

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 252**

51 Int. Cl.:

A61L 26/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2013 PCT/EP2013/062708**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14009118**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2013 E 13737554 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 2869854**

54 Título: **Composición que contiene como principio activo ectoína o hidroxiectoína para promover la reconstrucción de tejido corporal lesionado**

30 Prioridad:

09.07.2012 DE 102012013482

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

05.12.2019

73 Titular/es:

**BITOP AG (100.0%)
Stockumer Strasse 28
58453 Witten, DE**

72 Inventor/es:

**BILSTEIN, ANDREAS;
SCHERNER, OLAF y
LENTZEN, GEORG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 734 252 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

Composición que contiene como principio activo ectoína o hidroxiectoína para promover la reconstrucción de tejido corporal lesionado

La invención se refiere a una composición con la que puede fomentarse la reconstrucción de mucosa lesionada.

- 5 Las lesiones de tejido corporal pueden llevarse a cabo de distinto modo y manera. En particular pueden producirse tejidos mediante influencias externas, es decir de manera traumática. En general, las lesiones tisulares de este tipo, en particular en la zona de la piel o de la mucosa, se designan también como herida. Además de lesiones tisulares que se atribuyen a influencias externas, se conocen también lesiones no traumáticas como úlcera (llaga).

- 10 Normalmente comienza la reconstrucción de tejido corporal dañado de manera natural ya poco tiempo tras la lesión. En el caso de una herida comienza muy pronto la coagulación de la sangre, de modo que el vaso sanguíneo destrozado se cierre mediante un tapón de sangre (coágulo). En la siguiente fase de exudación sale material segregado de herida, de manera que se conducen cuerpos externos y gérmenes fuera de la herida. El sistema inmunitario se ocupa de la destrucción de bacterias.

- 15 En una siguiente fase de proliferación se produce tejido conjuntivo nuevo, de modo que el defecto ocasionado por la herida se rellena. Finalmente, en una fase de regeneración se cierra la herida mediante crecimiento excesivo con células epiteliales que parten del tejido epitelial intacto en la zona de los bordes de la herida.

- 20 Mientras que la cicatrización natural por regla general y en el caso de heridas no demasiado grandes discurre relativamente sin problemas, pueden producirse complicaciones en el caso de heridas de gran superficie entre otras cosas debido a la fuerte formación de exudado. Lo mismo se aplica para distintas úlceras. Además son especialmente problemáticas las heridas crónicas que pueden atribuirse a una carga de presión permanente (decúbito) o también una cicatrización retardada como consecuencia de la Diabetes mellitus. Esto último conduce en algunos pacientes al denominado síndrome del pie diabético, que es responsable de 2/3 de todas las amputaciones en Alemania.

En el documento CN 102 247 374 A se aplica ectoína como agente que fomenta la cicatrización para heridas.

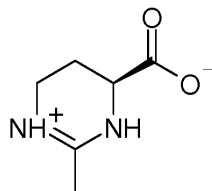
- 25 Por consiguiente se plantea el objetivo de facilitar un agente con el que pueda soportarse y fomentarse la reconstrucción de mucosa lesionada.

Este objetivo se soluciona de acuerdo con la invención mediante una composición que contiene como principio activo ectoína, hidroxiectoína y/o sales, ésteres o amidas de estos compuestos para el fomento de la reconstrucción de tejido corporal lesionado, siendo el tejido corporal lesionado una mucosa.

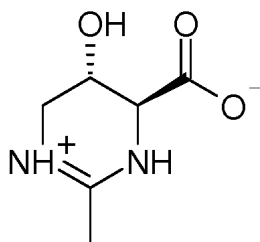
- 30 En el caso de ectoína e hidroxiectoína se trata de derivados de tetrahidropirimidina que se sintetizan en condiciones de estrés por microorganismos extremófilos, en particular halófilos. Para ectoína e hidroxiectoína se han descrito hasta ahora distintos usos, por ejemplo como agente hidratante, para el tratamiento del síndrome de fuga vascular (VLS) (documento DE 102006 056 766 A1) o para el tratamiento de neurodermitis (documento DE 103 30 243 A1). Por el documento DE 100 06 578 A1 se conoce el uso de ectoína y sus derivados para la protección de biopolímeros frente a la degradación mediante enzimas degradantes tal como proteasas, nucleasas o lipasas.

La denominación sistemática de ectoína dice ácido 2-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílico, de hidroxiectoína ácido 5-hidroxi-2-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílico.

La estructura de la L-ectoína natural (ácido (S)-2-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílico) está representada a continuación:



- 40 La estructura de la hidroxiectoína natural (ácido (4S,5S)-5-hidroxi-2-metil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-carboxílico) se reproduce a continuación:



El uso de los estereoisómeros indicados se prefiere, sin embargo no es obligatorio, es decir es posible también el uso de otros estereoisómeros o bien del racemato.

5 En el caso del tejido corporal, cuya reconstrucción puede fomentarse de acuerdo con la invención mediante las composiciones que contienen ectoína o hidroxiectoína, se trata de mucosa.

10 En el caso de mucosas dañadas se habla también de mucositis, cuyo tratamiento se encuentra en el fomento de la reconstrucción de tejido corporal lesionado de acuerdo con la invención. Una mucositis puede tener distintos orígenes. Dado que las células de la mucosa presentan una alta velocidad de regeneración, se produce una mucositis por ejemplo con frecuencia como efecto secundario en el contexto del tratamiento contra el cáncer mediante quimioterapia o radioterapia. Además, un sistema inmunitario debilitado, por ejemplo en el caso de

pacientes inmunosuprimidos, proporciona un aumento de infecciones que por su parte pueden conducir a las inflamaciones de la mucosa.

En particular pueden afectarse las mucosas bucales así como las mucosas del sistema digestivo (estómago, intestino).

15 La composición de acuerdo con la invención está prevista en particular para la administración sobre el tejido corporal lesionado, es decir la administración se realiza en particular por vía local o bien por vía tópica. De manera correspondiente puede encontrarse la composición como pomada, crema, loción, leche, líquido, emulsión, microemulsión, pulverización, suspensión, pasta, polvo o como otro sólido.

20 La composición puede contener coadyuvantes habituales, por ejemplo vehículos, conservantes, bactericidas, agentes mediadores de disolución, vitaminas, estabilizadores, sustancias para impedir la formación de espuma, agentes espesantes, colorantes, sustancias de superficie activa, emulsionantes, sustancias que retienen la humedad y similares.

25 Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener los vehículos habituales, por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafina, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonita, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de estas sustancias.

Las composiciones pueden contener otros principios activos, sin embargo en particular es posible también y es suficiente para el fomento de la reconstrucción del tejido corporal usar composiciones que contengan únicamente ectoína y/o hidroxiectoína o bien correspondientes sales, ésteres o amidas como principio activo.

30 Es posible por ejemplo la combinación de ectoína, hidroxiectoína o bien correspondientes derivados con uno o varios principios activos seleccionados de: dexpantenol o derivados, extracto de Arnica montana (árnica), capsaicina, extracto de Capsicum, extracto de Hypericum perforatum (hipérico), Cardiospermum halicacabum (vid del globo, semilla de corazón), extracto de Hamamelis virginiana (hamamelis), tocoferol, alantoína, bisabolol, extracto de cacao, plata, nanoplata, microplata, plata amorfa, sales de plata, cinc, óxido de cinc, extracto de Calendula officinalis (caléndula), miel y extractos de miel, propóleo, extracto de Melilotus officinalis, extracto de consuelda (Symphytum), extracto de Echium vulgare, comino, extracto de Angelica sinensis, ácido ferúlico, ácido hialurónico, extracto de Aloe Vera, extracto de Matricaria recutita (camomila), extracto de Allium cepa (cebolla), extracto de Achillea millefolium (milenrama), extracto de Glycyrrhiza inflata (regaliz), licochalcona A, silicona, urea, extracto de Echinacea purpurea (equinácea), ácido chicórico.

40 La concentración de ectoína/hidroxiectoína y/o correspondientes sales, ésteres o amidas puede encontrarse en particular en un intervalo entre el 0,01 % y el 50 % en peso, en particular entre el 0,5 y el 20 % en peso y de manera especialmente preferente entre el 1 % el 10 % en peso.

Ejemplo 1: Re-epitelización durante la incubación con ectoína/hidroxiectoína

45 En una capa celular confluyente de células ARPE-19 (células del epitelio pigmentario de la retina adherentes), tras incubación durante 24 horas con ectoína/hidroxiectoína 0, 0,1, 0,5, 1, 2,5 y 5 mM en medio libre de suero y medio que contiene suero se separaron zonas definidas de células ("scratchassay"). En los sitios marcados se determinó la anchura del espacio producido en el microscopio. En cada caso 24 y 48 horas después se realizó una fotodocumentación y se determinó de nuevo la anchura de espacio en los correspondientes sitios. Para cada concentración se realizaron 6 ensayos.

5 Las tasas de crecimiento máximas de la re-epitelización pudieron observarse en los primeros dos días. A este respecto disminuyó rápidamente la anchura de espacio en cultivos celulares tratados con ectoína/hidroxiectoína. La hidroxiectoína era para la re-epitelización algo más eficaz que la ectoína. El suero fomentó el cierre de espacio muy en general, pudiéndose medir los resultados positivos de una adición de ectoína/hidroxiectoína especialmente en los cultivos libres de suero.

El valor medio de las anchuras de espacio tras 24 h en la muestra no tratada con ectoína se colocó en el 100 %. Pudieron observarse las siguientes anchuras de espacio porcentuales:

c(ectoína)/mM	Anchura de espacio en %
0	100
0,1	100,687
0,5	96,434
1	91,632
2,5	93,012
5	88,418

REIVINDICACIONES

1. Composición que contiene como principio activo ectoína, hidroxiectoína y/o sales, ésteres o amidas de estos compuestos para su uso para promover la reconstrucción de tejido corporal lesionado, **caracterizada porque** el tejido corporal es una mucosa.
- 5 2. Composición para su uso según la reivindicación 1, **caracterizada porque** la lesión del tejido corporal se basa en una úlcera o una mucositis.
3. Composición para su uso según la reivindicación 2, **caracterizada porque** la mucositis se produce como efecto secundario de una quimioterapia o radioterapia o en pacientes inmunosuprimidos.
- 10 4. Composición para su uso según las reivindicaciones 2 o 3, **caracterizada porque** la mucositis es una mucositis de la mucosa bucal o de las mucosas del aparato digestivo, en particular del estómago o intestino.
- 15 5. Composición para su uso según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada porque** la composición contiene uno o varios principios activos adicionales seleccionados de: dexpantenol o derivados, extracto de Arnica montana (árnica), capsaicina, extracto de Capsicum, extracto de Hypericum perforatum (hipérico), Cardiospermum halicacabum (bombitas, farolitos), extracto de Hamamelis virginiana (hamamelis), tocoferol, alantoína, bisabolol, extracto de cacao, plata, nanoplata, microplata, plata amorfa, sales de plata, cinc, óxido de cinc, extracto de Calendula officinalis (caléndula), miel y extractos de miel, propóleo, extracto de Melilotus officinalis, extracto de consuelda (Symphytum), extracto de Echium vulgare, comino, extracto de Angelica sinensis, ácido ferúlico, ácido hialurónico, extracto de Aloe Vera, extracto de Matricaria recutita (camomila), extracto de Allium cepa (cebolla), extracto de Achillea millefolium (milenrama), extracto de Glycyrrhiza inflata (regaliz), licochalcona A, silicona, urea, extracto de Echinacea purpurea (equinácea), ácido chicórico.
- 20

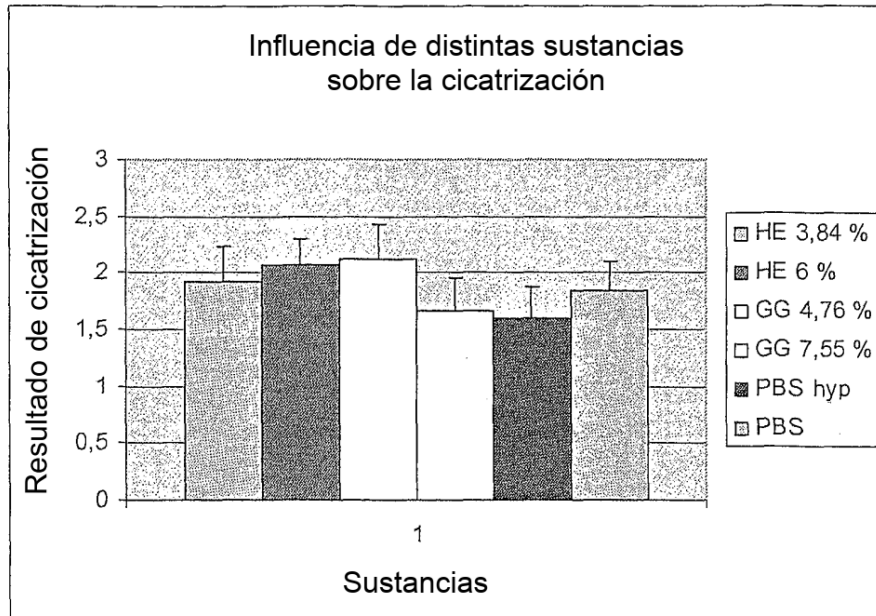


Figura 1

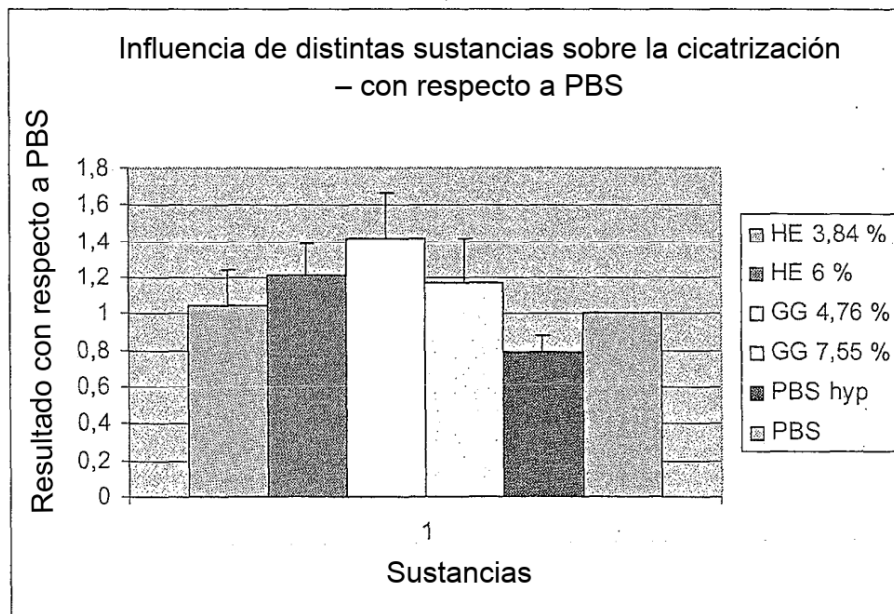


Figura 2