY**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 666 197 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**

Métodos y productos para mejorar la curación de heridas

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a métodos y productos útiles en el tratamiento de heridas, en particular, para reducir el tiempo necesario para que una herida se cure.

**Antecedentes de la invención**

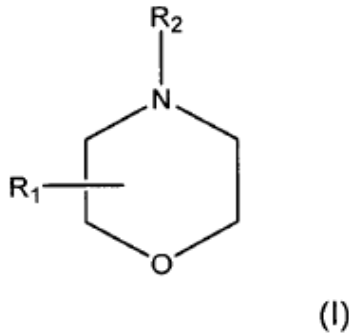
Una herida es un trauma físico de la piel o la mucosa. Las heridas se clasifican comúnmente en heridas “abiertas” como incisiones, cortes, rozaduras, perforaciones, penetraciones y heridas de armas de fuego y heridas “cerradas” como contusiones y hematomas.

10 La curación de una herida es una respuesta fisiológica compleja y cuidadosamente regulada a una lesión traumática. A pesar de las modernas técnicas médicas, continúa habiendo una gran necesidad de métodos y composiciones que mejoren la curación de heridas, en particular, para reducir el tiempo necesario para que una herida se cure.

**Sumario de la invención**

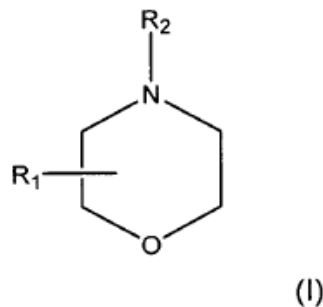
15 La presente invención se basa en la sorprendente comprobación de que el delmopinol, y sus derivados, es útil en la curación de una herida.

Según un primer aspecto de la invención, un compuesto morfolino de fórmula (I)



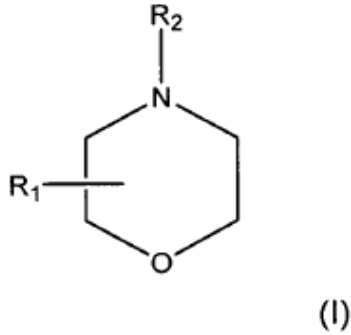
20 en la que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 8 a 16 átomos de carbono en la posición 2 o 3 del anillo morfolino y R<sub>2</sub> es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, sustituido con un grupo hidroxilo excepto en la posición alfa, o sus sales farmacéuticamente aceptables, es usado en la fabricación de un medicamento para favorecer la curación de una herida.

Según un segundo aspecto de la invención, un método para tratar una herida comprende poner en contacto una herida con un compuesto de fórmula (I)



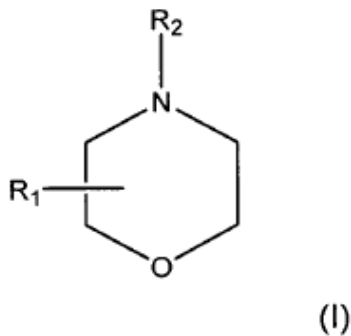
en la que  $R_1$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 8 a 16 átomos de carbono en la posición 2 o 3 del anillo morfolino y  $R_2$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, sustituido con un grupo hidroxí excepto en la posición alfa, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Según un tercer aspecto de la invención, un material para ser puesto en contacto con una herida está revestido o impregnado con un compuesto de fórmula (I)



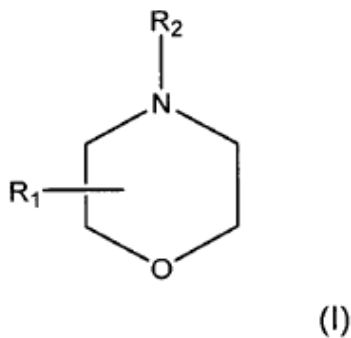
en la que  $R_1$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 8 a 16 átomos de carbono en la posición 2 o 3 del anillo morfolino y  $R_2$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, sustituido con un grupo hidroxí excepto en la posición alfa, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 Según un cuarto aspecto de la invención, una vestimenta está revestida o impregnada con un compuesto de fórmula (I)



en la que  $R_1$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 8 a 16 átomos de carbono en la posición 2 o 3 del anillo morfolino y  $R_2$  es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, sustituido con un grupo hidroxí excepto en la posición alfa, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 15 Según un quinto aspecto de la invención, un compuesto de fórmula (I)



en la que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 8 a 16 átomos de carbono en la posición 2 o 3 del anillo morfolino y R<sub>2</sub> es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, sustituido con un grupo hidroxilo excepto en la posición alfa, o sus sales farmacéuticamente aceptables, es usado en la fabricación de un medicamento para prevenir o reducir la formación de cicatrices de una herida, cuando se está curando.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en la sorprendente comprobación de que un compuesto de fórmula (I) puede ser usado para mejorar la curación de una herida.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "herida" se proporciona en su significado habitual en la técnica.

Según la presente invención, la herida es una herida "abierta", en la que la piel o la mucosa es rota, desgarrada, quemada, cortada o perforada. Los tipos preferidos de herida abierta incluyen rozaduras, quemaduras y escaldaduras, incisiones, cortes, penetraciones, perforaciones y heridas de armas de fuego.

Los compuestos morfolinos reivindicados son conocidos por sí mismos como se describe en los documentos US 4.894.221 y US 5.082.653.

En la presente invención, los compuestos morfolinos se definen según la fórmula general (I) anteriormente mostrada. En una realización preferida de la presente invención, la suma de átomos de carbono en los grupos R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es de al menos 10 y es preferentemente entre 10 y 20. En una realización preferida adicional, el grupo R<sub>2</sub> termina con el grupo hidroxilo.

El compuesto morfolino preferido para ser usado en la presente invención es 3-(4-propil-heptil)-4-(2-hidroxietil)-morfolina, que es comúnmente conocido como delmopinol (n° de CAS 79874-76-3).

Los compuestos morfolino de la presente invención pueden ser usados en su forma de base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son las sales de ácidos como ácido acético, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido hidrocórico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido málico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido gentísico, ácido valérico, ácido gálico, ácido beta-resorcílico, ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, ácido perclórico, ácido barbitúrico, ácido sulfanílico, ácido fítico, ácido p-nitrobenzoico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido mirístico, ácido láurico y similares. La forma de sal más preferida es la de ácido clorhídrico. Un compuesto preferido es hidrocioruro de delmopinol (n° de CAS 98092-92-3).

Los compuestos reivindicados se pueden fabricar mediante cualquier método conocido como se describe, por ejemplo en los documentos US 5.082.653 y WO 90/14342.

Un compuesto morfolino reivindicado es usado preferentemente en combinación con un agente antimicrobiano. El agente antimicrobiano puede ser cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que sea eficaz contra microbios patógenos, preferentemente infecciosos. Por lo tanto, se puede usar un antibiótico en una composición que comprende un compuesto morfolino reivindicado. Puede ser usado cualquier antibiótico que sea eficaz contra los microbios patógenos. Preferentemente, los antibióticos se seleccionan entre el grupo que consiste en clindamicina, eritromicina, bencilpenicilina, tetraciclina, cloranfenicol, vancomicina y linezolid.

Los compuestos reivindicados pueden ser usados de forma preferente y ventajosa en combinación con un tratamiento que reduzca el número de bacterias en una herida, es decir, un agente antibacteriano, reduciendo así las posibilidades de una infección bacteriana.

Puede ser usado un agente antiinflamatorio en una composición que comprende un compuesto morfolino reivindicado. El experto en la técnica reconocerá que el uso de un agente antiinflamatorio es particularmente útil en el tratamiento del acné inflamatorio. Los agentes antiinflamatorios esteroidales como cortisona, o los agentes antiinflamatorios no esteroidales (NSAIDS), como aspirina e ibuprofeno, que inhiben las isoenzimas ciclooxigenasa, están dentro del alcance de la invención.

Para evitar dudas, las composiciones que comprenden todas las combinaciones de cada uno de los ingredientes descritos en la presente memoria descriptiva están dentro del alcance de la invención.

Las composiciones para ser usadas en la presente invención son adecuadas preferentemente para una aplicación tópica a la mucosa o la piel. En una realización, la composición consiste en el compuesto reivindicado en una crema, pomada, ungüento o gel farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la invención pueden hidrófilas o hidrófobas. La composición puede ser una composición acuosa, aunque pueden ser usados otros disolventes adecuados como alcoholes u otros disolventes orgánicos. Se puede usar también una combinación de disolventes.

Una crema adecuada puede ser preparada incorporando el compuesto activo en un vehículo tópico como parafina líquida ligera, dispersada en un medio acuoso usando tensioactivos. Un ungüento puede ser preparado mezclando el compuesto activo con un vehículo tópico como aceite mineral o cera. Un gel puede ser preparado mezclando el compuesto activo con un vehículo tópico que comprende un agente gelificante.

Las composiciones administrables por vía tópica pueden comprender también una matriz en la que un compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención está dispersado de forma que el compuesto se mantiene en contacto con la piel con el fin de administrar los compuestos por vía transdermal.

El compuesto morfolino reivindicado debe estar incluido en la composición a un nivel que sea eficaz, que puede ser determinado sobre la base de la gravedad del estado. El compuesto de la invención puede estar presente en cualquier concentración adecuada. Normalmente, el compuesto está presente en una composición de 0,01 % (p/v) a 20% (p/v), por ejemplo, 15% (p/v), preferentemente de 0,01 % (p/v) a 10% (p/v), preferentemente de 0,1 % (p/v) a 5% (p/v) y lo más preferentemente de 0,1 % (p/v) a 0,3% (p/v), por ejemplo, 0,2% (p/v). Un nivel adecuado puede ser fácilmente seleccionado por un experto en la técnica.

Aunque es incluido un agente antimicrobiano, antibiótico, antiinflamatorio y/u otro componente adicional en la composición, estos pueden ser incluidos también a un nivel eficaz que puede ser fácilmente determinado por un experto en la técnica.

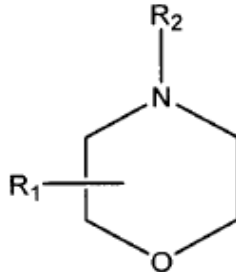
Se ha encontrado mediante el presente inventor que, sorprendentemente, poniendo en contacto una herida con un compuesto de fórmula (I) se reduce el tiempo necesario para que se cure la herida. Como se usa en la presente memoria descriptiva, "curación" de una herida se refiere al procedimiento fisiológico en el que la zona herida (dañada) vuelve a un estado efectivamente normal. Cuando la herida es una herida abierta, la curación se refiere al procedimiento en el que la piel o la mucosa vuelve a formar una barrera continua. El experto en la técnica apreciará que, después de la curación, la zona de la herida puede comprender tejido de cicatriz que no es igual al tejido circundante. El uso de un compuesto de fórmula (I) puede evitar o reducir la formación de cicatrices asociadas a la curación de la herida. El contacto de una herida con un compuesto de fórmula (I) por lo tanto puede prevenir o reducir la formación de cicatrices, o reducir la apariencia antiestética del tejido de la cicatriz, en comparación al modo en que se formaría la cicatriz sin poner en contacto la herida con un compuesto de fórmula (I).

Un compuesto de fórmula (I) para ser usado en un método de tratamiento de una herida comprende poner en contacto la herida con un compuesto de fórmula (I). Un ejemplo de tratamiento de una herida sería poner en contacto la herida con una composición que contiene un compuesto de fórmula (I). Alternativamente, la herida se puede poner en contacto con un material que está revestido o impregnado con un compuesto de fórmula (I). Preferentemente, el contacto entre la herida y el material que comprende un compuesto de fórmula (I) es no transitorio, es decir, hay un periodo de contacto sustancial. Por ejemplo, el contacto puede durar diez minutos o más, una hora o más, preferentemente 2, 3, 4 horas o más, como 24 horas. El material que comprende un compuesto de fórmula (I) puede ser tejido (como una tela) o no tejido. Los materiales preferidos incluyen apósitos para heridas como una venda, gasa, escayola u otros apósitos médicos. Otras telas destinadas a ser usadas en un entorno médico, por ejemplo, usados en procedimientos médicos o usados en un hospital u otro entorno médico como sábanas, fundas de almohadas, ropas de cama y toallas son materiales preferidos que pueden comprender un compuesto de fórmula (I).

Según un aspecto adicional de la invención, la vestimenta puede comprender un compuesto de fórmula (I). Preferentemente, la vestimenta está revestida o impregnada con un compuesto de fórmula (I). La vestimenta es portada en un entorno médico, preferentemente quirúrgico en una realización preferida. Ejemplos de estas vestimentas médicas incluyen los uniformes y vestimentas portados los facultativos médicos como doctores, en particular cirujanos y enfermeras y en la vestimenta portada por un paciente como una bata de hospital. Es preferida la vestimenta que puede ser portada cuando la posibilidad de que se produzca una herida es elevada. Por lo tanto, la vestimenta preferida es una bata portada durante una cirugía o una vestimenta militar como una ropa de combate. En esta realización, cualquier herida que se produzca mientras se lleva puesta la vestimenta estará en contacto con un compuesto de fórmula (I) por medio de las vestimentas que rodean y entran en contacto con la herida.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

- 5 en la que R<sub>1</sub> es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 8 a 16 átomos de carbono en la posición 2 o 3 del anillo morfolino y R<sub>2</sub> es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, sustituido con un grupo hidroxilo excepto en la posición alfa, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para ser usado para favorecer la curación de una herida abierta de la piel.
2. Una composición para ser usada según la reivindicación 1, en que la herida abierta es una rozadura, incisión, corte, penetración, perforación o herida de armas de fuego.
- 10 3. Un compuesto para ser usado según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en que el compuesto está revestido o impregnado en un apósito para heridas.
4. Un compuesto para ser usado según la reivindicación 3, en que el apósito para herida es una venda, gasa, escayola u otro apósito médico.
- 15 5. Un compuesto para ser usado cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es 3-(4-propil-heptil)-4-(2-hidroxietil)morfolina.