



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 351 971**

51 Int. Cl.:

A61K 31/195 (2006.01) **A61K 31/60** (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01) **A61K 41/00** (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) **A61P 17/06** (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01) **A61P 19/02** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03815354 .0**

96 Fecha de presentación : **23.12.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1583525**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.10.2005**

54 Título: **Uso de una combinación de sustancias de la síntesis de la porfirina, salicilatos y antioxidantes en la fototerapia de enfermedades de la piel y/o de las articulaciones.**

30 Prioridad: **17.01.2003 DE 103 01 917**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.02.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.02.2011

73 Titular/es: **Saalmann, Gerhard**
Gartenstrasse 19
32049 Herford, DE

72 Inventor/es: **Tronnier, Hagen;**
Saalmann, Peter y
Saalmann, Gerhard

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 351 971 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

La invención se refiere al uso de sustancias de la síntesis de la porfirina en combinación con salicilatos y antioxidantes en la aplicación de la fototerapia para el tratamiento de la psoriasis o de procesos inflamatorios, por ejemplo en la piel y/o en las articulaciones de animales mamíferos y seres humanos.

La invención se refiere además al uso de sustancias de la síntesis de la porfirina en combinación con salicilatos y antioxidantes para preparar medicamentos para uso en la fototerapia dentro del tratamiento de la psoriasis o de procesos inflamatorios, por ejemplo en la piel y/o en las articulaciones de animales mamíferos y seres humanos.

Dentro del marco de la invención, se entienden por procesos inflamatorios, en particular, la psoriasis artropática y la poliartritis no psoriásica.

La psoriasis artropática consiste, contrariamente a lo que sucede en la poliartritis no psoriásica, por ejemplo la artritis reumatoide y cuadros morbosos semejantes, en la coincidencia de una psoriasis vulgar con modificaciones articulares mono o poliartísticas que, además de a otras articulaciones, afectan en especial a las articulaciones de los dedos de la mano, a la articulación del pie, y a las de los dedos del pie, así como a la columna vertebral y a las articulaciones de la cadera. Contrariamente a la artritis reumatoide, en los pacientes con psoriasis artropática las pruebas serológicas para el reuma resultan normalmente negativas. Para el tratamiento de la artritis psoriásica se emplean actualmente sobre todo agentes antiinflamatorios no esteroideos, pero también preparados de oro, glucocorticoides y retinoides, así como metotrexato y ciclosporinas. Sin embargo, a menudo el éxito de estas medidas medicamentosas es insatisfactorio y, en particular, está asociado a efectos secundarios o a riesgos de efectos secundarios relativamente elevados. Los efectos secundarios indeseados se observan de manera particular en las terapias prolongadas que son necesarias en la mayoría de los casos.

Es misión de la invención evitar en gran medida tales efectos secundarios mediante la puesta a disposición y la administración de sustancias activas o combinaciones de sustancias activas con escasos efectos secundarios, en combinación con una posterior irradiación con luz visible, y al mismo tiempo incrementar considerablemente la tasa de éxito y la tolerancia en comparación con los métodos de tratamiento puramente medicamentosos conocidos.

Las medidas fototerapéuticas en combinación con la aplicación de medicamentos ya son conocidas por diversas fuentes: por ejemplo, el documento

DE-A 100 63 076 describe el uso de ácido aminolevulínico para la profilaxis de la restenosis en la terapia fotodinámica, con aplicación de dosis lumínicas subletales.

También es conocido que en el tratamiento de enfermedades cutáneas son eficaces distintas sustancias activas en combinación con una irradiación del cuerpo con luz ultravioleta o visible (Psoriasis, Medizin in der Praxis, 20/00, páginas 55-59).

También es conocida, a partir de Mund-Kiefer-und Gesichtschirurgie, volumen de resúmenes 5, número 2 (2001), páginas 98-101, ISSN n°: 1432-9417, una terapia fotodinámica experimental inducida por ácido 5-aminolevulínico (ALA-PDT) para el tratamiento de tumores sólidos. Se ha empleado como fuente luminosa una luz láser de longitud de onda 635 nm y una potencia de 0,75 vatios.

El documento WO-A 96/06,602 hace pública una preparación farmacéutica con estabilidad incrementada, que comprende ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) o equivalentes farmacéuticos del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Eventualmente se puede añadir adicionalmente una cantidad estabilizadora de un donante de protones orgánico débil, o una sustancia que contiene un sacárido.

Además, el documento DE-A 100 03 620 hace pública una formulación de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) en disolventes no acuosos, que contiene como sustancia activa 5-ALA y/o un derivado del mismo, disuelto o dispersado en un líquido no acuoso que tiene una constante dieléctrica $\epsilon < 80$ (a 25 °C). Pueden estar contenidos como fármacos adicionales, además, sustancias que pueden haber sido seleccionadas de anestésicos locales, antibióticos, prostaglandinas, inhibidores de la inflamación esteroideos y no esteroideos, hormonas del crecimiento, citocinas tales como por ejemplo TNF, hormonas sexuales o vitaminas.

También es conocido emplear para la terapia de artrítides la aspirina junto con antiinflamatorios no esteroideos tales como por ejemplo ibuprofeno (Medications for Arthritis: www.orthop.washington.edu/arthritis/medications/05).

Para lograr el objetivo de la invención se propone poner a disposición y utilizar sustancias de la síntesis de la porfirina, así como sus ésteres farmacológicamente útiles o sales con ácidos o bases farmacológicamente aceptables, en combinación con salicilatos, preferiblemente ácido acetilsalicílico y antioxidantes aceptables, preferiblemente ácido ascórbico, en la terapia de irradiación con luz de una longitud de onda de 400 a 700 nm, preferiblemente 520 a 580 nm, en especial en la región en torno a 545 nm, para el tratamiento de la psoriasis y/o de modificaciones inflamatorias en las articulaciones de seres humanos o de animales mamíferos.

Los métodos del estado de la técnica antes expuesto no contribuyen a la

consecución del objetivo de la invención que se propone, y no abren al técnico especialista ninguna vía para tratar de manera satisfactoria y fiable la psoriasis o procesos inflamatorios en las articulaciones, y a la vez excluir de la manera más amplia los efectos secundarios.

5 Por tanto, es objeto de la invención el uso, caracterizado con más detalle en las reivindicaciones, de sustancias de la síntesis de la porfirina, en especial el ácido 5-aminolevulínico, en combinación con salicilatos y antioxidantes.

Así, la invención se refiere a una combinación de al menos una sustancia de la síntesis de la porfirina o sus ésteres o sales farmacológicamente aceptables, al menos
10 un salicilato, y al menos un antioxidante, en el empleo de una fototerapia para el tratamiento de la artritis, psoriasis vulgar, psoriasis artropática, y de neuropatías tales como el síndrome del túnel carpiano o la enfermedad de Bechterew.

En la reivindicación dependiente 2 se reivindica una forma de realización preferida de una de tales combinaciones.

15 La invención se refiere, además, al uso de una combinación de al menos una sustancia de la síntesis de la porfirina o sus ésteres o sales farmacológicamente aceptables, al menos un salicilato, y al menos un antioxidante, para preparar un medicamento de administración tópica o sistémica para la aplicación de la fototerapia con una luz de longitud de onda de 400 a 700 nm, para el tratamiento de la artritis,
20 psoriasis vulgar, psoriasis artropática, y de neuropatías tales como el síndrome del túnel carpiano o la enfermedad de Bechterew, en animales mamíferos y seres humanos.

En las reivindicaciones dependientes 4 a 7 se reivindican formas de realización preferidas de tales usos.

25 Las sustancias de la síntesis de la porfirina (preferiblemente ácido 5-aminolevulínico, abreviado 5-ALA) y sus derivados o sales farmacéuticamente útiles se usan en combinación con salicilatos (preferiblemente ácido acetilsalicílico). Además, se combinan adicionalmente con antioxidantes, preferiblemente ácido ascórbico.

30 Las sustancias de acuerdo con la invención se pueden administrar de manera sistémica o local, por vía parenteral o enteral, preferiblemente por vía oral o tópica, en forma de preparaciones medicamentosas usuales. Las sustancias activas elegidas en cada caso, o sus combinaciones, pueden ser ingeridas por el paciente de la manera más fácil por vía oral, por ejemplo disueltas o suspendidas en agua o zumo de frutas.

35 Para tratamientos locales, en particular, se pueden prever formas inyectables

especiales.

En el caso del tratamiento local resulta ventajoso administrar las sustancias activas o sus combinaciones, o bien por vía tópica mediante infiltración percutánea en el tejido de la parte del cuerpo afectada, o bien inyectarlas más profundamente en el tejido afectado. Por tanto, entran en consideración por un lado formas de administración percutánea tales como pomadas, cremas o lociones, y por otro lado disoluciones o emulsiones estériles adecuadas para la inyección parenteral. En cuanto a las bases para pomadas, se recomienda un vendaje oclusivo aplicado antes de la irradiación, que encierra la sustancia activa aplicada y por tanto incrementa la eficacia y a la vez acorta el tiempo de exposición necesario.

En consecuencia, entran en consideración como preparaciones medicamentosas típicas todas las formas farmacéuticas usuales que sean adecuadas para la administración parenteral o enteral, en especial oral o eventualmente también tópica. Son éstas, por ejemplo, los polvos, comprimidos, grageas, cápsulas de gelatina blanda o dura, comprimidos efervescentes, emulsiones, aceites, disoluciones o liofilizados, así como disoluciones o emulsiones inyectables estériles con coadyuvantes y aditivos habituales.

Sorprendentemente, mediante la nueva terapia combinada de acuerdo con la presente invención se consigue una disminución al menos parcial, pero con frecuencia también total, de inflamaciones articulares agudas o crónicas, específicas o inespecíficas, así como la desaparición de restricciones a la movilidad, una amplia exención del dolor, y el retroceso de hinchazones hasta el estado normal de las regiones del cuerpo afectadas.

Así mismo, la terapia propuesta de acuerdo con la invención es especialmente eficaz en el tratamiento de la psoriasis cutánea en sus diversas formas clínicas. La nueva combinación de la administración de sustancias activas con escasos efectos secundarios, y una irradiación con luz de un intervalo definido de longitudes de onda de 400 a 700 nm, preferiblemente 520 a 580 nm, en especial en la región en torno a 545 nm, está indicada en particular en el tratamiento de la psoriasis artropática (artritis psoriásica), de formas de artritis de otra patogénesis, de neuropatías (por ejemplo en el síndrome del túnel carpiano) y en la espondiloartritis anquilosante (enfermedad de Bechterew).

De acuerdo con la invención, se entienden por sustancias de la síntesis de la porfirina en particular el ácido 5-aminolevulínico (ALA) o sus ésteres, tales como, por ejemplo, el éster metílico (MALA) o sales, en particular los hidroclozuros.

En general, se pueden utilizar todas las sustancias que durante el tratamiento sean metabolizadas en los tejidos humanos o animales a protoporfirina IX (PPIX), ya que la PP IX es el fotosensibilizador activo en la irradiación; ésta es posteriormente transformada en heme dentro del organismo.

5 En general, se entienden por "éster" en el marco de la presente invención los ésteres de grupos carboxilo de las sustancias activas empleadas, con alcoholes alifáticos C1 a C4 de cadena lineal o ramificada, o cicloalifáticos C3 a C7, saturados o insaturados, u otros compuestos inocuos o reforzadores de la terapia, que presenten un grupo OH alcohólico. A la inversa, naturalmente son concebibles también ésteres
10 con grupos OH alcohólicos de las sustancias activas, que se forman entonces con ácidos farmacológicamente aceptables, tales como por ejemplo el ácido acético o el ácido propiónico.

Entre los alcoholes se cuentan, en particular, alcoholes alifáticos C1 a C4 tales como metanol, etanol, propanol e isopropanol.

15 Como componentes salinos con grupos básicos o ácidos de las sustancias utilizadas de acuerdo con la invención se entienden, en el marco de la invención, sales con ácidos o bases, inorgánicos u orgánicos, farmacológicamente aceptables.

Entre estas se cuentan, por ejemplo, los hidroccloruros, hidrobromuros, y análogamente los sulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos, propionatos, citratos, lactatos,
20 mandelatos, sorbatos, ascorbatos o maleatos.

Con grupos ácidos, en especial grupos carboxilo, de las sustancias activas, se obtienen sales útiles de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o zinc, así como sales de amonio cuaternario con amoníaco o aminas alifáticas tales como, por ejemplo, metilamina o etilamina. Se entiende que aquí entran en consideración, además, un
25 gran número de otros componentes salinos, tal como ya se emplean ampliamente y son conocidos en el ámbito farmacéutico.

Como salicilato se puede emplear, en particular, el ácido acetilsalicílico, que presenta escasos efectos secundarios. Además, entran también en consideración el propio ácido salicílico u otros derivados activos del ácido salicílico o sus sales, tales
30 como por ejemplo el salicilato de sodio, el salicilato de metilo o el salicilato de hidroxietilo.

Como antioxidantes se pueden emplear todos los compuestos farmacológicamente aceptables, y que eventualmente refuerzan la terapia, con un potencial redox suficiente, en especial el ácido ascórbico. También se cuentan entre ellos, por
35 ejemplo, las siguientes sustancias, o sus sales o derivados: ácido isoascórbico,

tocoferol, ácido glucónico o carotinoides.

Se ha demostrado eficaz una combinación de ácido 5-aminolevulínico con ácido acetilsalicílico y ácido ascórbico en una proporción en peso de aproximadamente 1 : 3 : 2.

5 El curso de la terapia comprende la administración parenteral o enteral, en especial oral o tópica, de las preparaciones de acuerdo con la invención, seguida de un tiempo de espera de 60 a 180 minutos, preferiblemente 150 minutos, y la posterior fototerapia con dosis de irradiación eficaces no citotóxicas en el intervalo de longitudes de onda antes indicado. Además de la irradiación de cuerpo entero también se pueden
10 irradiar, de manera especialmente eficaz, partes y articulaciones individuales. También es posible llevar la luz directamente, a través de guías de luz o endoscopios, al tejido inflamado.

Se considera no citotóxica una dosis de irradiación eficaz en el intervalo de aproximadamente 5 a 50 J/cm². Se debe elegir en función de la sensibilidad del
15 paciente, de manera que en las regiones del cuerpo irradiadas se eviten manifestaciones secundarias apreciables e indeseadas, tales como irritaciones cutáneas o signos de inflamación. Puesto que la terapia consta, por regla general, de varias irradiaciones, preferiblemente de 6 a 15 irradiaciones, el médico que realiza el tratamiento puede ajustar fácilmente por tanteo la dosis óptima de irradiación, y así evitar sobredosis.
20 De todos modos, al efectuarse la irradiación con la luz visible, que es menos agresiva, el tratamiento no presenta problemas dentro de unos márgenes muy amplios, en comparación con el que utiliza la luz ultravioleta.

La unidad de iluminación e irradiación puede comprender una o varias unidades de lámparas, con las cuales se irradia total o parcialmente la piel con luz visible
25 del intervalo de longitudes de onda indicado, y de manera especialmente preferida con luz verde de una longitud de onda de 540 a 550 nm. La intensidad del tratamiento se regula dependiendo de la constitución del paciente y de la duración y gravedad de su enfermedad, por medio de la variación de la sustancia activa, de la intensidad de la irradiación, de la longitud de onda, de la distancia de irradiación, de la duración de la
30 irradiación y, en el caso de tratamientos, repetidos, del intervalo de tiempo entre irradiaciones. La dosis de irradiación, o la duración de la irradiación, necesarias, puede ser determinada por el médico, sin más, en virtud de los criterios precedentes y de la anamnesis especial.

De acuerdo con la invención, para la irradiación de cuerpo entero se propone
35 una dosis de irradiación de 5 a 50 J/cm². Se prefiere una dosis de irradiación de

aproximadamente 15 J/cm². En el caso de un tratamiento local se recomienda una dosis de irradiación de 10-80 J/cm². La duración de la irradiación depende de la distancia desde la fuente de radiación hasta la superficie del cuerpo a irradiar, y de la potencia de irradiación del radiador utilizado. En la irradiación de cuerpo entero, las fuentes de luz deben situarse normalmente a una distancia de 10 a 50 cm. Para una potencia de irradiación de 20 mW/cm², la duración de tratamiento asciende a aproximadamente 20 a 30 minutos por tratamiento.

En el tratamiento local, la distancia de un radiador de una potencia de 40 mW/cm² a la superficie de la parte del cuerpo a tratar es de aproximadamente 10 a 15 cm. En este caso la duración del tratamiento se sitúa entre 10 y 20 minutos. Los parámetros indicados están referidos al caso normal, y pueden diferir ampliamente dentro de los valores tolerables.

Resultados del estudio: En el marco de un estudio piloto se ha tratado a cinco pacientes con diagnóstico de psoriasis artropática grave.

Los resultados se resumen de la manera siguiente:

Sexo	Edad media (años)	Duración media de la enfermedad (años)	Tratamiento previo
masculino: 1	50,4	16,4	MTX, corticoides,
femenino: 4			antiinflamatorios no esteroides

Resultados después de la terapia durante tres semanas (9 aplicaciones a intervalos iguales)

muy bien:	4 (libre de síntomas)
bien:	1 (pequeños dolores y restricciones a la movilidad)
mejora moderada o nula:	0

Ejemplo de caso

Un hombre de 41 años de edad y un peso corporal de 80 kg padecía desde 15 años atrás una psoriasis escamosa de los sitios más habituales, y durante los últimos 5 años una psoriasis artrítica de las articulaciones interfalángicas de las manos y los pies. Se quejaba de restricción de movimientos, rigidez matutina, y dolor bajo presión. La terapia anterior había consistido en la administración de antiinflamatorios

no esteroideos y el antirreumático metotrexato a una dosis de 15 mg/semana. El éxito del tratamiento era moderado.

Dos semanas después del abandono de la terapia anterior recibió por vía oral, durante un período de tres semanas, tres veces por semana, una combinación de
5 160 mg (2 mg por kg de peso corporal) de ácido 5-aminolevulínico, 400 mg (5 mg por kg de peso corporal) de ácido acetilsalicílico, y 240 mg (3 mg por kg de peso corporal) de ácido ascórbico. En cada caso, después de un tiempo de espera de 150 minutos desde la administración, se realizó una irradiación de cuerpo entero con luz verde (longitud de onda 540-550 nm, dosis: 15 J/cm²). El resultado del tratamiento fue muy
10 bueno. Tanto la rigidez matutina como los dolores disminuyeron considerablemente. En comparación con el resultado del tratamiento anterior, se comprobó una clara disminución de la sintomatología subjetiva y objetiva, sin efectos secundarios subjetivos. La valoración de la artritis (mejora en %) se situó en 56, y la de la rigidez matutina en 83%. Los valores analíticos (transaminasas, recuento sanguíneo,
15 velocidad de sedimentación globular (BSG)) se mantuvieron inalterados.

20

25

30

35

REIVINDICACIONES

1. Combinación de al menos una sustancia de la síntesis de la porfirina o sus
5 ésteres o sales farmacológicamente aceptables, al menos un salicilato, y al menos un
antioxidante, en el empleo de una fototerapia para el tratamiento de la artritis, psoriasis
vulgar, psoriasis artropática, y de neuropatías tales como el síndrome del túnel
carpiano o la enfermedad de Bechterew.

2. Combinación según la reivindicación 1, en donde la al menos una sustancia
10 de la síntesis de la porfirina es ácido 5-aminolevulínico o uno de sus ésteres o sales.

3. Uso de una combinación de al menos una sustancia de la síntesis de la por-
firina o sus ésteres o sales farmacológicamente aceptables, al menos un salicilato, y al
menos un antioxidante, para preparar un medicamento de administración tópica o
sistémica para la aplicación de la fototerapia con una luz de longitud de onda de 400 a
15 700 nm, para el tratamiento de la artritis, psoriasis vulgar, psoriasis artropática, y de
neuropatías tales como el síndrome del túnel carpiano o la enfermedad de Bechterew,
en animales mamíferos y seres humanos.

4. Uso según la reivindicación 3, en donde la al menos una sustancia de la sín-
tesis de la porfirina es ácido 5-aminolevulínico o uno de sus ésteres o sales.

20 5. Uso según una de las reivindicaciones 3 ó 4, en donde el salicilato es ácido
acetilsalicílico.

6. Uso según una de las reivindicaciones 3 a 5, en donde el antioxidante es
ácido ascórbico o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

7. Uso según una de las reivindicaciones 3 a 6, en donde la longitud de onda
25 de la luz se sitúa en torno a 545 nm.

30

35