

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 405**

51 Int. Cl.:

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2011 PCT/EP2011/054596**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2011 WO11117377**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2011 E 11710199 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2552449**

54 Título: **Composiciones que comprenden brimonidina para el tratamiento del eritema**

30 Prioridad:

26.03.2010 US 282754 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.07.2017

73 Titular/es:

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

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

72 Inventor/es:

**GRAEBER, MICHAEL;
LOESCHE, CHRISTIAN;
FREIDENREICH, PHILIP;
LIU, YIN y
LEONI, MATTHEW JAMES**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 627 405 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

Composiciones que comprenden brimonidina para el tratamiento del eritema

- 5 La presente solicitud tiene derecho de prioridad sobre la solicitud de patente provisional de Estados Unidos No. 61/282.754, presentada el 26 de marzo de 2010.

ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCION

- 10 El eritema es una afección de la piel caracterizada por enrojecimiento de la piel. Se produce con cualquier lesión, infección o inflamación cutánea. También puede ocurrir como una reacción a medicamentos, enfermedades o emociones. También puede producirse por razones desconocidas actualmente. El eritema es difícil de tratar. Los tratamientos disponibles actualmente para el eritema tratan principalmente las enfermedades subyacentes y evitan los factores desencadenantes conocidos. Estos tratamientos tienen una eficacia limitada, particularmente para el eritema con causas desconocidas.

- 15 La brimonidina, un agonista $\alpha 2$ -adrenérgico selectivo, se ha utilizado como monoterapia o como terapia adyuvante para disminuir la presión intraocular (PIO) en el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular (HTO) desde su aprobación en 1996. Los efectos secundarios más frecuentes asociados con la terapia con brimonidina son sequedad de boca, fatiga/somnolencia, dolor de cabeza, hiperemia leve, visión borrosa y sensación de cuerpo extraño. Se han notificado hipertensión, palpitaciones y síncope en menos del 3% de los pacientes en los ensayos clínicos que implican el tratamiento oftálmico con brimonidina. Véase McGhie, Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin, mayo/junio de 2001, en World Wide Web: pswi.org/professional/pharmaco/brimonidine.pdf, y referencias en el mismo. Los resultados del estudio de variación de dosis en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular mostraron que aunque el 0,5% (p/p) tuvieron una mayor eficacia en la fase temprana del tratamiento, el 0,5% (p/p) y el 0,2% (p/p) tuvieron una eficacia similar después de dos semanas de tratamiento, y que el 0,5% (p/p) tuvo más efectos secundarios sistémicos y oculares que el 0,2% (p/p). Véase, por ejemplo, Walters, Survey of Ophthalmology, 1996, 41: S19–S26). Se han utilizado formulaciones oftálmicas que contienen el 0,2% (p/p) de brimonidina para aplicaciones crónicas para tratar el glaucoma y la hipertensión ocular, mientras que las que contienen el 0,5% (p/p) de brimonidina solo se han utilizado para terapia aguda para la prevención de picos de presión intraocular postoperatorios. Con el fin de reducir diversos efectos secundarios oculares y sistémicos asociados con la aplicación oftálmica de brimonidina al 0,2% (p/p), posteriormente se han desarrollado formulaciones oftálmicas que contienen concentraciones más bajas de brimonidina, por ejemplo, el 0,15% (p/p) o el 0,1% (p/p) y se utilizan para aplicaciones oftálmicas crónicas.

- 20 Se ha publicado que la brimonidina es útil en el tratamiento del eritema causado por la rosácea. Véase, por ejemplo, el documento de Estados Unidos No. de serie 10/853.585 y el documento de Estados 2006/0171974 de DeJovin y otros. Para garantizar la seguridad y evitar efectos secundarios inaceptables, en un estudio clínico previo se utilizó tartrato de brimonidina al 0,2% (p/p) como la dosis "alta" para el tratamiento del eritema. Véase el documento de Estados Unidos 2009/0061020 de Theobald y otros.

- 25 El documento WO 2005/115395 da a conocer formulaciones tópicas que comprenden brimonidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y un vehículo tópico farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento tópico o prevención de trastornos inflamatorios de la piel incluyendo, entre otros, eritema multiforme y eritema nodoso.

- 30 En la presente invención, se ha descubierto, sorprendentemente, que la administración tópica de brimonidina a un área de la piel afectada por eritema o un síntoma relacionado da como resultado una exposición sistémica a la brimonidina significativamente menor que la aplicación oftálmica tópica de brimonidina. Se ha descubierto que aunque la exposición sistémica aumentaba con la dosis aplicada de brimonidina, el análisis estadístico mostró que el aumento de la exposición sistémica ($C_{m\acute{a}x}$) no era proporcional a la dosis, por ejemplo, el aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ media era mucho menor que el aumento de la dosis. También se ha descubierto que, a diferencia de la aplicación oftálmica tópica de brimonidina, la administración tópica de brimonidina superior al 0,2% (p/p) a un área de la piel afectada por eritema o un síntoma relacionado produjo una mayor eficacia sin pérdida observable de eficacia en el tiempo. No se observaron efectos adversos inaceptables relacionados con el fármaco con el tratamiento de una concentración más alta de brimonidina utilizada.

- 35 En consecuencia, actualmente se puede utilizar una mayor concentración de brimonidina, a saber el 0,5% (p/p), en composiciones para su utilización en el tratamiento seguro y eficaz del eritema.

CARACTERÍSTICAS BREVES DE LA PRESENTE INVENCION

- 40 La presente invención da a conocer una composición tópica que comprende, con relación al peso total de la composición, el 0,5% de brimonidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; del 0,20% al 4,0% de agente gelificante; como mínimo, del 5,0% al 30,0% de un poliol; y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su utilización en el tratamiento del eritema en un sujeto, en el que dicha composición debe administrarse

tópicamente a un área de la piel afectada por el eritema. La administración tópica de la composición efectúa un perfil de suero o plasma de brimonidina que tiene una $C_{m\acute{a}x}$ media de aproximadamente 54 ± 28 pg/ml o menos y una AUC_{0-24h} media de aproximadamente 568 ± 277 pg.h/ml o menor.

5 En una realización particular de la presente invención, la composición tópica y las instrucciones para administrar tópicamente la composición a un área de la piel afectada por el eritema se proporcionan como un producto envasado unificado.

En una realización preferente, el eritema es el eritema de rosácea.

10 Otros aspectos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente divulgación, incluyendo la descripción detallada de la presente invención y sus realizaciones preferentes y las reivindicaciones adjuntas.

15 DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS DIVERSAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

El resumen anterior, así como la siguiente descripción detallada de la presente invención, se comprenderán mejor cuando se lean conjuntamente con los dibujos adjuntos. Con el fin de ilustrar la presente invención, se muestran en los dibujos realizaciones de acuerdo con la presente invención, así como realizaciones que no están dentro del alcance de la presente invención.

En los dibujos:

25 La figura 1 ilustra el éxito combinado el día 1, el día 15 y el día 29 después del tratamiento inicial, utilizando el enfoque de la última observación llevada a cabo (LOCF) en la población de intención de tratar (ITT); la figura 2 ilustra el éxito de CEA el día 1, el día 15 y el día 29 después del tratamiento inicial, utilizando el enfoque LOCF en la población de ITT; y la figura 3 ilustra el éxito en PSA-5 el día 1, el día 15 y el día 29 después del tratamiento inicial, utilizando el enfoque LOCF en la población de ITT.

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

Toda discusión de documentos, actas, materiales, dispositivos, artículos o similares incluidos en la presente memoria descriptiva se realiza exclusivamente con el fin de proporcionar un contexto para la presente invención. Tal discusión no es una admisión de que alguna o todas estas cuestiones formen parte del estado de la técnica con respecto a cualquier invención divulgada o reivindicada.

40 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que un experto en la técnica a la que esta invención pertenece entiende habitualmente. De lo contrario, ciertos términos utilizados en el presente documento tienen los significados definidos en la memoria descriptiva. Cabe destacar que, tal como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un/uno", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

45 Tal como se utiliza en el presente documento, se pretende que "eritema" abarque cualquier tipo o clasificación de enrojecimiento anormal de la piel asociado con rosácea o resultante de la misma, por ejemplo eritema, en un paciente con rosácea. Un síntoma importante de la rosácea es el eritema, que es un trastorno de la piel que generalmente afecta a las mejillas, la nariz, el mentón y la frente de un paciente.

50 El término "eritema" abarca diferentes grados de eritema, de leves a intensos.

Por ejemplo, un clínico puede clasificar el eritema basándose en la puntuación de la evaluación del eritema por el clínico (CEA) en una escala de 0 a 4, siendo 0 la piel clara sin signos de eritema; siendo 1 ligero enrojecimiento, casi claro; siendo 2 enrojecimiento definido, eritema leve; siendo 3 enrojecimiento moderado; y siendo 4 enrojecimiento intenso.

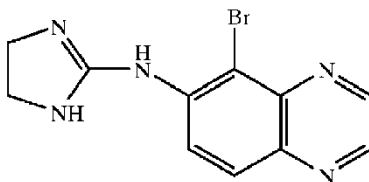
55 El paciente también puede puntuar el eritema basándose en la autoevaluación del paciente (PSA, también denominada PSA-5 en el presente documento) en una escala de 0 a 4, siendo 0 ausencia de enrojecimiento; siendo 1 enrojecimiento muy leve; siendo 2 enrojecimiento leve; siendo 3 enrojecimiento moderado y siendo 4 enrojecimiento intenso.

60 A la vista de la presente descripción, se puede identificar un área de la piel afectada por eritema utilizando cualquier signo o medio diagnóstico conocidos en la técnica y se puede tratar mediante la utilización de composiciones tópicas para tal utilización según realizaciones de la presente invención.

65 La eficacia del tratamiento se puede medir utilizando un método conocido en la técnica. Por ejemplo, la eficacia

puede medirse por los grados de mejora evaluados mediante CEA, PSA o la combinación de CEA y PSA, y la duración de la mejora.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "brimonidina" se refiere al compuesto (5-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina que tiene la estructura de fórmula (I):



Fórmula (I)

10 y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, incluyendo, pero sin limitaciones al mismo, tartrato de brimonidina.

15 La frase "sal o sales farmacéuticamente aceptables", tal como se utiliza en el presente documento, significa las sales del compuesto de interés que son seguras y eficaces para la utilización tópica en mamíferos y que poseen la actividad biológica deseada. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de grupos ácidos o básicos presentes en el compuesto especificado. Entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se incluyen, aunque sin limitaciones a las mismas, las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Las sales farmacéuticamente aceptables pueden formarse con varios aminoácidos. Entre las sales de bases adecuadas se incluyen, pero sin limitaciones a las mismas, las sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y dietanolamina. Para una revisión sobre sales farmacéuticamente aceptables véase BERGE Y OTROS, 66 J. PHARM. SCI. 1-19 (1977).

25 La expresión "composición administrable tópicamente", una "composición tópica" o una "formulación tópica", tal como se utiliza en el presente documento, significa cualquier formulación o composición que sea farmacéutica y/o cosméticamente aceptable para la administración tópica de los compuestos especificados de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

30 La expresión "composición administrable tópicamente", tal como se utiliza en el presente documento, también abarca formulaciones aplicadas localmente y de acción local, tales como formulaciones para su utilización con implantes, inyecciones o parches.

35 La elección de la composición administrable tópicamente dependerá de varios factores, incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, la naturaleza de los síntomas que se van a tratar o prevenir, las características fisicoquímicas del compuesto en particular que se va a administrar y de otros excipientes presentes, su estabilidad en la formulación, la estética de cualquier formulación dada, el equipo de fabricación disponible y las limitaciones de costes.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, con el término "composición" se pretende que abarque un producto que comprende el ingrediente especificado en la cantidad especificada, así como cualquier producto que es el resultado, directa o indirectamente, de las combinaciones del ingrediente especificado en la cantidad especificada.

45 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" significa cualquier animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un humano, al que se le administrarán formulaciones tópicas para su utilización de acuerdo con realizaciones de la presente invención.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "instrucciones", cuando se utiliza en el contexto de un producto envasado, incluye una publicación, un registro, un diagrama o cualquier otro medio de expresión que pueda utilizarse para comunicar la utilidad del producto envasado para su utilización designada. Las instrucciones pueden, por ejemplo, fijarse o incluirse dentro de un recipiente para el producto envasado.

55 Como se utiliza en el presente documento, el término "tratamiento" o "tratar" se refieren a una mejora, profilaxis o inversión del eritema, por ejemplo, disminuyendo o retrasando el inicio del enrojecimiento de la piel afectada por el eritema.

Tal como se utiliza en el presente documento, una "cantidad segura y eficaz de brimonidina" significa la cantidad de brimonidina que es eficaz para tratar el eritema asociado con la misma, sin producir acontecimientos adversos

inaceptables relacionados con el fármaco, cuando se administra a un sujeto.

Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "acontecimientos adversos inaceptables relacionados con el fármaco", "acontecimientos farmacológicos adversos inaceptables" y "reacción farmacológica adversa inaceptable", significarán perjuicio o resultado no deseado asociado o causado por una utilización propuesta de un fármaco y el daño o resultado no deseado alcanza tal intensidad que un organismo regulador considera el fármaco inaceptable para la utilización propuesta.

Se ha establecido que la administración tópica de una cantidad segura y eficaz de brimonidina, en forma de una composición tópica que comprende el 0,5% en peso de brimonidina, a un área de la piel afectada por eritema, proporciona un tratamiento eficaz del eritema, sin producir acontecimientos adversos inaceptables relacionados con el fármaco. Se descubrió que la administración tópica de una composición tópica que comprende una concentración creciente de brimonidina en un área de la piel afectada por eritema dio como resultado un aumento sensible de la respuesta a la dosis en la eficacia y un aumento en la exposición sistémica. Sin embargo, el análisis estadístico mostró que el aumento de la exposición sistémica ($C_{m\acute{a}x}$) no era proporcional a la dosis, por ejemplo, el aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ media fue mucho menor que el aumento de la dosis. También se ha descubierto que, a diferencia de la aplicación tópica oftálmica, en la administración tópica a un área de la piel afectada una concentración más alta de brimonidina dio como resultado una eficacia aumentada sin pérdida observable de eficacia con el tiempo. No se observaron acontecimientos adversos inaceptables con el tratamiento de una concentración más alta de brimonidina utilizada. Los tratamientos cutáneos tópicos del eritema con todas las concentraciones y regímenes probados dieron como resultado una exposición sistémica significativamente menor a la brimonidina que el tratamiento con gotas oculares aplicadas como se recomienda en la etiqueta de los productos oftálmicos.

Tales actividades clínicas superiores de las concentraciones más altas de brimonidina no se han informado previamente. Lo anterior es sorprendente e inesperado, en particular teniendo en cuenta los perfiles de eficacia y de seguridad de brimonidina descritos previamente en aplicaciones oftálmicas, en las que se observó una pérdida significativa de eficacia en el tiempo con la formulación de brimonidina al 0,5% (p/p), de forma que es preferente la utilización crónica de concentraciones mucho más bajas de brimonidina, por ejemplo, al 0,1% o al 0,15% en peso, porque las concentraciones más bajas proporcionan tolerabilidad mejorada al tiempo que se mantiene la eficacia de reducción de la PIO.

En consecuencia, las realizaciones de la presente invención se refieren a una composición tópica que comprende, con relación al peso total de la composición del 0,5% de brimonidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; del 0,20% al 4,0% de agente gelificante; como mínimo, del 5,0% al 30,0% de un poliol; y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para su utilización en el tratamiento del eritema en un sujeto, en el que dicha composición debe administrarse tópicamente a un área de la piel afectada por el eritema. La administración tópica efectúa un perfil de suero o plasma de brimonidina que tiene una $C_{m\acute{a}x}$ media de aproximadamente 54 ± 28 pg/ml o menos y una AUC_{0-24h} media de aproximadamente 568 ± 277 pg.h/ml o menor. La media $C_{m\acute{a}x}$ media y la AUC_{0-24h} media corresponden al perfil sérico o plasmático de la brimonidina después del tratamiento oftálmico con gotas oculares de tartrato de brimonidina al 0,2% (p/p), como se recomienda en la etiqueta del producto oftálmico.

Al administrar por vía tópica la formulación tópica para utilizar de acuerdo con la presente invención en la zona de la piel afectada, se observa primero el inicio de un efecto evidente, es decir, como mínimo, una mejora de 1 grado del eritema. A continuación, el efecto evidente progresa a la mejora máxima, que incluye una mejora de 2 grados del eritema que dura un período sostenido de tiempo. A continuación, la mejora máxima disminuye al efecto evidente, que después desaparece. Los grados de mejoría del eritema pueden evaluarse mediante la puntuación de la evaluación del eritema realizada por el clínico (CEA), la autoevaluación del paciente (PSA) o una combinación de CEA y PSA.

La administración tópica de una composición tópica para su utilización de acuerdo con una realización de la presente invención a un área de la piel afectada por eritema da como resultado un tratamiento significativamente más eficaz del eritema que un control de vehículo para la reducción del eritema facial asociado con la rosácea, medido mediante un perfil de éxito de 12 horas evaluado en las escalas CEA y PSA, sin producir ningún efecto adverso inaceptable.

En un caso, el perfil de éxito de 12 horas comprende una mejora del eritema, como mínimo, de 1 grado.

La administración tópica de una composición tópica para su utilización de acuerdo con una realización de la presente invención a un área de la piel afectada por eritema da como resultado una reducción más significativa del eritema facial asociado con rosácea en comparación con un control de vehículo medido mediante un perfil de éxito de 12 horas evaluado en las escalas CEA y PSA, sin producir ningún efecto adverso inaceptable.

En un caso, el perfil de éxito de 12 horas comprende un efecto evidente de mejora de 1 grado del eritema y una mejora del eritema de 2 grados de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas. En algunos casos, la mejora de 2 grados dura, por ejemplo, como mínimo, aproximadamente 6 horas, como mínimo, aproximadamente 5 horas, como mínimo, aproximadamente 4 horas, como mínimo, aproximadamente 3 horas, como mínimo,

aproximadamente 2 horas o, como mínimo, aproximadamente 1 hora, dependiendo de la dosis aplicada, el sujeto en particular, la gravedad y las complicaciones del eritema tratado, etc.

5 En un caso preferente, el perfil de éxito de 12 horas comprende un efecto evidente de mejora de 1 grado del eritema o del síntoma y una mejora del eritema o del síntoma de 2 grados del eritema o del síntoma de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 7 horas.

10 En otra realización preferente, el perfil de éxito de 12 horas comprende un efecto evidente de mejora de 1 grado del eritema y una mejora del eritema de 2 grados de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 6 horas.

Todavía en otro caso preferente, el perfil de éxito de 12 horas comprende un efecto evidente de mejora de 1 grado del eritema y una mejora del eritema de 2 grados de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 5 horas.

15 En una realización preferente, el eritema es eritema de rosácea.

Como se ha indicado anteriormente, la composición administrable tópicamente comprende el 0,5% en peso de brimonidina, tal como tartrato de brimonidina.

20 En una realización preferente, la composición tópica comprende el 0,5% en peso de tartrato de brimonidina.

25 Para tratar el eritema, a la vista de la presente divulgación, las composiciones administrables tópicamente para su utilización de acuerdo con la presente invención pueden aplicarse tópicamente, directamente al área afectada de cualquier manera convencional conocida en la técnica, por ejemplo, mediante cuentagotas, barra aplicadora o hisopo de algodón, como una neblina a través de un aplicador de aerosol, mediante un parche intradérmico o transdérmico, o simplemente extendiendo una formulación de la presente invención sobre el área afectada con los dedos, una esponja, una almohadilla o toallitas. Generalmente, la cantidad de una formulación tópica de la presente invención aplicada a la zona afectada de la piel oscila de aproximadamente 0,0001 g/cm² del área de la superficie de la piel a aproximadamente 0,05 g/cm², preferentemente de 0,002 g/cm² a aproximadamente 0,005 g/cm² del área de la superficie de la piel. Normalmente, se recomiendan de una a cuatro aplicaciones al día durante el período de tratamiento.

De acuerdo con una realización preferente de la presente invención, la composición tópica debe aplicarse tópicamente al área de la piel afectada una vez al día.

35 La composición tópica para su utilización de acuerdo con la presente invención se puede utilizar junto con uno o más de otros tratamientos y medicamentos para el eritema, tales como los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad subyacente que produce el eritema, los antihistamínicos para controlar el picor, los antibióticos, los corticosteroides, las inmunoglobulinas, el acetaminofén etc.

40 El otro medicamento o tratamiento se puede administrar al sujeto simultáneamente, o en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo de la administración de brimonidina, de manera que los ingredientes o agentes activos puedan actuar juntos para tratar el eritema. Por ejemplo, el otro medicamento o tratamiento y la brimonidina pueden administrarse en la misma formulación o en formulaciones separadas al mismo tiempo o en momentos diferentes, es decir, antes o después. Se puede utilizar cualquier vía de administración adecuada para administrar el tratamiento o medicamento adicional.

En una realización de la presente invención, la composición tópica y las instrucciones para administrar tópicamente la composición a un área de la piel afectada por el eritema se proporcionan como un producto envasado unificado.

50 La composición tópica puede estar contenida dentro de un recipiente adecuado, tal como un cuentagotas, un frasco o un tubo con un tamaño de orificio pequeño adecuado, tal como un tubo de punta extendida, hecho de cualquier material farmacéuticamente adecuado. Las formulaciones tópicas para su utilización de acuerdo con realizaciones de la presente invención se pueden llenar y envasar en una botella o tubo comprimible de plástico. Los sistemas de cierre de envases adecuados para envasar formulaciones tópicas para su utilización de acuerdo con la presente invención están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Wheaton Plastic Products, 1101 Wheaton Avenue, Millville, N.J. 08332. Opcionalmente, se puede proporcionar un aplicador dentro del recipiente o unido al mismo, o separado del recipiente.

60 Las instrucciones pueden, por ejemplo, ser un folleto o una etiqueta en el envase. Las instrucciones explican cómo administrar las formulaciones tópicas subyacentes a la presente invención, en una cantidad y durante un período de tiempo suficientes para proporcionar un tratamiento seguro y eficaz del eritema. Preferentemente, las instrucciones incluyen, por ejemplo, las instrucciones de dosificación y administración, la composición de la formulación tópica, la farmacología clínica, la resistencia a los fármacos, la farmacocinética, la absorción, la biodisponibilidad y las contraindicaciones.

65 Las composiciones administrables tópicamente se preparan mezclando un vehículo farmacéuticamente aceptable

con la brimonidina de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, métodos proporcionados por textos de referencia estándar tales como, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1577–1591, 1672–1673, 866–885 (Alfonso R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995); Ghosh, T. K.; y otros. TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997).

En la presente invención se pueden utilizar agentes gelificantes adecuados conocidos en la técnica, incluyendo los utilizados en los sistemas de gel de dos fases o monofásicos. Algunos ejemplos de agentes gelificantes adecuados se dan a conocer en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517–1518 (Alfonso R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995). Los agentes gelificantes utilizados en las realizaciones de la presente invención incluyen, pero sin limitaciones a los mismos, uno o más agentes gelificantes hidrófilos e hidroalcohólicos utilizados en las industrias cosmética y farmacéutica. Preferentemente, el agente gelificante hidrófilo o hidroalcohólico comprende "CARBOPOL®" (B.F. Goodrich, Cleveland, Ohio), "HYPAN®" (Kingston Technologies, Dayton, N.J.), "NATROSOL®" (Aqualon, Wilmington, Del.), "KLUCEL®" (Aqualon, Wilmington, Del.) o "STABILEZE®" (ISP Technologies, Wayne, N.J.). El intervalo del porcentaje de peso de la composición preferente para "CARBOPOL®" está entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 2%, mientras que el intervalo del porcentaje en peso preferente para "NATROSOL®" y "KLUCEL®" está entre aproximadamente el 0,5% y aproximadamente el 4%. El intervalo del porcentaje en peso de la composición preferente para "HYPAN®" y "STABILEZE®" está entre el 0,5% y aproximadamente el 4%. Entre otros agentes gelificantes preferentes se incluyen hidroxietilcelulosa, goma de celulosa, polímero cruzado decadieno MVE/MA, copolímero de PVM/MA, poliácrlato de glicerina, o una combinación de los mismos.

Entre los ejemplos de carbómeros que se pueden utilizar en las composiciones tópicas subyacentes a la presente invención se incluyen, pero no se limitan a los mismos, Carbómero 910, 934P, 940, 941, 980 y 1342, y Carbopol® 974P y Carbopol® 980. Preferentemente, el carbómero es Carbomer 934P o Carbopol® 974P, y Carbopol® 980.

Según las realizaciones de la presente invención, la cantidad de carbómero en la composición es de aproximadamente el 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,85%, 0,95%, 1,05%, 1,15%, 1,25%, 1,35%, 1,45%, 1,5%, 1,6%, 1,7%, 1,8%, 1,9% o 2,0% (p/p).

Se han utilizado formulaciones en gel de poliol con diversos ingredientes solubilizados en el mismo para minimizar la irritación cuando se aplican a la piel de un sujeto, al tiempo que se asegura la biodisponibilidad del agente activo en la formulación. Véase Other III y otros. "Gels and Jellies," págs. 1327–1344 de Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 3 (editado por Swarbrick, y otros, publicado por Marcel Dekker, 2002); o Pena, "Gel Dosage Forms: Theory, Formulation, and Processing," pág. 381–388 de Topical Drug Delivery Formulations, (editado por Osborne y otros, publicado por Marcel Dekker, Inc., 1990). Los polioles en formulaciones en gel pueden tener una o más funciones, tales como agentes solubilizantes, hidratantes, emolientes, humectantes de la piel, agentes de penetración de la piel, etc. Entre los polioles adecuados que se pueden utilizar en las realizaciones de la presente invención se incluyen, pero no se limitan a los mismos, glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol, hexilenglicol, butilenglicol y polietilenglicoles líquidos, tales como polietilenglicol 200 a 600.

De acuerdo con las realizaciones de la presente invención, la cantidad de polioles totales en la composición es de aproximadamente el 5,0% al 30,0% (p/p), por ejemplo, aproximadamente del 5,0%, 5,5%, 6,0%, 6,5%, 7,0%, 7,5%, 8,0%, 8,5%, 9,0%, 9,5%, 10,0%, 10,5%, 11,0%, 11,5%, 12,0%, 12,5%, 13,0%, 13,5%, 14,0%, 14,5%, 15,0%, 17%, 20%, 25% o 30% (p/p).

Preferentemente, la composición tópica en gel comprende un primer poliol y un segundo poliol, tales como propilenglicol y glicerina, respectivamente.

De acuerdo con realizaciones de la presente invención, la cantidad de cada uno de los polioles primero y segundo en la composición es, independientemente, de aproximadamente el 4 al 15%, tal como del 4,5% al 6,5% (p/p), por ejemplo, del 4,5%, 5,0%, 5,5%, 6,0% o 6,5% (p/p).

El pH de las formulaciones tópicas para su utilización de acuerdo con la presente invención está, preferentemente, dentro de un pH fisiológicamente aceptable, por ejemplo, dentro del intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8, preferentemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 7,5 y, más preferentemente, de aproximadamente 4,5 a 6,5. Para estabilizar el pH, preferentemente, se incluye una cantidad eficaz de un tampón. En una realización, el agente tampón está presente en la formulación tópica acuosa en una cantidad de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 1 por ciento en peso de la formulación.

La composición tópica de gel subyacente a la presente invención puede incluir uno o más de otros ingredientes, tales como un agente protector, un agente cosmético, un adsorbente, un conservante, un antioxidante, un surfactante, un agente de penetración de la piel, anestésicos locales, analgésicos, etc.

En una realización preferente, una composición tópica de gel para su utilización de acuerdo con realizaciones de la presente invención comprende, además, una forma dispersable en agua de dióxido de titanio (TiO₂), preferentemente en una cantidad que es suficiente para enmascarar el color de la brimonidina u otro ingrediente

coloreado en la formulación, pero no produciría irritación cutánea. El TiO₂ puede producir irritación leve y enrojecimiento de los ojos, por lo que debe evitarse el contacto de los ojos con la composición administrable tópicamente que contenga TiO₂. El dióxido de titanio confiere una blancura a la composición administrable tópicamente y ayuda a aumentar la opacidad y reducir la transparencia de la composición. El dióxido de titanio absorbe, refleja o dispersa la luz (incluida la radiación ultravioleta en la luz), que puede ayudar a proteger los productos contra el deterioro. El dióxido de titanio también se puede utilizar como protector solar para proteger al usuario de los efectos nocivos de la radiación ultravioleta que es parte de la luz solar.

De acuerdo con las realizaciones de la presente invención, la cantidad de forma dispersable en agua de dióxido de titanio en la composición es aproximadamente del 0,04 al 0,2%, tal como del 0,04%, 0,0425%, 0,0525%, 0,0625%, 0,0725%, 0,0825%, 0,09%, 0,10%, 0,15%, o 0,20% (p/p).

Entre los conservantes adecuados se incluyen, pero no se limitan a los mismos, compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de dequalinio y cloruro de cetilpiridinio; agentes alcohólicos, por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletílico y alcohol bencílico; parabenos, tales como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno y butilparabeno; ésteres antibacterianos, por ejemplo, ésteres de ácido parahidroxibenzoico; y otros agentes antimicrobianos, tales como clorhexidina, clorocresol, ácido benzoico, polimixina y fenoxietanol. Preferentemente, el conservante se selecciona del grupo que consiste en benzoato sódico, fenoxietanol, alcohol bencílico, metilparabeno, imidazolidinilurea y diazolidinilurea.

Además de la brimonidina, la composición administrable tópicamente para su utilización de acuerdo con realizaciones de la presente invención puede incluir, opcionalmente, uno o más ingredientes farmacéuticamente activos, incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, medicamentos utilizados para tratar la enfermedad subyacente que produce el eritema, los antihistamínicos para controlar el picor, los antibióticos, los corticosteroides, las inmunoglobulinas intravenosas, el acetaminofén, etc.

La presente invención se entenderá mejor mediante la referencia a los ejemplos no limitantes siguientes, pero los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los ejemplos son solo ilustrativos de la presente invención definida en las reivindicaciones siguientes.

Ejemplo 1

Formulaciones tópicas de gel

En la medida en que las formulaciones tópicas comprenden brimonidina al 0,5% (p/p), este ejemplo ilustra formulaciones tópicas de gel que subyacen a la presente invención.

Un primer grupo de formulaciones de gel se describe en la tabla 1 a continuación.

Ingredientes	Tabla 1		
	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)
Tartrato de brimonidina	0,3 – 0,6%	0,6 – 3%	3 – 10%
Metilparabeno, NF	0,15%	0,20%	0,10%
Propilparabeno, NF	0,03%	0,02%	0,04%
Hidroxietilcelulosa, NF	1,0%	1,25%	1,5%
1,3-butilenglicol	3,0%	6,0%	18,0%
Glicerina	2,0%	4,0%	12,0%
Edetato disódico USP	0,05%	0,05%	0,05%
Agua purificada, USP	c.s.	c.s.	c.s.
TOTAL	100%	100%	100%

El pH de la formulación se ajusta a aproximadamente 4,5 a 7,0.

Un segundo grupo de formulaciones de gel se describe en la tabla 2 a continuación.

ES 2 627 405 T3

Tabla 2

Ingredientes	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)
Tartrato de brimonidina	0,3 – 0,6%	0,6 – 3,0%	3,0 – 10%
Metilparabeno	0,20%	0,20%	0,20%
Propilparabeno	0,05%	0,05%	0,05%
KLUCEL®	2,0%	2,5%	1,0%
Propilenglicol	3%	6%	15%
Glicerina, USP	3%	6%	15%
Dióxido de titanio al 10%	0,5%	0,6%	0,7%
Agua purificada, USP	c.s.	c.s.	c.s.
TOTAL	100%	100%	100%

5 Los ingredientes se mezclan entre sí y lentamente se añade a la mezcla hidróxido sódico acuoso hasta que se alcanza un pH de aproximadamente 4,5 a 6,5 y se forma el gel.

Un tercer grupo de formulaciones de gel se describe en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Ingrediente	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)
Tartrato de brimonidina	0,3 – 0,6 %	0,6 – 3,0 %	3,0 – 10%
Carbomer 934P	1,25%	1,0%	1,5%
Metilparabeno	0,2%	0,15%	0,20%
Fenoxietanol	0,4%	0,35%	0,4%
Glicerol	5,5%	10%	15%
Dióxido de titanio Kowet	0,0625%	0,0725%	0,0825%
Propilenglicol	5,5%	10%	15%
Agua desionizada	c.s.	c.s.	c.s.
TOTAL	100%	100%	100%

10 Los ingredientes se mezclan entre sí y lentamente se añade a la mezcla hidróxido sódico acuoso hasta que se alcanza un pH de aproximadamente 4,5 a 6,5 y se forma el gel.

15 Un cuarto grupo de formulaciones de gel se describe en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Ingredientes	% (p/p)	% (p/p)	% (p/p)
Tartrato de brimonidina	0,3 – 0,6%	0,6 – 3,0%	3,0 – 10%
Metilparabeno	0,15%	0,125%	0,1%
Propilparabeno	0,05%	0,05%	0,06%
Carbopol® 980	1,0%	0,8%	1,5%
Glicerina	5,5%	10%	15%
Dióxido de titanio al 10%	0,575%	0,675%	0,775%
Polietilenglicol	4,5%	8%	12%
Agua	c.s.	c.s.	c.s.
TOTAL	100%	100%	100%

20 Los ingredientes se mezclan entre sí y se agitan. Se añade trietanolamina hasta que se alcanza un pH de aproximadamente 5,5 a 7,0.

Ejemplo 2

(Solamente composiciones que comprenden el 0,5% (p/p) de tartrato de brimonidina subyacen bajo la presente invención)

5

Estudio comparativo de biodisponibilidad y farmacocinética de composiciones de brimonidina

Este estudio fue un estudio aleatorizado, farmacocinético comparativo entre individuos y enmascarado para el evaluador de tartrato de brimonidina, solución oftálmica (0,2%) y gel tópico (0,07%, 0,18% y 0,50%) aplicado bajo condiciones de utilización máxima durante 29 días en sujetos con eritema de moderado a grave asociado con rosácea. Los principales criterios de entrada incluyeron el diagnóstico clínico de eritema facial moderado a grave asociado con rosácea, puntuación en CEA ≥ 3 y nivel de PIO de 11-21 mmHg. Se realizó una comparación intrasujetos de la exposición tópica a oftálmica después de un día de tratamiento con solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0,2%.

15

Se aleatorizó a un total de 102 sujetos: 24, 26, 25 y 27 sujetos con gel al 0,5% todos los días, gel al 0,18% dos veces al día, gel al 0,18% todos los días, y gel al 0,07% dos veces al día, respectivamente. En la visita del día 1, se administró una gota de solución oftálmica de tartrato de brimonidina al 0,2% a cada ojo cada 8 horas durante un período de 24 horas. Después de un período de lavado de 2 días, se aplicó un gramo de gel tópico (tartrato de brimonidina al 0,07%, 0,18%, o 0,50%) una vez (QD) o dos veces al día (BID) en la cara de los sujetos durante 4 semanas.

20

Se obtuvieron muestras de sangre para el perfil FC completo durante el tratamiento ocular de 24 horas (día 1 del estudio) y durante el primer día de aplicación tópica (día 4 del estudio), quince días de aplicación tópica (día 18 del estudio) y después de la última aplicación tópica hasta 72 horas después de la dosis (día 32 del estudio). Se recogieron muestras de sangre adicionales antes de la aplicación (día 10, día 24). Las concentraciones plasmáticas de brimonidina se determinaron utilizando un método de LC-MS/MS validado con un límite inferior de cuantificación (LOQ) de 10 pg/ml.

25

Los parámetros FC para brimonidina se calcularon utilizando el método estándar no compartimental y la $C_{\text{máx}}$, AUC_{0-24h} se analizaron estadísticamente utilizando datos transformados log. Para las diferencias entre las vías de administración y entre grupos de tratamiento, los límites de los intervalos se transformaron de nuevo en exponenciales para obtener intervalos de confianza del 90% (IC del 90%) de las relaciones de medios geométricos en la escala original. El análisis estadístico se realizó utilizando todas las $C_{\text{máx}}$ (los valores de BLQ se reemplazaron por LOQ) y utilizando solo la AUC_{0-24h} cuantificable.

35

Los resultados de FC demostraron que:

(1) Tratamiento ocular: La administración de tartrato de brimonidina al 0,2% por vía oftálmica dio como resultado una exposición cuantificable (> 10 pg/ml) en todos los pacientes que recibieron tratamiento tres veces al día, TID. Los parámetros farmacocinéticos (FC) de la solución oftálmica tienen una $C_{\text{máx}}$ media de 54 ± 28 pg/ml (intervalo: 16 –134 pg/ml) y una AUC_{0-24h} media de 568 ± 277 pg.h/ml (intervalo: 124 – 1490 pg.h/ml). Estos fueron consistentes con los datos conocidos de tartrato de brimonidina al 0,2% (p/p) de solución oftálmica, por ejemplo, NDA: 21-262, brimonidina purita al 0,2% de dosis múltiple tres veces al día, TID, $C_{\text{máx}}$ 65 ± 38 pg/ml.

40

(2) Tratamientos tópicos: La aplicación tópica diaria de gel de brimonidina durante 29 días dio como resultado una exposición sistémica cuantificable (> 10 pg/ml) en el 24%, 48%, 68% y 75% de los sujetos que recibieron gel de brimonidina al 0,07% dos veces al día, 0,18% una vez al día, 0,18% dos veces al día o 0,5% una vez al día, respectivamente. Al final del período de tratamiento, las $C_{\text{máx}}$ media (\pm SD) fueron 13 ± 9 pg/ml, 17 ± 20 pg/ml, 17 ± 10 pg/ml, 25 ± 24 pg/ml para gel de brimonidina al 0,07% dos veces al día, al 0,18% una vez al día, al 0,18% dos veces al día o al 0,5% una vez al día, respectivamente. Las AUC_{0-24h} , cuantificable fueron 172 ± 87 pg.h/ml, 183 ± 113 pg.h/ml, 267 ± 119 pg.h/m, 364 ± 216 pg.h/ml para el gel de brimonidina al 0,07% dos veces al día, al 0,18% una vez al día, al 0,18% dos veces al día o al 0,5% una vez al día, respectivamente.

50

Se evaluó el efecto de dosis múltiples de gel de brimonidina sobre el perfil FC (efecto del tiempo: día 4/día 18/día 32) para cada grupo de tratamiento tópico. Las exposiciones sistémicas del primer día de aplicación tópica fueron comparables a las observadas después de 29 días de aplicación tópica en todos los grupos de tratamiento, lo que sugiere que no hay acumulación de fármaco durante la duración del tratamiento (es decir, 4 semanas) independientemente de la dosis y el régimen de dosis. Cualquiera que sea la dosis y el régimen de dosis probados, las relaciones oculares/tópicas calculadas durante todo el periodo de tratamiento tópico (día 4, día 18 y día 32) fueron significativamente inferiores a 1.

60

Después de la aplicación tópica del gel de brimonidina, la exposición sistémica aumenta con la dosis aplicada. Sin embargo, el análisis estadístico mostró que la exposición sistémica ($C_{\text{máx}}$) no es proporcional a la dosis. La $C_{\text{máx}}$ media aumentó menos que la proporcionalidad de la dosis.

65

La exposición tópica sistémica (expresada como $C_{m\acute{a}x}$ o AUC_{0-24h}) del tratamiento de la piel se comparó con la obtenida después del tratamiento ocular. Véase la tabla 5.

Tabla 5: Comparación estadística de los tratamientos oculares y tópicos

Parámetro	Estimación del gel CD07805/47 al 0,5% QD (IC del 90%)	Estimación del gel CD07805/47 al 0,18% BID (IC del 90%)	Estimación del gel CD07805/47 al 0,18% QD (IC del 90%)	Estimación del gel CD07805/4 al 0,07% BID (IC del 90%)
$C_{m\acute{a}x}$				
Relación entre la visita de administración tópica y el día 1 (administración oftálmica)				
Día 4/Día 1	0,3 (0,3, 0,3)	0,3 (0,2, 0,3)	0,2(0,2, 0,3)	0,2(0,2, 0,2)
Día 18/Día 1	0,6 (0,5, 0,7)	0,3 (0,3, 0,4)	0,2 (0,2,0,3)	0,2 (0,2,0,2)
Día 32/Día 1	0,4 (0,3, 0,4)	0,3 (0,3, 0,4)	0,3 (0,2,0,3)	0,2 (0,2, 0,3)
AUC_{0-24h} cuantificable				
Relación entre la visita de administración tópica y el día 1 (administración oftálmica)				
Día 4/Día 1	0,6 (0,4, 0,7)	0,4 (0,3,0,5)	0,3 (0,2, 0,4)	0,1 (0,1,0,3) ^a
Día 18/Día 1	0,7 (0,6, 0,9)	0,5 (0,4, 0,6)	0,3 (0,2, 0,4)	0,5 (0,2,0,8) ^a
Día 32/Día 1	0,5 (0,4,0,7)	0,5 (0,4, 0,6)	0,3 (0,2, 0,4)	0,4(0,3,0,7) ^a
<i>(a) debe tomarse con precaución debido al número limitado de AUC_{0-24h} cuantificable (de 2 a 6) N.B.: Día 4 → primera administración tópica; día 18 → 15ª administración tópica; día 32 → 29ª y última administración tópica</i>				

- 5 En todas las dosificaciones y regímenes de dosis probados, las proporciones oculares/tópicas calculadas durante toda la duración del período de tratamiento tópico (día 4, día 18 y día 32) fueron significativamente inferiores a 1. La relación de la $C_{m\acute{a}x}$ media fue 0,2 para el grupo de 0,07% dos veces al día, varió de 0,2 a 0,3 para los grupos del 0,18% una vez al día y dos veces al día, y osciló entre 0,3 y 0,6 para el grupo de 0,5% una vez al día. Para la $C_{m\acute{a}x}$, el límite superior del intervalo de confianza del 90% no incluyó 0,8, independientemente de la dosis y el régimen de dosis probados. La relación más alta se observó en el grupo del 0,5% una vez al día (relación media 0,6, IC del 90% [0,5-0,7]) después de 15 días de aplicación, pero no se confirmó al final del tratamiento tópico de 29 días (relación media de 0,4, IC del 90% [0,3-0,4])). Se observó la misma tendencia con las AUC_{0-24h} cuantificables. Los resultados del estudio clínico demostraron que la exposición sistémica obtenida después del tratamiento tópico con todas las concentraciones y regímenes analizados en el estudio es significativamente menor en comparación con la exposición sistémica obtenida con las gotas oculares aplicadas según se recomienda en la etiqueta de los productos oftálmicos.
- 10
- 15
- 20 En conclusión, los perfiles de FC cuantificables (como mínimo $C_{m\acute{a}x}$) se observaron en todos los grupos de tratamiento. Se ha descubierto que aunque la exposición sistémica aumentaba con la dosis aplicada de brimonidina, el análisis estadístico mostró que el aumento de la exposición sistémica ($C_{m\acute{a}x}$) no era proporcional a la dosis, por ejemplo, el aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ media era mucho menor que el aumento de la dosis. No se observó evidencia de acumulación sistémica.
- 25
- 30 Todas las concentraciones y regímenes evaluados fueron bien tolerados y seguros. No se observaron reducciones clínicamente significativas en la PIO media, las constantes vitales o los parámetros de laboratorio de rutina con ninguno de los grupos de tratamiento con gel tópico. El aumento de la concentración del fármaco o el régimen no tuvo ningún efecto sobre la incidencia de AA cardíacos/vasculares relacionados. No existe una relación identificable entre cualquier parámetro de FC y la incidencia o la gravedad de cualquier AA relacionado con el gel tópico. No se informaron AAG durante el período de tratamiento con el gel tópico para su aplicación en la piel (DÍA 4 hasta la finalización del estudio). Se informaron dos AAG durante el período de tratamiento de la solución oftálmica (DÍAS 1-3) en dos sujetos, con un AAG (acontecimiento de hipotensión aguda) considerado relacionado con la solución oftálmica. A ambos sujetos con AAG se les retiró del estudio antes de cualquier exposición al gel tópico.
- 35
- 40 Los resultados del estudio clínico demostraron que la exposición sistémica obtenida después del tratamiento tópico de las áreas de la piel afectadas con todas las concentraciones de brimonidina y regímenes analizados es significativamente menor en comparación con la exposición sistémica obtenida con las gotas oculares (0,2% en peso de tartrato de brimonidina) aplicadas según se recomienda en la etiqueta de los productos oftálmicos.
- Basándose en los resultados de este estudio comparativo de biodisponibilidad y farmacocinética, pueden utilizarse concentraciones de brimonidina superiores al 0,2% (p/p) para la administración tópica a un área afectada de la piel para el tratamiento seguro y eficaz de un trastorno cutáneo.

Ejemplo 3

(Solamente composiciones que comprenden el 0,5% (p/p) de tartrato de brimonidina subyacen de la presente invención)

5

Estudio clínico de la eficacia y seguridad de composiciones en gel de tartrato de brimonidina

Se trató de un estudio de tratamiento de 4 semanas de duración, de 4 semanas de seguimiento, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con vehículo y multicéntrico de investigación de la eficacia y seguridad de una composición de gel tópico que contenía tartrato de brimonidina al 0,5% (gel del 0,5%) aplicado tópicamente una vez al día (QD) y una composición de gel tópico que contenía tartrato de brimonidina al 0,18% de (gel del 0,18%) aplicado tópicamente una vez al día (QD) o dos veces al día (BID) en comparación con el gel vehículo aplicado tópicamente una vez al día (QD) o dos veces al día (BID) a las áreas afectadas de la piel de los sujetos con eritema facial asociado moderado o grave asociado a rosácea.

15

Los principales criterios de entrada incluyeron diagnóstico clínico de eritema facial moderado o grave asociado a rosácea, puntuación CEA ≥ 3 y puntuación PSA-5 ≥ 3 , presencia de no más de 2 lesiones faciales y nivel de PIO, como mínimo, de 10 mmHg.

20

Los sujetos aptos fueron asignados al azar en una proporción de 1:1:1:1 (tamaño de bloque de 5) a uno de los cinco grupos de tratamiento (0,5% una vez al día, 0,18% dos veces al día, 0,18% una vez al día, vehículo dos veces al día, vehículo una vez al día).

25

Se aleatorizó a un total de 269 sujetos de 17 centros clínicos, a gel tópico o gel de vehículo: 53, 54, 54, 53 y 55 sujetos en los grupos de 0,5% una vez al día, 0,18% dos veces al día, 0,18% una vez al día, vehículo dos veces al día y vehículo una vez al día, respectivamente. Todos los 269 sujetos se incluyeron en la población ITT y de seguridad, y se incluyeron 237 sujetos en la población PP.

30

Los datos de evaluación de CEA y PSA se recogieron en cada visita clínica a las 3, 6, 9 y 12 horas después de la aplicación del fármaco. Los datos recogidos a los 30 minutos después de la aplicación del fármaco del estudio comprendían los criterios de valoración secundarios del efecto inicial del CEA y del efecto inicial de la PSA. Los datos de eficacia notificados por los sujetos se recopilaron en las visitas clínicas y en los días no clínicos durante el período de tratamiento. La seguridad se evaluó a lo largo del estudio.

35

El criterio de valoración principal, el éxito compuesto, se define como una mejora de 2 grados en las escalas CEA y PSA-5 medida a las 3, 6, 9 y 12 horas el día 29 después del tratamiento. Se realizó un análisis estadístico para comparar cada tratamiento activo (0,5% una vez al día, 0,18% dos veces al día y una vez al día) frente al vehículo correspondiente una vez al día o vehículo dos veces al día, respectivamente. Se realizaron análisis adicionales para el éxito compuesto en las visitas de tratamiento tempranas el día 15 y el día 1 para investigar más el efecto del tratamiento temprano.

40

45

El efecto máximo del fármaco alcanzó su punto máximo entre aproximadamente 3 a 6 horas después de la dosificación. El día 29 se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el 0,5% una vez al día frente al vehículo una vez al día ($p < 0,001$). Consistentemente, la misma superioridad de 0,5% una vez al día frente al vehículo una vez al día se observó el día 15 ($p < 0,001$) y el día 1 ($p < 0,001$). Se confirmaron los resultados estadísticos basados en la población de ITT (enfoque LOCF) en la población de punto de población (PP) y tres análisis de sensibilidad (es decir, imputando los datos que faltan asignando fracaso, éxito y datos promedio, respectivamente).

50

Tal como se muestra en la figura 1, el efecto de tratamiento superior se demostró claramente en 0,5% una vez al día, seguido del 0,18% dos veces al día y una vez al día. Consistentemente, el 0,5% una vez al día mostró un efecto fuerte y robusto medido por el éxito compuesto a lo largo de la duración de 12 horas, empezando el día 1 y continuó hasta el día 29. Por lo tanto, no se observó evidencia de taquifilaxia. La magnitud de los efectos del tratamiento fue similar en general entre el 0,18% dos veces al día y el 0,18% una vez al día. El menor efecto del vehículo en el régimen de vehículo una vez al día dio como resultado un mejor resultado estadístico para la comparación de 0,18% una vez al día frente a vehículo una vez al día.

55

60

Además del análisis del éxito compuesto, que se define conjuntamente con dos evaluaciones estáticas independientes, se analizaron también individualmente el éxito de CEA y el éxito de PSA-5. Las magnitudes del éxito de CEA (figura 2) y del éxito de PSA-5 (figura 3) fueron mayores en todos los grupos de tratamiento comparados con el éxito compuesto pero el patrón de los efectos relativos fue igual al observado en el éxito compuesto. Consistentemente, el 0,5% una vez al día mostró el mayor efecto para el éxito de CEA y el éxito de PSA-5; el 0,18% una vez al día y dos veces al día mostraron un efecto numéricamente mejor en comparación con el vehículo vez al día y dos veces al día, respectivamente

65

La conclusión basada en el éxito compuesto, el éxito de CEA y el éxito de PSA-5 estaba avalada por los datos del

diario de PSA-5 (es decir, el registro diario de los sujetos de su enrojecimiento facial) durante el estudio.

5 La incidencia general de acontecimientos adversos (AA) relacionados para el estudio fue baja. El número de AA relacionados fue comparable entre los grupos de tratamiento y no hubo diferencias significativas en la incidencia de acontecimientos adversos relacionados entre los grupos tratamiento activo y de vehículo. No hubo un aumento significativo en el número o la gravedad de los AA sistémicos o tópicos relacionados con el aumento de la concentración de gel o la frecuencia de aplicación. No se notificaron AA relacionados graves durante el estudio. No se notificaron AA cardíacos sistémicos considerados relacionados con la medicación del estudio. Ningún caso de rubefacción facial relacionada llevó a la retirada del estudio o a interrumpir el tratamiento diario.

10 No se observaron tendencias o cambios anormales clínicamente significativos en la presión arterial media (sistólica y diastólica) ni en la frecuencia cardíaca de ninguno de los grupos de tratamiento durante la fase de tratamiento (días 1, 15 y 29) o al final del período de seguimiento y no hubo diferencia observable en la presión arterial media o los cambios de la frecuencia cardíaca entre los grupos de fármaco activo y vehículo. El aumento de la concentración de fármacos o la frecuencia de la aplicación no tuvo ningún efecto sobre la incidencia de las anomalías aisladas de las constantes vitales. No se notificaron acontecimientos adversos de hipotensión aguda, bradicardia o síncope durante el estudio. Este estudio clínico demostró que el gel de 0,5% una vez al día poseía una eficacia superior en comparación con el vehículo correspondiente y los tratamientos con el gel del 0,18% una vez al día y dos veces al día evaluados en el estudio (criterio de valoración principal: éxito compuesto definido como una mejora de 2 grados en CEA y PSA-5 a las 3, 6, 9 y 12 horas el día 29). El resultado primario se avaló con los criterios de valoración secundarios. No se observó ningún acontecimiento adverso inaceptable relacionado con el fármaco. La seguridad y tolerabilidad del gel de 0,5% una vez al día son favorables. No se encontró evidencia de taquifilaxia o rebote en el estudio.

25 A diferencia de las aplicaciones oftálmicas de brimonidina, en las que la utilización crónica de una concentración más baja de brimonidina, por ejemplo, el 0,1% (p/p), proporciona una tolerabilidad mejorada al tiempo que mantiene la eficacia de disminución de la PIO, los presentes estudios clínicos descubrieron, inesperadamente, que las concentraciones más altas de brimonidina proporcionan una eficacia clínica mejorada en el tratamiento del eritema, al tiempo que no producen ningún cambio observable en la seguridad y la tolerabilidad del paciente en comparación con concentraciones más bajas de brimonidina.

35 Los expertos en la técnica apreciarán que podrían hacerse cambios a las realizaciones descritas anteriormente sin apartarse del amplio concepto inventivo de las mismas. Por tanto, se entiende que esta invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas, sino que se pretende cubrir el alcance tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición tópica que comprende, con respecto al peso total de la composición, el 0,5% de brimonidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma;
- 10 del 0,20% al 4,0% de agente gelificante;
como mínimo, del 5,0% al 30,0% de un poliol;
y un vehículo farmacéuticamente aceptable,
para su utilización en el tratamiento del eritema en un sujeto, en el que dicha composición debe administrarse tópicamente a un área de la piel afectada por el eritema.
- 15 2. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que el eritema es eritema de rosácea.
3. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que se debe administrar al sujeto, como mínimo, un tratamiento y medicación adicional para el eritema .
- 20 4. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que la composición tópica se debe administrar al área de la piel una vez al día.
5. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que la composición tópica comprende el 0,5% de tartrato de brimonidina con respecto al peso total de la composición.
- 25 6. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que la composición tópica comprende del 0,50% al 2,0% de carbómero con respecto al peso total de la composición.
7. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que la composición tópica comprende además, con relación al peso total de la composición, del 0,04% al 0,08% de la forma dispersable en agua de dióxido de titanio.
- 30 8. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que la composición tópica comprende además un conservante seleccionado del grupo que consiste en benzoato de sodio, fenoxietanol, alcohol bencílico, metilparabeno, imidazolidinilurea y diazolidinilurea.
- 35 9. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que la composición tópica comprende, como mínimo, uno de glicerina y propilenglicol.
- 40 10. Composición para su utilización, según la reivindicación 1, en la que la composición y las instrucciones para administrar tópicamente la composición a un área de la piel afectada por el eritema se proporcionan como un producto envasado unificado.

Figura 1.

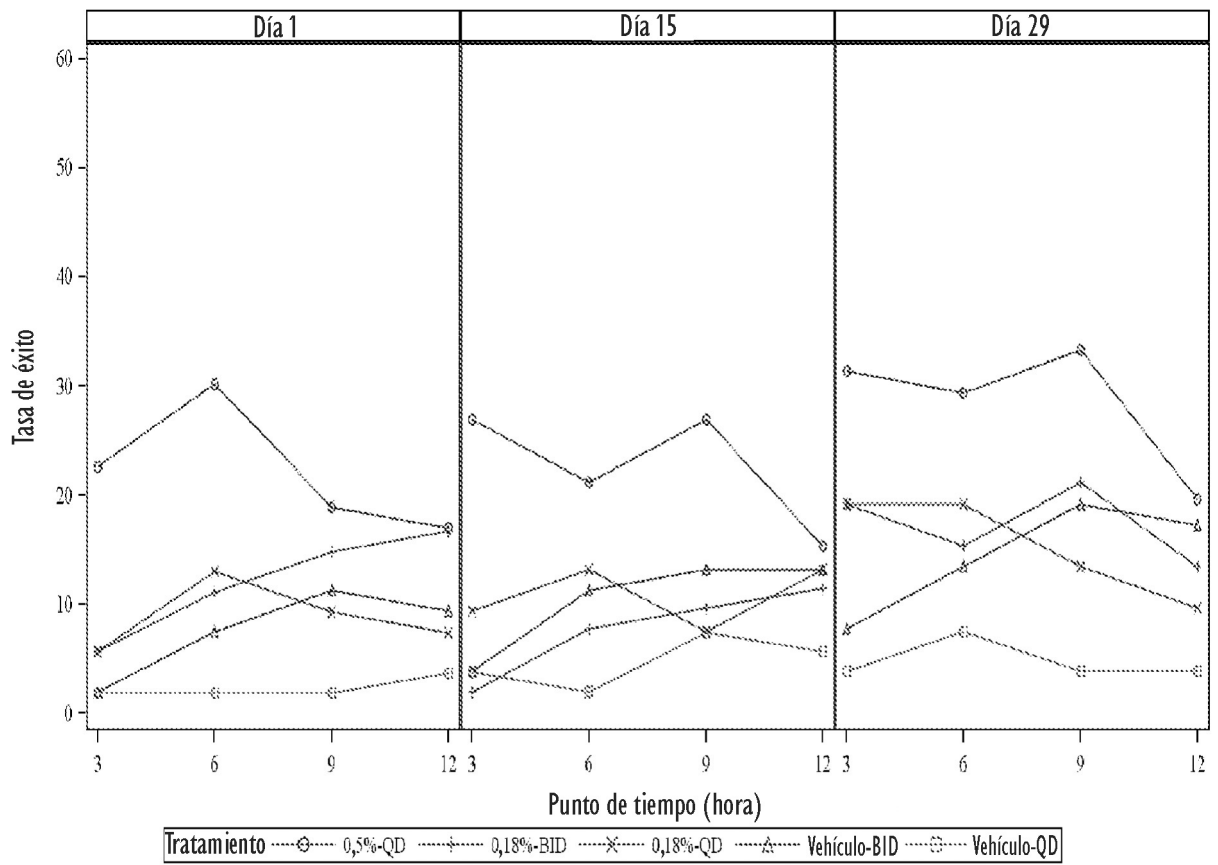


Figura 2

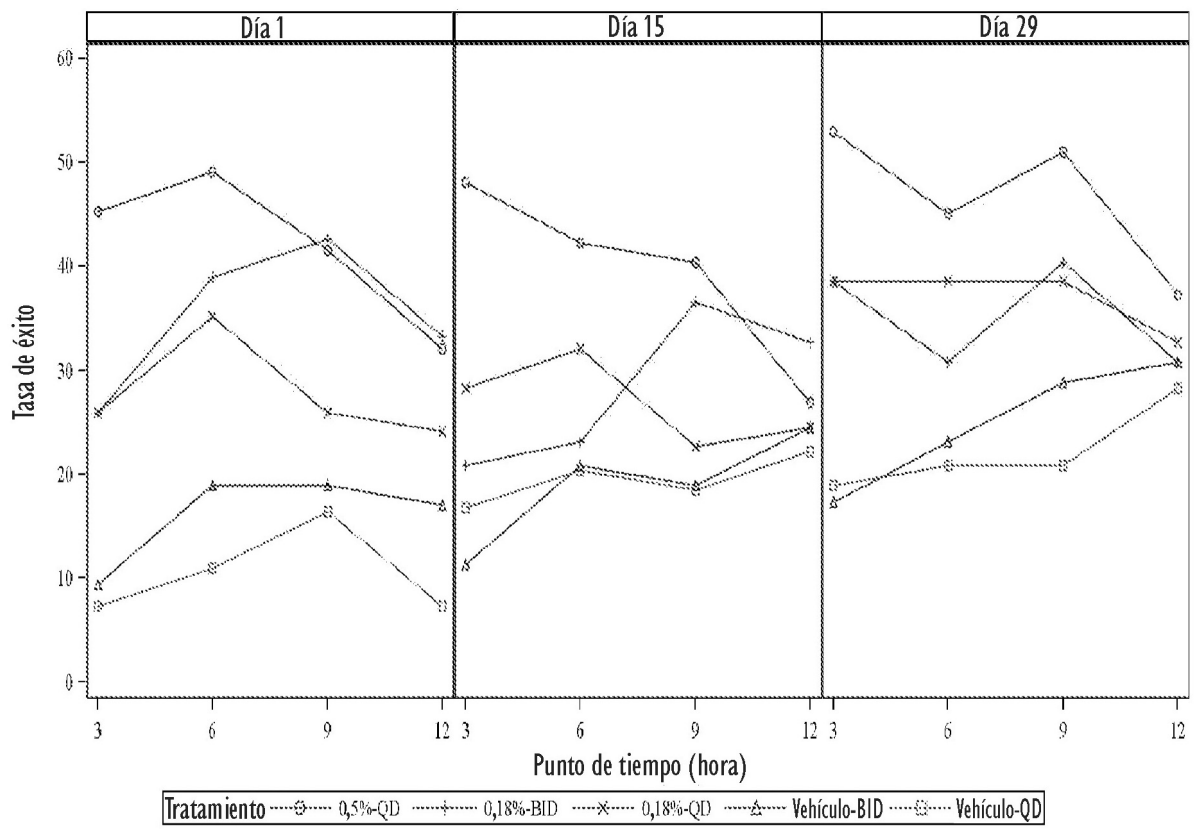


Figura 3.

