

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 786**

51 Int. Cl.:

C07K 1/00 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04778941 .7**

96 Fecha de presentación: **21.07.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1789433**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.05.2007**

54 Título: **Método para tratar rubor cutáneo usando agonistas selectivos de receptores alpha-2-adrenérgicos.**

30 Prioridad:
23.07.2003 US 626037

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.08.2012

73 Titular/es:
**Galderma Pharma S.A.
World Trade Center Avenue Gratta-Paille 1
1000 Lausanne 30 Grey , CH**

72 Inventor/es:
SCHERER, Warren J.

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 386 786 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

Método para tratar rubor cutáneo usando agonistas selectivos de receptores α_2 -adrenérgicos.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición que comprende por lo menos un agonista de receptores α_2 -adrenérgicos seleccionado del grupo que consiste en tartrato de brimonidina y un excipiente adecuado, para tratar, reducir, inhibir, prevenir y/o anular el rubor cutáneo facial causado por inestabilidad vasomotora anormal inducida endógenamente asociada con acné rosácea, sofocos asociados con la menopausia, sofocos causados por orquiectomía o por ingestión de sustancias capaces de inducir una reacción de rubor cutáneo facial (por ejemplo, alcohol, chocolate, especias), composición para ser administrada mediante aplicación tópica dermatológica.

15 Antecedentes de la invención

El rubor facial es un síntoma observado en trastornos asociados con inestabilidad vasomotora. Inestabilidad vasomotora cutánea es el término usado comúnmente en la técnica médica para referirse a dilatación involuntaria y reactividad de vasos sanguíneos subcutáneos. La etiología de la que depende la iniciación del rubor facial es desconocida. Esencialmente hay cuatro trastornos relacionados por la presente descripción en los que se produce rubor facial. Estos incluyen: (1) acné rosácea, (2) sofocos posmenopáusicos, (3) pacientes a los que se realizó una orquiectomía y (4) rubor secundario a ingestión de alimentos.

El acné rosácea es una enfermedad dermatológica crónica de causa desconocida, caracterizado por rubor facial, eritema, pápulas y pústulas recurrentes, telangiectasia superficial (dilataciones de pequeños vasos sanguíneos ya existentes) y rinofimias (hipertrofia de la nariz con dilatación folicular). El trastorno se presenta principalmente en pacientes de piel blanca, de 30 a 50 años de edad. Las mujeres lo padecen más comúnmente que los hombres y el acné rosácea es un trastorno común. Debido a estos síntomas clínicos, en principio se pensó que la rosácea se parecía al acné (acné vulgaris) que se presenta típicamente en los jóvenes. Sin embargo, actualmente se sabe que la rosácea representa un trastorno dermatológico distinto y diferente. Se estima que aproximadamente 13 millones de americanos tienen acné rosácea. El alcohol, estrés, comidas picantes y temperaturas extremas pueden exacerbar este trastorno.

El rubor facial asociado con la rosácea se debe a inestabilidad vasomotora de etiología desconocida. Por lo tanto, los tratamientos que estabilicen el estado contráctil de vasos sanguíneos cutáneos podrían tener un efecto beneficioso sobre este síntoma. La mejora y estabilización del tono vascular mediante un mecanismo vasoconstrictor es la solución aceptada por la presente descripción. Parece que hay sólo dos métodos de patentes de la técnica anterior para influir sobre el tono vascular y reducir el rubor facial. Estos métodos incluyen aplicación tópica de fitosfingosina (solicitud publicada de patente de Estados Unidos número 2003/0068343) e inhibidores de la óxido nítrico sintetasa (solicitud de patente WO 98/36730). Mecánicamente, difieren de la presente descripción. Las esfingosinas son lípidos que inducen vasoconstricción en ciertos tejidos por actividad de receptores celulares específicos de esfingosinas. El óxido nítrico es un potente vasodilatador regulador que lo producen células vasculares endoteliales. Por lo tanto, se podría suponer que la inhibición de la enzima que produce óxido nítrico origina vasoconstricción referencial. Sin embargo, no se ha comprobado la inocuidad y tolerabilidad de estos compuestos. Los métodos de tratamientos intentados del rubor facial que se han publicado en la bibliografía médica se han limitado a administración oral del fármaco antihipertensivo clonidina (Guarrera et al., 1982; Wilkin, 1983).

La clonidina es un antagonista de receptores α -adrenérgicos que atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa directamente sobre el sistema nervioso central. El nombre químico de la clonidina es N-(2,6-diclorofenil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina. La clonidina tiene afinidad por los subtipos α_1 y α_2 de receptores adrenérgicos. Tradicionalmente, la clonidina se ha usado para tratar hipertensión no controlada. La clonidina estimula receptores α -adrenérgicos del tronco encefálico, originando menor flujo simpático que disminuye la resistencia vascular renal, ritmo cardíaco y presión sanguínea. Como la clonidina actúa directamente sobre el sistema nervioso central, su uso está asociado con varios efectos sistémicos secundarios, como bradicardia, bloqueo cardíaco, hipotensión, mareos, sequedad de boca y depresión. Algunos de estos efectos secundarios pueden ser mortales.

Por conveniencia del paciente y deseo de mantener niveles adecuados de bloqueo del fármaco para control de la hipertensión, la clonidina se ha administrado por vía transdérmica (patente de Estados Unidos número 4.201.211). Sin embargo, este sistema de administración transdérmica de la clonidina es simplemente una vía alternativa de administración y no altera su capacidad de afectar al sistema nervioso central ni a su cinética con receptores adrenérgicos mixtos α_1 y α_2 . También se ha propuesto clonidina tópica para ayudar a aliviar síndromes dolorosos neuropáticos, como neuropatía diabética y neuralgia posherpética (patente de Estados Unidos número 6.534.048). Sin embargo, el mecanismo de esta acción analgésica puede ser secundario a la liberación de sustancias endógenas similares a encefalinas por el sistema nervioso central (Nakamura et al., 1988).

El editorial, V. Steams et al., "Cooling off hot flashes", Journal of Clinical Oncology, vol. 20, nº 6 (15 de marzo de 2002), pág. 1.436-1.438, indica que se han investigado varios agentes neuroendocrinos, como compuestos

antidopaminérgicos y clonidina, para el tratamiento de los sofocos. Se ha indicado que la clonidina, por vía oral o transdérmica, es mejor tolerada que otros agentes neuroendocrinos y es moderadamente activa en reducir sofocos.

Recientes investigaciones han demostrado que la vasoconstricción de pequeñas arterias subcutáneas distales de resistencia depende totalmente de la estimulación de receptores α_2 -adrenérgicos (Chotani et al., 2000; Nelson et al., 1989). Desafortunadamente, debido a la actividad de los receptores mixtos α_1 y α_2 , dosis orales suficientes de clonidina para producir vasoconstricción cutánea periférica por estimulación de receptores α_2 -adrenérgicos podrían originar también efectos secundarios sistémicos no tolerables. Los sofocos son sensaciones repentinas de rubor y calor que sufren algunas mujeres cuando pasan por la menopausia. Aunque su etiología no está completamente aclarada, se cree que una disminución de estrógeno hormonal femenino origina inestabilidad vasomotora. Los síntomas incluyen rubor y calentamiento de la piel de la cara, cuello y hombros, aumento de los latidos del corazón y sudoración. Los sofocos duran un tiempo de unos pocos minutos a media hora. Aproximadamente el 20% de las mujeres buscan tratamiento médico para los síntomas menopáusicos asociados con inestabilidad vasomotora. Síntomas similares los experimentan hombres con cáncer de próstata a los que se ha realizado una orquiectomía (extirpación quirúrgica de los testículos). El tratamiento de los sofocos requiere terapia oral sustitutiva de estrógenos, que se supone eleva el umbral de la temperatura corporal de sudoración (Freedman et al., 2002). Sin embargo, muchas pacientes tienen contraindicaciones absolutas o relativas a la terapia sustitutiva de estrógenos (por ejemplo, antecedentes de cáncer de mama). Estas pacientes se podrían beneficiar de un compuesto inocuo, activo localmente, que alivie el rubor facial. Aunque la etiología exacta de los sofocos es desconocida, el mecanismo fisiológico de base del rubor facial (dilatación de arterias subcutáneas) es similar al observado con la rosácea en que hay inestabilidad vasomotora inducida endógenamente. El tratamiento del lecho vascular cutáneo reactivo con tartrato de brimonidina, un derivado de la (2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalina, podría estimular a los receptores α_2 -adrenérgicos restaurando así el tono vascular y anulando o evitando la reacción de rubor cutáneo.

Se sabe que los pacientes con inestabilidad vasomotora son también propensos a rubor facial después de la ingestión de ciertos alimentos, como alcohol, chocolate, cafeína o especias. El rubor asociado con sustancias ingeridas está limitado principalmente a la "zona de rubor" de la parte media de la cara (Wilkin, 1988).

La FDA (Agencia Federal de Medicamentos de Estados Unidos) ha aprobado gotas tópicas oculares de tartrato de brimonidina para el tratamiento de presión intraocular alta. Además de tratar la presión intraocular alta, también se han patentado gotas oculares de tartrato de brimonidina para tratar lesiones neutras secundarias a glaucoma, retinitis pigmentosa y degeneración macular asociada con la edad (patente de Estados Unidos número 6.194.415). Se sabe que el tartrato de brimonidina tiene una actividad receptora α_2 -adrenérgica 10 veces mayor que la clonidina (Burke et al., 1996) y, debido a su composición hidrófila, es capaz de actuar localmente e incapaz de atravesar la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, incapaz de influir directamente sobre el sistema nervioso central. Estudios de toxicidad han demostrado que el tartrato de brimonidina no es tóxico ni tiene actividad oncogénica o teratogénica.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona una composición que comprende por lo menos un agonista de receptores α_2 -adrenérgicos seleccionado del grupo que consiste en brimonidina y tartrato de brimonidina, para uso en el tratamiento de rubor cutáneo facial causado por inestabilidad vasomotora, de acuerdo con la reivindicación 2 adjunta.

Un objetivo de la presente invención implica la aplicación local cutánea de una cantidad eficaz de por lo menos uno de los agonistas antes mencionados de receptores α_2 -adrenérgicos, con capacidad de actuar localmente e incapacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, para tratar reacciones de rubor facial causadas por inestabilidad vasomotora. En ciertas realizaciones preferidas, el agonista de receptores α_2 -adrenérgicos es tartrato de brimonidina.

Así, la presente descripción describe una composición para uso en un método de tratar de modo inocuo el rubor facial en seres humanos. La composición comprende una cantidad eficaz de por lo menos uno de los agonistas antes mencionados de receptores α_2 -adrenérgicos en los que el agonista de receptores α_2 -adrenérgicos se mezcla con un excipiente dermatológicamente aceptable o con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos, debido a propiedades tales como ser agonista muy específico y de acción local de receptores α_2 -adrenérgicos, reduce el rubor cutáneo por vasoconstricción de arterias subcutáneas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una composición que comprende por lo menos uno de los agonistas antes mencionados selectivos de receptores α_2 -adrenérgicos y un excipiente, composición para uso en métodos para el tratamiento del rubor facial en un individuo que comprenden la administración tópica de dicha composición en una cantidad suficiente para prevenir, reducir, mejorar o inhibir el rubor facial. En una realización preferida, un agonista de receptores α_2 -adrenérgicos usado en la formulación de las composiciones es tartrato de brimonidina. En diversos aspectos de la presente invención, el individuo es un ser humano. En otras realizaciones, la presente invención es para uso en el tratamiento del rubor en individuos o seres humanos.

Los agonistas selectivos de receptores α_2 -adrenérgicos adecuados para uso en la presente invención incluyen brimonidina y tartrato de brimonidina, que son derivados de la (2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalina. El tartrato de brimonidina es un derivado de la quinoxalina y derivados de la quinoxalina que tienen actividad agonista de receptores α_2 -adrenérgicos fueron sugeridos originalmente como agentes terapéuticos en la patente de Estados Unidos número 4.029.792.

El término “agonista(s) selectivo(s) de receptores α_2 -adrenérgicos” significa un agonista (o agonistas) que es (son) más selectivo(s) hacia el receptor α_2 -adrenérgico que hacia el receptor α_1 -adrenérgico. En ciertas realizaciones de la invención, el o los “agonistas selectivos de receptores α_2 -adrenérgicos” son por lo menos 10 a 100 veces (o más) más selectivos hacia el receptor α_2 -adrenérgico que hacia el receptor α_1 -adrenérgico. La brimonidina es 7-12 veces más selectiva hacia el receptor α_2 -adrenérgico que la clonidina.

Para el tratamiento del rubor facial en seres humanos, una realización de la presente invención proporciona tartrato de brimonidina, un derivado de la (2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalina, mezclado con un excipiente dermatológicamente aceptable, para ser administrado tópicamente sobre la piel. Se puede emplear cualquier excipiente convencional adecuado aceptable dermatológicamente. Un excipiente es dermatológicamente aceptable si no inhibe la eficacia del componente o componentes activos y no tiene ningún efecto perjudicial permanente o de larga duración sobre la piel a la que se administra.

Las composiciones comprendidas por esta invención incluyen formulaciones para aplicación tópica sobre la piel humana. Para aplicación tópica, uno o más de los agonistas antes mencionados de receptores α_2 -adrenérgicos, esto es, brimonidina y tartrato de brimonidina, derivados de la (2-imidazolin-2-ilamino)quinoxalina, se pueden formular en cualquier forma farmacéutica empleada normalmente para dicha aplicación, en particular en forma de soluciones acuosas, acuosas/alcohólicas u oleosas, dispersiones de geles acuosos anhidros o lipófilos del tipo de loción o suero, emulsiones de consistencia líquida o semilíquida del tipo de leche obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa o, inversamente, de una fase acuosa en una fase grasa, o suspensiones y emulsiones de consistencia sólida o semisólida del tipo de gel o crema, jabones o detergentes, o alternativamente microemulsiones, microcápsulas, micropartículas o dispersiones de vesículas de tipo iónico o no iónico. Medios adicionales alternativos para aplicación tópica de composiciones de acuerdo con la presente invención son bombas de pulverización, dispersiones de aerosoles, mascarillas faciales cosméticas impregnadas y paños o esponjas faciales cosméticas impregnadas. Estas formulaciones se pueden producir mediante técnicas convencionales.

La preparación de las composiciones que comprenden uno o más de los agonistas antes mencionados de receptores α_2 -adrenérgicos, mezclados con excipientes dermatológicamente aceptables, también podría incluir ácidos, bases y tampones estándar incluidas, pero sin carácter limitativo, sustancias tales como hidróxido sódico y ácido láctico para ajustar y optimizar el pH entre aproximadamente 6,0 y 8,5.

Las composiciones de la presente invención también pueden comprender adicionalmente conservantes dermatológicamente aceptables para evitar el desarrollo de microorganismos. Dichos conservantes estándar incluyen sustancias tales como ácido benzoico, alcohol bencílico, fenoxietanol y parabenos. Se pueden incluir agentes aglutinantes apropiados u otras sustancias para alterar la viscosidad o color de la preparación final.

Las composiciones proporcionadas por la presente invención también pueden contener, además de los componentes discutidos *supra*, compuestos que se sabe son beneficiosos para el tratamiento del acné rosácea, además del uno o más de los agonistas antes mencionados de receptores α_2 -adrenérgicos. Estos compuestos adicionales incluyen, pero sin carácter limitativo, agentes antibacterianos, agentes antihelmínticos, agentes antiangiogénicos, agentes antiinflamatorios esteroideos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antioxidantes y derivados del ácido retinoico, así como halógenos. Las composiciones de acuerdo con la presente invención también pueden comprender, además de los componentes discutidos en la presente memoria, áloe para protección de la piel y/o cualquier compuesto que se sabe actúa como filtro solar. Como debe ser evidente a los expertos en la técnica, las composiciones de la presente invención pueden tener cualquier combinación de los componentes discutidos en la presente memoria.

Referencias

- Patente de Estados Unidos número 4.029.792
- 5 Patente de Estados Unidos número 6.194.415
- Solicitud publicada de patente de Estados Unidos número 2003/0068343
- Patente de Estados Unidos número 4.201.211
- 10 Patente de Estados Unidos número 6.534.048
- Solicitud de patente número WO98/36730
- 15 M. Guarrera et al., (1982), "Flushing in rosacea: a possible mechanism", *Archives of Dermatological Research*, 272(3-4), 311-316.
- J.K. Wilkin, (1983), "Effect of subdepressor clonidine on flushing reactions in rosacea. Change in malar thermal circulations index during prolonged flushing reactions", *Archives of Dermatology*, 119(3), 211-214.
- 20 M.A. Clotani et al., (2000), "Silent alpha(2C)-adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries", *American Journal of Physiology Heart Circulatory Physiology*, 278(4), H1.075-1.083.
- H. Nelson et al., (1989), "Postjunctional alpha 2-adrenergic receptors mediate vasoconstriction in human subcutaneous resistance vessels", *British Journal of Pharmacology*, 97(3), 829-834.
- 25 J. Burke et al., (1996), "Preclinical evaluation of brimonidine tartrate", *Survey of Ophthalmology*, 41 (suppl), S9-S18.
- T.R. Walters, (1996), "Development and use of brimonidine in treating acute and chronic elevations of intraocular pressure: A review of safety, efficacy, dose response and dosing studies", *Survey of Ophthalmology*, 41 (suppl), S-19-S26.
- 30 D.S. Chien et al., (1990), "Corneal and conjunctival/scleral penetration of p-aminoclonidine, AGN 190342 and clonidine in rabbit eyes", *Current Eye Research*, 9, 1.051-1.059.
- 35 R.R. Freedman et al., (2002), "Estrogen raises the sweating threshold in postmenopausal women with hot flashes", *Fertility and Sterility*, 77(3), 487-490.
- J.K. Wilkin, (1988), "Why is flushing limited to a mostly facial cutaneous distribution?", *Journal of the American Academy of Dermatology*, 19, 309-313.
- 40 M. Nakamura et al., (1988), "Peripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenous enkephalin-like substances", *European Journal of Pharmacology*, 146, 223-228.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de una composición que comprende por lo menos un agonista selectivo de receptores α_2 -adrenérgicos seleccionado del grupo que consiste en brimonidina y tartrato de brimonidina, mezclado con un excipiente dermatológicamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para tratar el rubor cutáneo en seres humanos causado por inestabilidad vasomotora anormal inducida endógenamente, en el que el rubor cutáneo es rubor facial y la reacción de rubor lo causa el acné rosácea, sofocos asociados con la menopausia o la ingestión de una sustancia capaz de inducir rubor facial cutáneo seleccionada del grupo que consiste en alcohol, chocolate, especias, aditivos intensificadores del sabor y glutamato monosódico, o es el resultado de sofocos secundarios a una orquiectomía, composición que se administra al citado ser humano por aplicación tópica dermatológica en una cantidad eficaz para reducir, inhibir, anular o evitar el citado rubor facial cutáneo.
- 15 2. Una composición que comprende por lo menos un agonista selectivo de receptores α_2 -adrenérgicos seleccionado del grupo que consiste en brimonidina y tartrato de brimonidina y un excipiente dermatológicamente aceptable, para uso en el tratamiento del rubor cutáneo en un individuo, en el que el rubor cutáneo es rubor facial y la reacción de rubor la origina el acné rosácea, sofocos asociados con la menopausia o la ingestión de una sustancia capaz de inducir rubor facial cutáneo seleccionada del grupo que consiste en alcohol, chocolate, especias, aditivos intensificadores del sabor y glutamato monosódico, o es el resultado de sofocos secundarios a una orquiectomía y en el que la composición es para ser administrada al citado individuo por aplicación tópica dermatológica en una cantidad suficiente para evitar, reducir, mejorar o inhibir el citado rubor facial.
- 25 3. El uso o la composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en los que la composición comprende además un agente, o combinación de agentes, seleccionado del grupo que consiste en agentes antibacterianos, agentes antihelmínticos, agentes antioxidantes, agentes antiinflamatorios esteroideos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiangiogénicos y derivados del ácido retinoico.
- 30 4. El uso o la composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en los que el citado agonista selectivo de receptores α_2 -adrenérgicos es tartrato de brimonidina.
5. El uso o la composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en los que la composición comprende además áloe, compuestos que actúan como filtros solares o una combinación de áloe y compuestos que actúan como filtros solares.
- 35 6. El uso o la composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en los que la composición comprende además un conservante.
7. El uso o la composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en los que la composición comprende además un halógeno.