



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 285 829**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **99902528 .1**

(86) Fecha de presentación : **11.01.1999**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1049468**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **08.11.2000**

(54) Título: **Uso de preparados en polvo que contienen hidroxipiridona para el tratamiento de úlceras de los miembros inferiores y úlceras por presión.**

(30) Prioridad: **24.01.1998 DE 198 02 708**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

(73) Titular/es: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

(72) Inventor/es: **Bohn, Manfred y**
Kraemer, Karl, Theodor

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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 preparados en polvo que contienen hidroxipiridona para el tratamiento de úlceras de los miembros inferiores y úlceras por presión.

La presente invención se refiere a la utilización de un preparado en polvo que contiene hidroxipiridonas para el tratamiento de úlceras de los miembros inferiores (ulcus cruris) y úlceras por presión (ulcera de decúbito).

El diagnóstico de úlceras de los miembros inferiores (ulcus cruris) es un concepto genérico bajo el cual se encubren úlceras de diversas clases (Phlebologie (1996); 25: 254-258).

En Alemania se encuentran afectadas aproximadamente 1,5 millones de personas por úlceras de los miembros inferiores de mala curación. La premisa para un tratamiento efectivo de las heridas del ulcus cruris es conocer las posibles causas de la aparición del defecto. En general, se puede decir que existe una perturbación en el riego de los vasos del miembro inferior. El deficiente aporte de oxígeno al tejido, que resulta de ello, tiene como consecuencia lesiones, pérdida de tejido, y finalmente necrosis y expansión del defecto. Infecciones por bacterias y hongos invaden las superficies de piel afectadas y, junto al aumento de la herida, contribuyen también a la formación de una secreción de mal olor.

La terapia de ulcus cruris consiste en una doble estrategia de tratamiento local de la herida, así como de la eliminación de las causas de la ulceración. A ésta puede pertenecer la terapia de compresión en el caso de una úlcera condicionada por una hipertensión venosa crónica, igualmente que el saneado de la circulación arterial en el caso de un ulcus cruris arterial.

Fundamental en el caso de la terapia local de una úlcera es tener siempre en cuenta evitar en lo posible una polipragmasia en la administración de los remedios, puesto que los pacientes de úlcera poseen frecuentemente alergias de contacto multivalentes, especialmente en cuanto a sustancias contenidas en la terapia local aplicada por ellos, en parte durante años. Por lo tanto, los agentes terapéuticos locales deberían ser, en su composición, lo más simples posible y mantener lo más bajo posible el número de sustancias utilizadas.

En la terapia local de la úlcera se aceptan hoy en día 2 métodos de tratamiento, a saber una tratamiento de la herida adaptada a las fases y un tratamiento que va más allá de las fases. Estos conceptos de terapia se refieren a las 3 fases de la curación de una herida, las cuales transcurren como sigue:

- fase de exudación
(frecuentemente provocada por una súper infección de la úlcera)
- fase de granulación
- fase de epitelización

La curación de la herida adaptada a las fases corresponde a la terapia convencional utilizada desde antaño, se tiene que modificar continuamente y es laboriosa, pero barata. La terapia que va más allá de las fases, la cual utiliza apósitos modernos para la herida con los cuales se puede tratar de la misma manera durante todas las 3 fases, es de manipulación esencialmente más sencilla pero también esencialmente más cara. Los dos procedimientos terapéuticos son comparables entre sí en cuanto a su efecto terapéutico.

El tratamiento de la herida adaptado a las fases actúa en las 3 fases de curación de la herida tal como sigue:

- limpieza
- fomento de la granulación
- fomento de la epitelización por secado

El objeto de la limpieza es proporcionar una base limpia de la herida. Para ello hay que eliminar primeramente los restos de pomada y las costras y extirpar las necrosis eventualmente existentes. Esto último se realiza como mejor manera con la cureta (cucharilla afilada) y con pinzas y tijeras. Adicionalmente, se pueden utilizar pomadas enzimáticas, las cuales degradan preferentemente las proteínas desnaturalizadas. Éstas contienen sustancias tales como tripsina, quimotripsina, collagenasa, fibrolysin, estreptoquinasa, etc.. En este caso, el entorno de la úlcera debería protegerse siempre por aplicación de una pasta de cinc dura. Paralelamente a esto tiene lugar la desinfección de manera regular, por ejemplo con baños de permanganato de potasio, o de Rivanol®.

Se debería renunciar a la aplicación de antibióticos locales, puesto que por una parte son elevados el desarrollo de resistencia y, por otra, la tasa de sensibilización.

La granulación se induce por estimulación mecánica. Por eso, hoy en día es aún un medio muy eficaz el curetaje con la cureta. De manera algo más suave se puede estimular la base de la herida con arena marina, azúcar cristalino o polvo de dextrosa. También fomentan la granulación las soluciones hipertónicas de glucosa y de cloruro de sodio.

Hoy en día, no se recomiendan ya los tratamientos, antes habituales, con pomadas, colorantes y refinados de petróleo, puesto que a menudo en el caso de una aplicación prolongada conducen a alergias de contacto.

En la fase de epitelización se debe proteger el tejido sensible, de nueva formación, y se debe fomentar la epitelización. La epitelización comienza cuando el tejido de la granulación alcanza el nivel superior de la piel. Como apósito para heridas que fomentan la epitelización son adecuados una serie de preparados tales como, por ejemplo, hidrogeles, hidrocoloides, compresas de goma espuma y rejillas de gasa. También se puede realizar el trasplante de piel dividida.

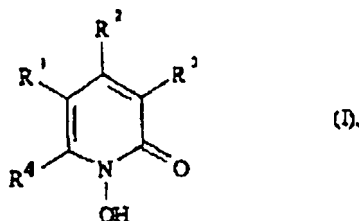
En el caso del tratamiento de heridas que va más allá de las fases se utilizan, por ejemplo, apósitos para herida y geles secos (xerodressing y xerogel) así como apósitos hidrocoloides para heridas (recubrimientos hidrocoloides). Despliegan en cada fase su efecto y se pueden emplear como monoterapia en el tratamiento de úlceras de los miembros inferiores. A sus propiedades pertenecen la retención de exudados, la limpieza de la úlcera, así como el fomento de la granulación y epitelización.

Según publicaciones de Inglaterra, Dinamarca, Canadá, Suecia, Sudáfrica y EE.UU. hasta 1 a 11% de todos los pacientes en hospitales tenían úlcera de decúbito: la causa de ello son la creciente esperanza de vida, el incremento de pacientes en peligro, así como el hecho de que cada vez sobreviven más pacientes graves y grandes lesionados. A ello hay que añadir la creciente falta de personal asistencial y la constante sobrecarga.

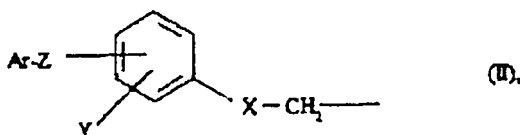
Una presión que se mantiene durante algún tiempo sobre la piel con una perturbación de la microcirculación es el factor más importante que conduce a un decúbito (National Pressure Ulcer Advisory Panel (1989)). También juegan un importante papel las fuerzas de cizalla que actúan sobre la piel y sobre el tejido situado debajo, así como el rozamiento y la humedad. Cuanto más sedentario sea un paciente, tanto más intensamente se carga la piel en el mismo sitio. En posición de decúbito supino (dorsal) ésta es sobre todo la región de la piel sobre el hueso sacro. Por lo tanto, particular riesgo de decúbito existe para los pacientes de más edad, que están inmóviles, cuyo riego sanguíneo está alterado o para aquellos que padecen de alteraciones neurológicas. Junto a una descarga de la presión de la superficie de piel afectada, tiene lugar el tratamiento local de la úlcera de decúbito fundamentalmente de la misma manera que en el caso de las úlceras de los miembros inferiores.

Se descubrió, ahora, que los preparados en polvo de derivados de hidroxipiridona son muy adecuados para la terapia local, sencilla y barata, que va más allá de las fases, de las úlceras de los miembros inferiores y úlceras por presión. Este hallazgo es sorprendente en cuanto a que hasta el momento los preparados que contienen hidroxipiridona se emplean exclusivamente como agentes antimicrobianos.

La invención se refiere por lo tanto a la utilización a preparados en polvo que contienen al menos un compuesto de la fórmula I



en donde R¹, R² y R³, que son iguales o distintos, significan un átomo de hidrógeno o alquilo con 1-4 átomos de carbono, y R⁴ significa un radical de hidrocarburo saturado con 6 a 9 átomos de carbono, o un radical de la fórmula II



en donde

X significa S u O,

Y significa un átomo de hidrógeno o hasta 2 átomos de halógeno tales como cloro y/o bromo,

Z significa un enlace sencillo o los radicales divalentes O, S, -CR₂-, en donde R significa un átomo de hidrógeno o alquilo(C₁-C₄), u otros radicales divalentes con 2-10 átomos de C unidos en forma de cadena y, eventualmente, átomos de O y/o S, de modo que - cuando los radicales contienen 2 o más átomos de O y/o S - éstos últimos tienen que estar separados entre sí por al menos 2 átomos de C, y de modo que 2 átomos de C vecinos pueden también estar unidos entre sí mediante un enlace doble y las valencias libres de los átomos de C están saturadas con H y/o grupos alquilo(C₁-C₄),

ES 2 285 829 T3

Ar significa un sistema anular aromático hasta con dos anillos, el cual puede estar sustituido hasta con tres radicales del grupo flúor, cloro, bromo, metoxi, alquilo(C₁-C₄), trifluorometilo y trifluorometoxi, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de úlceras de los miembros inferiores y/o úlcera de decúbito.

5 El término “radical de hidrocarburo saturado” significa que el radical puede ser de cadena lineal, ramificado o cíclico y no contiene uniones alifáticas polivalentes algunas. Ejemplos del radical R⁴ son hexilo, heptilo, octilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

10 En el compuesto de la fórmula I el significado del radical de hidrocarburo R⁴ es preferentemente un alquilo(C₆-C₈) o un ciclohexilo, el cual también puede estar unido al anillo de piridona a través de un grupo metileno o etileno o puede contener un grupo endometilo. R⁴ puede representar también un radical aromático, el cual sin embargo está unido preferentemente al radical piridona a través de al menos un átomo de C alifático.

15 En los radicales “Z” los C eslabones de cadena son preferentemente grupos CH₂. Cuando los grupos CH₂ están sustituidos con grupos alquilo(C₁-C₄), sustituyentes preferidos son CH₃ y C₂H₅.

Radicales “Z” a modo de ejemplo son:

20 -O-, -S-, -CH₂-, -(CH₂)_m- (m=2-10), -C(CH₃)₂-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂S-, -SCH₂-, -SCH(C₂H₅)-, -CH=CH-CH₂O-, -OCH₂CH=CHCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -OCH₂CH₂CH₂O-, -SCH₂CH₂CH₂S-, -SCH₂CH₂CH₂CH₂O-, -SCH₂CH₂OCH₂CH₂O-, -SCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂S-, o -SCH₂C(CH₃)₂CH₂S-.

25 El radical “S” significa un átomo de azufre, el radical “O” significa un átomo de oxígeno. La expresión “Ar” significa fenilo y sistemas condensados con hasta 2 anillos tales como naftilo, tetrahidronaftilo e indenilo, así como sistemas aislados con hasta 2 anillos como los que se derivan del bifenilo, difenilalcanos, difeniléteres y difeniltioéteres. La expresión “alquilo con 1 a 4 átomos de C” representa radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o terc-butilo.

Importantes representantes de la clase de compuestos caracterizados por la fórmula I son:

30 6-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenoximetil]-1-hidroxi-4-metil-2-piridona;
6-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-fenoximetil]-1-hidroxi-4-metil-2-piridona;
35 6-(bifenilil-4-oxi-metil)-1-hidroxi-4-metil-2-piridona;
6-(4-bencil-fenoximetil)-1-hidroxi-4-metil-2-piridona;
40 6-[4-(2,4-diclorobenciloxi)-fenoximetil]-1-hidroxi-4-metil-2-piridona;
6-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenoximetil]-1-hidroxi-3,4-dimetil-2-piridona;
6-[4-(2,4-dicloro-bencil)-fenoximetil]-1-hidroxi-3,4-dimetil-2-piridona;
45 6-[4-(cinamiloxi)-fenoximetil]-1-hidroxi-4-metil-2-piridona;
1-hidroxi-4-metil-6-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenoximetil]-2-piridona;
1-hidroxi-4-metil-6-ciclohexil-2-piridona;
50 1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-(4-trimetilpentil)-2-piridona,
1-hidroxi-4-metil-6-n-hexil-, -6-iso-hexil-, -6-n-heptil- o -6-iso-heptil-2-piridona,
55 1-hidroxi-4-metil-6-octil- o -6-iso-octil-2-piridona, especialmente
1-hidroxi-4-metil-6-ciclohexilmetil- o -6-ciclohexiletil-2-piridona, pudiendo llevar también el radical ciclohexilo en cada caso un radical metilo,
60 1-hidroxi-4-metil-6-(2-biciclo[2,2,1]heptil-2-piridona,
1-hidroxi-3,4-dimetil-6-bencil- o 6-dimetilbencil-2-piridona o
1-hidroxi-4-metil-6-(β-fenil-etil)-2-piridona.
65

Los compuestos de la fórmula I anteriormente citados se pueden emplear tanto en forma libre como también como sales, siendo preferida la utilización en forma libre.

ES 2 285 829 T3

Los principios activos de la fórmula I que se han de emplear en los preparados se pueden obtener, por ejemplo, según procedimientos conforme a los documentos US 2 540 218 o US 4 797 409.

Para el empleo de los citados compuestos conforme a la invención entran en consideración los preparados en polvo.

En los preparados conformes a la invención el principio activo se incorpora en unas cantidades que se encuentran habitualmente entre 0,05 y 5%, preferentemente entre 0,1 y 1%.

Con los medicamentos conformes a la invención, en el caso del tratamiento local de úlceras de los miembros inferiores y úlceras de decúbito se puede alcanzar una curación radical.

Como base de polvo entran en consideración sustancias nativas tales como sacarosa, lactosa, gelatina, pectina, carragenina, agar, tragacanto y alginatos; bases en polvo semisintéticas tales como éter de celulosa, derivados de almidón, dextrosa y pectina, así como sustancias totalmente sintéticas tales como polivinilpirrolidonas. Particularmente adecuadas son tipos de almidón modificados. Se emplean en cantidades de 95,0 a 99,4 partes en peso sobre 100 partes en peso del producto final.

Otro coadyuvante que resulta adecuado para el preparado farmacéutico conforme a la invención es el dióxido de silicio altamente disperso para mejorar la capacidad de fluencia y de dispersión.

La obtención de los preparados tiene lugar de manera en sí conocida por mezclado de cada uno de los componentes y, siempre que sea necesario, aplicando una ulterior elaboración adaptada al preparado correspondiente.

La presente invención se explica con más detalle a través de los siguientes ejemplos. Siempre que no se indique de otro modo, los datos cuantitativos se refieren al peso.

Ejemplo 1

Un preparado conforme a la invención presenta la siguiente composición:

| | |
|---|---------|
| sal 2-aminoetanólica de 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metil-2(1H)-piridona | 1,00 g |
| dióxido de silicio altamente disperso | 0,01 g |
| almidón de maíz modificado, fosfatado | 98,99 g |

Ejemplo 2

Un preparado conforme a la invención presenta la siguiente composición:

| | |
|---|---------|
| 1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2(1H)-piridona | 0,50 g |
| sacarosa | 99,50 g |

Ejemplo 3

Un preparado conforme a la invención presenta la siguiente composición:

| | |
|---|---------|
| 6-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenoximetil]-1-hidroxi-4-metil-2(1H)-piridona | 0,25 g |
| lactosa | 99,75 g |

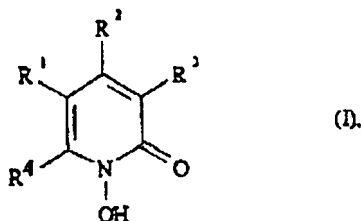
Ejemplo 4

Ensayo de eficacia

En un estudio clínico en pacientes con úlceras de los miembros inferiores de mala curación se pudo demostrar que después de un tiempo de tratamiento de 6 semanas con el preparado conforme a la invención según el Ejemplo 1, la superficie de la úlcera se redujo alrededor de un 80%. En comparación con ello, el tamaño de la herida después de una terapia estándar (peróxido de hidrógeno, permanganato de potasio, solución de cloruro sódico) se redujo sólo en un 30%.

REIVINDICACIONES

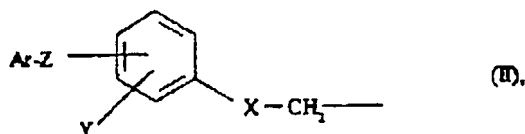
1. La utilización de preparados en polvo que contienen al menos una 1-hidroxi-2-piridona de la fórmula I



en donde

R^1 , R^2 y R^3 , que son iguales o distintos, significan un átomo de hidrógeno o alquilo con 1-4 átomos de carbono, y

R^4 significa un radical de hidrocarburo saturado con 6 a 9 átomos de carbono, o un radical de la fórmula II



en donde

X significa S u O,

Y significa un átomo de hidrógeno o hasta 2 átomos de halógeno tales como cloro y/o bromo,

Z significa un enlace sencillo o los radicales divalentes O, S, $-CR_2-$, en donde R significa un átomo de hidrógeno o un alquilo(C_1-C_4), u otros radicales divalentes con 2-10 átomos de C unidos en forma de cadena y, eventualmente, átomos de O y/o S, de modo que - cuando los radicales contienen 2 o más átomos de O y/o S - éstos últimos tienen que estar separados entre sí por al menos 2 átomos de C, y de modo que 2 átomos de C vecinos pueden también estar unidos entre sí mediante un enlace doble, y las valencias libres de los átomos de C están saturadas con átomos de hidrógeno y/o grupos alquilo(C_1-C_4),

Ar significa un sistema anular aromático hasta con dos anillos, el cual puede estar sustituido hasta con tres radicales del grupo flúor, cloro, bromo, metoxi, alquilo(C_1-C_4), trifluorometilo y trifluorometoxi,

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de úlceras de los miembros inferiores y/o úlcera de decúbito.

2. Utilización conforme a la reivindicación 1, **caracterizada** porque se emplea el compuesto de la fórmula I, en donde Ar representa un sistema bicíclico que se deriva de bifenilo, difenilalcano o difeniléter.

3. Utilización conforme a la reivindicación 1 o 2, **caracterizada** porque el compuesto de la fórmula I contiene en la posición R^4 un radical ciclohexilo.

4. Utilización conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el compuesto de la fórmula I contiene en la posición R^4 un radical octilo de la fórmula $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(CH_3)_3$.

5. Utilización conforme a la reivindicación 1, **caracterizada** porque se emplea

1-hidroxi-4-metil-6-[4-(4-clorofenoxi)-fenoximetil]-2-(1H)piridona,

1-hidroxi-4-metil-6-ciclohexil-2-(1H)-piridona o

1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-(4-trimetilpentil)-2-(1H)-piridona.

ES 2 285 829 T3

6. Utilización conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** porque como base en polvo se emplea almidón de maíz modificado, sacarosa, lactosa o una mezcla de ellas.

5 7. Utilización conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque adicionalmente se emplea dióxido de silicio altamente disperso.

8. Utilización conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque se emplea 1-hidroxi-2-piridona de la fórmula I en una cantidad de 0,05% a 5%, preferentemente 0,1% a 1%.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65