



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 267 671**

⑤1 Int. Cl.:
A61K 31/57 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **01272567 .7**
⑧6 Fecha de presentación : **13.12.2001**
⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1365766**
⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2003**

⑤4 Título: **Composición farmacéutica para el tratamiento de fimosis usando corticosteroides tópicos.**

③0 Prioridad: **28.12.2000 BR 0006556**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

⑦3 Titular/es: **Apsen Farmaceutica S.A.**
Rua La Paz, 37/67 - Santo Amaro
CEP-04755-020 Sao Paulo, SP, BR

⑦2 Inventor/es: **Rodrigues Palma, Paulo, César**

⑦4 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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 el tratamiento de fimosis usando corticosteroides tópicos.

5 Esta invención se refiere al uso de una composición farmacéutica para corticosteroides tópicos y/o esteroides hormonales junto con enzima proteolítica difusora, en presencia o no de agentes antiinflamatorios no hormonales, para el tratamiento de fimosis. El alcance de la invención incluye la industria farmacéutica, servicios de preparación de recetas, y médicos.

10 La fimosis se sospecha más a menudo antes que detectarla en sí. Lo que ocurre más frecuentemente es una adhesión del prepucio y el glande, que, con el tiempo, normalmente se desprenderán el uno del otro. Normalmente, el prepucio no se retraerá al nacer, pero este estado a menudo se resuelve en los cuatro primeros años de edad. Cuando el pene se hace grande, se desarrollarán residuos epiteliales bajo el prepucio y finalmente se separará el prepucio del glande. En países en los que la circuncisión no se realiza comúnmente, el tratamiento casi nunca es necesario. La mejoría espontánea llega con la madurez.

La incidencia de la fimosis disminuye de desde un 8 por ciento hasta un 1 por ciento en adolescentes. (Oster J, Further Fate of the Foreskin, Arch Dis Child, 1968, 43: 200-3). El número de caso es tan bajo como 0,4/1000 niños por año.

20 En los últimos años ha habido un acalorado debate acerca de la circuncisión rutinaria. Tan eficaz como puede ser, este procedimiento puede resultar en hemorragias, estenosis del meato y lesiones de tejido que a su vez pueden llevar al glande amputado o fistulas coetáneas uretrales. En 1981 la tasa de circuncisión era del 80% en los EE.UU. Esta tasa ha ido decayendo en las últimas décadas.

25 Fimosis es un término impreciso usado comúnmente, y generalmente significa un estado en el que la piel del pene no puede retraerse. Rickwood describió como fimosis verdadera la presencia de un anillo esclerótico blanquecino que impide que el prepucio se retraiga. Estudios llevados a cabo en el Reino Unido muestran que los médicos no están preparados para distinguir el desarrollo normal de adhesiones prepuciales de la fimosis patológica. Esto indica que el desarrollo normal se clasifica de inapropiadamente como fimosis. Como resultado, se llevan a cabo un gran número de circuncisiones innecesarias.

30 El estado de la técnica cita el artículo Phimosis: Is Circumcision Necessary de Dewan PA, Tiv HC, Chieng BS, Journal of Paediatrics & Child Health, vol 32(4) Agosto de 1996 págs. 284-289, que comenta la eficacia de ciertos tratamientos que evitan la cirugía de circuncisión.

Un artículo publicado en el British Journal of Urology: The Conservative Treatment of Phimosis in Boys de Golubovic Z, Milanovic D *et al*, vol 78(5), noviembre de 1996, págs. 786-788, cita un tratamiento con éxito en niños de más de tres años de edad que usaron una crema de betametasona al 0,05 por ciento por vía tópica en comparación con pacientes que se sometieron a un tratamiento por vía tópica usando solamente una crema neutra (vaselina). El artículo The Treatment of Childhood Phimosis with Topical Steroid de Pless T K, Spjeldness N, Jorgensen T M, Ugeskrift para Laeger (DK), vol 161 (47), págs. 6493-6495, 1999, describe el mismo tipo de tratamiento, es decir, aplicación tópica de una crema de betametasona al 0,05 por ciento.

45 Otro artículo también describe el tratamiento en niños usando aplicación tópica de crema de betametasona al 0,05 por ciento: Conservative Treatment of Phimosis in Children Using a Topic Steroid de Orsola A, Caffaratti J, Garat JM, Urology (en línea), 56 (2): 307-10, 1 de agosto de 2000.

50 Otro artículo más, Topical Steroid Treatment of Phimosis in Boys, de Chu C C, Chen K C, Diao G Y, The Journal of Urology, vol 162 (3-I) septiembre de 1999, págs. 861-863, también comenta los resultados de la aplicación tópica seguida de higienización usando crema de betametasona al 0,06 por ciento. El artículo Medical Management of Phimosis in Children: Our Experience with Topical Steroids de Monsour MA, Rabinovitch HH, Dean GE, The Journal of Urology, vol 162 (3-II) septiembre de 1999, págs. 1162-1164, comenta el tratamiento por vía tópica con éxito de niños con síntomas de fimosis usando crema de betametasona al 0,05 por ciento.

55 Para tratamientos de fimosis por vía tópica hay varios tipos de esteroides, en la forma de cremas de betametasona al 0,05 por ciento, hidrocortisona al 1 y 2 por ciento, y de corticoide betametasona al 0,05 por ciento, clobetasol al 0,05 por ciento junto con inyección de gonadotropina coriónica humana (HCG, human chorionic gonadotropin), betametasona al 0,05 por ciento, estrógeno al 0,1 por ciento; hidrocortisona al 1 por ciento, etc.

60 Wright informó de una mejoría significativa en el 80 por ciento de los 111 pacientes tratados con crema de betametasona (Wright JE, The treatment of Childhood Phimosis with Topical Steroid. Aust New Zeal J Surg, 1994, 64: 327-330). Lindhagen informó de un 70 por ciento de éxito usando propionato de clobetasol, un poderoso corticosteroide, pero éste debe usarse con cuidado en estos casos. (Lindhagen T, Topical Clobetasol Propionate Compared with Placebo in the Treatment of Unretractable Foreskin, Eur J Surg, 1996, 162:969-972). Kirikos *et al* (Kirikos CS; Beasley SW y Wood AA, The Response of Phimosis to Local Steroid Application, Pediatric Surgery, 1993, 8:329-332), mostraron una mejoría en aproximadamente el 80 por ciento usando hidrocortisona al 2 por ciento. No hay informes de efectos adversos locales o sistémicos (la superficie de absorción del corticoide es tan pequeña como el 0,1 por ciento

del cuerpo). Estos estudios implicaron grupos de pacientes con una mediana de edad de aproximadamente de 6 años (2-15 años).

Un tratamiento conservador es menos costoso que uno quirúrgico. Se encontró que la crema de betametasona durante 4 semanas era eficaz, con una tasa de éxito del 70-75 por ciento menos costoso que la circuncisión (Van-Howe RS, Cost-Effective Treatment of Phimosis. *Pediatrics*, 1998, 102 (4):E43).

Un estudio controlado (Atila KK, Dünderoz R; Odabas Ö; Öztürk H; Akin R y Gökçay. A Nonsurgical Approach to the Treatment of Phimosis: Local Corticosteroidal Anti-Inflammatory Ointment Application, *J. Urology*, 1997, 158: 196-197) usó un agente antiinflamatorio no esteroideo en vez de un corticoide como una alternativa para casos en los que los corticoides están contraindicados. Se logró una mejoría completa o parcial en aproximadamente el 75 por ciento de los resultados.

Estudios recientes han descrito un enfoque más conservador para la fimosis usando tanto agentes antiinflamatorios esteroideos como no esteroideos aplicados al anillo fibrótico. Estos informes han mostrado resultados satisfactorios del 67-95 por ciento, sin efectos adversos (Marzaro M, Carmignola G, Zoppellaro F, Schiavon G, Ferro M, Fusaro F, Bastasin F, Perrino G; Fimosis: quando and patologia di interesse chirurgico? *Minerva Pediatr*, 1997, 49(6):245-248).

Ninguno de estos artículos comenta la asociación de esteroides con agentes difusores para hacer un tratamiento más eficaz.

Para ayudar a luchar la morbilidad de la circuncisión, hemorragia (4-6 por ciento), úlcera, y estenosis del meato (11 por ciento), infección (4-6 por ciento), fístula uretral, extirpación de cantidades inapropiadas de piel dando como resultado una nueva fimosis, el solicitante desarrolló un nuevo tratamiento usando aplicación de corticosteroide por vía tópica junto con enzima difusora, que probó un nuevo tratamiento eficaz. Se encontró que existía una sinergia entre las propiedades de las enzimas proteolíticas y los corticosteroides en el tratamiento de la fimosis, con resultados más prometedores que los obtenidos del uso de esteroides, o corticoides en los que tales enzimas no están presentes, tal como la desaparición de síntomas en periodos de tiempo más cortos.

La invención tiene la intención de desarrollar una composición nueva para el tratamiento por vía tópica de fimosis para ayudar al prepucio a desprenderse del glande por medio del impacto en la despolimerización del ácido hialurónico del tejido conjuntivo entre ambas estructuras, de forma que puede lograrse una reducción en el tiempo de resolución, efectos secundarios, eficacia, y costes totales del tratamiento usando corticosteroides con o sin la asociación de hormonas esteroides, o agentes antiinflamatorios no esteroideos, y enzimas proteolíticas difusoras.

La invención dio como resultado una fimosis resuelta en el 90 por ciento de los pacientes de entre 1 y 30 años de edad. De esta forma, un paciente- que en la mayoría de los casos es un niño- no está expuesto al trauma/riesgo quirúrgico. La piel del prepucio permanece íntegra, y se conservan las funciones sensoriales y fisiológicas.

Esta nueva aplicación tópica que usa una composición para aplicación tópica que usa corticosteroides y/o esteroides hormonales junto con enzimas proteolíticas difusoras, en presencia o no de agentes antiinflamatorios no hormonales, para el tratamiento de fimosis, ayuda al prepucio a desprenderse del glande por medio del impacto en la despolimerización del ácido hialurónico del tejido conjuntivo entre ambas estructuras, dando así resultados inusuales.

Esta invención dio como resultado la resolución de fimosis en el 90 por ciento de los pacientes de entre 1 y 30 años de edad. De esta forma, los pacientes- en su mayoría niños- no están expuestos al trauma/riesgo quirúrgico. La piel del prepucio permanece íntegra, y se conservan las funciones sensoriales y fisiológicas.

Esta nueva invención tiene como objetivo el tratamiento de fimosis tanto en niños como en adultos usando una aplicación tópica de corticosteroide en asociación con enzima difusora para evitar la circuncisión (tratamiento quirúrgico), con mejores (90 por ciento) resultados en relación al uso tópico de agentes antiinflamatorios o bien esteroideos o bien no esteroideos.

La asociación con la enzima ayuda al prepucio a desprenderse del glande por medio del impacto en la despolimerización del ácido hialurónico del tejido conjuntivo entre ambas estructuras, acentuando así la anestesia local y llevando a la lisis de las adhesiones entre el prepucio y el glande, con mejores resultados que los obtenidos con los tratamientos existentes para fimosis.

En conclusión, la asociación de corticosteroides con enzima difusora ha probado más eficacia que todos los tratamientos existentes y es una terapia innovadora tanto para pacientes adultos como para los pediátricos.

El solicitante ha desarrollado una composición farmacéutica para el tratamiento de fimosis que usa corticosteroides tópicos caracterizada por incluir aproximadamente del 0,025 al 5 por ciento en peso en relación al peso total de la composición de la mezcla de uno o más corticosteroides y/o esteroides hormonales, asociados o no con agentes antiinflamatorios no hormonales, y aproximadamente de 25 UI a 4000 UI/g de una o más enzimas proteolíticas difusoras en medio adecuado, en diferentes formas farmacéuticas, acompañado con aditivos conocidos por los expertos en la técnica.

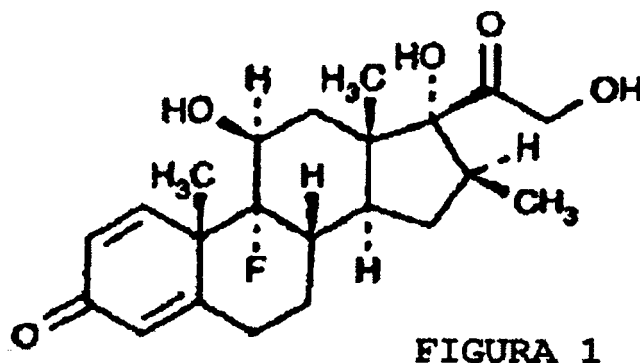
Los corticosteroides que pueden usarse pueden seleccionarse de, por ejemplo, el grupo: betametasona, hidrocortisona, cortisona, acetato o buteprato o butirato o valerato de hidrocortisona, clobetasol o propionato de clobetasol, propionato o dipropionato o valerato o fosfato o acetato y otros ésteres de betametasona, dipropionato de aclometasona, desoximetasona, pivalato de clocortolona, diacetato de diflorasona, acetónido de fluocinolona, flurandrenolida, acetato de metilprednisolona, furoato de mometasona, diacetato de diflorasona, amcinonida, fluocinonida, propionato de halobetazol, desonida, acetónido de triamcinolona y mezclas de los mismos, etc.

Idealmente, debe usarse aproximadamente del 0,5 al 3 por ciento en peso en relación al peso total de la mezcla de uno o más corticosteroides tales como los de la familia de la betametasona, o 2-fenil-1,2-bencisosdenasol-3(2H)-ona y sus subproductos.

La Betametasona es un corticosteroide fluorado sintético en forma de polvo cristalino blanco o casi blanco, insoluble en agua, y parcialmente soluble en alcohol. Se usa para este tipo de aplicación, idealmente en forma de éster tal como valerato, propionato, dipropionato, fosfato, o acetato.

Los esteroides hormonales pueden usarse junto con componentes de la composición tales como testosterona:

La figura 1 muestra la fórmula estructural de la betametasona en su forma particularmente utilizable: valerato de betametasona.



El agente esteroideo puede usarse alternativamente en asociación con uno o más agentes antiinflamatorios no hormonales tales como los seleccionados del grupo: diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, tolmetina, sulindaco, meclofenamato, ketoprofeno, piroxicam, flurbiprofeno, oxaprozina, etc. Idealmente se usa diclofenaco.

En asociación con ellos, se usan una o más enzimas proteolíticas difusoras de aproximadamente de 25 a 4000 UI/g, de manera ideal aproximadamente de 75 a 2000 UI/g, tal como hialuronidasa.

La hialuronidasa se prepara comercialmente usando testículos bovinos u ovinos, o procedimientos biotecnológicos, y se comercializa en forma de liofilizado estéril o no estéril.

La hialuronidasa despolimeriza el ácido hialurónico presente en las sustancias intersticiales de los tejidos, particularmente la piel y el líquido sinovial. El ácido hialurónico consiste en una cadena de unidades de glicurónico-N-acetilglicosamina polimerizadas por enlaces glicosídicos estables, que se rompen mediante la hialuronidasa. La viscosidad reducida resultante contribuye a difundir las sustancias a través de los tejidos.

La hialuronidasa puede añadirse a fluidos parenterales tales como saliva, glucosa, lactato, y plasma para acelerar la absorción y reducir la distensión del tejido local. La absorción en edemas traumáticos o regiones post-quirúrgicas, o hematomas puede acelerarse mediante la infiltración de hialuronidasa y el uso de un torniquete español ("garrote"). Asimismo, la inflamación que se causa por el derrame accidental de soluciones irritantes puede reducirse.

La composición puede aplicarse usando un gel, pomada, crema, aerosol, o cualquier otra forma de aplicación tópica.

Siguen algunos ejemplos para ilustrar la invención.

Ejemplo 1

Se llevó a cabo un estudio prospectivo con 100 pacientes hombres con diagnóstico de fimosis. Treinta y nueve pacientes eran de entre 1 y 5 años (3,25 años de media) - grupo 1, y 61 de entre 6 y 30 años (12,49 años de media) - grupo 2. Ningún caso informó de antecedentes de tratamiento tópico o quirúrgico, tampoco de procesos inflamatorios locales. Todos los pacientes se trataron con compuesto tópico hecho de betametasona al 0,2 por ciento añadido con 150 UTR de hialuronidasa preparado en forma de pomada. Se indicó a los pacientes que usaran la pomada una o dos veces al día hasta la resolución del proceso, pero no más de 12 semanas.

ES 2 267 671 T3

El producto lo aplicó el paciente, o los padres si se trataba de niños, al anillo fibrótico, entonces el prepucio se retrajo ligeramente. Se tuvo cuidado para evitar que la retracción causara dolor o hemorragias al paciente.

El tratamiento se observó que fue eficaz en los casos de resolución de la fimosis completa tras el periodo mencionado anteriormente.

Se preguntó a los pacientes a cerca de la presencia de síntomas de irritación local, disuria terminal, o hemorragias durante el tratamiento.

Para el análisis de los resultados ambos grupos se compararon buscando una posible relación entre la edad de los pacientes y el resultado de la medicación y el tiempo tomado para obtener mejoría clínica. Para ello se usó la prueba de la T de Student para comparar los valores medios, usando un nivel de significancia del 5 por ciento.

Resultados

Noventa (90 por ciento) pacientes que reaccionaron al tratamiento clínico tuvieron resolución de fimosis, y el 32 por ciento tuvo una retracción del prepucio importante sin dolor o hemorragia, y el 58 por ciento tuvo una resolución sintomatológica completa.

Se encontraron síntomas de irritación local tales como hiperemia y sensación de ardor local en el 5 por ciento de los pacientes, pero éstos experimentaron un retroceso completamente después de suspender el tratamiento. Después de unos días sin aplicación de la pomada los pacientes empezaron a usarla de nuevo con resultados satisfactorios.

Cinco (5 por ciento) pacientes necesitaron retirarse, con resultados satisfactorios.

Cinco (5 por ciento) pacientes necesitaron retirarse, con resultados satisfactorios.

El tiempo medio de medicación usado fue de 38 días para el grupo de entre 1 y 5 años y de 42 días para el grupo de entre 6 y 30 años.

El análisis estadístico no mostró ninguna diferencia entre la respuesta clínica y el tiempo de uso del compuesto entre ambos grupos, dando resultados estadísticamente similares entre los intervalos de edad evaluados ($p > 0,05$).

Ejemplo 2

Una crema tópica se preparó incluyendo:

Betametasona	0,2 por ciento (en peso en relación a la masa . . .)
Hialuronidasa	150 UI
Pomada	1 g

Aquí el procedimiento fue similar que el del ejemplo anterior para tres pacientes con síntomas de fimosis, tal como sigue:

Paciente 1

Paciente de 18 meses de edad con diagnóstico de fimosis, tratado anteriormente con pomada de hidrocortisona al 0,05 por ciento sin resultados. El tratamiento empezó con la asociación anteriormente mencionada aplicada 2 veces al día durante 4 semanas con resolución sintomatológica completa.

Paciente 2

Paciente de 16 años de edad, pubescente, y que presenta fimosis.

Se administró el mismo tratamiento durante 8 semanas, con resolución adecuada en la sexta semana. Esto es una evidencia de su utilidad en intervalos de mayor edad.

Paciente 3

Paciente de 7 años de edad con reaparición de fimosis tras la exposición del glande a masajes según lo indicado por el pediatra.

El tratamiento empezó con la instrucción de que para la fimosis secundaria podría llevar hasta 12 semanas.

El tratamiento fue eficaz después de 10 semanas usando la pomada.

ES 2 267 671 T3

Paciente	Edad	Composición de la crema	Aplicación	Resolución
1	18 meses	Betametasona al 0,2 por ciento y 150 UI de hialuronidasa	Dos veces al día durante 4 semanas	Completa
2	16 años	Betametasona al 0,2 por ciento y 150 UI de hialuronidasa	Dos veces al día durante 8 semanas	Adecuada
3	7 años	Betametasona al 0,2 por ciento y 150 UI de hialuronidasa	Fimosis secundaria, dos veces al día durante 10 semanas	Eficaz

Éstos son ejemplos clínicos en diferentes situaciones de buenos resultados clínicos que pueden lograrse usando la pomada mencionada para evitar tanto el trauma quirúrgico como los costes adicionales.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición farmacéutica que comprende corticosteroides para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de fimosis adaptado para aplicación tópica solamente **caracterizada** porque incluye entre aproximadamente el 0,025 al 5 por ciento en peso en relación al peso total de la composición de mezcla de uno o más corticosteroides y/o esteroides hormonales, asociados o no con agentes antiinflamatorios no hormonales y aproximadamente de 25 UI a 4000 UI/g de hialuronidasa en medio apropiado, con diferentes formas farmacéuticas, acompañada con aditivos conocidos por el experto.

2. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 1 **caracterizada** porque dicha composición farmacéutica comprende aproximadamente del 0,5 al 3 por ciento en peso en relación al peso total de la mezcla de uno o más corticosteroides.

3. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 1 **caracterizada** porque dichos corticosteroides se seleccionan del grupo que consiste en betametasona, hidrocortisona, hidrocortisona-cortisona, acetato o butirato o valerato o clobetasol o propionato de clobetasol, propionato o dipropionato o valerato o fosfato o acetato u otros ésteres de betametasona, dipropionato de aclometasona, desoximetasona, pivalato de clocortolona, diacetato de diflorasona, acetónido de fluocinolona, flurandrenolida, acetato de metilprednisolona, furoato de mometasona, diacetato de diflorasona, amcinonida, fluocinonida, propionato de halobetazol, desonida, acetónido de triamcinolona y mezclas de los mismos.

4. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 1 **caracterizada** porque dicha composición farmacéutica comprende aproximadamente de 75 a 2000 UI/g de hialuronidasa.

5. Uso de una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 y 2 **caracterizada** porque dicho corticosteroide se selecciona de la familia de la betametasona y sus subproductos.

6. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 3 **caracterizada** porque dicho corticosteroide es 2-fenil-1,2-bencisosdenasol-3(2H)-ona, preferiblemente en forma de ésteres, tales como propionato, dipropionato, valerato, fosfato de acetato de betametasona.

7. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 1 **caracterizada** porque dicha composición farmacéutica comprende agentes antiinflamatorios, preferiblemente los seleccionados del grupo que consiste en: diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, tolmetina, sulindaco, meclofenamato, ketoprofeno, piroxicam, flurbiprofeno, oxaprozina, preferiblemente diclofenac.

8. Uso de una composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 y 7 **caracterizada** porque dicho agente antiinflamatorio es diclofenac.

9. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 1 **caracterizada** porque puede usarse junto con corticosteroides, esteroides hormonales tales como testosterona.

10. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 1 **caracterizada** porque dicha composición farmacéutica está en forma de gel, pomada, crema, aerosol, o cualquier otra forma de aplicación tópica.