



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 280 363**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)

A61K 38/47 (2006.01)

A61K 31/355 (2006.01)

A61P 19/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01927508 .0**

86 Fecha de presentación : **03.05.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1284750**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.02.2003**

54

Título: **Composición farmacéutica.**

30

Prioridad: **04.05.2000 BR 0006719**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2007

73

Titular/es: **Cristiano Alberto Ribeiro Santana
Rua Almirante P. Guimaraes, 176 - Pacaembu
01250-000 Sao Paulo, BR**

72

Inventor/es: **Ribeiro Santana, Cristiano Alberto**

74

Agente: **Arizti Acha, Mónica**

ES 2 280 363 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica.

5 La presente invención se refiere al uso de más del 0,01% de papaína para la producción de una composición farmacéutica para tratar colagenosis, tales como queloides, cicatrices hipertróficas, dermopaniculosis vasculopática y enfermedad de Dupuytren. La composición farmacéutica es para la aplicación tópica, no tóxica, que muestra acción antiinflamatoria y desbridante con una alta tasa de penetración a través de la piel. La composición farmacéutica es para la aplicación tópica, no tóxica, que muestra acción antiinflamatoria y desbridante con una alta tasa de penetración a través de la piel.

Técnica anterior

15 El documento BR 9 801 985 describe una crema que comprende 200 mg de vitamina E, un 2% de papaína y 300 urt de hialuronidasa para el tratamiento de la enfermedad de Peyronie. El documento US 4 678 668 describe composiciones que comprenden del 0,5-1,5% en peso de papaína e hialuronidasa para reducir el dolor y la hinchazón de tejidos blandos.

Descripción de la invención

20 La permeabilidad de la piel varía según la región del cuerpo, siendo los pliegues de la piel y el rostro los que presentan el mayor grado de absorción. Un producto aplicado sobre la piel presentará un periodo más prolongado de contacto y absorción percutánea.

25 Según el libro clásico "Histología dos epitélios", por Walter A. Hadler y Sineli R. Silveira, Editora Campus, Campinas, 1993, se considera que: "teniendo en cuenta las características morfológicas generales y las funciones especializadas que realizan, las células epiteliales se clasifican predominantemente en dos categorías, que corresponden a dos clases de epitelio: células epiteliales de revestimiento y células epiteliales secretoras. Las células de estas dos clases se mezclan entre sí para constituir, respectivamente, los epitelios de revestimiento y los epitelios secretores, realizando cada uno de ellos funciones específicas que son inherentes a ellos. Tal división se fundamenta también en la distribución de estas dos clases de epitelio en el organismo, que aunque amplia, es distintiva para ambos. Con el fin de formar el epitelio de revestimiento, las células epiteliales se asocian una al lado de otra, de modo que se originen "membranas" o capas superpuestas sobre la membrana basal, cuya función es revestir superficies. Por el contrario, las células secretoras se unen para formar unidades funcionales organizadas, más apropiadas para realizar su función especializada, relacionada con la síntesis de productos de secreción; así se constituyen las unidades de secreción. Los epitelios de revestimiento se definen como membranas vivas, normalmente mostrando una discontinuidad, que aísla el organismo del entorno, separando el medio interno del externo. Además, estos epitelios aíslan los diversos compartimentos del medio interno entre sí, entre los que están el compartimento intravascular, el compartimento sérico y otros varios. Entre las diversas funciones que realizan los epitelios de revestimiento, algunas se realizan por variantes especializadas que se adaptan específicamente para realizar una o más funciones. Otras se incorporan como funciones generales presentadas sin distinción por cada célula epitelial de revestimiento. La célula epitelial de revestimiento, del mismo modo que la mayoría de las células vivas, absorbe de manera pasiva agua y electrolitos y los elimina activamente; esta función se desarrolla bien en las células epiteliales. Por este motivo, es muy importante observar que generalmente se entiende como absorción la penetración de disoluciones a través de la membrana plasmática de las células. Sin embargo, deben distinguirse entre sí dos formas diferentes específicas de absorción: la absorción pasiva, que se produce según las leyes osmóticas, y la absorción activa, que implica la participación eficaz de la célula epitelial y que no sigue tales leyes físicas. Por otro lado, debe considerarse que cada sustancia individual que penetra en el interior de un organismo multicelular, si no se secreta o elimina, debe atravesar al menos un epitelio de revestimiento, porque todo organismo superior está penetrado interna y externamente por epitelios. También debe observarse que los epitelios de revestimiento, aunque cubren y protegen continuamente las superficies que revisten, no son en absoluto impermeables; esta es la razón de por la que no se comportan como "membranas" inertes. Por el contrario, permiten el intercambio de gases, agua, varios tipos de electrolitos y otros determinados solutos entre el medio interno y el externo o entre los distintos compartimentos internos, lo que caracteriza su permeabilidad. Las células epiteliales de revestimiento limitan de un modo controlado y selectivo la permeabilidad de los respectivos epitelios, con el fin de proteger el organismo y participar aún en el control de su homeostasis. Con el fin de realizar tal función, los epitelios se organizan y disponen sus células de una forma especial, con el fin de fortalecer los revestimientos cuyas células lindan con la membrana basal y están unidos entre sí por medio de uniones intracelulares; a su vez las células están revestidas por la membrana celular, que muestra características especiales, y por el glucocálix, ambos pueden expresar propiedades funcionales bien definidas. Las características funcionales expresadas por la parte de la membrana plasmática que reviste la superficie apical de las células son diferentes de las expresadas por la parte situada en su lámina basal o basolateral; tales diferencias, que se dan principalmente en el aspecto funcional, contribuyen al grado de polarización extraordinario expresado por las células epiteliales de revestimiento. La función principal realizada por los epitelios de revestimiento corresponde esencialmente a la protección prestada a la superficie que revisten, que caracteriza su función de revestimiento protector. Tal función muestra una característica especial, siendo un revestimiento que, a parte de ofrecer protección mecánica, física y química a la superficie revestida, no es inerte. Los epitelios de revestimiento son permeables, lo que permite el paso controlado y selectivo de diversos productos a través de su pared. Hay muchas evidencias a favor de la idea de que la permeabilidad de los epitelios de revestimiento constituye una propiedad fundamental, con expresión funcional importante, porque es fundamental para la realización de diver-

ES 2 280 363 T3

Las funciones mostradas por los epitelios, incluso más así porque es selectivo y su grado de permeabilidad presenta una amplia variación. Se demuestra bastante bien que el grado de permeabilidad influye enormemente en la función realizada por los epitelios de revestimiento:

- 5 1) permeabilidad amplia;
- 2) permeabilidad reducida y
- 10 3) ausencia de permeabilidad.

10 Cuando hay una permeabilidad amplia, los epitelios permiten intensos intercambios metabólicos a través de sus paredes, con control y selectividad escasos de su permeabilidad. En estas circunstancias, el epitelio actúa en la filtración y transferencia de metabolitos, requiriendo estas funciones poco control cualitativo; el ejercicio de estas funciones está subordinado a la estructura intrínseca del epitelio, que se adapta para actuar, principalmente de manera pasiva, siendo
15 bajo el nivel de permeabilidad selectiva. Los epitelios de revestimiento con un grado de permeabilidad reducido, debido a la característica que es tan peculiar en ellos, presentan la propiedad de controlar parcialmente su propia permeabilidad, y por encima de todo, su selectividad. Como consecuencia, estos epitelios de revestimiento presentan permeabilidad selectiva, lo que les permite interferir y controlar de manera cualitativa su actividad funcional, así como hacer que puedan actuar más sobre el control de la homeostasis. La ausencia de permeabilidad del epitelio se correlaciona con el aislamiento complejo de la superficie revestida y, por otro lado, con el mejor control de esta función
20 del epitelio, debido a que sus células, aunque permeables de forma muy escasa, presentan permeabilidad selectiva. En este caso, la superficie revestida tiene sus fronteras limitadas por una “membrana” impermeable o permeable de manera muy escasa y muy eficaz, que realiza una función protectora importante, debido a que puede discriminar exactamente qué puede atravesar el epitelio. La permeabilidad del epitelio de revestimiento es una propiedad funcional expresiva
25 de tal modo que se ha utilizado como un criterio de clasificación importante para ordenarlos en tres clases:

- 1) epitelios permeables;
- 30 2) epitelios escasamente permeables y
- 3) epitelios impermeables.

35 Debido a su permeabilidad selectiva, incluso en los animales inferiores, los epitelios han asumido la función de revestir el organismo, constituyendo su revestimiento externo, con propiedades limitantes y protectoras, no sólo morfológicas sino también funcionales. Sus células, en principio muy similares, se comportaban como una “membrana” semipermeable escasamente eficaz que actuaba de manera pasiva, pero cuya función permitía la separación, aunque precaria y más morfológica que funcional, entre el medio interno y el externo. Parece ser que la mayoría de los epitelios de revestimiento actúa como una barrera que impide la difusión pasiva libre, debido a su permeabilidad, que es selectiva, está condicionada a diversos factores entre los que destaca el potencial eléctrico presente en su membrana plasmática celular. La continuidad del revestimiento del epitelio se establece tanto mediante el estrecho contacto de células adyacentes como mediante la presencia de mecanismos de unión intercelular. Las células epiteliales están envueltas por el glucocáliz, que también forma parte de la función de revestimiento realizada por el epitelio, además de contribuir a la unión entre células adyacentes debido a que el adhesivo intracelular está formado también por el glucocáliz. Diversas investigaciones experimentales confirman que la permeabilidad selectiva de los epitelios de
40 revestimiento está asociada a otras funciones específicas expresadas por sus células, concretamente: absorción, excreción y secreción. Estas funciones, más allá de su permeabilidad, que constituye su función principal, son responsables del funcionamiento general de la célula epitelial. Las funciones generales realizadas por los epitelios de revestimiento son básicamente las siguientes:

- 50 1) función de revestimiento protector de superficies;
- 2) aislamiento e individualización funcional de los medios internos y de sus distintos compartimentos, debido a su permeabilidad celular selectiva;
- 55 3) control de la homeostasis del medio interno y sus compartimentos debido a su capacidad celular para interferir en la permeabilidad selectiva del epitelio; las células epiteliales manifiestan la capacidad de efectuar la absorción, secreción y excreción; tales funciones interfieren en la permeabilidad del epitelio;
- 60 4) realización de funciones metabólicas debido a su capacidad de efectuar intercambios hidrosalinos y de efectuar transferencias de metabolitos debido a su alto grado de espacios celulares e intracelulares de permeabilidad escasamente selectiva;
- 5) transporte de productos a lo largo de la superficie epitelial debido a la participación de los cilios;
- 65 6) percepción sensorial y
- 7) función germinativa.

Entre estas funciones, las cuatro primeras se derivan principalmente de la permeabilidad selectiva de las células epiteliales, sobre la que se superponen de manera adicional los efectos adicionales correspondientes a sus propiedades de absorción, excreción y secreción. Entre las funciones generales realizadas por los epitelios de revestimiento, la permeabilidad selectiva es responsable de la eficacia con respecto a la capacidad de revestir, proteger y aislar las superficies, así como efectuar el control de la homeostasis; la absorción pasiva y la capacidad de transferencia de metabolitos se ejecutan normalmente por la mayoría de las células de estos epitelios, que requieren solamente adaptaciones menores para llegar a poder realizar de manera eficaz tales funciones. Por el contrario, las funciones de absorción, excreción y secreción dependen de propiedades que se desarrollan sucesivamente y que llegarían a ser primordiales, principalmente en algunos tipos especializados de epitelio de revestimiento, que se adaptan siguiendo una dirección nueva y específica. La percepción sensorial y la función germinativa son funciones más específicas que se manifiestan únicamente por determinados epitelios aún más especializados. Considerando sus características morfológicas celulares, los epitelios de revestimiento se han clasificado según el mismo número de estratos celulares que tienen: simple (un único estrato) y estratificado (dos o más estratos). Tanto los epitelios simples como los estratificados, ajustándose a su formato celular, se dividen a su vez en pavimentosos, cúbicos o prismáticos. Los epitelios simples se adaptan normalmente para manifestar completamente su propiedad fundamental más expresiva, que consiste en su permeabilidad, cuyo grado y selectividad varían. Los epitelios de revestimiento simples, constituidos por una única capa de células pavimentosas o cúbico-prismáticas, presentan diferencias principales con respecto a sus propiedades funcionales, correlacionadas no sólo con su morfología celular, sino también con las propiedades de los espacios intracelulares. Los epitelios pavimentosos simples son normalmente muy permeables; los cúbico-prismáticos son menos permeables. La permeabilidad de los epitelios de revestimiento, además de ser selectiva, está controlada por su actividad funcional celular, aunque el control pierde eficacia en el mismo orden en que aumenta la permeabilidad del espacio intracelular. Los epitelios cúbico-prismáticos, siendo menos permeables que los pavimentosos, son más eficaces en controlar su permeabilidad. Basándose en el formato de la célula epitelial, en su permeabilidad y en las adaptaciones más comunes de los epitelios de revestimiento, es posible generar una clasificación provisional para estos epitelios. Por tanto, estos epitelios de revestimiento simples se dividen en dos clases: pavimentosos y cúbico-prismáticos. Cada clase se subdivide según sus propiedades funcionales en epitelios abiertos o permeables, en semioclusivos o escasamente permeables y oclusivos o impermeables. En la clasificación de los epitelios de revestimiento simples, los epitelios cúbicos y los epitelios prismáticos, normalmente se consideran distintos, siendo definidos e identificados según el formato de las células epiteliales que los componen. Sin embargo, algunos estudios funcionales han mostrado que la correlación entre forma y función presenta varias excepciones. Por esta razón, se adopta una clasificación funcional que considera predominantemente su permeabilidad. Según este criterio, estos epitelios se denominan cúbico-prismáticos, comprendiendo los epitelios semioclusivos y oclusivos. Siguiendo el mismo criterio, los epitelios estratificados pueden subdividirse en: pavimentosos y cúbico-prismáticos. Los epitelios estratificados se adaptan para realizar principalmente la función de protección mecánica, debido a que son impermeables o escasamente permeables. Los epitelios comprenden, además de las células, el espacio intercelular y la membrana basal, que interfieren en su grado de permeabilidad; su permeabilidad no proviene sólo de sus propiedades celulares peculiares, responsables de la vía de permeabilidad transcelular, sino también de la presencia de otra vía de permeabilidad de sus paredes, que constituyen la vía intercelular o paracelular. La vía transcelular comprende dos vías diferentes que consisten en la vía transmembranosa y la vía transcanalicular o transcitosómica. Se ha demostrado experimentalmente que los epitelios de revestimiento se traspasan por agua y por sustancias de diversas naturalezas, tanto a través de sus células epiteliales (vía transcelular) como a través de la vía situada entre sus células (vía intercelular). En el primer caso, la célula epitelial puede efectuar el control de la permeabilidad del epitelio mediante su actividad biológica, que hace este proceso selectivo. Con respecto a la permeabilidad de vía intercelular, la célula epitelial, aunque no comportándose de forma totalmente pasiva, no interfiere directamente en la selectividad del transporte. La única forma de participación activa de la célula, en este caso, comprende la determinación, excepcionalmente, la ampliación del espacio intercelular correspondiente. Por medio de la acción de los microfilamentos que constituyen su citoesqueleto, la célula epitelial, especialmente las de determinados tipos de epitelios de revestimiento simples pavimentosos del tipo abierto, pueden cambiar su formato y replegar segmentos de su citoplasma; pudiendo así influir en el tamaño del espacio intercelular y regularlo. Se ha establecido que la permeabilidad transcelular de los epitelios de revestimiento simples se distingue perfectamente de la permeabilidad intercelular, debido a que ambas están subordinadas a mecanismos muy diferentes. La permeabilidad de la célula epitelial, que es selectiva, está influenciada por su actividad biológica; por el contrario, la permeabilidad intercelular es totalmente pasiva y, por tanto, no es selectiva.

Diversos resultados experimentales han confirmado que el transporte de disoluciones a través de los epitelios está sujeto a múltiples mecanismos de control, entre los que es primordial la actividad funcional intrínseca de sus células. Por el contrario, la permeabilidad del espacio intercelular generalmente no está controlado, porque en este caso el transporte de una molécula a través del epitelio sigue únicamente las leyes físicas correspondientes y está directamente relacionado con su diámetro, su carga eléctrica y, obviamente, con el tamaño del espacio intercelular; estas tres variables constituyen los principales factores limitantes que interfieren en la permeabilidad intercelular de los epitelios de revestimiento simples. La permeabilidad transcelular de los epitelios de revestimiento simple puede ejercerse a través de dos vías distintas e independientes: la vía transmembrana, que es la vía transcelular verdadera, y la vía transcanalicular, que sucede a través de las vesículas y cánulas o tubos del sistema vesículo-canalicular, que se encuentra dentro del citoplasma de muchos tipos de células epiteliales de revestimiento. Por consiguiente, los epitelios de revestimiento son permeables, lo que permite el paso selectivo de diversos productos a través de su pared. Se demuestra que el grado de permeabilidad afecta enormemente a la función de los epitelios de revestimiento.

ES 2 280 363 T3

Por tanto, se consideran tres tipos de epitelios de revestimiento:

- 1- de permeabilidad amplia;
- 2- de permeabilidad reducida;
- 3- de permeabilidad nula.

El objetivo es probar, mediante la formulación, que hay un intercambio metabólico intenso que demuestra que el epitelio actúa en la transferencia de metabolitos. Esta penetración de sustancias es completa y gradual y traspasa estas capas epiteliales hasta que penetra en los vasos sanguíneos pequeños, alcanzando el torrente circulatorio.

Hay una descripción de las moléculas para estimar la permeabilidad de los epitelios de revestimiento. Por ejemplo: hemoglobina, ferritina, lipoproteínas y enzimas.

Unidad microcirculatoria

La unidad microcirculatoria, calificada como placa rotativa de la vida celular, es un centro de equilibrio de tejidos, por tanto, los distintos sistemas vasculares deben adaptarse a las variaciones circulatorias.

Cuando se superan los mecanismos de compensación de la perturbación venosa, cambian las estructuras tisulares y vasculares.

La estasis venosa provoca un aumento en la presión intracapilar. Esto genera un aumento en la permeabilidad capilar, que se traduce en el flujo de salida de líquidos y proteínas de alto peso molecular hacia el tejido conjuntivo.

El exceso de permeabilidad y la inundación intersticial originan una sobrecarga linfática, lo que provoca un edema.

La liberación de sustancias agresivas, tales como histamina, serotonina y prostaglandinas desencadena una serie de reacciones tisulares. Si los excesos de proteína no se despolimerizan por los macrófagos, se produce una estimulación de los fibroblastos y la instalación de fibrosis, que a su vez mantiene y empeora la estasis linfática venocapilar terminando el círculo patológico.

Tejido adiposo celulítico

El tejido adiposo evoluciona lentamente hacia celulitis en cuatro fases sucesivas:

Edema intersticial: una consecuencia de la estasis venosa y de la permeabilidad capilar excesiva, que muestra distensión capilar, aumento en el paso de líquidos y aparición de edemas: en el núcleo del tejido conjuntivo con sobrecarga linfática. Los adipocitos se hipertrofian y se unen juntos en un bloque.

Formación de una red conjuntiva: los cambios fisicoquímicos provocan la formación de una red que se infiltra en las bandas esclerohialinas alrededor de las masas de grasa.

Formación de micronódulos, posteriormente macronódulos: las masas adiposas se agrupan en micromódulos cerrados en la fibra conjuntiva y acaban formando macronódulos que pueden identificarse mediante palpación.

Cambios capilares: son los mismos observados normalmente con la evolución de la enfermedad de varices; ectasias, aneurisma, engrosamiento de la capa basal.

A través de los estudios seguidos por el solicitante de la presente invención, se da especial importancia a la investigación experimental en animales y seres humanos. Los animales seleccionados fueron ratas adultas (*Rattus Norvegicus Albinus*).

Se analizaron los cortes histológicos bajo un microscopio óptico común y se sometieron los resultados a un análisis comparativo en todos los grupos, según la clasificación de fibroblastos, fibras de colágeno y leucocitos en tablas específicas para este fin. Entre los adultos, se seleccionaron 21 mujeres que presentaban lesiones múltiples de cicatrices hipertróficas, queloides y dermopaniculosis vasculopática (celulitis). Se distribuyeron seis casos de cicatrices hipertróficas, quince casos de celulitis y cuatro casos de la enfermedad de Dupuytren.

Tipos de celulitis

Celulitis leve	50%
Celulitis intensa	20%
Celulitis dérmica	30%

ES 2 280 363 T3

Intervalo de edades estudiado

	De 15 a 25 años	40%
	De 26 a 35 años	30%
5	De 36 a 45 años	19%
	De 46 a 50 años	10%
	De 56 a 65 años	06%

10 *Cicatrices hipertróficas*

En los cuatro casos, aplicación diaria dos veces al día.

15 La mejoría estimada a partir de 60 días en adelante asciende al 30%, y al comienzo se produce la despigmentación y reducción de la altura de la cicatriz. Tras este periodo se produce el ablandamiento de la parte fibrosa de la lesión con una tendencia a la reepitelización de la zona afectada.

Enfermedad de Dupuytren

20 Los estudios se realizaron sobre la región de la palma, tanto en lesiones simples como múltiples, llevándose a cabo el tratamiento en 1 ó 2 manos simultáneamente. El modo de tratamiento es extender el gel dos veces al día sobre el sitio lesionado. La mejoría estimada con ausencia de dolor asciende al 40% a partir de 30 días en adelante.

Tras este periodo la parte endurecida fibrosa (placa) empieza a ablandarse.

25 El objeto de la presente invención es el uso de una composición farmacéutica, en la que dicha composición comprende:

Papaína más del 0,01%

30 De manera ventajosa, la presente invención puede comprender el uso de la siguiente formulación:

Papaína más del 0,01%
Vitamina E desde 10 hasta 2000 mg

35 De manera ventajosa, la presente invención puede proporcionar el uso de su formulación:

40 Papaína más del 0,01%
Hialuronidasa de 50 a 900 urt/mg

De manera más ventajosa, la presente invención puede comprender el uso de la siguiente formulación:

45 Papaína más del 0,01%
Vitamina E desde 10 hasta 2000 mg
Hialuronidasa de 50 a 900 urt/mg

50 La composición farmacéutica se usa principalmente en colagenosis y patologías fibróticas, siendo aplicable en cualquier forma, especialmente gel, crema y gel crema, líquido, spray, aerosol y liofilizado.

55

60

65

ES 2 280 363 T3

REIVINDICACIONES

1. Uso de más del 0,01% de papaína para la producción de una composición farmacéutica para tratar colagenosis.

5 2. Uso según la reivindicación 1, mediante el cual la composición comprende de 50 a 900 unidades reductoras de turbidez (urt)/mg de hialuronidasa.

3. Uso según la reivindicación 1, mediante el cual la composición comprende de 10 a 2000 mg de vitamina E.

10 4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, mediante el cual la composición comprende más del 0,01% de papaína, de 50 a 900 unidades reductoras de turbidez (urt)/mg de hialuronidasa y de 10 a 2000 mg de vitamina E.

15 5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, mediante el cual la composición se presenta en forma de gel, crema, gel crema, aerosol, spray, líquido y liofilizado.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65