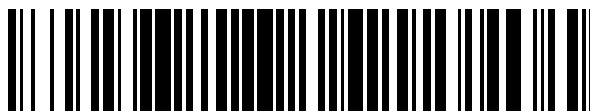


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 326**

51 Int. Cl.:
A61K 31/09 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08009470 .9**
96 Fecha de presentación: **23.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2123265**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Formulaciones de endipaleno en el tratamiento de la psoriasis**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.11.2012

73 Titular/es:
NOVAERA S.R.L. (100.0%)
Via Unterweger, 78
38100 Trento, IT

72 Inventor/es:
ENDRICI, GIORGIO

74 Agente/Representante:
TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 391 326 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

Formulaciones de endipaleno en el tratamiento de la psoriasis.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las prostaglandinas desempeñan un papel principal en el proceso de inflamación, y la inhibición de la producción de prostaglandinas, especialmente la producción de PGG₂, PGH₂ y PGE₂, ha sido una diana común del descubrimiento de fármacos antiinflamatorios. Sin embargo, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) comunes que son activos en la reducción de la hinchazón y dolor inducidos por prostaglandinas asociados con el proceso de inflamación también son activos para afectar a otros procesos regulados por prostaglandinas no asociados con el proceso de inflamación. Por tanto, el uso de altas dosis de los AINE más comunes puede producir efectos secundarios graves, incluyendo úlceras potencialmente mortales, que limitan su potencial terapéutico. Una alternativa a los AINE es el uso de corticosteroides, que tienen incluso efectos secundarios más drásticos, especialmente cuando está implicada terapia a largo plazo. Se ha encontrado que los AINE previos evitan la producción de prostaglandinas inhibiendo enzimas en la ruta de ácido araquidónico/prostaglandina humana incluyendo la enzima ciclooxigenasa (COX). El reciente descubrimiento de una enzima inducible asociada con la inflamación (denominada "ciclooxigenasa-2 (COX-2)" o "prostaglandina G/H sintasa II") proporciona una diana viable de inhibición que reduce más eficazmente la inflamación y produce menos efectos secundarios y menos drásticos.

En otra parte de la ruta de ácido araquidónico, se producen leucotrienos fisiológicamente activos, tales como leucotrieno B₄ (LTB₄), leucotrieno C₄ (LTC₄) y leucotrieno D₄ (LTD₄) y otros metabolitos, mediante la oxidación mediada por 5-lipoxigenasa (5-LO) de ácido araquidónico.

Se han notificado una amplia variedad de agentes como inhibidores 5-LO. La mayoría de la serie parecen ser agentes reductores lipófilos, incluyendo fenoles, compuestos aromáticos parcialmente saturados y compuestos que contienen enlaces heteroátomo-heteroátomo. Muchos de estos son inhibidores de 5-LO no selectivos, pero a menudo afectan a CO y otros LO también. La actividad sistémica *in vivo* para muchos de estos ha sido, en general, decepcionante, probablemente debido a la escasa biodisponibilidad provocada por la lipofilia e inestabilidad metabólica (oxidación y conjugación de compuestos fenólicos).

Se conoce el uso de lonapaleno en el tratamiento de trastornos dermatológicos relacionados con inflamación, en particular psoriasis.

35 El lonapaleno (6-cloro-2,3-dimetoxinaftalendiacetato) es una molécula conocida.

Los efectos farmacológicos y clínicos del lonapaleno se han determinado por ejemplo en un estudio de doble ciego, controlado de placebo, tópico en diez voluntarios con psoriasis. Se observó una mejora clínica estadísticamente significativa en las lesiones tratadas con pomada de lonapaleno al 2% en comparación con sitios tratados con vehículo.

40 El resultado descrito anteriormente así como la selectividad de la respuesta farmacológica sugieren que el efecto terapéutico de lonapaleno tópico en psoriasis puede ser muy interesante. Desafortunadamente, esta molécula no es adecuada para su uso clínico extenso, debido a que se relacionan efectos secundarios graves con su aplicación tópica.

45 En vista de lo anterior, se han estudiado otros compuestos como alternativas al uso de lonapaleno.

Por ejemplo, el documento EP 1011649 describe una molécula: 2,6 ó 2,7-dimetoxinaftaleno, denominada endipaleno (fig.1), que parece tener el mismo mecanismo de acción del lonapaleno excluyendo efectos secundarios notables.

50 Según el documento EP1011649, el endipaleno debe usarse por vía tópica, con una concentración de entre el 1% y el 2%.

No obstante, existe una necesidad continua de formulaciones adicionales que van a usarse en el tratamiento de trastornos dermatológicos relacionados con inflamación, en particular psoriasis.

55 Además, sería deseable tener disponible una formulación que pueda usarse durante un largo periodo de tiempo sin que muestre efectos secundarios graves pero que todavía mantenga una actividad farmacológica significativa.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

60 La presente invención se refiere a diferentes formulaciones de 2,6-dimetoxinaftaleno o 2,7-dimetoxinaftaleno o su mezcla (endipaleno) y a su uso en el tratamiento de trastornos dermatológicos relacionados con inflamación, en particular psoriasis. La presente invención también se refiere al uso de dichos compuestos o su mezcla y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos para la fabricación de un medicamento para tratamiento tópico de

la inflamación y trastornos cutáneos relacionados con inflamación, particularmente para tratamiento tópico de la psoriasis.

Además, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de 2,6-dimetoxinaftaleno o 2,7-dimetoxinaftaleno o su mezcla (endipaleno) para su uso en el tratamiento tópico de la inflamación y trastornos cutáneos relacionados con inflamación, particularmente para tratamiento tópico de la psoriasis.

El objeto de esta invención es proporcionar formulaciones adecuadas de 2,6-dimetoxinaftaleno o 2,7-dimetoxinaftaleno o su mezcla (endipaleno) para el tratamiento de la inflamación y trastornos cutáneos relacionados con inflamación.

Más particularmente, el objeto de esta invención se refiere al uso de dichas formulaciones para la fabricación de un medicamento para el tratamiento tópico de la psoriasis.

Con el término "formulaciones o formulaciones farmacéuticas" están previstas formulaciones que comprenden 2,6-dimetoxinaftaleno o 2,7-dimetoxinaftaleno o su mezcla (endipaleno) como principio activo, además con otros componentes y/o aditivos compatibles con la práctica farmacéutica.

Con el término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" están previstas las sales que desde el punto de vista biológico, de fabricación y formulación son compatibles con la práctica farmacéutica.

Según esta invención, las formulaciones son adecuadas para la administración tópica de principios activos. Las formulaciones tópicas adecuadas para el tratamiento de trastornos cutáneos relacionados con inflamación son por ejemplo cremas, lociones, espumas, pulverizaciones, emulsiones, geles y pomadas, que se fabrican según métodos comúnmente conocidos en la técnica.

Las formulaciones según la presente invención comprenden respectivamente: desde el 0,01% hasta el 0,5% de principio activo, es decir 2,6-dimetoxinaftaleno o 2,7-dimetoxinaftaleno o su mezcla (endipaleno) (formulación A) y desde el 5% hasta el 10% de principio activo, es decir 2,6-dimetoxinaftaleno o 2,7-dimetoxinaftaleno o su mezcla (endipaleno) (formulación B).

En el tratamiento de la psoriasis, se emplean preferentemente medicamentos con el menor potencial de reacciones adversas. Si no se logra el objetivo de tratamiento, entonces pueden usarse terapias con mayor toxicidad potencial, pero debe evitarse en la medida de lo posible. En cualquier caso, como primera etapa, se aplican a la piel tratamientos tópicos, por ejemplo cremas o pomadas con medicamento.

Las desventajas de los tratamientos tópicos son variablemente que pueden irritar a menudo la piel normal, pueden llevar mucho tiempo y ser incómodos de aplicar, no pueden usarse durante largos periodos, pueden manchar la ropa o tienen un olor fuerte. Como resultado, a veces es difícil que la gente mantenga la aplicación regular de estos medicamentos. Además, la retirada brusca de algunos agentes tópicos puede provocar una recidiva agresiva del estado. Esto se conoce como rebote del estado.

Por tanto, también cuando se usa un tratamiento tópico eficaz, debe emplearse una baja concentración del principio activo, con el fin de evitar la irritación de la piel. Además, el tratamiento no puede usarse durante periodos largos, con la consecuencia de que, como efecto secundario inmediato, la interrupción del tratamiento tópico provoca muy a menudo un aumento y a veces una reanudación completa de la enfermedad.

Por tanto, se proporciona, según la presente invención, una formulación (formulación B) que comprende desde el 5% hasta el 10% de principio activo, es decir 2,6-dimetoxinaftaleno o 2,7-dimetoxinaftaleno o su mezcla (endipaleno).

Esta formulación ha mostrado una actividad mejorada y muy buena con respecto a la formulación que comprende endipaleno según la técnica anterior (el 1-2% de principio activo), induciendo una reducción muy rápida y persistente de los síntomas en pacientes afectados por psoriasis. Se dividieron 20 pacientes afectados por psoriasis a un nivel comparable en dos grupos (un grupo control y un grupo de prueba). Ambos grupos se trataron durante 20 días, dos veces al día, con aplicaciones tópicas de respectivamente una formulación que comprende el 1-2% de endipaleno según la técnica anterior o con una formulación que comprende el 8% de endipaleno según la presente invención (formulación B). Se observó y se evaluó el transcurso de la enfermedad de psoriasis en ambos grupos.

El grupo de prueba mostró una reducción inesperada y significativa del comienzo de la enfermedad, evaluable en una mayor extensión en comparación con la reducción observada para el grupo control. Aún cuando se trató el grupo de prueba con una formulación con una alta concentración de endipaleno con respecto al grupo control, la extensión de la disminución observada de los síntomas de psoriasis puede evaluarse como mayor que la disminución correspondiente que se esperaría simplemente aumentando la concentración del agente activo en la formulación. Por tanto, el efecto sorprendentemente observado en el grupo de prueba no se debe completamente al aumento en la concentración del principio activo, sino además a factores diferentes e inesperados.

La tabla 1 muestra los resultados obtenidos según lo anterior.

TABLA 1

DÍAS DE TRATAMIENTO	GRUPO CONTROL	GRUPO DE PRUEBA
1	n	n
2	n	p
3	p	p
4	p	m
5	p	m
6	m	s
7	m	s
8	m	c
9	m	c
10	m	c
n-sin reversión, p-reversión baja, m-reversión media, s-reversión significativa, c-reversión completa		

5

Siempre según la presente invención, se ha encontrado sorprendentemente que un tratamiento posterior y extendido de pacientes (tratados previamente con la formulación B según la invención) con una formulación (formulación A) que comprende desde el 0,01% hasta el 0,5% de principio activo, es decir 2,6-dimetoxinaftaleno o 2,7-dimetoxinaftaleno o su mezcla (endipaleno), daba como resultado un mantenimiento interesante de la reversión de los síntomas obtenidos con el tratamiento principal.

10

Este hallazgo representa un resultado interesante, ya que el tratamiento prolongado de pacientes con la formulación A según la invención permite superar la recidiva del estado cuando se interrumpe el tratamiento principal. Por tanto, es posible prolongar el tratamiento farmacológico durante un largo periodo, por ejemplo aplicando en primer lugar la formulación de concentración superior con el fin de obtener en un corto periodo los mejores resultados y mantener entonces los resultados obtenidos aplicando la formulación de concentración inferior durante un largo periodo, sin ningún efecto secundario adverso.

15

Siempre según la presente invención, la formulación que comprende endipaleno en concentraciones que oscilan entre el 0,01% y el 0,5% de principio activo (formulación A), puede usarse satisfactoriamente desde el comienzo como el único tratamiento farmacológico de la psoriasis. De hecho, a pesar de la concentración bastante baja del principio activo comprendido en la formulación, se ha observado un gran efecto positivo cuando los pacientes afectados por psoriasis se trataron durante un periodo de tiempo medio - largo, por ejemplo 30-40 días.

20

En este caso, se dividieron 20 pacientes afectados por psoriasis a un nivel comparable en dos grupos (un grupo control y un grupo de prueba). Ambos grupos se trataron durante 40 días, dos veces al día, con aplicaciones tópicas de respectivamente una formulación que comprende el 1-2% de endipaleno según la técnica anterior o una formulación que comprende el 0,3% de endipaleno según la presente invención (formulación A). Se observó y se evaluó el transcurso de la enfermedad de psoriasis en ambos grupos.

25

El grupo de prueba mostró una reducción inesperada y significativa del comienzo de la enfermedad, en comparación con la reducción observada para el grupo control. Aún cuando el grupo de prueba se trató con una formulación con una baja concentración de endipaleno con respecto al grupo control, la extensión de la disminución observada de los síntomas de la psoriasis puede evaluarse como muy interesante, y también no correspondiente a la disminución que se esperaba simplemente disminuyendo la concentración del agente activo en la formulación. Por tanto, hay un efecto sorprendentemente observado en el grupo de prueba, ciertamente debido a factores inesperados.

30

La tabla 2 muestra los resultados obtenidos según lo anterior.

40

TABLA 2

DÍAS DE TRATAMIENTO	GRUPO CONTROL	GRUPO DE PRUEBA
1	n	n
2	n	n
3	p	n
4	p	p

ES 2 391 326 T3

5	p	p
6	m	p
7	m	p
8	m	m
9	m	m
10	m	m
n-sin reversión, p-reversión baja, m-reversión media, s-reversión significativa, c-reversión completa.		

En los 30 días posteriores, ambos grupos mantuvieron un estado correspondiente a una reversión media de los síntomas (m).

- 5 Según lo anterior, la formulación A es eficaz en el tratamiento de la psoriasis, puede reducir los síntomas, es adecuada para tratamientos a largo plazo garantizando un mantenimiento constante de los efectos beneficiosos y, al mismo tiempo, evita efectos secundarios tales como, por ejemplo, irritación de la piel.

- 10 Todas las concentraciones indicadas en la presente aplicación están previstas como porcentajes en peso del principio activo con respecto al peso total de la formulación/composición.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulación farmacéutica que comprende desde el 0,01% hasta el 0,5% en peso de 2,6-dimetoxinaftaleno o 2,7-dimetoxinaftaleno o su mezcla como principio activo con respecto al peso total de la formulación, además con otros componentes y/o aditivos compatibles con la práctica farmacéutica.
- 10 2. Formulación farmacéutica que comprende desde el 5% hasta el 10% en peso de 2,6-dimetoxinaftaleno o 2,7-dimetoxinaftaleno o su mezcla como principio activo con respecto al peso total de la formulación, además con otros componentes y/o aditivos compatibles con la práctica farmacéutica.
- 15 3. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende el 0,3% en peso de 2,6-dimetoxinaftaleno o 2,7-dimetoxinaftaleno o su mezcla como principio activo con respecto al peso total de la formulación.
- 20 4. Formulación farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada porque comprende el 8% en peso de 2,6-dimetoxinaftaleno o 2,7-dimetoxinaftaleno o su mezcla como principio activo con respecto al peso total de la formulación.
- 25 5. Uso de la formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para tratamiento tópico de la inflamación y trastornos cutáneos relacionados con inflamación.
- 30 6. Uso de la formulación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la fabricación de un medicamento para tratamiento tópico de la psoriasis.
7. Formulaciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de la inflamación y trastornos cutáneos relacionados con inflamación.
8. Formulaciones farmacéuticas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento tópico de la psoriasis.
9. Formulaciones farmacéuticas según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizadas porque son para tratamiento tópico.

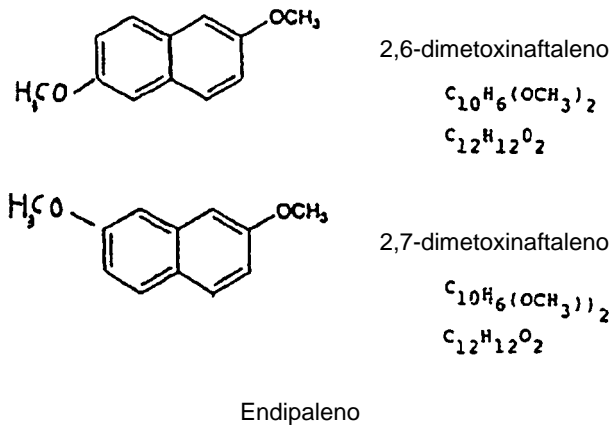


Fig.1