

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 572**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/05** (2006.01)

**A61K 31/57** (2006.01)

**A61K 31/203** (2006.01)

**A61K 31/585** (2006.01)

**A61K 8/63** (2006.01)

**A61K 8/67** (2006.01)

**A61K 8/35** (2006.01)

**A61Q 19/02** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61P 17/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2007 E 07729341 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2012 EP 2026779**

54 Título: **Utilización de una composición que comprende una asociación de hidroquinona de acetónida, de fluocinolona, y de tretinoína, destinada al tratamiento de los signos cutáneos de fotoenvejecimiento**

30 Prioridad:

**19.05.2006 FR 0604504**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**22.02.2013**

73 Titular/es:

**GALDERMA S.A. (100.0%)  
ZUGERSTRASSE 8  
6330 CHAM, CH**

72 Inventor/es:

**HEXSEL, DORIS MARIA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 396 572 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

Utilización de una composición que comprende una asociación de hidroquinona de acetonida, de fluocinolona, y de tretinoína, destinada al tratamiento de los signos cutáneos de fotoenvejecimiento.

5 La presente invención se refiere a una composición dermatológica que comprende una asociación de hidroquinona, de acetonida de fluocinolona, y de tretinoína, destinada al tratamiento de los signos cutáneos del fotoenvejecimiento.

La piel humana está constituida de dos compartimentos, a saber un compartimento profundo, la dermis y un compartimento superficial, la epidermis.

10 La dermis proporciona a la epidermis un soporte sólido. Es asimismo su elemento nutriente. Está principalmente constituido por fibroblastos y por una matriz extracelular compuesta ella misma principalmente de colágeno, de elastina y de una sustancia, denominada sustancia fundamental. Se encuentran en ella también unos leucocitos, unos mastocitos o también unos macrófagos tisulares. Contiene también unos vasos sanguíneos y unas fibras nerviosas.

15 La epidermis está en contacto con el ambiente exterior. Está compuesta de queratinocitos, de melanocitos y de células de Langerhans. Su papel consiste en proteger al organismo de la deshidratación y de las agresiones exteriores, ya sean químicas, mecánicas, físicas o infecciosas. La acumulación de estas agresiones a lo largo de la vida, unida a la influencia genética, conduce al envejecimiento de la piel.

20 El envejecimiento cutáneo comprende dos fenómenos distintos: el envejecimiento intrínseco, consecuencia del paso del tiempo, y el fotoenvejecimiento, consecuencia de la exposición solar. El envejecimiento intrínseco de la piel se traduce por un aspecto finamente arrugado, laxo, seco con la presencia, eventualmente, de tumores benignos. El fotoenvejecimiento cutáneo se observa en las zonas habitualmente expuestas al sol, como la cara, el dorso de la mano y de los antebrazos, y el escote (Ann Dermatol Venereol (2005): 132: 362-7).

La gravedad y el aspecto clínico del fotoenvejecimiento cutáneo están determinados por la exposición acumulada a los UV, y por la capacidad individual del individuo para responder a esta exposición. En efecto, las personas de fototipos I y II presentan un conjunto de signos ligeramente diferentes de las personas de fototipo III a V, a piel mate.

25 El fotoenvejecimiento puede estar caracterizado por diferentes signos cutáneos, tales como la rugosidad cutánea, las queratosis actínicas, la elastosis solar, las arrugas (finas y profundas), las telangiectasias, la hiperpigmentación difusa o también otros trastornos pigmentarios tales como los lentigos solares y las efélides.

30 Este fenómeno se debe distinguir claramente del melasma. En efecto, el melasma, denominado también cloasma o máscara de embarazo, es una forma adquirida de hiperpigmentación que se manifiesta principalmente en la cara. Puede resultar de un embarazo, de la utilización de un anticonceptivo oral, de la menopausia, o puede manifestarse espontáneamente sin razón aparente. Está exacerbado por una exposición a los UV ("Hyperpigmentation disorders", Goodheart, Women's Health in Primary Care, vol. 2, nº 12/diciembre de 1999).

35 Consiste en un oscurecimiento por manchas asintomáticas en la piel del rostro. Las lesiones son de oscuro a marrón, las máculas hiperpigmentadas pueden juntarse en zonas simétricas bien marcadas. Se encuentran principalmente en las mejillas, la frente, la nariz, sobre el labio superior o sobre la barbilla. La zona cutánea oscura puede desaparecer espontáneamente después del embarazo, la interrupción del anticonceptivo oral o la ausencia de exposición al sol.

El melasma se debe distinguir de los lentigos solares, de las efélides y de la hiperpigmentación post-inflamatoria ("Hyperpigmentation disorders", Goodheart, Women's Health in Primary Care, vol. 2, nº 12/diciembre de 1999).

40 Asimismo, el fotoenvejecimiento presenta unos signos cutáneos específicos y no puede ser confundido con el melasma.

45 Entre estos signos cutáneos, los lentigos son pequeñas máculas que se encuentran sobretudo en el dorso de las manos y de los brazos, en el escote o también en la cara. Estas manchas son más oscuras que las efélides, y persisten en invierno. Se deben no sólo a una adaptación de las células que fabrican una melanina morena o roja, sino también a una multiplicación del número de melanocitos. El color de estas manchas es uniforme, y aparecen con la edad en las zonas expuestas al sol, como el rostro y el dorso de las manos. Ese trastorno se denomina asimismo lentigo solar.

La hiperpigmentación difusa, denominada "mottled hyperpigmentation" en inglés, se traduce por una irregularidad difusa de la coloración cutánea.

50 Unos signos de queratosis actínicas se encuentran también sobre la piel fotoenvejecida; estas lesiones, asintomáticas la mayor parte de las veces, pueden ser asimismo consideradas como unas lesiones precancerosas. Son unas protuberancias localizadas de la piel, hiperqueratósicas y que presentan unos escamas. Si el paciente intenta arrancar estas escamas, tiene lugar una ligera hemorragia.

Por elastosis solar se entiende el relajamiento de la piel, que pierde su elasticidad, debido a la alteración y la ruptura de las fibras de elastina sintetizadas por los fibroblastos de la dermis.

Por telangiectasia se entiende una dilatación permanente de los pequeños vasos capilares, arteriolas o venillas, que dibujan pequeñas líneas rojas debajo de la piel.

5 Los individuos de fototipo I y II son más afectados por los lentigos y las arrugas pequeñas, mientras que los individuos de fototipo III a V son igualmente afectados por los lentigos acompañados de arrugas profundas, de un aspecto nodular y basto de la piel que corresponde a una elastosis.

10 La prevención del fotoenvejecimiento se ha convertido en los últimos años un verdadero desafío de salud pública, debido a las dramáticas consecuencias que puede conllevar, es decir el aumento de la prevalencia de los cánceres de la piel (melanomas).

Sin embargo, hoy en día, más allá de la prevención, existe una necesidad real de tratamiento de los signos cutáneos del fotoenvejecimiento.

15 Un solo agente tópico ha demostrado su eficacia en la corrección de los signos del fotoenvejecimiento; se trata de la tretinoína. La solicitud WO 00/40217 describe que la utilización de tretinoína puede ser eficaz para el tratamiento de los signos cutáneos del fotoenvejecimiento.

Mejora la apariencia de la piel fotoenvejecida, con sobretodo una mejora de la rugosidad de la piel, de las pequeñas arrugas, de la pigmentación. Pero el tratamiento con tretinoína es largo, aproximadamente 6 meses, y debe ser crónico, lo que no facilita el seguimiento del tratamiento por los pacientes.

20 Hoy en día existen otros tratamientos, como el tratamiento con la ayuda de alfa-hidroxiácidos, o también de beta-hidroxiácidos. Pero estos últimos no parecen suficientemente eficaces, en particular en el tratamiento de las manchas pigmentarias.

El tratamiento con la ayuda de exfoliación química es, ciertamente, mucho más eficaz pero no se puede considerar como libre de riesgos. En efecto, un fenómeno de rebote pigmentario se puede observar tras un tratamiento mediante exfoliación química.

25 Otras técnicas, tales como la dermoabrasión o también diversas fuentes de luz (incluyendo el láser con CO<sub>2</sub>) son también utilizadas, pero son tan pesadas y poseen los mismos inconvenientes que la exfoliación química.

En consecuencia, existe por lo tanto una necesidad real de un tratamiento eficaz y sin riesgo de los síntomas del fotoenvejecimiento, en particular las manchas hiperpigmentarias inducidas por la exposición a los rayos ultravioletas.

30 De manera sorprendente, la solicitante ha descubierto que la asociación de hidroquinona, de acetónida de fluocinolona y de tretinoína en una composición farmacéutica permite tratar los signos cutáneos del fotoenvejecimiento, en particular las manchas hiperpigmentarias.

La presente invención se refiere por lo tanto a la utilización de una asociación de acetónida de fluocinolona, de hidroquinona y de tretinoína, para la preparación de un medicamento destinado a tratar los signos cutáneos del fotoenvejecimiento.

35 Según la invención, por signos cutáneos del fotoenvejecimiento se entienden los trastornos cutáneos hiperpigmentarios y no pigmentarios inducidos por los rayos UV.

Entre los trastornos cutáneos pigmentarios inducidos por los rayos UV se entiende la queratosis actínica, la hiperpigmentación difusa, el lentigo solar (o lentigo senil), las efélides, o también las verrugas seborreicas pigmentadas planas.

40 Por verruga seborreica pigmentada plana, se entiende una lesión (sin gravedad) coloreada y en relieve que aparece en la espalda y el tórax principalmente, y cuya superficie se parece a la de una coliflor.

Entre los trastornos cutáneos pigmentarios inducidos por los rayos UV, se entiende la elastosis solar, las pequeñas arrugas y las arrugas, y la rugosidad cutánea.

Preferentemente, el medicamento se destina a tratar los trastornos cutáneos hiperpigmentarios.

45 Ventajosamente, el medicamento según la presente invención se destina a una aplicación tópica.

El medicamento según la presente invención comprende además un medio fisiológicamente aceptable, es decir que es compatible con la piel, y puede constituir una composición dermatológica.

La hidroquinona es un agente despigmentante conocido. Se prepara mediante reducción de la *p*-benzoquinona con bisulfito de sodio. El nombre químico de la hidroquinona es el 1,4-bencenodiol.

De manera ventajosa, la hidroquinona está presente en el medicamento a una concentración comprendida entre el 1 y el 10% en peso, ventajosamente entre el 2 y el 7%, y más ventajosamente a una concentración del 4% en peso, con respecto al peso total del medicamento.

5 La tretinoína es un ácido all-trans retinoico formado por la oxidación del grupo aldehído del retineno en grupo carboxilo. El nombre químico de la tretinoína es el ácido (*all-E*)-3,7-dimetil-9-(2,6,6-trimetil-1-ciclohexen-1-il)-2,4,6,8-nonatetraenoico. Es muy reactivo a la luz y a la humedad. Su acción sobre la diferenciación y proliferación queratinocitaria, la síntesis de colágeno y su actividad despigmentante son interesantes en el tratamiento del fotoenvejecimiento.

10 En un modo de realización particular, la tretinoína está presente en el medicamento según la presente invención a una concentración comprendida entre el 0,025 y el 2% en peso, ventajosamente entre el 0,025% y el 1% en peso, aún más ventajosamente de aproximadamente el 0,05% en peso, con respecto al peso total del medicamento.

15 La acetónida de fluocinolona es un corticoesteroide sintético fluorado destinado a una utilización dermatológica tópica, y se utiliza como anti-inflamatorio. Su nombre químico es el (6,11,16)-6,9-difluoro-11,21-dihidroxi-16,17-[(1-metiletilideno)bis(oxi)]-pregna-1,4-dien-3,20-diona. Se trata de un polvo cristalino blanco que es sin olor y estable a la luz.

En un modo de realización particular, la acetónida de fluocinolona está presente en el medicamento según la presente invención a una concentración comprendida entre el 0,005 y el 0,1% en peso, ventajosamente entre el 0,005 y el 0,05% en peso, aún más ventajosamente de aproximadamente el 0,01% en peso, con respecto al peso total del medicamento.

20 Ventajosamente, el medicamento según la presente invención contiene metabisulfito de sodio para prevenir la oxidación de la hidroquinona.

Unos componentes adicionales pueden estar presentes en el medicamento según la presente invención en una cantidad comprendida entre el 0,001 y el 20% en peso con respecto al peso total del medicamento.

25 El medicamento según la presente invención puede comprender una gran variedad de componentes adicionales, en particular puede tratarse de absorbentes, de abrasivos, de agentes anti-acné, de agentes anti-espuma, de agentes anti-microbianos, de antioxidante, de ligantes, de aditivos biológicos, de agentes tampones, de agentes quelantes, de colorantes, de astringentes cosméticos, de biocidas cosméticos, de analgésicos externos, de agentes formador de películas, de componentes perfumados, de agentes opacificantes, de conservantes, de otros agentes despigmentantes, de agentes emolientes, de agentes protectores de la piel, de disolventes, de agentes solubilizantes, de agentes surfactantes, de agentes que absorben las radiaciones ultravioletas, de agentes protectores solares, de agentes que aumentan la viscosidad (acuosos o no acuosos), de humectantes, de secuestrantes, etc.

35 El experto en la materia estará evidentemente atento para seleccionar los compuestos adicionales posibles y/o sus cantidades de manera que las propiedades ventajosas del medicamento según la presente invención no estén totalmente, o no lo estén sustancialmente, disminuidas por la adición prevista.

El medicamento según la presente invención se puede suministrar en cualquier forma galénica normalmente utilizada en el campo de la dermatología.

40 Preferiblemente, la composición según la presente invención está en forma de crema. Por crema se entiende una preparación para la aplicación tópica a base de agua. Corresponde a una emulsión, es decir que comprende al menos una fase lipófila y al menos una fase hidrófila.

Las cremas pueden estar ventajosamente preparadas como se indica en la solicitud de patente WO 2004/037201, mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

a) mezclado de unos compuestos hidrófilos con agua para formar una fase acuosa o hidrófila;

b) mezclado de unos compuestos hidrófobos para formar una fase hidrófoba;

45 c) mezclado de unas fases hidrófobas e hidrófilas para formar una mezcla bifásica, y

d) adición de un emulsionante a la fase bifásica para formar una emulsión.

Además, pueden contener otros ingredientes habituales de las cremas y ser fabricadas de manera bien conocida por el experto en la materia.

50 De manera ventajosa, el medicamento según la presente invención contiene al menos un ingrediente inactivo seleccionado entre el hidroxitolueno butilado, el alcohol cetílico, el ácido cítrico, la glicerina, el estearato de glicerilo, el silicato de magnesio y de aluminio, el metil-gluceth-10, el metilparabeno, el estearato de PEG-100, el propilparabeno, el agua purificada, el metabisulfito de sodio, el ácido esteárico y el alcohol esteárico.

Ventajosamente, el medicamento según la presente invención es la crema Tri-Luma<sup>®</sup> vendida por la compañía Galderma, tal como se presenta en el ejemplo 1.

Ejemplo 1: composición de la crema Tri-Luma<sup>®</sup>

	- silicato de magnesio y de aluminio	3,00%
5	- hidroxitolueno butilado	0,04%
	- alcohol cetílico	4,00%
	- ácido esteárico	3,00%
	- alcohol estearílico	4,00%
	- metilparabeno	0,18%
10	- propilparabeno	0,02%
	- Arlachel <sup>®</sup> 165 [estearato de glicerol y monoestearato de gliceril estearato de PEG-100]	3,50%
	- metilgluceth-10	5,00%
	- glicerina	4,00%
15	- tretinoína	0,05%
	- acetona de fluocinolona	0,01%
	- ácido cítrico	0,05%
	- hidroquinona	4,00%
	- metilbisulfito de sodio	0,20%
20	- agua purificada	68,95%

Ejemplo 2: estudio de la eficacia de Tri-Luma<sup>®</sup> sobre diferentes signos cutáneos del fotoenvejecimiento

Se han escogido al azar 60 personas de 40 a 82 años de edad en dos grupos de 30 personas, y se les han tratado la cara, respectivamente con el producto Triluma y el segundo grupo con tretinoína sola al 0,025% (Vitanol A) durante 8 semanas de tratamiento.

25 Diferentes criterios se midieron a través de un resultado de severidad (desde Ausente a Severa o Muy severa) en el tiempo T0 antes del tratamiento y al final del tratamiento: Resultado de hiperpigmentación difusa, de severidad del fotoenvejecimiento y de severidad de las arrugas finas.

30 La mejora o agravación con respecto al estado inicial antes del tratamiento (T0) se ha medido para cada sujeto mediante la diferencia Después – Antes del tratamiento (T8-T0). Una diferencia de resultado negativa significa una mejora (inversamente para una diferencia positiva).

La tabla siguiente presenta, para cada criterio medido, la distribución de los sujetos en cada categoría de diferencia de resultado, así como el análisis de la comparación entre los tratamientos.

Hiperpigmentación difusa facial		Tri-Luma	Vitanol A	valor p
Visita a las T8 semanas	Número de sujetos = 30	100,0%	100,0%	
	0	36,7%	43,3%	
	-1	33,3%	50,0%	
	-2	30,0%	6,7%	
	Lsmean±Stderr	-0,9±0,1	-0,6±0,1	0,091
	Mean±sd	-0,9±0,8	-0,6±0,6	
Medición de la severidad del fotoenvejecimiento		Tri_Luma	Vitanol A	valor p
Visita a las T8 semanas	Número de sujetos = 30	100,0%	100,0%	
	0	60,0%	60,0%	
	-1	23,3%	36,7%	

ES 2 396 572 T3

	-2	16,7%	3,3%	
	Lsmean±Stderr	-0,6±0,1	-0,4±0,1	0,502
	Mean±sd	-0,6±0,8	-0,4±0,6	
Medición de la severidad de las arrugas pequeñas		Tri_Luma	Vitanol_A	p~value
Visita a las T8 semanas	Número de sujetos = 30	100,0%	100,0%	
	1	3,3%	3,3%	
	0	66,7%	70,0%	
	-1	26,7%	26,7%	
	-2	3,3%	-	
	Lsmean±Stderr	-0,3±0,1	-0,3±0,1	0,968
	Mean±sd	-0,3±0,6	-0,2±0,5	

Estos resultados muestran que el producto de Triluma tiene una actividad sobre los signos relacionados con el fotoenvejecimiento y más particularmente sobre la hiperpigmentación difusa y las arrugas. Este producto es mucho más eficaz en el tratamiento de los signos cutáneos del fotoenvejecimiento que la tretinoína sola.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de una asociación de acetónida de fluocinolona, de hidroquinona y de tretinoína para la preparación de un medicamento destinado a tratar los signos cutáneos del fotoenvejecimiento, caracterizada porque los signos cutáneos del fotoenvejecimiento se seleccionan entre la queratosis actínica, la hiperpigmentación difusa, el lentigo solar, las verrugas seborreicas pigmentadas planas, las arrugas y pequeñas arrugas, la elastosis solar, la rugosidad cutánea y las efélides.
2. Utilización según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque los signos cutáneos del fotoenvejecimiento se seleccionan entre la queratosis actínica, la hiperpigmentación difusa, el lentigo solar y las verrugas seborreicas pigmentadas planas.
- 10 3. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque el medicamento está en forma de composición adaptada a una aplicación tópica.
4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la hidroquinona está presente a una concentración comprendida entre el 1 y el 10% en peso con respecto al peso total del medicamento.
- 15 5. Utilización según la reivindicación 4, caracterizada porque la hidroquinona está presente a una concentración comprendida entre el 2 y el 7% en peso con respecto al peso total del medicamento.
6. Utilización según la reivindicación 4 ó 5, caracterizada porque la hidroquinona está presente a una concentración del 4% en peso con respecto al peso total del medicamento.
7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque la tretinoína está presente a una concentración comprendida entre el 0,025 y el 2% en peso con respecto al peso total.
- 20 8. Utilización según la reivindicación 7, caracterizada porque la tretinoína está presente a una concentración comprendida entre el 0,025% y el 1% en peso con respecto al peso total.
9. Utilización según la reivindicación 7 u 8, caracterizada porque la tretinoína está presente a una concentración comprendida entre el 0,05 % en peso con respecto al peso total.
- 25 10. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque la acetónida de fluocinolona está presente a una concentración comprendida entre el 0,005 y el 0,1% en peso con respecto al peso total.
11. Utilización según la reivindicación 10, caracterizada porque la acetónida de fluocinolona está presente a una concentración entre el 0,005 y el 0,05% en peso con respecto al peso total.
12. Utilización según la reivindicación 10 ó 11, caracterizada porque la acetónida de fluocinolona está presente a una concentración de aproximadamente el 0,01% en peso, con respecto al peso total.
- 30 13. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizada porque el medicamento está en forma de crema.
14. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porque el medicamento es una composición que contiene, en porcentaje en peso con respecto al peso total:
- |    |  |       |
|----|--|-------|
|    | - silicato de magnesio y de aluminio               | 3,00% |
| 35 | - hidroxitolueno butilado                          | 0,04% |
|    | - alcohol cetílico                                 | 4,00% |
|    | - ácido esteárico                                  | 3,00% |
|    | - alcohol estearílico                              | 4,00% |
|    | - metilparabeno                                    | 0,18% |
| 40 | - propilparabeno                                   | 0,02% |
|    | - Arlancel <sup>®</sup> 165 [estearato de glicerol |       |
|    | y monoestearato de gliceril estearato de PEG-100]  | 3,50% |
|    | - metilgluceth-10                                  | 5,00% |
|    | - glicerina  | 4,00% |
| 45 | - tretinoína                                       | 0,05% |

## ES 2 396 572 T3

	- acetona de fluocinolona	0,01%
	- ácido cítrico	0,05%
	- hidroquinona	4,00%
	- metilbisulfito de sodio	0,20%
5	- agua purificada	68,95%