

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 475**

51 Int. Cl.:

A61K 31/357 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
C07D 407/04 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2015 PCT/EP2015/065231**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16001419**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2015 E 15738292 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3164110**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la psoriasis**

30 Prioridad:

04.07.2014 IT MI20141224

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

31.03.2020

73 Titular/es:

SPECIAL PRODUCT'S LINE S.P.A. (100.0%)
Via Alberico II, 35
00193 Roma, IT

72 Inventor/es:

SCAPPATICCI, LORENZO;
CALCATERRA, ANDREA;
BIAGIONI, DANIELE y
DE ANGELIS, CARLO

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 751 475 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

Composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la psoriasis

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para administración tópica en el tratamiento de la psoriasis, que contienen como ingredientes activos cantidades terapéuticamente eficaces de 4,6-dimetil-N-(3,4,5-trimetoxifenil) pirimidin-2-amina (I) y 2,4-O-(2-furanilmetileno)-1,3,5,6-tetra-O-metil-D-glucitol (II) combinados con excipientes y/o diluyentes apropiados.

Estado de la técnica

10 La psoriasis es un trastorno inflamatorio crónico de la piel que puede afectar cualquier parte del cuerpo, pero generalmente afecta el cuero cabelludo, los codos, las rodillas, el área lumbar de la espalda, los genitales, las palmas de las manos y las plantas de los pies.

La etiología de la psoriasis es actualmente desconocida, aunque los factores genéticos, inmunes y ambientales, que incluyen infecciones de diversos tipos y disfunciones metabólicas, están ciertamente implicados. De todos modos, este es un trastorno que puede surgir a cualquier edad, y su incidencia es mayor en caucásicos que en personas de etnia negra.

15 Se han propuesto diversos tratamientos para este trastorno. Por ejemplo, A. Krebs and H. Shallegger demostraron la eficacia terapéutica de crisarobina, una preparación a base de plantas extraída de *Andira Araroba*, que consiste principalmente en 1,8-dihidroxi-3-metil-9-antrona y ditranol (1,8-dihidroxi-9-antrona), medicamentos que se han usado durante mucho tiempo para tratar la psoriasis, en gran parte debido a su acción citostática (A. Krebs, H. Shallegger, *Experientia*, 1965, 21, 128).

20 Posteriormente se introdujeron muchos tratamientos nuevos. Sin embargo, muchos de ellos se caracterizan por una baja eficacia y efectos secundarios significativos. Las cremas hidratantes a base de ácido salicílico son probablemente las más efectivas debido a su acción queratolítica. Otros posibles tratamientos son los corticosteroides tópicos o sistémicos, los tratamientos a base de alquitrán (que es muy irritante) y la fotoquimioterapia con lámparas a una longitud de onda de 312-313 nm, que pueden causar fácilmente erupciones y quemaduras. La administración simultánea de psoralenos ha llevado a PUVA; sin embargo, este tratamiento da lugar a diversos efectos secundarios tales como náuseas, dolor de cabeza, quemadura y picazón.

25 Otros tratamientos recientemente descubiertos incluyen el uso de agentes quimioterapéuticos o inmunosupresores tales como la ciclosporina A, el metotrexato y algunos retinoides, tales como el etretinato. Sin embargo, su uso se limita a los tipos más graves de psoriasis, que no responden a otros tratamientos tópicos, porque estos medicamentos dan lugar a diversos efectos secundarios importantes, especialmente su alta toxicidad hepática.

30 Los tratamientos de última generación, sin embargo, usan productos biofarmacéuticos, que generalmente consisten en anticuerpos monoclonales humanizados o quiméricos, que interfieren selectivamente, a diversos niveles y con diferentes mecanismos de acción, en los procedimientos inmunológicos que desencadenan y apoyan la psoriasis. Estos medicamentos poseen buena actividad y baja toxicidad en los órganos, pero son altamente desaconsejables para pacientes con antecedentes clínicos de tumores y no son efectivos en personas obesas. Algunos productos biofarmacéuticos se han retirado del mercado debido a su alta toxicidad y baja eficacia, tales como efalizumab, que causó leucoencefalopatía multifocal progresiva.

35 La patente italiana 1161221 describe el uso terapéutico de 4,6-dimetil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina en el tratamiento de la psoriasis. Según los estudios realizados, el compuesto posee una considerable acción antimitótica sobre las células de mamíferos y, al mismo tiempo, presenta una baja toxicidad, con una LD₅₀ por vía oral en el ratón de 4110 mg/kg, y una LD₅₀ ip, nuevamente en el ratón, de 780 mg/kg.

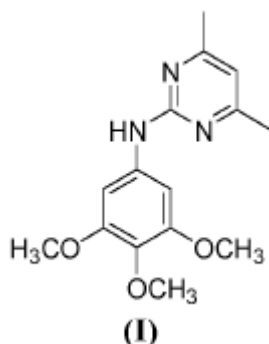
Aunque dicho ingrediente activo es más efectivo que los medicamentos usados actualmente, porque modula la mitosis de las células afectadas por la psoriasis y reduce moderadamente la inflamación, todavía no proporciona una solución óptima al problema del tratamiento de la psoriasis.

45 El documento EP-A-0 345 362 describe composiciones tópicas (por ejemplo, cremas, geles, lociones o aerosoles) que comprenden 2,4-monofurfurilideno-1,2,5,6-O-tetrametilsorbitol que son útiles en el tratamiento dermatológico.

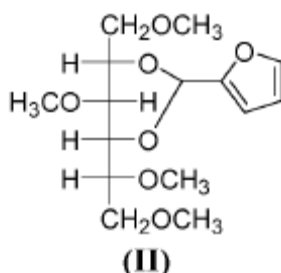
El documento EP-A-2 108 368 describe composiciones tópicas (por ejemplo, cremas, lociones o cremas en gel) que comprenden 2,4-O-furfurilidenosorbitol que son útiles en el tratamiento dermatológico.

Descripción de la invención

50 Se ha encontrado recientemente que la combinación de 4,6-dimetil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



con 2,4-O-(2-furanilmetileno)-1,3,5,6-tetra-O-metil-D-glucitol de fórmula II



es más eficaz en el tratamiento de la psoriasis.

- 5 El objeto de la invención es, por lo tanto, composiciones farmacéuticas tópicas para el tratamiento terapéutico de la psoriasis que contienen como ingredientes activos cantidades terapéuticamente eficaces de 4,6-dimetil-N-(3,4,5-trimetoxifenil)pirimidin-2-amina (I) y 2,4-O-(2-furanilmetileno)-1,3,5,6-tetra-O-metil-D-glucitol (II) combinados con excipientes y/o diluyentes apropiados. La combinación de dichos medicamentos mejora la eficacia de los tratamientos conocidos dando un efecto sinérgico, aumenta considerablemente el período de recaída y no da lugar a efectos secundarios.
- 10

Descripción detallada de la invención

- 15 Las composiciones según la invención contienen el compuesto I en concentraciones que varían entre 1 y 10%, preferiblemente entre 2 y 5%, en peso de la composición total. El compuesto I puede estar presente como tal o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales apropiadas para la formulación incluyen clorhidrato, sales con ácidos hidroxibenzoicos tales como el ácido salicílico (ácido 2-hidroxibenzoico) y ácido gentísico (ácido 2,5-dihidroxibenzoico), y sales con ácidos sulfónicos tales como el ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido butanodisulfónico. Las sales con ácido gentísico y con ácidos sulfónicos son novedosas. Además, la salificación de I con ácidos hidroxibenzoicos confiere un efecto queratolítico que puede modularse mediante el uso de diferentes ácidos.

- 20 El compuesto de fórmula II está presente en las formulaciones según la invención en concentraciones que varían entre 1 y 10%, preferiblemente entre 2 y 5%, en peso de la composición total.

- 25 Los compuestos de fórmula I y II se formularán en composiciones apropiadas para administración tópica tales como ungüentos, cremas, suspensiones, emulsiones, ungüentos grasos, geles, polvos, lociones, usando técnicas y excipientes convencionales. Las cremas o ungüentos formulados con excipientes convencionales para preparaciones cosméticas, en particular vaselina, parafina líquida y lanolina, están particularmente indicadas.

Las composiciones según la invención se pueden administrar una vez al día durante períodos de 8-10 días, no necesariamente consecutivos.

Ejemplo 1 - Preparación de la composición farmacéutica que contiene los compuestos (I) y (II)

- 30 Se agregan 2 g de 4,6-dimetil-N-(3,4,5-trimetoxifenil) pirimidin-2-amina (I) y 2 g de 2,4-O-(2-furanilmetileno)-1,3,5,6-tetra-O-metil-D-glucitol (II) a 100 g de vaselina.

La mezcla se homogeneiza con un agitador mecánico.

Ejemplo 2

Siguiendo un método similar al descrito en el ejemplo anterior, se prepara una composición farmacéutica que contiene los siguientes ingredientes:

compuesto (I)	2,89 g
compuesto (II)	3,16 g
parafina líquida	20 g
lanolina anhidra	30 g
vaselina	44 g

Ejemplo 3

5 La composición descrita en el ejemplo 2 se administró simultáneamente a 10 pacientes que sufren de psoriasis, en una lesión psoriásica específica, mientras que una composición similar, pero que contiene solo el compuesto (I) en forma salificada como ingrediente activo, se administró en otra lesión de los mismos pacientes, en la misma cantidad que la composición descrita en el ejemplo 2.

Ambas composiciones terapéuticas se administraron a dichos pacientes una vez al día, todos los días.

10 En general, se encontró en todos los pacientes que la picazón, el enrojecimiento y la descamación de la piel desaparecieron más rápidamente en la parte del cuerpo tratada con la composición descrita en el ejemplo 2 que en la parte tratada con la composición que contiene el compuesto (I) solo, usado como control de referencia. Estos efectos (aumento de la eficacia clínica y reducción del inicio de la respuesta clínica con respecto a la administración única de cada fármaco) se pueden atribuir a la asociación de I y II que posee diferentes actividades, entre los cuales
15 los antiinflamatorios, queratolíticos y antioxidantes exhibidos por los inhibidores de las citoquinas proinflamatorias muestran un efecto sinérgico.

Además, después de un mes de tratamiento con la composición descrita en el ejemplo 2, no tuvieron lugar recaídas durante al menos 6 meses.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones farmacéuticas tópicas que contienen como ingredientes activos 4,6-dimetil-N-(3,4,5-trimetoxifenil) pirimidin-2-amina (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y 2,4-O-(2-furanilmetileno)-1,3,5,6-tetra-O-metil-D-glucitol (II), en combinación con excipientes y/o diluyentes apropiados.
- 5 2. Composiciones según la reivindicación 1, que contienen el compuesto (I) o una sal del mismo en concentraciones que varían del 1 al 10% en peso.
3. Composiciones según la reivindicación 1, que contienen el compuesto (II) en concentraciones que varían del 1 al 10% en peso.
4. Composiciones según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de cremas o ungüentos.
- 10 5. Composiciones según la reivindicación 4, en las que los excipientes son vaselina, parafina líquida o lanolina.
6. Composiciones según una o más de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de suspensiones o emulsiones.
7. Composiciones según una o más de las reivindicaciones anteriores en las que el compuesto de fórmula (I) está en forma de clorhidrato, salicilato o sales con ácidos hidroxibenzoicos o sulfónicos.
8. Composiciones según las reivindicaciones 1-7 para uso en el tratamiento de la psoriasis.