



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 284 807**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 31/164** (2006.01)  
**A61K 31/78** (2006.01)  
**A61K 31/13** (2006.01)  
**A61K 31/19** (2006.01)  
**A61K 31/4188** (2006.01)  
**A61K 31/085** (2006.01)  
**A61K 31/047** (2006.01)  
**A61P 31/10** (2006.01)

⑫

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **02425423 .7**

⑯ Fecha de presentación : **26.06.2002**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1374903**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2004**

⑮ Título: **Composición farmacéutica para prevenir el desarrollo y la progresión de enfermedades micóticas cutáneas superficiales.**

⑯ Titular/es: **Innovet Italia S.R.L.**  
**Via Egadi, 7**  
**20144 Milano, IT**

⑯ Fecha de publicación de la mención BOP: **16.11.2007**

⑯ Inventor/es: **Della Valle, Francesco;**  
**Della Valle, Maria Federica y**  
**Comelli, Maria Cristina**

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **16.11.2007**

⑯ Agente: **Justo Vázquez, Jorge Miguel de**

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 farmacéutica para prevenir el desarrollo y la progresión de enfermedades micóticas cutáneas superficiales.

5 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas aplicables para la prevención del desarrollo y la progresión de enfermedades micóticas superficiales en seres humanos y animales, en particular de aquellas asociadas con la proliferación y conversión de hongos comensales lipófilos, tales como por ejemplo el género *Malassezia/Pityrosporum*.

10 La pityriasis versicolor (PV) es una enfermedad micótica cutánea superficial generalmente limitada a la capa córnea, que se manifiesta clínicamente por la aparición de máculas o manchas ligeramente descamantes, despigmentadas o hiperpigmentadas, eritematosas y frecuentemente asociadas con picor. Los puntos más comúnmente afectados son las partes superiores del tronco, los hombros, la superficie superior de los brazos, el cuello y ocasionalmente el abdomen (Assaf RR, Weil ML, 1996, Dermatol Clin. 14: 57-67). La PV afecta predominantemente a la población

15 masculina comprendida entre 20 y 40 años, tiene una mayor incidencia en climas cálidos, en pacientes afectados por seborrea, hiperhidrosis y en pacientes con dolencias inmunes. Generalmente asintomática, la infección se reconoce con frecuencia durante los meses de verano, por la incapacidad de la piel afectada de broncearse en el sol. La PV está determinada por la colonización patogénica de la capa córnea de por parte de la forma de hifa de una levadura dimórfica lipofílica, un saprofita que pertenece al género *Malassezia sp.*. A nivel molecular, el género *Malassezia*

20 comprende varias especies, todas las cuales son constituyentes normales de la flora microbiana que reside sobre la piel de los seres humanos y animales. Las diversas especies de *Malassezia* son dimórficas, lo cual significa que se caracterizan por una fase de levadura en los períodos quiescentes y por la conversión en una hifa en la fase de infección activa. Las especies de *Malassezia* están implicadas además en el desarrollo de otras dermatosis superficiales, tales como dermatitis seborreica (dermatitis crónica descamante de la cara y el tronco superior), foliculitis y en la exacerbación de reacciones eccematosas de la dermatitis atópica (Watanabe S. y otros, 2001, J. Invest. Dermatol., 166: 769-773). También se afirma que *Malassezia* es un factor desencadenante exógeno para las lesiones psoriáticas comunes (Schmidt A., 1997, Cutis, 59: 21-24). Una especie particular de *Malassezia*, la típicamente zoofila *M. pachydermatis* es responsable en gatos y perros de dos cuadros bien definidos clínicamente: a) una dermatitis con picor -una dermatitis por *Malassezia*- que se manifiesta en perros de todas las edades y ambos sexos, con una cierta predisposición hacia razas tales como los WHWT (terrier blanco de West Highland), los basset hounds, los malteses, los caniches enanos y los shar pei. Se caracteriza por la aparición de pápulas/manchas eritematosas que inicialmente se localizan a un nivel abdominal y a continuación en la ingle, axilas y región del cuello y por alteraciones queratoseborreicas incluyendo hiperpigmentación, descamación, alopecia y un aspecto alternante seco/costoso o graso de la piel y el pelo; b) una otitis externa normalmente bilateral de un tipo eritematoso/ceruminoso que está acompañada prácticamente de forma constante por edema y dolor. Normalmente presente como un comensal de la piel, *M. pachydermatis* se transforma en una levadura oportunista patógena debido a numerosos factores, tanto genéticos (por ejemplo, la presencia de plicas cutáneas, seborrea idiomática primaria, inmunodeficiencias) como adquiridos (por ejemplo, enfermedades alérgicas, infecciones piódermáticas, ectoparasitosis, problemas de queratinización, alteraciones endocrinas, tratamientos prolongados con glucocorticoides y/o antibióticos). La terapia normalmente conocida se basa en el uso de preparaciones

25 tópicas, tales como detergentes sintéticos (por ejemplo, lociones y champús) que contiene antimicóticos tales como por ejemplo climbazol, ketoconazol, poctonolamina, cinc piritiona, sulfuro de selenio u otras sustancias que contienen azufre. También se usan geles o cremas que contienen antimicóticos azolínicos o ciclopirixolamina. Estas preparaciones tópicas antifúngicas se combinan a menudo con un fármaco de cortisona para controlar la inflamación y aliviar el dolor y el picor. No obstante, el uso de moléculas dirigidas exclusivamente hacia una acción fungistática/fungicida,

30 aunque sean eficaces para contener la fase infecciosa aguda actuando directamente sobre el microorganismo patógeno, no resulta completamente satisfactorio. Estas moléculas exhiben de hecho una alta toxicidad intrínseca. En este momento, por ejemplo, la terapia tópica preventiva con champús o lociones basados en sulfuro de selenio al 2,5% no se puede prescribir a pacientes con una piel enrojecida y enferma, debido a su toxicidad. Estos tipos de tratamiento

35 están además siempre asociados con una alta incidencia de recurrencia de micosis cutáneas superficiales, independientemente del régimen de tratamiento adoptado en la fase activa. Por ejemplo, la tasa de recaída de micosis aguda se estima en un 20% de la población afectada por PV y tratada con ketoconazol en el transcurso de 6 meses a partir de la fecha de suspensión de la terapia, y en un 50% después de un año.

40

45

50

55 El problema técnico resuelto por esta invención es por lo tanto hacer disponible un nuevo enfoque terapéutico dirigido a la prevención y tratamiento de micosis cutáneas superficiales provocadas por cepas de levaduras lipófilas para resolver los problemas de cronicidad que se observan en las terapias ya conocidas.

Este problema se resuelve mediante una composición tal como la descrita en las reivindicaciones adjuntas.

60 La composición objeto de esta invención comprende una mezcla de un agonista del receptor de tipo CB2 de los cannabinoides y de una resina secuestrante de ácidos grasos libres. Se ha descubierto que esta composición es particularmente útil para curar micosis cutáneas superficiales, gracias a la acción sinérgica del agonista del receptor de tipo CB2 de los cannabinoides que es particularmente activo como normalizador de la hiper-reactividad de tejido dermo-epidérmico y de la resina con una acción lipoabsorbente que es capaz de secuestrar el sustrato nutritivo de la levadura, reequilibrando de esta forma la flora microbiana.

65 Sin querer restringirse a ninguna teoría en particular, se ha descubierto que desde un punto de vista histológico, el desarrollo de micosis superficiales tales como por ejemplo la PV surge como resultado de una respuesta alterada del

5 huésped hacia la flora residente, con el consiguiente desarrollo de una reactividad epidérmica alterada hacia los micetos lipófilos similares a lavaduras. El mecanismo patogénico subyacente al desarrollo de PV reside por lo tanto en una respuesta inflamatoria local dirigida por toxinas o mediadores inducidos y/o producidos por *Malassezia/Pityrosporum* y por la actividad lipásica del hongo. Se ha demostrado además, especialmente en perros, que *M. pachydermatis* induce una peculiar distribución de los mastocitos cutáneos, que migran a partir de una capa dérmica profunda a una superficial y se alinean en la base de la epidermis (el llamado alineamiento lineal subepidérmico de células cebadas, o SLAM por sus siglas en inglés). Esto significa que *Malassezia/Pityrosporum* inducen un estado de hiper-reactividad de los mastocitos con un incremento no sólo de la desgranulación de los mediadores proinflamatorios y daños para las células, sino también de la capacidad migratoria intratissular. *Malassezia/Pityrosporum* estimulan los queratinocitos 10 epidérmicos para que produzcan niveles mantenidos de citocinas proinflamatorias. Esto da como resultado un estímulo anómalo que induce una hiperactividad dermo-epidérmica persistente, lo cual contribuye a la pérdida progresiva de la propiedad de barrera y a un metabolismo lipídico local alterado, con una consiguiente alteración del sustrato de crecimiento del hongo. Todas las condiciones mencionadas anteriormente determinan un sustrato favorable para el crecimiento y la diferenciación micelial del patógeno. En particular, la hiperactividad de las glándulas sebáceas, de 15 las que depende la secreción de ácidos grasos necesarios para el desarrollo de *Malassezia/Pityrosporum* desempeña un papel fundamental. Por esta razón, en áreas de la piel con una alta producción sebácea, tal como la piel del tronco y el cuero cabelludo, la producción y diferenciación de hifas están en gran medida facilitadas, con la puesta en marcha de una infección activa y el desarrollo de lesiones epidérmicas. La hiper-reactividad dermo-epidérmica puede justificar 20 adicionalmente la alta incidencia de recurrencia de las micosis superficiales, independientemente del régimen de tratamiento adoptado en la fase activa.

25 Sin actuar por lo tanto directamente sobre el hongo patógeno, sino sólo interaccionando con los mecanismos patogénicos de la lesión micótica, se ha descubierto sorprendentemente por parte de los inventores de esta invención una innovadora y eficaz forma de intervención para la prevención y el tratamiento de infecciones micóticas.

30 25 Se descubrió de hecho que la activación funcional del receptor periférico de tipo CB2 de los cannabinoides expresado en la membrana de los mastocitos determina una modulación inhibitoria del tono de desgranulación, con una reducción progresiva de los mediadores liberados. Los agonistas funcionales del receptor de mastocitos de tipo CB2 permiten, actuando específicamente sobre el mastocito hiperactivo, reequilibrar el equilibrio de citocinas dermo-epidérmico alterado por la sobreestimulación dependiente de *Malassezia*, favoreciendo de esta forma el correcto metabolismo de las citocinas y determina una reducción significativa de los signos y síntomas hiper-reactivos e inflamatorios. La recuperación fisiológica del tono de desgranulación mastocítico permite por lo tanto controlar la sintomatología de picor y oponerse a la puesta en marcha y amplificación de estados inflamatorios de la piel.

35 35 Sobre la base de esta invención, los compuestos elegidos como agonistas del receptor de cannabinoides de tipo CB2 presentes sobre el mastocito son derivados covalentes de alcanolamidad de ácidos mono y dicarboxílicos con aminoalcoholes de fórmula general (I):



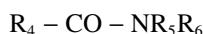
40

Estos compuestos de fórmula (I) se describen en la solicitud de patente nº WO 01/04083, cuya descripción relacionada se ha incorporado como referencia en el presente documento.

45 Los compuestos de fórmula (I) preferiblemente seleccionados son aquellos en los que:

a)  $R_1$  puede ser:

- un radical alquílico lineal o ramificado, alquilénico o arílico,
- un grupo de fórmula:



55

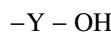
en la que  $R_4$  es un radical alquilénico lineal o ramificado o un birradical arílico,  $R_5$  y  $R_6$  tienen los significados mencionados a continuación para  $R_2$  y  $R_3$ , respectivamente;

50

b)  $R_2$  se elige entre hidrógeno o un radical alquílico, alquenílico o arílico;

60

c)  $R_3$  es un grupo de fórmula:

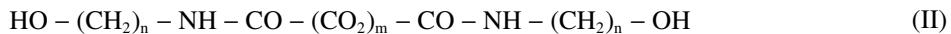


65

en la que  $Y$  es un radical alquilénico lineal o ramificado.

# ES 2 284 807 T3

Más preferiblemente, se seleccionan derivados de alanolamidas de ácidos dicarboxílicos con aminoalcoholes de fórmula general (II):



5

en la que n tiene un valor comprendido entre 2 y 10 y m tiene un valor comprendido entre 2 y 12; n es preferiblemente un número comprendido entre 2 y 4 y m un número comprendido entre 5 y 9.

10 Incluso más preferiblemente, el principio activo seleccionado para controlar la hiperactividad cutánea mediada por mastocitos es un compuesto de fórmula (II) en el que n=2 y m=7, o el compuesto N-N<sup>1</sup>-bis(2-hidroxietil)nonandiamida, cuya denominación común internacional es Adelmidrol. Adelmidrol es un compuesto obtenido según el procedimiento descrito en la solicitud de patente WO 01/10402, incorporada en el presente documento como referencia.

15

La resina seleccionada es un copolímero acrílico cargado con fitoesfingosina. Esta resina es una resina de intercambio iónico con una alta afinidad por ácidos grasos libres, que son absorbidos rápidamente sobre la superficie del copolímero. Esto priva a *Malassezia*, una levadura dependiente de lípidos, de su sustrato óptimo para el crecimiento y diferenciación.

20

Incluso más preferiblemente, el copolímero acrílico seleccionado es POLYTRAP® Q5-6603, comercializado por la empresa Dow Corning.

25 En la composición según esta invención, el agonista del receptor de tipo CB2 de los cannabinoides y la resina secuestrante de ácidos grasos están presentes en una relación en peso variable desde 3:1 a 1:6, respectivamente, preferiblemente desde 1:1 a 1:2.

30

Con el fin de poder optimizar la actividad antimicótica, la composición de esta invención puede comprender adicionalmente una o más sustancias activas elegidas entre:

35

- una sustancia capaz de mantener y potenciar el metabolismo queratinocítico;
- una sustancia con una acción reestructurante y bioadhesiva;
- una sustancia con una acción antimicótica.

40 El principio activo preferiblemente seleccionado para mantener y potenciar el metabolismo queratinocítico es la biotina. Esta facilita el re establecimiento del equilibrio entre la renovación celular y la exfoliación, un mecanismo fisiológico de importancia fundamental para eliminar excesos de microbios superficiales. La biotina, si está presente en la composición, tendrá preferiblemente una relación en peso entre 1:50 y 1:250 respecto al agonista del receptor de tipo CB2 de cannabinoides.

45 Los principios activos con actividad bioadhesiva y reestructurante se seleccionan preferiblemente entre ácido 2-dodecanodioco o traumático y/o ácido jalurónico. Estos mantienen y hacen volver a los queratinocitos en el área dañada a un estado adhesivo, bloqueando las rutas de acceso para la puesta en marcha de la infección fúngica. El ácido jalurónico y/o traumático, si están presentes en la composición, tendrán preferiblemente una relación en peso comprendida entre 1:1,5 y 1:4 respecto al agonista del receptor del tipo CB2 de los cannabinoides.

50 Los antimicóticos se seleccionan preferiblemente entre *Echinacea purpurea*, ácido úsnico, ácido undecilénico, bronopol y/o triclosan. Estas sustancias están contenidas en la composición según esta invención a una dosis mucho menor de la que se utiliza en un antimicótico clásico usado para resolver una infección aguda. A estas bajas concentraciones, que no son tales como para ser capaces de efectuar una acción específicamente farmacéutica y terapéuticamente eficaz para eliminar al hongo patógeno, las sustancias con una acción antimicótica realizan una acción sinérgica de control sobre la flora bacteriana.

55

La *Echinacea purpurea*, si está presente en la composición, tendrá preferiblemente una relación en peso variable entre 7:1 y 4:1 respecto al agonista del receptor del tipo CB2 de los cannabinoides.

60 El ácido úsnico, si está presente en la composición, tendrá preferiblemente una relación en peso variable entre 1:5 y 1:7 respecto al agonista del receptor del tipo CB2 de los cannabinoides.

El ácido undecilénico, si está presente en la composición, tendrá preferiblemente una relación en peso variable entre 1:8 y 1:12 respecto al agonista del receptor del tipo CB2 de los cannabinoides.

65 El bronopol, si está presente en la composición, tendrá preferiblemente una relación en peso variable entre 1:30 y 1:50 respecto al agonista del receptor del tipo CB2 de los cannabinoides.

# ES 2 284 807 T3

El triclosan, si está presente en la composición, tendrá preferiblemente una relación en peso variable entre 1:5 y 1:8 respecto al agonista del receptor del tipo CB2 de los cannabinoides.

La composición de esta invención puede también comprender algunos excipientes farmacéuticamente aceptables, elegidos en función del tipo de formulación y de la vía de administración que se deseé.

Las formulaciones se administrarán en particular por una vía tópica, incluyendo una vía transdérmica, y comprenden formulaciones en forma de cremas, ungüentos, lociones, champús, pulverizadores, geles o parches.

10 Las formulaciones farmacéuticas se preparan de acuerdo con los métodos normales usados en tecnología farmacéutica, que por lo tanto no se describirán con detalle. Las diversas formas farmacéuticas mencionadas también pueden formularse con excipientes y/o por procedimientos biotecnológicos adecuados para obtener fármacos que tienen una liberación modificada y preferiblemente una acción prolongada.

15 Las dosificaciones terapéuticamente eficaces de las composiciones objeto de esta invención pueden ser diferentes dependiendo de la forma farmacéutica elegida y se pueden decidir por parte del facultativo en función de la gravedad de la patología y del estado físico del paciente. Además, dependiendo de la gravedad de la patología, el régimen de administración puede proporcionar una o más dosis diarias, durante un tiempo variable y también se puede repetir en varios ciclos, como debe determinar el facultativo del tratamiento basándose en su experiencia.

20 La invención se describe adicionalmente con ayuda de los siguientes ejemplos de una composición farmacéutica que no la limitan, ya que estos propósitos también pueden obtenerse por otras formulaciones basadas en otras relaciones entre los principios activos aunque se usen otros excipientes.

## 25 Ejemplos de composiciones

En todos los ejemplos siguientes, la designación OE significa “oxetilado”.

### Ejemplo 1

#### 30 *Gel para aplicación sobre piel y membranas mucosas*

100 g de gel contienen:

35	• Copolímero acrílico	g	2,50
	• Adelmidrol	g	1,00
40	• Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	g	15,00
	• Deo-usnato	g	0,60
45	• Ácido jalurónico	g	0,30
	• Ácido trans-traumático	g	0,05
50	• Fitoesfingosina	g	0,01
	• Triclosan	g	0,30
55	• Ácido undecilénico	g	0,20
	• Biotina	g	0,01
60	• Alginato sódico	g	2,50
	• Carbomer	g	0,60
65	• Hidróxido sódico	g	0,50
	• Agua	g	76,43

## ES 2 284 807 T3

### Ejemplo 2

#### *Gel crema para aplicación sobre piel*

5 100 g de gel crema contienen:

10	• Copolímero acrílico	g	2,00
15	• Adelmidrol	g	2,00
20	• Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	g	10,00
25	• Deo-usnato	g	0,60
30	• Ácido jalurónico	g	0,20
35	• Ácido trans-traumático	g	0,01
40	• Fitoesfingosina	g	0,01
	• Triclosan	g	0,30
	• Ácido undecilénico	g	0,20
	• Biotina	g	0,01
	• Aceite de ricino hidrogenado 40 (OE)	g	30,00
	• Carbomer	g	0,60
	• Hidróxido sódico	g	0,50
	• Agua	g	80,52

### Ejemplo 3

#### *Emulsión para aplicación sobre cuero cabelludo*

45 100 g de emulsión contienen:

50	• Copolímero acrílico	g	2,00
55	• Ciclometicona	g	5,00
	• Adelmidrol	g	2,00
	• Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	g	10,00

60

65

## ES 2 284 807 T3

5	• Deo-usnato	g	0,60
10	• Ácido jalurónico	g	0,20
15	• Ácido trans-traumático	g	0,01
20	• Fitoesfingosina	g	0,01
25	• Triclosan	g	0,30
30	• Ácido undecilénico	g	0,20
35	• Biotina	g	0,01
40	• Aceite de ricino hidrogenado 40 (OE)	g	30,00
45	• Carbomer	g	0,60
50	• Hidróxido sódico	g	0,50
55	• Agua	g	79,60

### 30 Ejemplo 4

#### *Emulsión para aplicación en el oído de perros*

100 g de emulsión contienen:

35	• Copolímero acrílico	g	3,00
40	• Ciclometicona	g	7,00
45	• Adelmidrol	g	2,00
50	• Extracto de <i>Echinacea purpurea</i>	g	10,00
55	• Deo-usnato	g	0,60
60	• Ácido jalurónico	g	0,20
65	• Ácido trans-traumático	g	0,01
	• Fitoesfingosina	g	0,01
	• Triclosan	g	0,30
	• Ácido undecilénico	g	0,20
	• Aceite de ricino hidrogenado con PEG 40	g	20,00
	• Polietilenglicol	g	30,00
	• Agua	g	26,68

## ES 2 284 807 T3

### Ejemplo 5

#### *Parches transdérmicos para aplicación sobre piel*

5 Cada parche contiene:

- Copolímero acrílico g 0,0040
- 10 • Adelmidrol g 0,0030
- Extracto de *Echinacea purpurea* g 0,0030
- 15 • Ácido úsnico g 0,0010
- Ácido trans-traumático g 0,0002
- 20 • Fitoesfingosina g 0,0005
- Triclosan g 0,0030
- 25 • Ácido undecilénico g 0,0050
- Excipientes adhesivos g 0,0600

30 Ejemplo 6

#### *Formulación cosmética*

100 g de leche corporal fluida para después de la ducha contienen:

- 35 • Agua g 65,8
- Aceite de ricino hidrogenado 40 (OE) g 20,0
- 40 • Extracto glicólico de *Echinacea purpurea* g 5,0
- Glicerina vegetal g 3,5
- 45 • Alginato sódico g 1,5
- Copolímero acrílico g 1,0
- 50 • Perfume g 0,8
- Mentol g 0,5
- 55 • Adelmidrol g 0,5
- Deo-usnato g 0,3
- 60 • Carcomer g 0,3
- Hidróxido sódico g 0,3
- 65 • Triclosan g 0,3
- Ácido undecilénico g 0,1

5	• Ácido jalurónico	g 0,05
10	• Ácido trans-traumático	g 0,005
15	• Biotina	g 0,001
20	• Fitoesfingosina	g 0,001

La eficacia de la composición como un objeto de esta invención se ha demostrado en numerosos ensayos y observaciones clínicas. Se han tratado algunos pacientes que estaban afectados por formas recurrentes de PV y parcialmente resistentes a terapias antimicóticas previas y repetidas tópicas usando una preparación tópica en gel crema según esta invención.

El estudio incluyó 20 pacientes, 11 hombres y 9 mujeres de edades comprendidas entre 17 y 78 años que presentaban lesiones hipercrómicas o hipocrómicas pitiriasicas en números variables, a veces circunscritas a ciertas regiones corporales, otras veces difusas. En todos los casos, un examen micológico directo resultó ser positivo para *Malassezia sp.* 9 casos eran de formas difusas que implicaban una superficie corporal de más del 30%, mientras que los 11 casos restantes eran formas localizadas en zonas (tabla 1).

TABLA 1

25	FORMAS DIFUSAS EN PV			FORMAS LOCALIZADAS EN PV
30	PUNTO	Nº	PUNTO	Nº
35	Espalda, tronco	3	Espalda	3
40	Espalda, tronco, superficie de flexión del antebrazo	1	Tronco	3
45	Espalda, abdomen	1	Cara	1
50	Cuello, nuca, regiones por encima de las clavículas	1	Pliegues submamarios	1
55	Cuello, hombros, nacimiento de las extremidades superiores, axilas	1	Superficie de flexión del antebrazo	1
60	Superficie de flexión del antebrazo, pliegues submamarios, abdomen	1	Flanco izquierdo	1
65		1	Región por encima del pubis	1

La preparación tópica se aplicó de forma correspondiente a las lesiones dos veces al día durante cuatro semanas. Los pacientes se sometieron a controles clínicos y de laboratorio después de dos semanas y al final del tratamiento. Los sujetos que habían alcanzado una recuperación clínica y microbiológica al final del tratamiento se sometieron a un seguimiento durante un mes para verificar la incidencia eventual de recaídas.

Los resultados de estos análisis clínicos se resumen en la siguiente tabla 2. El gel crema determinó una resolución clínica y microbiológica completa en 13 pacientes o en el 65% de los casos, de entre los cuales 4 pacientes estaban afectados por una forma difusa de PV y 9 por una forma localizada. En 5 pacientes con una forma difusa de PV, es decir,

## ES 2 284 807 T3

en el 25% de los casos, se obtuvo una resolución parcial, lo cual significa que se observó una recuperación completa en unas pocas zonas de las lesiones y una persistencia del cuadro clínico con un examen microbiológico positivo en otras zonas. No obstante, incluso en esos casos el aspecto clínico de las lesiones parecía aliviarse considerablemente respecto al inicial. En los 2 pacientes restantes (10% de los casos) que estaban afectados por una forma difusa y localizada de carácter hipercrómico, respectivamente, no se observó ninguna modificación del cuadro clínico y microbiológico. No se observaron efectos secundarios. El seguimiento en 13 pacientes que obtuvieron una recuperación completa ha mostrado un mantenimiento del estado recuperado en el 92% de los sujetos. Se observó una recaída en un solo paciente al final del tratamiento.

10

TABLA 2

Paciente	Sexo	Edad	Inicio de tratamiento (forma clínica de PV)	Examen micológico ( <i>Malassezia</i> )	Fin de tratamiento		Seguimiento	
					Res. Obj.	Res. Mic.	Res. Obj.	Res. Mic.
1	M	17	difusa, hipercrómica	+	resolución parcial	+	/	/
2	M	43	difusa, hipercrómica	+	resolución parcial	+	/	/
3	H	18	difusa, hipocrómica	+	resolución parcial	+	/	/
4	H	17	difusa, hipercrómica	+	persistencia	+	/	/
5	H	33	difusa, hipocrómica	+	resolución completa	-	Sin recaída	-
6	H	31	localizada, hipercrómica	+	resolución completa	-	Sin recaída	-
7	M	66	difusa, hipercrómica	+	resolución completa	-	Sin recaída	-
8	H	39	localizada, hipercrómica	+	resolución completa	-	Sin recaída	-
9	H	27	localizada, hipercrómica	+	persistencia	+	/	/
10	H	48	localizada, hipocrómica	+	resolución completa	-	Recaída	+
11	M	19	localizada, hipocrómica	+	resolución completa	-	Sin recaída	-
12	M	33	localizada, hipocrómica	+	resolución completa	-	Sin recaída	-
13	H	78	difusa, hipercrómica	+	resolución completa	-	Sin recaída	-
14	M	28	localizada, hipocrómica	+	resolución completa	-	Sin recaída	-

15	M	46	difusa, hipocrómica	+	resolución completa	-	Sin recaída	-
16	H	67	difusa, hipercrómica	+	resolución parcial	+	/	/
17	H	38	localizada, hipocrómica	+	resolución completa	-	Sin recaída	-
18	M	25	localizada, hipocrómica	+	resolución completa	-	Sin recaída	-
19	M	75	difusa, hipercrómica	+	resolución parcial	+	/	/
20	H	18	localizada, hipocrómica	+	resolución completa	-	Sin recaída	-

25 El efecto de la terapia local aplicando la preparación del ejemplo 4 también se evaluó en perros. Para este propósito, 20 perros de diferentes razas, pesos corporales comprendidos entre 6 y 15 kg, edades comprendidas entre 12 y 48 meses y pertenecientes a ambos sexos, que presentaban un cuadro clínico bien definido de otitis externa bilateral de un tipo eritematoso-ceruminoso acompañada en varios grados de edema y dolor, fueron sometidos a tratamiento local. En particular, 10 perros recibieron la preparación del ejemplo 4, mientras que 10 perros recibieron un tratamiento tradicional. El último tratamiento estaba constituido por una asociación de ketoconazol (10 mg/ml), gentamicina (5 mg/ml) y prednisolona (5 mg/ml). El tratamiento se prolongó a 15 días para ambos grupos, con aplicaciones repetidas dos veces al día en el conducto auricular.

30 35 A continuación se evaluó una observación que comprendía picor, eritema y exudados como un parámetro clínico global (PCG) y un recuento de colonias como un parámetro microbiológico (PM). En lo que se refiere a la evaluación del parámetro clínico se asignó un valor de graduación por puntos dependiendo de la respuesta al tratamiento (4 = respuesta excelente, 3 = respuesta buena, 2 = respuesta aceptable, 1 = respuesta insuficiente). El parámetro clínico global se anotó en los momentos de 0, 5 días, 10 días y 15 días. Por otra parte, el parámetro microbiológico se anotó en el momento 0 y al final del tratamiento (15 días).

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

# ES 2 284 807 T3

Los datos obtenidos se recogen en la siguiente tabla (tabla 3).

TABLA 3

Animal	Parámetro	Tratamiento tradicional				Preparación del ejemplo 4			
		T0	T5	T10	T15	T0	T5	T10	T15
1	PCG		1	1	3				
	PM	56			2				
2	PCG		2	3	4				
	PM	115			5				
3	PCG						3	4	4
	PM					64			2
4	PCG		2	3	3				
	PM	36			4				
5	PCG						2	4	4
	PM					74			1
6	PCG						3	3	3
	PM					70			3
7	PCG						1	2	2
	PM					46			0
8	PCG		3	3	4				
	PM	55			2				
9	PCG						3	3	4
	PM					83			4
10	PCG		1	1	2				
	PM	112			22				
11	PCG		3	2	3				
	PM	43			3				
12	PCG						2	4	4
	PM					83			2

13	PCG					1	1	1
5	PM				41			25
14	PCG		3	3	3			
10	PM	36			15			
15	PCG					4	3	4
20	PM				28			0
16	PCG					2	3	3
25	PM				56			2
17	PCG		2	2	4			
30	PM	89			6			
18	PCG					3	4	4
25	PM				38			1
19	PCG		3	3	3			
30	PM	63			12			
20	PCG		2	3	4			
	PM	56			2			

35 Como se puede observar a partir de los datos experimentales listados anteriormente, la composición según esta invención presenta ventajas sustanciales respecto a las preparaciones con una actividad puramente antimicótica. Estas preparaciones actúan directamente sobre el hongo patógeno mediante una acción fungicida y/o fungistática, pero sin reequilibrar el microambiente de la infección. La actividad dermo-epidérmica que caracteriza al estado infeccioso agudo persiste de esta forma en el tratamiento antimicótico tópico, lo cual es la causa de la recaída de las micosis tras el tratamiento en sí. Por el contrario, la composición de la invención es capaz de contribuir al mantenimiento de la integridad del tejido cutáneo y a la normalización de la hiper-reactividad dermo-epidérmica, gracias a la acción del agonista del receptor de tipo CB2 de los cannabinoides. En este sentido, la composición de esta invención se perfila como la verdadera solución al problema anteriormente mencionado, es decir, la necesidad de un nuevo tratamiento de la micosis y de una prevención de la recaída de la inflamación aguda.

40 45 Un objeto adicional de esta invención es, por lo tanto, el uso de la composición descrita para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la micosis cutánea superficial dependiente de *Malassezia/Pityrosporum*. En particular, la composición de la invención se utiliza para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la *Pityriasis versicolor* del ser humano.

50 55 60 La *Malassezia pachydermatis*, una de las especies de levaduras lipófilas que pertenecen al género *Malassezia*, es responsable de la dermatitis con picor y de las otitis en gatos y perros. Los datos mencionados en el ejemplo biológico que se refiere a la experimentación sobre las otitis externas en perros muestran que, usando la preparación del ejemplo 4, es posible obtener resultados comparables con la asociación tradicional de antibióticos, antimicóticos y corticoides, mucho más tóxica. Esto es tanto en términos de una drástica reducción de la carga microbiana medida como un número de colonias, hasta el punto de alcanzar los parámetros considerados fisiológicos en unos pocos días de tratamiento. Un aspecto adicional de esta invención es por lo tanto el uso de la composición descrita para la preparación de un medicamento para uso veterinario para el tratamiento de las otitis y dermatitis asociadas con *Malassezia* en gatos y perros.

65 70 75 Además, la composición de esta invención tiene un efecto muy importante en lo referente al control de exceso de sebo en el que *Malassezia/pityrosporum* encuentran condiciones de crecimiento favorables. La resina secuestrante de ácidos grasos de hecho priva a los hongos patógenos de la base nutricional, bloqueando con ello su desarrollo y diferenciación. Esto da como resultado un producto con una actividad medicinal que no se debe a una acción farmacológica primaria dirigida contra el agente patógeno, sino mediada por el secuestro de la alimentación para el microorganismo patógeno, con su consiguiente imposibilidad para crecer y proliferar. Este aspecto permite insertar la composición de la invención entre los productos definidos por el legislador como "dispositivos médicos".

## ES 2 284 807 T3

Gracias al mecanismo de acción de las resinas secuestrantes de ácidos grasos que actúan, como se ha mencionado, privando a los hongos lipófilos patógenos de su alimentación, estos agentes se pueden emplear de forma eficaz para la prevención y el tratamiento de patologías micóticas superficiales provocadas por cepas de hongos lipófilos incluso asociados con terapia tradicional. Este agente secuestrante permitirá, si está presente en una composición antimicótica, 5 reducir la cantidad eficaz de antimicótico, con el resultado inmediato de rebajar la toxicidad de la composición. De hecho, las preparaciones antimicóticas normalmente conocidas resultan ser tóxicas, especialmente si se aplican a una piel dañada y enrojecida, a causa de la alta dosificación de las sustancias antifúngicas tradicionales contenidas en las mismas. En las preparaciones antimicóticas es por lo tanto posible explotar la asociación de una sustancia con acción fungistática/fungicida clásica y de una resina como se ha descrito en esta invención.

10

Un segundo objeto adicional de esta invención es por lo tanto el uso de una resina secuestrante de ácidos grasos libres en la preparación de una composición farmacéutica antimicótica y de una formulación como se menciona en la reivindicación 23.

15

Se descubrió adicionalmente que la composición de esta invención puede, a causa de su baja toxicidad, utilizarse de forma eficaz incluso en el sector cosmético.

20

Un objeto adicional de esta invención es por lo tanto una formulación cosmética, capaz de proteger o mantener la superficie cutánea exterior en buen estado, que comprende una composición como se ha descrito en esta invención en combinación con otros aditivos cosméticos, elegidos dependiendo del tipo de formulación deseada.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

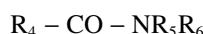
5 1. Una composición que comprende una mezcla de un agonista del receptor de tipo CB2 de cannabinoides y de una resina secuestrante de ácidos grasos, en el que dicho agonista del receptor de tipo CB2 de los cannabinoides de un compuesto de la fórmula general (I):



10 en la que:

a)  $R_1$  puede ser:

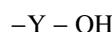
- 15 - un radical alquílico lineal o ramificado, alquilénico o arfílico,  
- un grupo de fórmula:



20

en la que  $R_4$  es un radical alquilénico lineal o ramificado o un birradical arfílico,  $R_5$  y  $R_6$  tienen los significados mencionados a continuación para  $R_2$  y  $R_3$ , respectivamente;

- 25 b)  $R_2$  se elige entre hidrógeno o un radical alquílico, alquenílico o arfílico;  
c)  $R_3$  es un grupo de fórmula:



30

en la que  $Y$  es un radical alquilénico lineal o ramificado y dicha resina es un copolímero acrílico cargado con fitoefingosina.

35 2. Una composición según la reivindicación 1, en la que dicho agonista del receptor de tipo CB2 de los cannabinoides y dicha resina están presentes en una relación en peso variable entre 3:1 y 1:6, respectivamente.

3. Una composición según la reivindicación 2, en la que la relación en peso entre el agonista del receptor de tipo CB2 de los cannabinoides y la resina está comprendida entre 1:1 y 1:2

40 4. Una composición según una cualquiera de las reivindicación de 1 a 3, en la que dicho agonista del receptor de tipo CB2 de los cannabinoides es un compuesto de la fórmula general (II):



45

en la que  $n$  es un número que puede variar entre 2 y 10 y  $m$  es un número que puede variar entre 2 y 12.

50 5. Una composición según la reivindicación 4, en la que en dicho compuesto de una fórmula general (II)  $n$  es un número comprendido entre 2 y 4 y  $m$  es un número comprendido entre 5 y 9.

6. Una composición según las reivindicaciones 4 y 5, en la que en dicho compuesto de una fórmula general (II) el valor de  $n=2$  y el valor de  $m=7$  y en la que dicho compuesto es por lo tanto adelmidrol.

55 7. Una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho copolímero acrílico es POLYTRAP® Q5-6603.

8. Una composición según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, que comprende además una o más sustancias elegidas entre:

- 60 - una sustancia capaz de mantener y potenciar el metabolismo queratinocítico, que es biotina;  
- una sustancia con acción reestructurante y bioadhesiva elegida entre: ácido jalurónico, ácido traumático o una mezcla de los mismos;  
65 - una sustancia con acción antimicótica elegida entre: *Echinacea purpurea*, ácido úsnico, ácido undecilénico, bromopol y triclosan o una mezcla de los mismos.

## ES 2 284 807 T3

9. Una composición según la reivindicación 8, en la que la sustancia capaz de mantener y potenciar el metabolismo queratinocítico está presente en una relación en peso entre 1:50 y 1:250 respecto al agonista del receptor de tipo CB2 de los cannabinoides.
- 5 10. Una composición según la reivindicación 8, en la que las sustancias con acción reestructurante y bioadhesiva están presentes en una mezcla de las mismas en una relación en peso entre 1:1,5 y 1:4 respecto al agonista del receptor de tipo CB2 de los cannabinoides.
- 10 11. Una composición según la reivindicación 8, en la que la equinacea púrpura, si está presente, está en una relación en peso entre 7:1 y 4:1 respecto al agonista del receptor de tipo CB2 de los cannabinoides.
12. Una composición según la reivindicación 8, en la que el ácido úsnico, si está presente, está en una relación en peso entre 1:5 y 1:7 respecto al agonista del receptor de tipo CB2 de los cannabinoides.
- 15 13. Una composición según la reivindicación 8, en la que el ácido undecilénico, si está presente, está en una relación en peso entre 1:8 y 1:12 respecto al agonista del receptor de tipo CB2 de los cannabinoides.
14. Una composición según la reivindicación 8, en la que el bronopol, si está presente, está en una relación en peso entre 1:30 y 1:50 respecto al agonista del receptor de tipo CB2 de los cannabinoides.
- 20 15. Una composición según la reivindicación 8, en la que el triclosan, si está presente, está en una relación en peso entre 1:5 y 1:8 respecto al agonista del receptor de tipo CB2 de los cannabinoides.
- 25 16. Una composición farmacéutica que comprende una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables.
17. Una composición farmacéutica según la reivindicación 16 para administración por una vía tópica, incluyendo la vía transdérmica.
- 30 18. El uso de una composición farmacéutica según las reivindicaciones 16 ó 17 para la preparación de un medicamento para uso humano para el tratamiento de micosis cutáneas superficiales.
19. El uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 18, en el que la micosis superficial está causada por levaduras del género *Malessezia/Pytirosporum*.
- 35 20. El uso de una composición farmacéutica según las reivindicaciones 18 ó 19, en el que la micosis superficial es *Pityriasis versicolor*.
21. El uso de una composición farmacéutica según las reivindicaciones 16 ó 17 para la preparación de un medicamento para uso veterinario para el tratamiento de dermatitis con picor y para el tratamiento de otitis en gatos y perros.
- 40 22. Una formulación cosmética que comprende la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en combinación con otros aditivos cosméticos.
- 45 23. Uso de un copolímero acrílico cargado con fitoesfingosina para la preparación de un medicamento para uso humano o veterinario que tiene una acción antimicótica.

50

55

60

65