

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 395**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2010** **E 10709876 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015** **EP 2395998**

54 Título: **Asociación de ivermectina con brimonidina para el tratamiento o prevención de la rosácea**

30 Prioridad:

16.02.2009 FR 0950981

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

10.09.2015

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)**

**2400 Route des Colles Les Templiers
06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

**JOMARD, ANDRÉ;
FREDON, LAURENT y
ROYE, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 545 395 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

Asociación de ivermectina con brimonidina para el tratamiento o prevención de la rosácea

La invención está limitada al objeto definido en las presentes reivindicaciones; la siguiente descripción está sujeta a esta limitación.

- 5 La invención se refiere a una asociación de compuestos para el tratamiento de afecciones dermatológicas en el caso del hombre, particularmente la rosácea y la rosácea ocular.

10 La rosácea es una dermatosis inflamatoria común, crónica y progresiva ligada a una relajación vascular. Afecta principalmente la parte central del rostro y se caracteriza por un enrojecimiento del rostro o por sofocos, un eritema facial, pápulas, pústulas, una telangiectasia y a veces lesiones oculares denominadas rosácea ocular. En casos graves, particularmente en el caso del hombre, el tejido blando de la nariz se puede inflar y producir un hinchamiento bulboso denominado rinofima.

La rosácea aparece generalmente a la edad entre 25 y 70 años y es mucho más común en las personas de tez clara. Afecta más particularmente a las mujeres, aunque esta afección es generalmente más severa en el caso del hombre. La rosácea es crónica y persiste durante años con periodos de exacerbación y de remisión.

- 15 La patogénesis de la rosácea se conoce mal. Pueden estar implicados numerosos factores sin que induzcan forzosamente esta afectación. Estos son, por ejemplo, factores psicológicos, trastornos gastrointestinales, factores del medio ambiente (exposición al sol, temperatura, humedad), emocionales (estrés), alimentarios (alcohol, especies), hormonales, vasculares, incluso una infección por *Helicobacter pilori*.

20 Clásicamente, la rosácea se trata oral o tópicamente por antibióticos tales como las tetraciclinas, la eritromicina, la clindamicina, pero también por la vitamina A, el ácido salicílico, los agentes antifúngicos, los esteroides, el metronidazol (un agente antibacteriano) o por la isotretinoína en las formas severas o también por agentes anti-infecciosos tales como el peróxido de benzoilo o también el ácido azelaico. También es conocido el tratamiento de la rosácea con la ivermectina, que apunta al parásito *Demodex folliculorum* presente en la piel de los pacientes (documento EE.UU. 5,952,372). Se conoce igualmente el tratamiento de la rosácea por agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 o alfa-2 (documentos EE.UU. 2006/0171974A1, EE.UU. 2005/0165079A1, EE.UU. 2005/0020600A1).

Estos tratamientos presentan efectos secundarios desagradables para el paciente tales como fenómenos de irritación o intolerancia. Además, cada uno de los tratamientos existentes no permite tratar y/o prevenir eficazmente el conjunto de síntomas asociados a la rosácea.

- 30 Teniendo en cuenta lo que precede, existe por lo tanto la necesidad de realizar un tratamiento más eficaz de la rosácea, que no presente los efectos secundarios observados en el estado anterior. Existe especialmente la necesidad de realizar una composición que confiera una mayor tolerancia a los principios activos, al tiempo que disminuya sus efectos secundarios.

35 De manera sorprendente, la firma solicitante ha observado que una asociación de un compuesto de la familia de las avermectinas o de la familia de las milbemicinas y de un compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 o alfa-2 permite un tratamiento más eficaz de la rosácea, con menos efectos secundarios cualquiera que sea la duración de la administración de esta asociación. En particular, tal asociación permite reducir sensiblemente la duración del tratamiento y obtener una reducción más importante de los síntomas de la rosácea. Esta asociación puede permitir, además, suprimir el efecto rebote habitualmente observado al final del tratamiento con los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 o alfa-2.

La invención tiene por objeto una asociación de un compuesto de la familia de las avermectinas o de la familia de las milbemicinas y de un compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 o alfa-2 para su administración como medicamento en el tratamiento y/o la prevención de las afecciones dermatológicas y, particularmente, de la rosácea y la rosácea ocular.

- 45 La invención tiene igualmente por objeto la utilización de una asociación de un compuesto de la familia de las avermectinas o de la familia de las milbemicinas y de un compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 o alfa-2 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de las afecciones dermatológicas y, particularmente, de la rosácea y la rosácea ocular.

50 La presente invención tiene igualmente por objeto una composición farmacéutica, especialmente dermatológica que, en un medio fisiológicamente aceptable, comprende al menos un compuesto de la familia de las avermectinas o de la familia de las milbemicinas y al menos un compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 o alfa-2, destinada al tratamiento y/o la prevención de las afecciones dermatológicas y particularmente de la rosácea y la rosácea ocular.

Por composición dermatológica se entiende una composición farmacéutica aplicada sobre la piel.

Por medio fisiológicamente aceptable se entiende un medio compatible con la piel, las mucosas y/o los apéndices cutáneos.

Por afecciones dermatológicas se entienden desórdenes cutáneos y oculares. Se puede citar como ejemplo no limitativo el acné, la hiperseborrea, la rosácea, la rosácea ocular, la psoriasis, la dermatitis atópica.

- 5 La afección dermatológica es más particularmente la rosácea o la rosácea ocular.

La invención tiene igualmente por objeto la utilización de una composición de este tipo para la fabricación de un medicamento destinado a la prevención y/o al tratamiento de las afecciones dermatológicas y, particularmente, de la rosácea y la rosácea ocular.

La invención tiene igualmente por objeto un producto en forma de kit, que contiene:

- 10 (a) una primera composición que comprende un compuesto de la familia de las avermectinas o de la familia de las milbemicinas, y

(b) una segunda composición, distinta de la primera, que comprende un compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 o alfa-2,

- 15 como producto de combinación para su administración como medicamento en el tratamiento y/o la prevención de las afecciones dermatológicas y particularmente de la rosácea y la rosácea ocular, pudiendo administrarse la primera y segunda composición citadas de manera simultánea, separada o escalonada en el tiempo.

La invención tiene igualmente por objeto la utilización de un producto en forma de kit, que contiene:

(a) una primera composición que comprende un compuesto de la familia de las avermectinas o de la familia de las milbemicinas, y

- 20 (b) una segunda composición, distinta a la primera, que comprende un compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 o alfa-2,

como producto de combinación para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o la prevención de las afecciones dermatológicas y particularmente de la rosácea y la rosácea ocular, pudiendo administrarse la primera y segunda composición citadas de manera simultánea, separada o escalonada en el tiempo.

- 25 Según la invención, el compuesto de la familia de las avermectinas se selecciona ventajosamente entre la ivermectina, la invermectina, la avermectina, la abamectina, la doramectina, la eprinomectina y la selamectina, la aversectina B, AB o C, la emamectina B1a, la emamectina B1b o sus derivados, o la latidectina. El compuesto de la familia de las avermectinas es preferentemente la ivermectina.

- 30 Según la invención, el compuesto de la familia de las milbemicinas se selecciona ventajosamente entre las lepimectina, la milbemectina, la oxima de milbemicina, la moxidectina, la 6'-etil-lepimectina, la 6'-metil-lepimectina y sus derivados o la nemadectina α , β , γ ó δ .

Según la invención, el compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 se selecciona ventajosamente entre el metaraminol bitartrato, midodrina, metoxamina, mefentermina, fenilefrina, oximetazolina, la tetrahidrozolina, la nafazolina o la xilometazolina o sus sales.

- 35 Más particularmente, el compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 tal como el definido anteriormente está en forma de hidrocloreto o de bi-tartrato.

Según la invención, el compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 se selecciona ventajosamente entre la apraclonidina, la brimonidina, la clonidina, mirtazapina, dexmedetomidina, guanabenz acetato, lidamidina, lofexidina, metildopa, rilmenidina, talipexol, tiamenidina, tizanidina, la tolonidina o sus sales.

- 40 Más particularmente, el compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 tal como se ha definido anteriormente está en formas de tartrato.

Más particularmente, el compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 puede ser la brimonidina o su sal tártrica.

- 45 La asociación según la invención contiene más particularmente un compuesto de la familia de las avermectinas y un compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2.

La asociación según la invención contiene preferentemente brimonidina e ivermectina.

En el marco de la presente invención, una asociación de un compuesto de la familia de las avermectinas o de la familia de la milbemicinas con un compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 o alfa-2 significa que dichos compuestos asociados pueden estar presentes o bien en el seno de una misma

composición, o bien presentes separadamente uno del otro en el seno de composiciones distintas, formando por ejemplo un producto en forma de kit. En otros términos, estos compuestos están destinados a ser administrados a un paciente en el marco de un mismo tratamiento, es decir durante un periodo común de tratamiento, o bien al mismo tiempo, estando comprendidos o no en el seno de una sola y misma composición, o bien en instantes diferentes. Además, se pueden administrar por modos de administración idénticos y/o estar comprendidos en composiciones idénticas o diferentes.

La asociación de los compuestos anteriormente citados, presentes separadamente en el seno de composiciones distintas, y especialmente en el caso de un producto en forma de kit, permite limitar las interacciones del o de los compuestos de la familia de las avermectinas, especialmente de la ivermectina, o de la familia de las milbemicinas, con el o los compuestos de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 o alfa-2. Esto permite igualmente limitar al máximo las interacciones del o de los compuestos de la familia de las avermectinas, especialmente de la ivermectina, o de la familia de las milbemicinas, con los numerosos excipientes habitualmente contenidos en una composición única, y especialmente los excipientes contenidos en la composición que comprende los compuestos de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 o alfa-2. Las composiciones según la invención, administradas simultánea o sucesivamente, se toleran así muy bien, precisos en término de cantidad de compuestos activos liberados, y de utilización práctica. Ofrecen, además, confort e hidratación a los pacientes.

En el caso de una asociación de los compuestos anteriormente citados presentes separadamente en el seno de composiciones distintas, y especialmente en el caso de un producto en forma de kit, se puede aplicar primero sobre la piel de un paciente un compuesto de la familia de las avermectinas o de la familia de las milbemicinas, después se puede administrar un compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 o alfa-2, o inversamente.

En las composiciones según la invención, el compuesto de la familia de las avermectinas o de la familia de las milbemicinas se presenta en una concentración comprendida entre 0,001 y 10% en peso, en relación al peso total de la composición que lo comprende, preferentemente entre 0,01 y 5% en peso y, en particular, 0,75%, 1%, 1,5% o 2%. Cuando una composición comprende varios de estos compuestos, su concentración total está comprendida en las cantidades anteriormente citadas.

En las composiciones según la invención, el compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 o alfa-2 se presenta en una concentración comprendida entre 0,01 y 20% en peso, en relación al peso total de la composición, preferentemente entre 0,02 y 10% en peso, de manera particularmente preferida entre 0,05 y 5% en relación al peso total de la composición. Cuando una composición comprende varios de estos compuestos, su concentración total está comprendida en las cantidades anteriormente citadas.

De forma particularmente preferida, la asociación comprende un compuesto de la familia de las avermectinas o de la familia de las milbemicinas presente en una concentración comprendida entre 0,01 y 5% en peso, en relación al peso total de la composición que lo comprende, y un compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 o alfa-2 presente en una concentración comprendida entre 0,01 y 5% en peso en relación al peso total de la composición.

Dicha composición según la invención contiene más particularmente un compuesto de la familia de las avermectinas y un compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2.

Preferentemente, la composición según la invención comprende brimonidina e ivermectina.

La asociación según la invención y las composiciones que comprenden los compuestos de esta asociación están especialmente destinadas a una administración tópica sobre la piel y/o a una administración ocular sobre los ojos.

Las composiciones de la invención comprenden, además, un vehículo farmacéutica o cosméticamente aceptable, es decir un vehículo adaptado para una utilización en contacto con células humanas, sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica inducida y similar, y proporcionada en una relación ventaja/riesgo razonable.

Las composiciones de la invención pueden comprender, además, al menos otro agente terapéutico susceptible de aumentar la eficacia del tratamiento.

Las composiciones de la invención pueden comprender, además, cualquier aditivo habitualmente utilizado en el sector farmacéutico, dermatológico, compatible con el compuesto de la familia de las avermectinas o de la familia de las milbemicinas y/o el compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 o alfa-2 en presencia.

Se pueden citar especialmente los sequestrantes, antioxidantes, filtros solares, conservantes, por ejemplo el DL-alfa-tocoferol, cargas, electrolitos, humectantes, colorantes, bases o ácidos habituales, minerales u orgánicos, perfumes, aceites esenciales, activos cosméticos, hidratantes, vitaminas, ácidos grasos esenciales, esfingolípidos, compuestos autobronceadores tales como el DHA, agentes espesantes y protectores de la piel tales como la alantoína, agentes propenetrantes, gelificantes o una mezcla de éstos. Bien entendido, el experto en la materia tendrá que elegir este o

estos eventuales compuestos complementarios, y/o su cantidad, de tal manera que las propiedades ventajosas de la composición según la invención no se alteren, o no sustancialmente.

Estos aditivos pueden estar presentes en la composición a razón de 0 a 20% en peso en relación al peso total de la composición.

- 5 La administración se puede efectuar por vía tópica, enteral u oral, parenteral u ocular.

Entre estas vías de administración, la vía tópica y la vía ocular son particularmente preferidas.

- 10 Las composiciones de la presente invención se pueden presentar en todas las formas galénicas normalmente utilizadas para una administración tópica, especialmente en forma de soluciones, de loción, de geles, de emulsiones de consistencia líquida o semilíquida de tipo leche, obtenidas por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (H/E) o inversamente (E/H), o de suspensiones o emulsiones de consistencia blanda, semilíquida o sólida de tipo crema, pomada o también de micro-emulsiones, de micro-cápsulas, de micro-partículas o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y/o no iónico.

De manera ventajosa, la composición comprende una pomada, una crema, una loción o un gel.

- 15 Ahora, a título de ilustración y sin ningún carácter limitativo, se van a dar diversas formulaciones de composiciones según la invención, así como los resultados de un estudio de actividad anti-inflamatoria de la asociación de un compuesto de la familia de las avermectinas o de la familia de las milbemicinas y de un compuesto de la familia de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 o alfa-2.

EJEMPLO 1

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Ivermectina	1,00
Brimonidina tartrato	0,20
EDTA	0,1
Polisorbato 80	8,0
Propilenglicol	20,00
Alcohol bencílico	3
Agua	Qsp 100

- 20 **EJEMPLO 2 (no forma parte de la invención)**

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Emamectina	0,5
Brimonidina tartrato	0,3
Vaselina Codex	56,00
Aceite de vaselina	43,00

EJEMPLO 3 (no forma parte de la invención)

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Ivermectina	1,40
Clorhidrato de oximetazolina	0,20
Glicerina	4,0
Estearat-2	1,0
Estearat-21	2,0
Silicato de aluminio y magnesio/ dióxido de titanio/sílice	1,0
Parahidroxibenzoato de metilo	0,2
Parahidroxibenzoato de propilo	0,1
EDTA disódico	0,05
Ácido cítrico monohidrato	0,05
Palmitato de isopropilo	4,0
Glicerilo/PEG 100 estearato	2,0
Cera autoemulsionable	1,0
Ácido palmítico	2,00
Dimeticona 200-350 cS	0,5
Propilenglicol	4,0
Triacetato de glicerol	1,00
Fenoxietanol	0,5
Hidróxido de sodio 10%	Qs pH
agua	Qsp 100

EJEMPLO 4

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Ivermectina	0,03
Brimonidina	0,15
Polisorbato 80	2,00
Cloruro de benzalconio	0,05
EDTA	0,05

Ingredientes	% en peso en relación al peso total de la composición
Agua	qsp 100
Sistema tampón	pH 6,3

EJEMPLO 5: evaluación de la actividad anti-inflamatoria de la ivermectina y de la brimonidina después de una administración tópica única en el ensayo del edema de la oreja del ratón, inducido por ácido araquidónico en ratones Balb/c

- 5 El ácido araquidónico se disuelve en una mezcla de THF/metanol al 4%.

Tratamiento:

La ivermectina se disuelve en la solución de ácido araquidónico (AA) y se ensaya a la concentración de 1%.

20 µl de la solución se aplican sobre la cara interna de la oreja derecha.

El grosor de la oreja se mide a T+1h T+2h y T+4h.

10 **Resultados:**

La figura 1 representa la medida media del grosor del edema de la oreja, es decir la medida media del grosor de la oreja después del tratamiento, a la cual se sustrae la medida media del grosor de la oreja obtenido con el grupo testigo (no tratado). Y esto después del tratamiento con ácido araquidónico al 4% (■), la ivermectina al 1% (□), la brimonidina al 0,2% (■), la asociación de la ivermectina y la brimonidina (■).

- 15 La indometacina (control positivo) al 5% inhibe el edema de la oreja debido al ácido araquidónico en 95% (***).

La ivermectina sola (1%) reduce el edema de la oreja en 56% (**).

La asociación ivermectina (1%) con la brimonidina (0,2%) inhibe el edema de la oreja debido al ácido araquidónico en 84% (***), ésta muestra por lo tanto un fuerte efecto antiinflamatorio en el modelo del edema de la oreja del ratón inducido por el ácido araquidónico.

20 **EJEMPLO 6: evaluación de la actividad anti-inflamatoria de la ivermectina y de la brimonidina después de una administración tópica única en el ensayo del edema de la oreja del ratón, inducido por TPA en ratones Balb/c**

Tratamiento

- 25 El edema se induce por administración única de 20 µl de TPA (forbol-12-miristato-13 acetato) disuelto en etanol al 0,01%.

Los compuestos a ensayar se diluyen en la solución de TPA.

Un control positivo, el valerato de β-metasona (VdB) al 0,01% se ensaya igualmente, inhibe el edema de la oreja de ratones en 89%.

- 30 La ivermectina se administra en una concentración de 0,1%, 0,3% y 1%. La brimonidina se añade a la concentración al 0,2%.

El grosor de la oreja del ratón se mide a T+6h.

Resultados:

Los resultados se presentan en la figura 2.

- 35 La figura 2 representa la medida media del grosor del edema de la oreja en función de la dosis del compuesto a ensayar en %, es decir la medida media del grosor de la oreja después del tratamiento, a la cual se sustrae la medida media del grosor de la oreja con el grupo testigo (no tratado). Y esto después del tratamiento con TPA al 0,01% (■).

la ivermectina respectivamente al 0,1%, 0,3% y 1% (□),

la brimonidina al 0,2% (■),

la asociación de la ivermectina y la brimonidina (▨).

5 Después de una administración única tópica de la ivermectina al 0,3% y 1% diluidas en la solución de TPA, se observa una reducción del edema de la oreja respectivamente en 57% (**) y 90% (***).

La administración de la brimonidina sola al 0,2% reduce el edema de la oreja del ratón en 50%.

La asociación de ivermectina (al 0,1, 0,3 y 1%) y la brimonidina (0,2%) tiene un efecto antiinflamatorio dosis-dependiente, y reduce el edema de la oreja inducido por el TPA, respectivamente en 91% (***) (al 0,1%), 94% (***) (al 0,3%) y 100% (***) (al 1%).

REIVINDICACIONES

1. Asociación de la ivermectina y la brimonidina o sus sales para su administración como medicamento en el tratamiento y/o la prevención de la rosácea y/o la rosácea ocular.
- 5 2. Asociación según la reivindicación 1, caracterizada por que la ivermectina y la brimonidina o sus sales están presentes en el seno de una misma composición.
3. Asociación según la reivindicación 1, caracterizada por que la ivermectina y la brimonidina o sus sales están presentes separadamente una de otra en el seno de composiciones distintas.
- 10 4. Asociación según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la ivermectina está presente en una concentración comprendida entre 0,001 y 10% en peso, en relación al peso total de la composición que la comprende, y porque la brimonidina o sus sales están presentes en una concentración comprendida entre 0,01 y 20% en peso en relación al peso total de la composición.
- 5 6. Producto en forma de kit que contiene:
(a) una primera composición que comprende ivermectina, y
(b) una segunda composición, distinta de la primera, que comprende brimonidina o sus sales,
como producto de combinación para su administración como medicamento en el tratamiento y/o la prevención de la rosácea y la rosácea ocular, pudiendo ser administradas dichas primera y segunda composición de
20 manera simultánea, separada o escalonada en el tiempo.
7. Utilización de un producto tal como se ha definido según la reivindicación 6 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la prevención de la rosácea y/o de la rosácea ocular.
8. Composición farmacéutica, especialmente dermatológica, que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos ivermectina y al menos brimonidina o sus sales.
- 25 9. Composición según la reivindicación 8, caracterizada por que la ivermectina representa entre 0,001 y 10% en peso, en relación al peso total de la composición, preferentemente entre 0,01 y 5% en peso.
10. Composición según la reivindicación 8, caracterizada por que la concentración de la brimonidina o de sus sales está comprendida entre 0,01 y 20% en peso, en relación al peso total de la composición, de preferencia entre 0,02 y 10% en peso, en relación al peso total de la composición.
- 30 11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada por que es de administración tópica.
12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizada por que es de administración ocular.

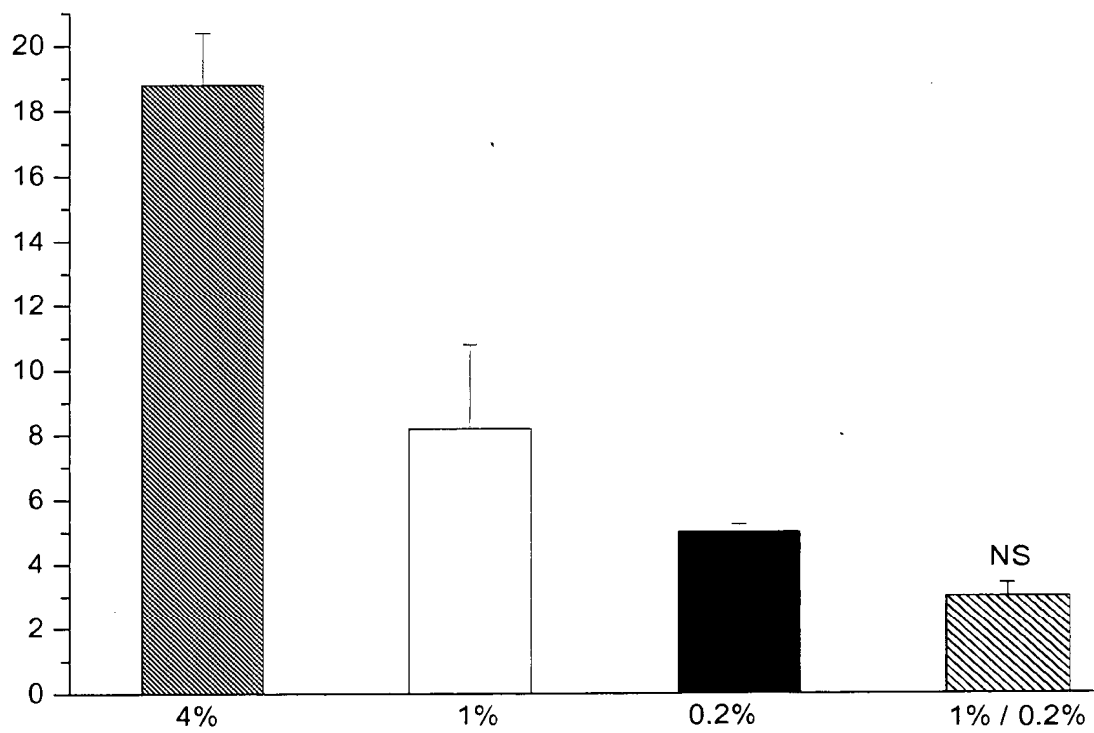


Figura 1

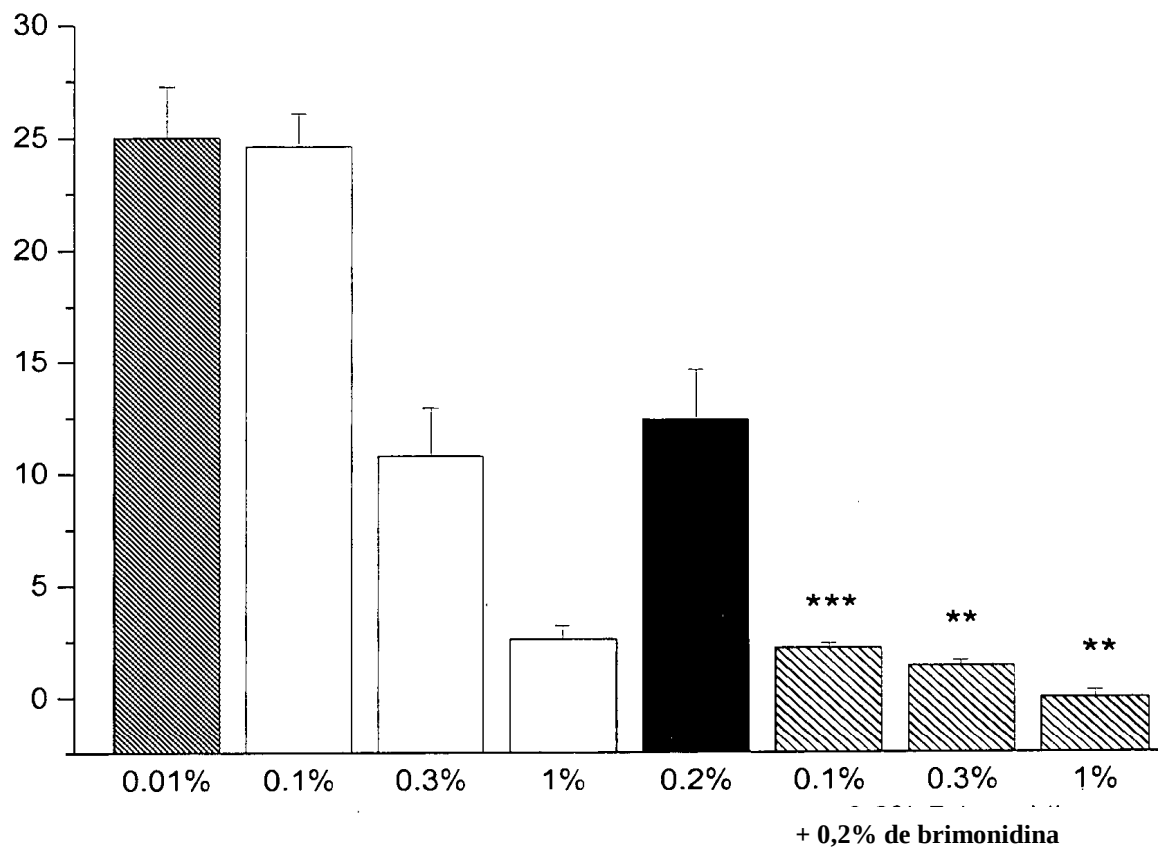


Figura 2