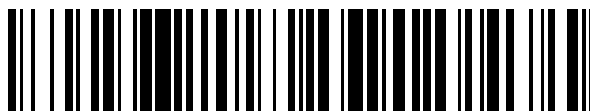


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 421**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2012** **PCT/US2012/064075**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2013** **WO13070861**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2012** **E 12784857 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017** **EP 2776034**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina para tratar enfermedades y trastornos cutáneos**

30 Prioridad:

10.11.2011 US 201161558104 P

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

03.10.2017

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

72 Inventor/es:

DIBAS, MOHAMMED I.;
HSIA, EDWARD C.;
DONELLO, JOHN E. y
GIL, DANIEL W.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 635 421 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 farmacéuticas que comprenden (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina para tratar enfermedades y trastornos cutáneos

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar enfermedades cutáneas y trastornos cutáneos en un paciente que lo necesita. La composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina o los tautómeros de la misma, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Sumario de la técnica relacionada

Se han caracterizado tres receptores adrenérgicos alfa 1 y tres alfa 2 mediante métodos moleculares y farmacológicos. La activación de estos receptores alfa provoca respuestas fisiológicas que tienen acciones terapéuticas útiles. Los agonistas adrenérgicos alfa actúan sobre la vasculatura periférica provocando vasoconstricción y mejorando de ese modo los síntomas de trastornos cutáneos inflamatorios, incluyendo eritema o enrojecimiento. Los agonistas adrenérgicos alfa son útiles para el tejido de la mucosa ocular, para tratar el enrojecimiento de la conjuntiva (hiperemia), para la mucosa nasal, como descongestionante para el tratamiento de rinitis alérgica, y para la administración a la mucosa del recto adecuada para tratar y curar hemorroides.

H. E. Baldwin describe el diagnóstico y los tratamientos efectivos de la rosácea y enfermedades cutáneas relacionadas, en el Journal of Drugs in Dermatology 2012, vol. 11(6) páginas 725-730.

La patente estadounidense n.º 6.680.062 da a conocer composiciones farmacéuticas y cosméticas tópicas para el tratamiento de la piel.

La publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2012/0035123 describe combinaciones de compuestos para tratar enfermedades cutáneas.

La patente estadounidense n.º 7.812.049 da a conocer un método para tratar el eritema que resulta de la rosácea que comprende oximetazolina. La oximetazolina es un descongestionante tópico de agonista alfa-1 selectivo y agonista alfa-2 parcial.

El documento WO 2009/052073 A2 describe un método para tratar un trastorno sensoriomotor que comprende administrar a un sujeto que necesita tal tratamiento un agonista del receptor alfa-2 que carece de actividad de receptor alfa-2A significativa.

El documento US 7.439.241 B2 describe un método para tratar o prevenir la rosácea mediante la administración tópica de un agonista del receptor adrenérgico alfa-2 a la piel de un paciente.

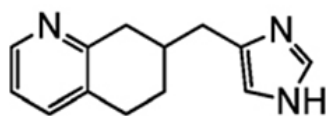
El documento US 2011/118267 A1 describe un método para tratar o prevenir la psoriasis mediante la administración tópica de un agonista del receptor adrenérgico alfa-2 a la piel de un paciente.

El documento US 2005/020600 A1 también describe un método para tratar o prevenir la psoriasis mediante la administración tópica de un agonista del receptor adrenérgico alfa-2, tal como brimonidina, a la piel de un paciente.

Tulandi *et al.* han notificado el efecto del agonista adrenérgico alfa guanfacina sobre la rubefacción menopáusica (Maturitas, 1986, vol. 8(1), págs. 197-200).

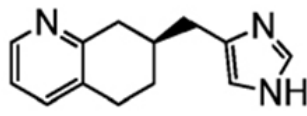
Gotoh *et al.* han notificado que la clonidina inhibe la respuesta relacionada con el picor a través de la estimulación de los receptores adrenérgicos alfa-2 (Eur. J. Pharmacol., 2011, vol. 650(1), págs. 215-219).

El compuesto 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina se conoce como un potente panagonista del receptor adrenérgico alfa 1 y alfa 2. La mezcla racémica y los dos enantiómeros de 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 7.323.477 B2. La patente estadounidense n.º 7.943.641 da a conocer una composición que comprende (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular.



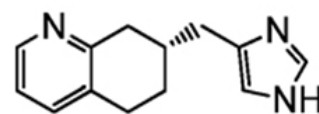
7-((1H-imidazol-4-il)
metil)-

5,6,7,8-tetrahidroquinolina



(R)-(-)-7-((1H-imidazol-4-il)
metil)-

5,6,7,8-tetrahidroquinolina



(S)-(+)-7-((1H-imidazol-4-il)
metil)-

5,6,7,8-tetrahidroquinolina

Breve resumen de la invención

- 5 Se ha descubierto ahora que las composiciones farmacéuticas de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina son útiles para el tratamiento de enfermedades cutáneas y trastornos cutáneos.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina para su uso en el tratamiento de enfermedades cutáneas y trastornos cutáneos.

En otro aspecto la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar enfermedades cutáneas en un paciente que lo necesita que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otro aspecto la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para su uso en un método para mejorar enfermedades cutáneas en un paciente que lo necesita que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

El compuesto puede administrarse a través de diferentes vías, incluyendo pero sin limitarse a, aplicación dermatológica tópica de una dosis eficaz, inyección directa, o formulaciones que pueden potenciar adicionalmente la duración prolongada de la acción tales como grageas de liberación lenta, suspensiones, geles, disoluciones, cremas, pomadas, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, parches, sueros, aerosoles, pulverizadores, dispersiones, microcápsulas, vesículas, micropartículas, toallitas húmedas, toallitas secas, toallitas faciales, o dispositivos de administración sostenida tales como cualquier sistema de administración de fármacos adecuado conocido en la técnica.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra que (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina tópica inhibe la dilatación de vasos cutáneos inducida a 37°C en las patas de ratas durante al menos 4 h posteriores al tratamiento tras una única aplicación y durante al menos 6 h posteriores al tratamiento tras 4 aplicaciones diarias.

La figura 2 muestra la velocidad de la absorción percutánea como el flujo de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina que aparece en la disolución de receptor bajo la piel en una preparación de piel de tronco humano *ex vivo*.

La figura 3 muestra la distribución de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina tras una exposición a la dosis de 48 horas a piel de tronco humano *ex vivo* como masa recuperada.

La figura 4 muestra la inhibición de la inflamación cutánea de ratón inducida por LL-37 después del tratamiento tópico con (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

La figura 5 muestra la reducción del eritema (enrojecimiento) cutáneo de ratón inducido por UVB durante al menos 48 h tras el tratamiento con (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

La figura 6 muestra la reducción de la dilatación de vasos cutáneos inducida por UVB en orejas de ratón durante al menos 48 h tras el tratamiento con (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

La figura 7 muestra la reducción de la hipersensibilidad táctil en piel de ratón expuesta a UVB 4 h tras el tratamiento con (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

Descripción detallada de la invención

En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar

enfermedades cutáneas y trastornos cutáneos en un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente en o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, o los tautómeros de la misma, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Por "enfermedades cutáneas" debe entenderse cualquier trastorno, dolencia o aflicción asociado con las enfermedades enumeradas.

Las enfermedades cutáneas y los trastornos cutáneos que pueden tratarse con composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina incluyen rosácea, rosácea *fulminans*, quemadura solar, psoriasis, sofocos asociados con la menopausia, rubefacción y enrojecimiento asociados con sofocos, eritema asociado con sofocos, sofocos que resultan de dermatitis orquitectomiatópica, tratamiento del enrojecimiento y picor de picaduras de insectos, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, acné, dermatitis alérgica, telangiectasia (dilataciones de pequeños vasos sanguíneos previamente existentes) de la cara, angiectasias, rinofima (hipertrofia de la nariz con dilatación folicular), erupciones cutáneas de tipo acné (pueden supurar o formar costra), sensación de quemazón o escozor, eritema de la piel, hiperactividad cutánea con dilatación de vasos sanguíneos de la piel, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, malestar y picazón local asociados con hemorroides, hemorroides, eritema multiforme menor, eritema multiforme mayor, eritema nudoso, hinchazón de los ojos, urticaria, prurito, púrpura, venas varicosas, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis de estasis, neurodermatitis, dermatitis peribucal, pseudofoliculitis de la barba, granuloma anular, queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, eccema.

Los trastornos cutáneos que dan como resultado rosácea pueden inducirse por la ingesta de alimentos picantes, de alcohol, de chocolate, de bebidas calientes o alcohólicas, variaciones de temperatura, calor, exposición a radiación ultravioleta o infrarroja, exposición a humedad relativa baja, exposición de la piel a vientos fuertes o corrientes de aire, exposición de la piel a tensioactivos, irritantes, agentes tópicos dermatológicos irritantes, y cosméticos o estrés psicológico.

La cantidad real del compuesto que va a administrarse en cualquier caso dado, la determinará un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, tales como la gravedad del trastorno, la edad y el peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa del trastorno, y la vía de administración.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar enfermedades cutáneas en la que la composición farmacéutica comprende, consiste esencialmente en o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, y la composición farmacéutica se administra a través de aplicaciones cutáneas tópicas que comprenden suspensiones, geles, disoluciones, cremas, lociones, pomadas, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizadores, dispersiones, microcápsulas, vesículas, micropartículas, toallitas húmedas, toallitas secas, toallitas faciales, aplicaciones y formulaciones que pueden potenciar adicionalmente la duración prolongada de las acciones tales como grageas de liberación lenta, inyección directa o dispositivos de administración sostenida tales como cualquier sistema de administración de fármacos conocido en la técnica. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para la administración tópica incluyendo disoluciones, geles, lociones, cremas, pomadas, espumas, mousses, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizadores, dispersiones, parches, micelas, liposomas, microcápsulas, vesículas y micropartículas de las mismas.

Las emulsiones, tales como cremas y lociones que pueden usarse como portadores tópicos y su preparación se dan a conocer en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 282-291 (Alfonso R. Gennaro Ed. 19ª ed. 1995).

Los geles adecuados para su uso en la invención se dan a conocer en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro Ed. 19ª ed. 1995). Otros geles adecuados para su uso dentro de la invención se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 6.387.383, la patente estadounidense n.º 6.517.847 y la patente estadounidense n.º 6.468.989.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para mejorar enfermedades cutáneas, administrando a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que contiene como principio activo (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, incluyendo rosácea, rosácea *fulminans*, quemadura solar, psoriasis, sofocos asociados con la menopausia, rubefacción y enrojecimiento asociados con sofocos, eritema asociado con sofocos, sofocos que resultan de dermatitis orquitectomiatópica, tratamiento del enrojecimiento y picor de picaduras de insectos, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, acné, dermatitis alérgica, telangiectasia (dilataciones de pequeños vasos sanguíneos previamente existentes) de la cara, angiectasias, rinofima (hipertrofia de la nariz con dilatación folicular), erupciones cutáneas de tipo acné (pueden supurar o formar costra), sensación de quemazón o escozor, eritema de la piel, hiperactividad cutánea con dilatación de vasos sanguíneos de la piel, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, malestar y picazón local asociados con hemorroides, hemorroides, eritema multiforme menor, eritema multiforme mayor, eritema nudoso,

hinchazón de los ojos, urticaria, prurito, púrpura, venas varicosas, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis de estasis, neurodermatitis, dermatitis peribucal, pseudofoliculitis de la barba, granuloma anular, queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, eccema.

5 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para disminuir la irritación de la piel asociada con el régimen de tratamiento de la rosácea con una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina aplicada por vía tópica, el método para tratar telangiectasia o angiectasias con una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, y por tanto, también incluye el método para reducir el enrojecimiento asociado con la aparición de rosácea.

15 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina para su uso en un método para tratar enfermedades cutáneas incluyendo rosácea producida por la ingesta de alimentos picantes, chocolate, alcohol, bebidas calientes o alcohólicas, variaciones de temperatura, calor, exposición a radiación ultravioleta o infrarroja, exposición a humedad relativa baja, exposición de la piel a vientos fuertes o corrientes de aire, exposición de la piel a tensioactivos, irritantes, agentes tópicos dermatológicos irritantes, y cosméticos o estrés psicológico.

20 La (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina puede formularse con componentes potenciadores de la eficacia tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 7 491 383 B2.

25 El compuesto de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina tiene propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas que son beneficiosas para la actividad sostenida, particularmente cuando el fármaco se administra de manera continua (por ejemplo a la piel mediante un parche dérmico).

30 “Composición farmacéutica”, tal como se usa en el presente documento, significa una composición que es adecuada para su administración a pacientes humanos para el tratamiento de la enfermedad. En una realización, el compuesto de la invención se formula como una sal farmacéuticamente aceptable que incluye además uno o más portadores o excipientes orgánicos o inorgánicos adecuados para aplicaciones dermatológicas. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir uno o más agentes que penetran en la piel, hidratantes, conservantes, agentes gelificantes, agentes protectores, emulsiones de aceite-en-agua, agua-en-aceite, agua-en-aceite-en-agua y aceite-en-agua-en-silicio. La composición farmacéutica puede comprender excipientes, aglutinantes, lubricantes, disolventes, disgregantes o potenciadores de la penetración cutánea y se administrarán preferiblemente por vía

35 tópica. El principio activo se usa en una cantidad de aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 20% y preferiblemente de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10% en peso basándose en el peso total de la composición.

40 “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a las sales que mantienen las propiedades y eficacias biológicas de la base libre y que se obtienen mediante la reacción con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o un ácido orgánico tal como por ejemplo, ácido acético, ácido hidroxiaacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido cítrico, ácido metilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido fórmico y salicílico, y similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Ed.), Verlag Helvetica

45 Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345).

50 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método para tratar enfermedades cutáneas y trastornos cutáneos en la que la composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, se selecciona de aplicación cutánea tópica, inyección directa, aplicaciones y formulaciones que pueden potenciar adicionalmente la duración prolongada de las acciones tales como una gragea de liberación lenta, suspensión, gel, disolución, loción, crema, pomada, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizadores, dispersiones, microcápsulas, vesículas, micropartículas, toallitas húmedas, jabones,

55 barras limpiadoras, toallitas secas, toallitas faciales.

La presente invención puede usarse junto con tratamientos de la rosácea de agentes aplicados por vía tópica tales como lactonas macrocíclicas de la familia de la avermectina, macrólidos conocidos como milbemicinas, otros agonistas del receptor alfa 1 o alfa 2, retinoides, fitoesfingosina, extracto de té verde, ácido azelaico.

60 La presente invención también puede usarse junto con otras clases de compuestos tales como:

antimicrobianos (tales como antiparasitarios, antibacterianos, antifúngicos, antivirales);

65 metronidazol, ivermectina, clindamicina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina;

agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos (tales como corticosteroides, tacrolimús, pimecrolimús, ciclosporina A);

agentes antiangiogénesis;

agentes antimicobacterianos (tales como dapsona);

filtros solares o protectores solares o cualquiera que funcione como filtro solar/protector solar (tal como dióxido de titanio, óxido de zinc, avobenzona);

antioxidantes (tales como vitaminas C, E, quercetina, resveratrol);

otros agonistas alfa (tales como brimonidina, oximetazolina, clonidina);

betabloqueantes (tales como nadolol, propanolol, carvedilol);

antihistaminas;

retinoides (tales como tretinoína, adapaleno, tazaroteno, isotretinoína, retinaldehído)

peróxido de benzoílo;

mentol y otros agentes "refrescantes";

sulfacetamida de sodio y derivados;

agentes antifúngicos (tales como derivados de imidazol, compuestos de polieno, compuestos de alilamina);

inhibidores de serina proteasa (calicreína) (tales como ácido aminocaproico).

Ejemplo 1

Ensayo de torrente sanguíneo en ratas

Antecedentes

La rosácea puede desencadenarse por exposición al calor. La respuesta fisiológica mediada por el sistema nervioso simpático al enfriamiento corporal es la vasoconstricción cutánea y la respuesta al calentamiento corporal es la vasodilatación cutánea. Los agonistas α -adrenérgicos que actúan sobre el flujo de salida del sistema nervioso simpático pueden regular el torrente sanguíneo cutáneo en respuesta a cambios de temperatura.

Método

Se usó un monitor de perfusión microvascular de láser Doppler (técnica de flujometría de láser Doppler, LDP) para monitorizar la perfusión de glóbulos rojos en la microvasculatura de la almohadilla plantar trasera. La flujometría de láser Doppler (LDP) es un monitor de perfusión microvascular OxyFlo, de Oxford Optronix LTd. R.U.

En resumen, se aplicaron por vía tópica 15 μ l de artículos de prueba una vez, o repetidas veces (una vez al día durante 4 días consecutivos) a una almohadilla plantar trasera de ratas CD sin pelo anestesiadas y se aplicaron 15 μ l de vehículo a la otra almohadilla plantar.

A diversos puntos de tiempo hasta 8 h tras la última administración de artículo de prueba, se midieron los cambios en el torrente sanguíneo dinámico y se registraron cada 15 segundos durante 4 minutos por intervalo de temperatura para 5 intervalos (22°C→37°C→4°C→37°C→22°C). Se colocaron las ratas sobre una almohadilla eléctrica a 37°C para aumentar su temperatura y sobre una almohadilla helada para disminuir su temperatura hasta 4°C. Se compararon los niveles de torrente sanguíneo en las dos patas.

La figura 1 muestra que (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina tópica inhibe significativamente la dilatación de los vasos inducida a 37°C durante hasta 4 h tras una única dosificación tópica a la piel a una concentración del 0,1%. Tras 4 días de dosificación tópica (una vez al día), se aumenta la duración de la inhibición estadísticamente significativa hasta al menos 6 h. El % de inhibición del torrente sanguíneo se calcula como el % de diferencia en el AUC del pico 1 (primer intervalo de 8 min de calentamiento y enfriamiento) de los registros de láser Doppler entre las patas tratadas con el fármaco y tratadas con el vehículo. Los datos son el % de los valores de inhibición medios de 8-10 ratas por grupo.

Estos datos demuestran que (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina tópica puede inhibir la

dilatación de vasos sanguíneos cutáneos inducida por calor (o el torrente sanguíneo cutáneo global) en ratas, y el efecto de una aplicación tópica (15 µl de un gel al 0,1%) dura durante al menos 4 horas. Hay una duración ampliada de al menos 6 h tras la dosificación repetida de 4 días.

5 Ejemplo 2

Ensayo de permeabilidad en piel humana *in vitro*

10 Se cortó piel de tronco humano, *ex vivo*, para dar múltiples secciones más pequeñas lo suficientemente grandes como para ajustarse en células de difusión de Franz estáticas de 2 cm² nominales. Se llenó hasta su capacidad el compartimento de receptor dérmico con disolución de receptor que consistía en disolución tamponada con fosfato 0,1 X con Oleth-20 al 0,1%, y se deja abierta la cámara epidérmica (chimenea) al entorno de laboratorio ambiental. Se colocaron las células en un aparato de difusión en el que la disolución del receptor en contacto con la parte inferior de la dermis se agitó magnéticamente a ~600 rpm y se mantuvo su temperatura para lograr una temperatura de la superficie cutánea de 32,0 ± 1,0°C.

20 Para garantizar la integridad de cada sección de piel, se determinó su permeabilidad a agua tritiada antes de la aplicación de los productos de prueba. Las muestras de piel en los que la absorción de ³H₂O fue menor que 1,56 µl-equ/cm² se consideraron aceptables.

Se aplicó (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina a tres (3) secciones duplicadas de la misma piel de donante para cada donante, evaluando tres (3) donantes para la duración de dosis designada. Se dispersó uniformemente una dosis de 5 mg de formulación/cm²/sección de piel y se frotó en la superficie de la piel usando una varilla de vidrio.

25 A puntos de tiempo designados y al final de la duración de la dosis de estudio, se retiró la disolución de receptor en su totalidad, y se reservó un alícuota de volumen predeterminado para su análisis posterior. Después de que se recogiera la última muestra de receptor, se retiró el compartimento donador (chimenea), y se lavó la superficie de la piel dos veces para recoger cualquier formulación no absorbida de la superficie de la piel. Tras la limpieza de la superficie, se quitó la piel con cinta adhesiva para retirar el estrato córneo. Se extrajeron las tiras de cinta adhesiva durante la noche en acetonitrilo y se analizaron para determinar el contenido del compuesto de interés. Entonces se retiró la piel de la célula de difusión, se separó en epidermis y dermis, y cada muestra de piel se extrajo durante la noche en etanol/agua al 50%:50% (v/v) o metanol/agua al 50%:50% (v/v) para la epidermis y dermis, respectivamente. Se analizaron las muestras de sección de piel para determinar el contenido de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina. Todas las muestras se almacenaron a ~ -20°C (± 15 °C) pendientes de análisis. Se analizó la cuantificación de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina mediante cromatografía de líquidos con espectrometría de masas en tándem (CLP/EM).

40 Se promediaron las réplicas dentro de los donantes y se calculó la desviación estándar para cada parámetro clave. Entonces se recopilaron los promedios dentro de los donantes y se calculó la media a lo largo de la población de donantes con error estándar de la media.

45 La figura 2 muestra la velocidad de absorción percutánea como flujo de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina que aparece en la disolución de receptor bajo la piel después de una dosis al 0,58% (p/p).

La figura 3 muestra la distribución de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina en cada capa de piel tras una exposición a la dosis de 48 horas de una dosis al 0,58% (p/p) a piel de tronco humano *ex vivo* como masa recuperada.

50 Los datos indican que (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina sí penetra en y a través de la piel de tronco humano *ex vivo* usando la célula de difusión de Franz *in vitro*. El aumento en la velocidad de flujo a los puntos de tiempo de 18 y 36 h (figura 2) y la concentración superior en la epidermis (figura 3) sugiere que el fármaco se deposita en la piel, lo que es coherente con una duración prolongada de la acción y una duración ampliada tras dosis repetidas.

55 Ejemplo 3

Modelo de ratón con inflamación cutánea inducida por LL-37

60 Antecedentes

La piel con rosácea se asocia con niveles aumentados de catelicidina LL-37 en comparación con piel normal. La inyección intradérmica de LL-37 en ratones induce una inflamación cutánea que es parecida a la observada en piel con rosácea (Yamasaki 2007).

65 Método

Se aplicó gel de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina o su vehículo correspondiente en la superficie dorsal de las orejas de ratones BALB/c. Una hora tras la aplicación, se inyectó por vía intradérmica en la oreja izquierda el péptido LL-37 y se inyectó en la oreja derecha solución salina tamponada con fosfato (PBS). Se realizaron mediciones del grosor de la oreja con un calibre digital (Mitutoyo) a diversos puntos de tiempo hasta 8 h posteriores a la inyección con LL-37. La hinchazón de la oreja es un indicador de inflamación.

La figura 4 muestra la inhibición estadísticamente significativa de la inflamación cutánea inducida por LL-37 a las 6 y 9 h después del tratamiento tópico con (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina. Los datos son los valores medios de 9-10 ratones por grupo.

Los datos indican que la administración tópica de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina tiene un efecto antiinflamatorio que es relevante para el tratamiento de la rosácea.

Ejemplo 4

Modelo de quemadura solar de ratón inducida por ultravioleta B

Antecedentes

La rosácea puede desencadenarse por la exposición a luz ultravioleta (UV). La exposición de ratones sin pelo a irradiación con UVB da como resultado una respuesta de tipo quemadura solar caracterizada por eritema, dilatación de vasos sanguíneos cutáneos, hipersensibilidad táctil e inflamación que persiste durante al menos 48 h.

Método

Se expusieron ratones SKH1 sin pelo, tumbados boca abajo con el lado izquierdo tapado, a UVB a una intensidad de 120 mJ/cm² durante 91 s. Aproximadamente 30 min después de la irradiación, se aplicó gel de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina o su vehículo correspondiente por vía tópica a una región de la espalda y la superficie dorsal de las orejas. A diversos puntos de tiempo hasta 48 h posteriores a la irradiación con UVB, se realizaron las siguientes valoraciones:

1. Área de vasculatura en las orejas expuestas y no expuestas mediante análisis de imágenes de fotografías digitales usando el software ImagePro Premier (Media Cybernetics). Las imágenes se convierten a escala de grises, se expanden y se limitan, basándose en cada valor de pixel de nivel inicial de la oreja, se aplica a las imágenes. La limitación diferencia las características de "objeto" deseadas (es decir, red de vasculatura) del fondo (es decir, tejido cutáneo). Los píxeles de "objeto" se cuantifican entonces y se notifican como área de vasculatura.

2. Eritema en la espalda expuesta y no expuesta usando un medidor de la intensidad cromática (Konica Minolta).

3. Valoración de la hipersensibilidad táctil usando una prueba con pincel para pintar. La hipersensibilidad se valora golpeando ligeramente el flanco de los ratones con un pequeño pincel para pintar cada 5 min durante 35 min. La respuesta de comportamiento se puntúa tal como sigue: 0, sin respuesta; 1, chillidos leves con intentos de alejarse del pincel; 2, chillidos vigorosos provocados por el pincel, mordida del pincel y fuertes intentos de escapar. Las puntuaciones en los ocho puntos de tiempo se suman de manera que la puntuación de hipersensibilidad máxima para cada ratón puede ser de 16. Los flancos expuestos (derecho) y no expuestos (izquierdo) se puntuaron independientemente.

La figura 5 muestra que la dosificación tópica de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina a la espalda 30 min tras la exposición a UVB da como resultado una reducción estadísticamente significativa del eritema (medido con un medidor de la intensidad cromática) hasta prácticamente los niveles iniciales que dura durante al menos 48 h. Los datos son la media de los valores de 6 ratones por grupo.

La figura 6 muestra que la dosificación tópica de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina a la oreja 30 min tras la exposición a UVB da como resultado vasoconstricción cutánea estadísticamente significativa (medida como una reducción del área de vasculatura cutánea) hasta prácticamente los niveles iniciales que dura durante al menos 48 h. Los datos son la media de los valores de 6 ratones por grupo.

La figura 7 muestra que la dosificación tópica de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina a la espalda 30 min tras la exposición a UVB da como resultado una reducción estadísticamente significativa de la hipersensibilidad táctil (puntuada mediante la respuesta al golpeo con un pincel para pintar) evaluada 4 h tras la irradiación con UVB. Hubo una reducción en la hipersensibilidad en tanto los lados expuestos a UV como los de control. Los datos son la media de los valores de 6 ratones por grupo.

Los datos indican que administración tópica de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina tiene un efecto beneficioso de larga duración sobre la inflamación, el eritema (enrojecimiento) y la hipersensibilidad, que son

signos y síntomas de muchas enfermedades y trastornos cutáneos. Los hallazgos tienen relevancia particular para el tratamiento de quemadura solar, rosácea y psoriasis.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para su uso en un método para tratar trastornos cutáneos en un paciente que los padece, en la que la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, o los tautómeros individuales de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
2. Composición farmacéutica para su uso en un método según la reivindicación 1, en la que el trastorno tratado se selecciona de: rosácea, rosácea *fulminans*, quemadura solar, psoriasis, sofocos asociados con la menopausia, rubefacción y enrojecimiento asociados con sofocos, eritema asociado con sofocos, sofocos que resultan de dermatitis orquiectomiatópica, tratamiento del enrojecimiento y picor de picaduras de insectos, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, acné, dermatitis alérgica, telangiectasia (dilataciones de pequeños vasos sanguíneos previamente existentes) de la cara, angiectasias, rinofima (hipertrofia de la nariz con dilatación folicular), erupciones cutáneas de tipo acné (pueden supurar o formar costra), sensación de quemazón o escozor, eritema de la piel, hiperactividad cutánea con dilatación de vasos sanguíneos de la piel, síndrome de Lyell, síndrome de Stevens-Johnson, malestar y picazón local asociados con hemorroides, hemorroides, eritema multiforme menor, eritema multiforme mayor, eritema nudoso, hinchazón de los ojos, urticaria, prurito, púrpura, venas varicosas, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis de estasis, neurodermatitis, dermatitis peribucal, pseudofoliculitis de la barba, granuloma anular, queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y eccema.
3. Composición farmacéutica para su uso en un método según la reivindicación 1, en la que el trastorno es rosácea.
4. Composición farmacéutica para su uso en un método según la reivindicación 1, en la que el trastorno es psoriasis.
5. Composición farmacéutica para su uso en un método según la reivindicación 1, en la que el trastorno es rosácea *fulminans*.
6. Composición farmacéutica para su uso en un método según la reivindicación 1, en la que el trastorno es telangiectasia de la cara.
7. Composición farmacéutica para su uso en un método según la reivindicación 1, en la que el trastorno es eritema de la piel.
8. Composición farmacéutica para su uso en un método según la reivindicación 1, en la que el trastorno es quemadura solar.
9. Composición farmacéutica para su uso en un método según la reivindicación 1, en la que el trastorno es hiperactividad cutánea con dilatación de vasos sanguíneos de la piel.
10. Composición farmacéutica para su uso en un método según la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica está en una formulación adecuada para la administración dermatológica tópica.
11. Composición farmacéutica para su uso en un método según la reivindicación 1, en la que dicha composición farmacéutica se administra como una forma seleccionada de suspensiones, geles, disoluciones, cremas, lociones, pomadas, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizadores, dispersiones, microcápsulas, vesículas, micropartículas, toallitas húmedas, toallitas secas, toallitas faciales o inyección directa.

Figura 1

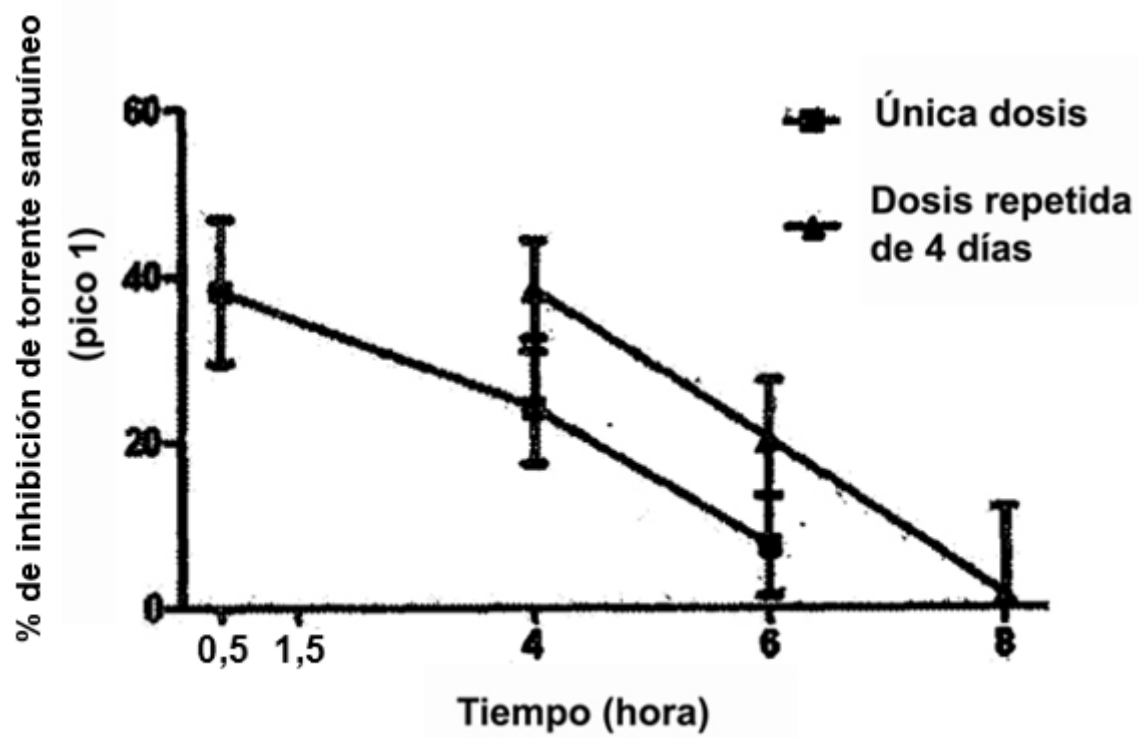


FIGURA 2

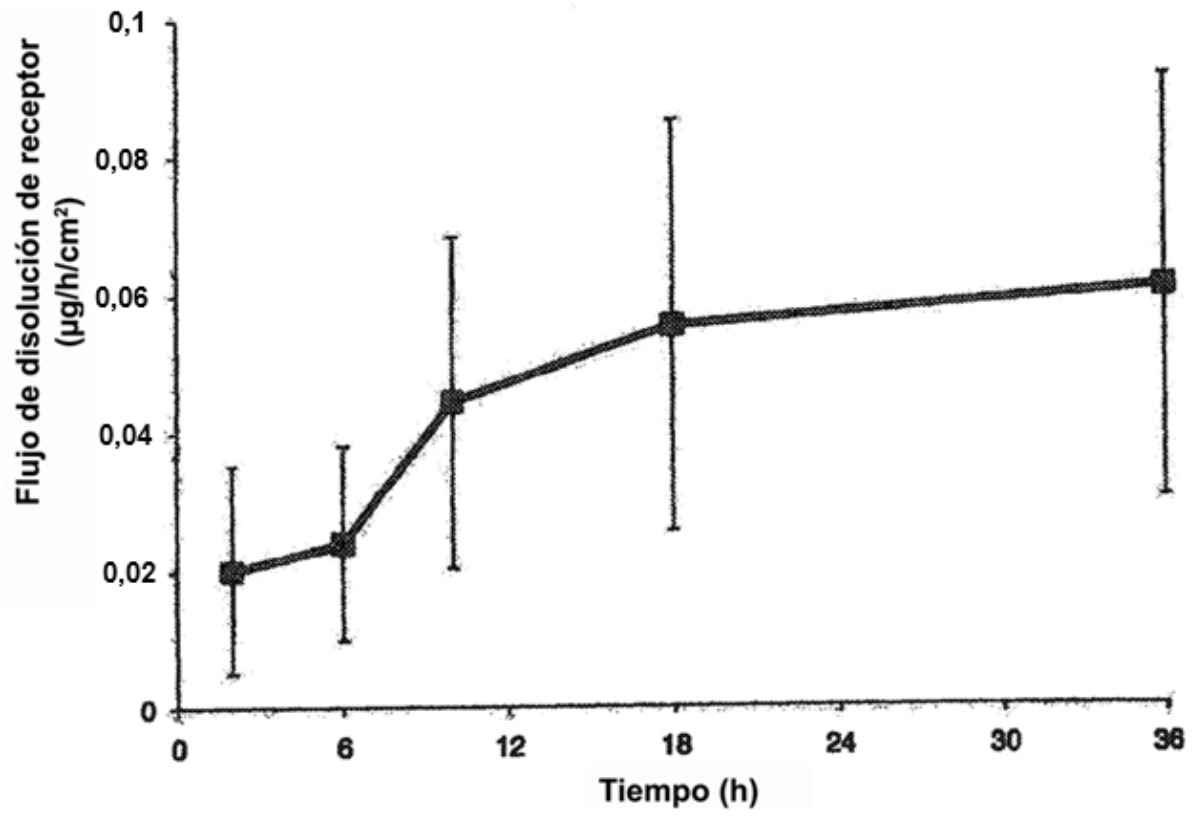


FIGURA 3

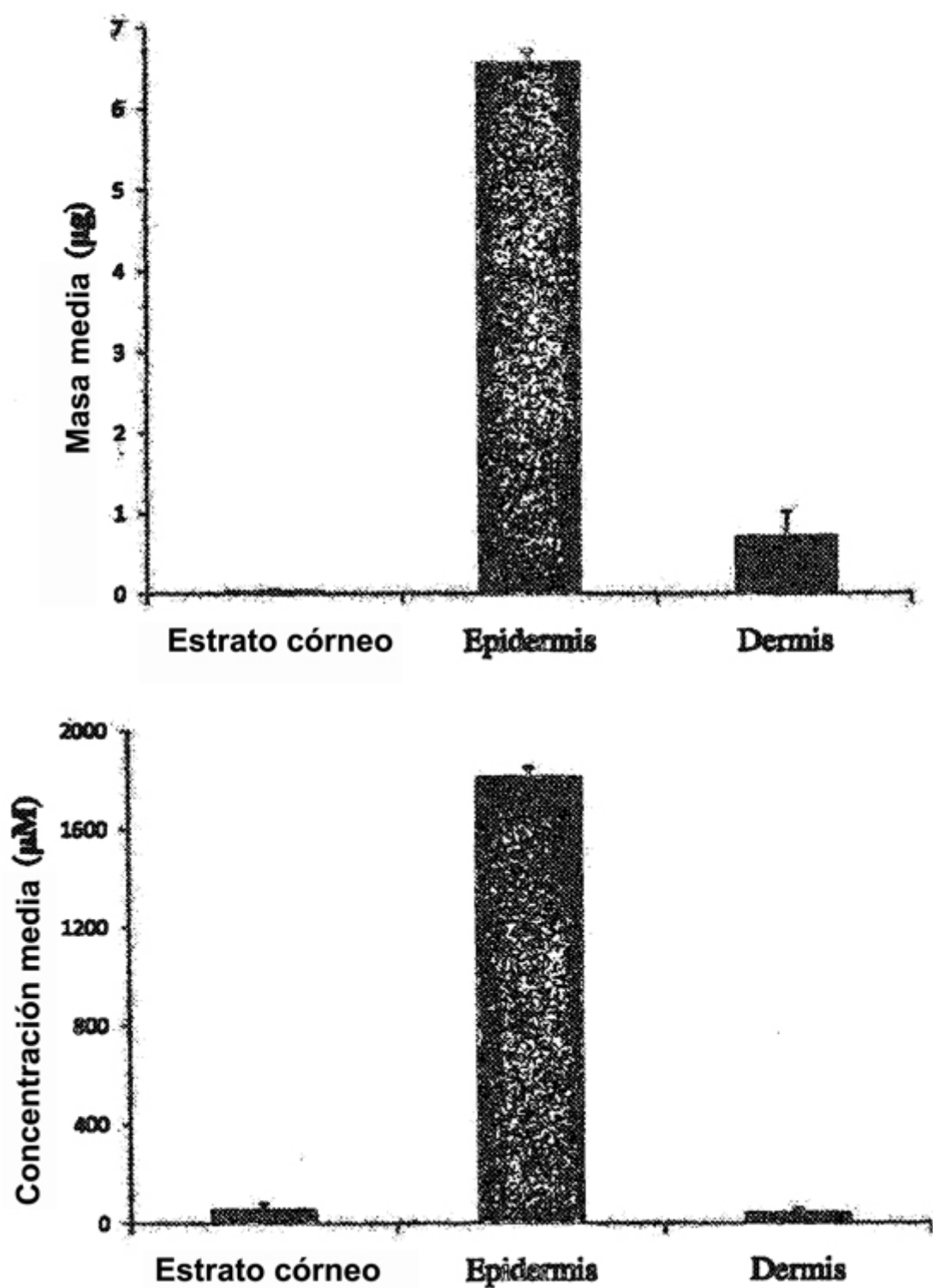


FIGURA 4

Inhibición de la inflamación cutánea inducida por LL-37 después del tratamiento tópico con (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina

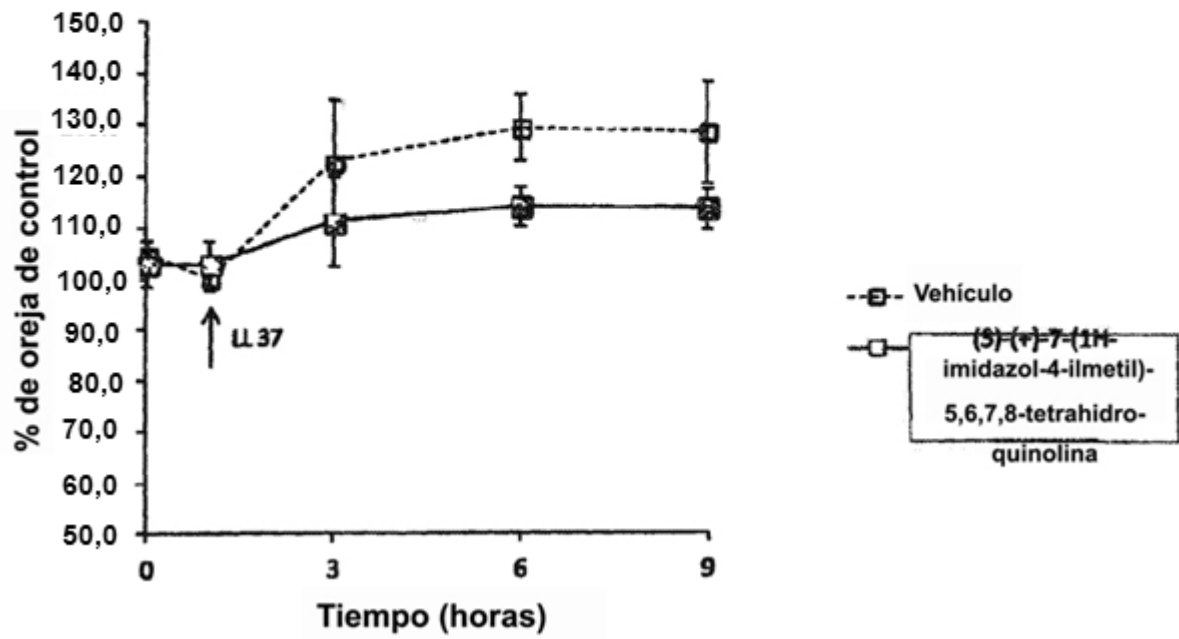
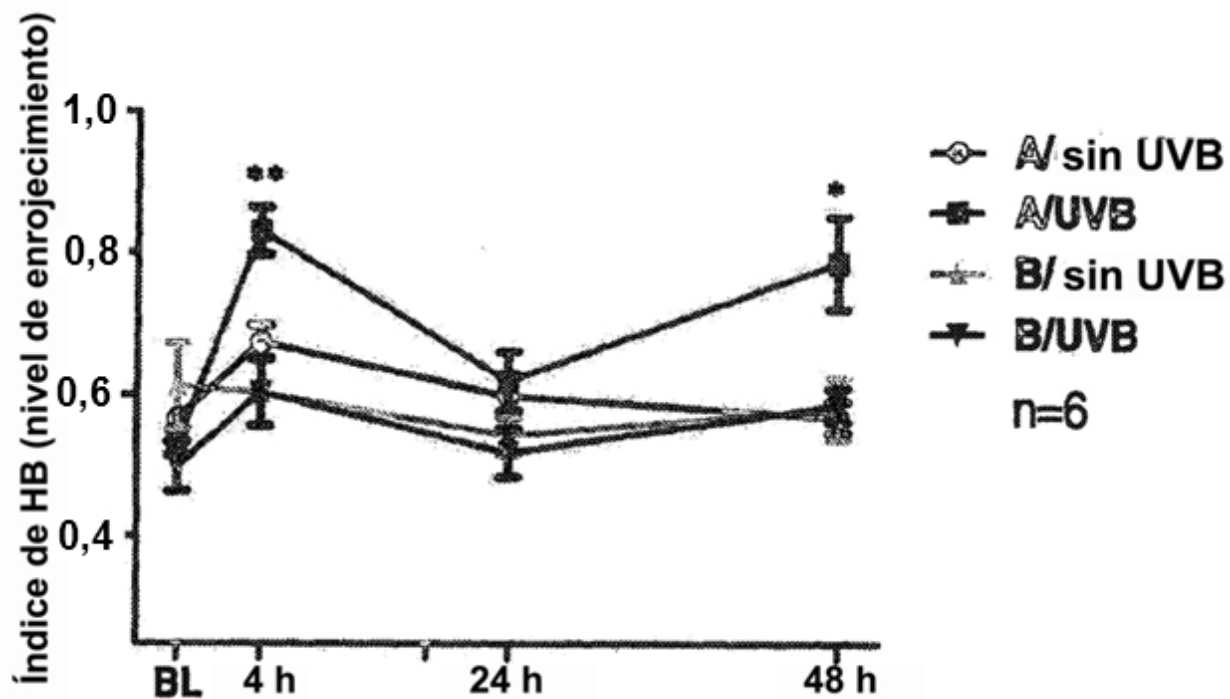


FIGURA 5



A = Vehículo

B = (S)-(+)-7(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ frente a tratado

FIGURA 6

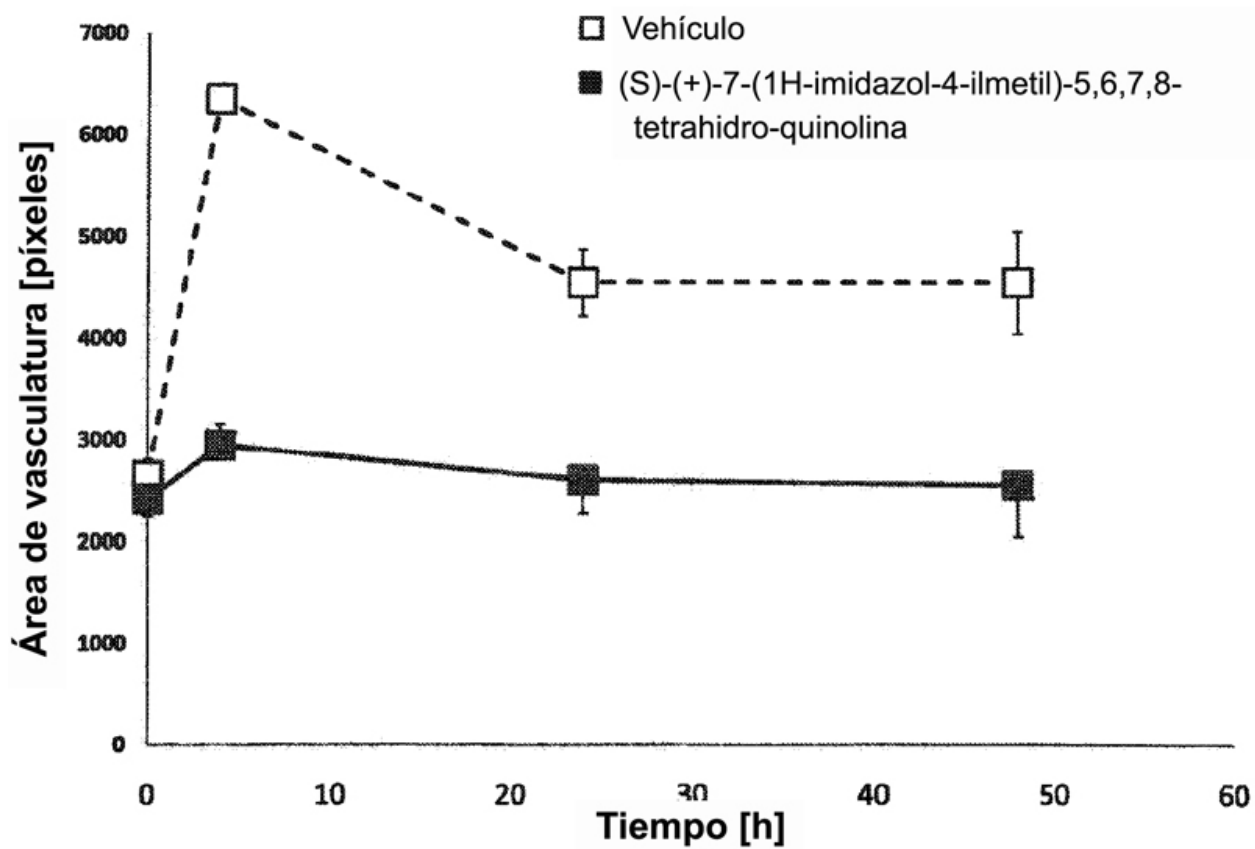
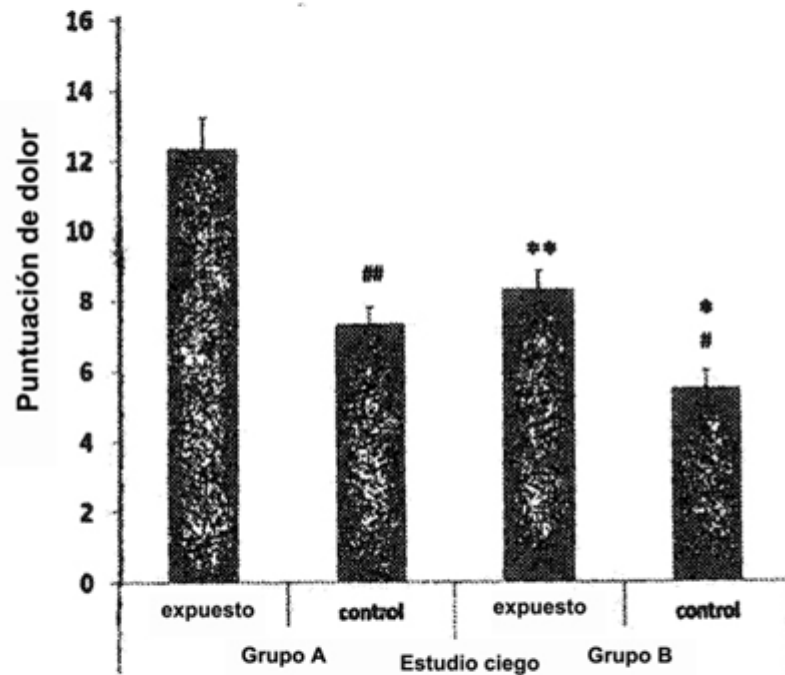


FIGURA 7



Grupo A= Vehículo

Grupo B= (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina

$p < 0,05$, ## $p < 0,01$ frente a control expuesto

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ frente a grupo A