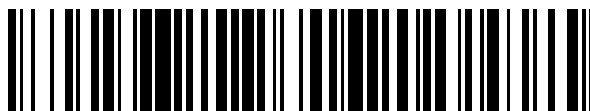


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 172**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/52** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/135** (2006.01)  
**A61P 17/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04753601 .6**  
96 Fecha de presentación: **26.05.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1631293**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.03.2006**

54 Título: **COMPUESTOS, FORMULACIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR O PREVENIR LA ROSÁCEA.**

30 Prioridad:  
**27.05.2003 US 473611 P**  
**25.05.2004 US 853585**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.03.2012**

73 Titular/es:  
**Galderma Pharma S.A.**  
**World Trade Center Avenue Gratta-Paille 1**  
**1000 Lausanne 30 Grey , CH**

72 Inventor/es:  
**DEJOVIN, Jack y**  
**ROSSI, Thomas, M.**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 376 172 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**

Compuestos, formulaciones y métodos para tratar o prevenir la rosácea

**Referencia cruzada a una solicitud relacionada**

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente de Estados Unidos nº de serie 10/853.585, presentada el 25 de mayo de 2004 y de la solicitud de patente de Estados Unidos nº de serie 60/473.611, presentada el 27 de mayo de 2003.

**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a composiciones para uso en métodos para tratamiento tópico o prevención del enrojecimiento inducido por la rosácea. Los compuestos y métodos expuestos por la presente invención son particularmente útiles para tratar o prevenir el enrojecimiento inducido por la rosácea.

**Antecedentes de la invención**

15 Muchas personas se ven afectadas por trastornos inflamatorios de la piel que producen antiestéticos y dolorosos exantemas, acné, venas rojas persistentes, y erupciones de la piel tipo acné, tales como manchas, nódulos, y pústulas que pueden supurar o formar costras. Los trastornos inflamatorios de la piel producen a menudo un intenso malestar psicosocial. La rosácea es un trastorno inflamatorio de la piel común que afecta a más de 10 millones de personas en los Estados Unidos. La rosácea generalmente afecta a las mejillas, la nariz, la barbilla, y la frente y la edad típica de aparición es de los 30 a 60 años. Véase por ejemplo, Zuber T. J., Rosacea: Beyond First Blush 32 HOSP. PRACT. 188-189 (1997); THE MERCK MANUAL 813-814 (Keryn A. G. Lane et al. eds. 17th ed. 2001).  
 20 Muchas personas con rosácea en su etapa inicial asumen incorrectamente que padecen acné del adulto, eritema solar o eritema producido por el viento, o los efectos normales del envejecimiento.

25 La rosácea se desarrolla gradualmente empezando como sofocos frecuentes e irritación frecuente de la piel de la cara. La rosácea más avanzada se caracteriza por una etapa vascular en la que los pacientes presentan eritema severo creciente (enrojecimiento anormal de la piel) y telangiectasia (líneas rojas visibles debidas a una dilatación anormal de los vasos capilares y arteriolas). Se pueden desarrollar erupciones tipo granos, que pueden ser sólidas (llamadas pápulas o nódulos) o llenas de pus (conocidas como pústulas). Tales erupciones a menudo se parecen al acné, pero normalmente no están presentes ni comedones cerrados (puntos blancos) ni comedones abiertos (puntos negros) (síntomas comunes del acné). La rosácea en su última etapa se caracteriza por rinofima (alargamiento de la nariz). Si no se trata, la rosácea puede progresar hasta un desfiguramiento irreversible. Los síntomas de la rosácea a menudo se agravan por la exposición al sol, cambios o extremos en la temperatura, viento, y consumo de ciertos alimentos, tales como alimentos con especias, cafeína, y alcohol.  
 30

No se conoce la patogénesis exacta de la rosácea, pero el proceso patológico está bien descrito. Por ejemplo, el eritema asociado con la rosácea es causado por la dilatación de los vasos sanguíneos superficiales de la cara. Zuber T. J., Rosacea: Beyond First Blush 32 HOSP. PRACT. 188-189 (1997).

35 No se conoce cura para la rosácea. Los tratamientos actuales, que se dirigen al control del enrojecimiento, de la inflamación, y de las erupciones de la piel, son de eficacia limitada en muchos pacientes y, en general, se pueden usar solamente con una duración limitada. Los tratamientos convencionales incluyen el evitar los desencadenantes tales como la exposición al sol, la exposición al viento, el consumo de alcohol, los alimentos con especias, y los limpiadores, lociones, y cosméticos faciales irritantes. Los antibióticos constituyen la primera línea tradicional de la terapia. El tratamiento a largo plazo (5 a 8 semanas o más) con antibióticos orales tales como tetraciclina, minociclina, doxiciclina o claritromicina pueden controlar las erupciones de la piel. Los tratamientos orales alternativos incluyen medicamentos con vitamina A, tales como isotretinoína y medicamentos antifúngicos. Desafortunadamente, dichos medicamentos orales producen a menudo efectos secundarios y muchas personas tienen una tolerancia limitada. Hay disponibles tratamientos tópicos tales como los antibióticos y antifúngicos (tal como metronidazol) o esteroides aplicados tópicamente, pero también tienen una eficacia limitada y no pueden tratar todos los síntomas. Por ejemplo, la isotretinoína tiene graves efectos secundarios teratogénicos y las pacientes que son mujeres en edad de quedarse embarazadas deben hacer uso de un control eficaz de la natalidad o evitar la terapia. Hay disponibles tratamientos tópicos que incluyen metronidazol aplicado tópicamente, esteroides aplicados tópicamente, ácido azelaico aplicado tópicamente, ácido retinoico o retinaldehído aplicado tópicamente, y preparaciones tópicas de vitamina C pero tienen una eficacia limitada y no pueden tratar todos los síntomas. La cirugía, tal como la eliminación por láser de los vasos sanguíneos, es típicamente un último recurso, pero se puede prescribir si son ineficaces otros tratamientos. En los pacientes con hiperplasia de nariz, la reducción quirúrgica puede mejorar el aspecto cosmético del paciente, pero no trata la propia enfermedad. La terapia mixta de pulsos de luz (fotodermoterapia) ha probado ser algo eficaz para ciertos síntomas de la rosácea en algunos pacientes. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de formulaciones tópicas para el tratamiento de la rosácea y sus síntomas.  
 40  
 45  
 50

Los agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  se han utilizado terapéuticamente para una serie de afecciones incluyendo la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, espasticidad, glaucoma, diarrea, y para la supresión de los síntomas de abstinencia de opiáceos (J. P. Heible and R. R. Ruffolo Therapeutic Applications of Agents Interacting with  $\alpha$ -Adrenoceptors, p. 180-206 in Progress in Basic y Clinical Pharmacology Vol. 8, P. Lomax and E. S. Vesell Ed., Karger, 1991). Los agonistas de los receptores adrenérgicos tal como la clonidina han sido principalmente utilizados oralmente, aunque se conoce una formulación en parche. El objetivo de las formulaciones existentes es administrar una dosis interna sistémica del compuesto al paciente. Los agonistas  $\alpha_2$  se sabe que median en la vasoconstricción tanto en la central como en la periférica de un paciente. En particular los agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  se sabe que causan vasoconstricción de las arteriolas periféricas, en respuesta a la estimulación debida al frío o al estrés.

Una serie de patentes describen el uso de la brimonidina para tratar afecciones oftálmicas y enfermedades oculares. En la patente canadiense No. CA2326690, se describe el uso de preparaciones oftálmicas tópicas para uso solamente en los ojos, para tratar enfermedades oculares. La patente canadiense expone los problemas con preparaciones oftálmicas aplicadas tópicamente (en el ojo), oralmente o parenteralmente, y sus efectos sistémicos, incluyendo algunos graves, que limitan su uso. Estos efectos sistémicos incluyen, los efectos cardiopulmonares de  $\beta$ -bloqueantes como el timolol; sequedad de boca, sofocos, fiebre, taquicardia, retención urinaria, convulsión e irritabilidad con atropina; hipertensión con fenilefrina; aumento de la salivación, náuseas, vómitos, diarrea, retortijones en el estómago, secreciones bronquiales, constricción bronquial, asma, bradicardia, parestesia con mióticos; hipotensión con clonidina; y boca seca, fatiga y somnolencia con apraclonidina y brimonidina.

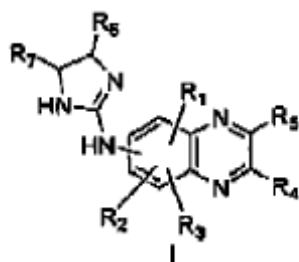
La publicación de investigación de Gurrera M. et al., "Flushing in Rosacea: A possible mechanism" Archives of Dermatological Research, vol. 272, No. 3/04, 1962, pages 311-316, describe la administración oral de clonidina para inhibir los sofocos en pacientes afectados por la rosácea eritrogénica. El artículo de Reborá A., "The management if rosacea" American Journal of Clinical Dermatology, vol. 3, 2002, pages 489-496, describe el uso de la clonidina para el tratamiento de los sofocos asociados con la rosácea.

No ha habido ninguna composición que contenga agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  que pueda liberar una dosis del agonista al paciente, mejorando los síntomas de la rosácea, sin causar efectos secundarios sistémicos. Tampoco ha habido ninguna composición tópica para la piel que contenga agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  que pueda liberar una dosis del agonista a la piel del paciente, mejorando los síntomas de la rosácea, sin causar efectos secundarios sistémicos.

### 30 Sumario de la invención

La presente invención proporciona composiciones y formulaciones tópicas para la piel para el tratamiento del enrojecimiento inducido por la rosácea de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 6. Los compuestos que forman parte de las composiciones de la invención son agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  que actúan sobre los vasos sanguíneos periféricos para producir vasoconstricción y con ello mejorar el enrojecimiento inducido por la rosácea. Los compuestos se administran en una composición tópica para la piel que asegura que los compuestos son eficaces en la piel de un paciente pero no penetran en la piel en cantidad suficiente para inducir graves efectos secundarios sistémicos.

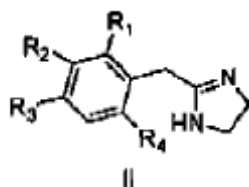
Los compuestos que forman parte de las composiciones de la invención se representan por la siguiente fórmula I:



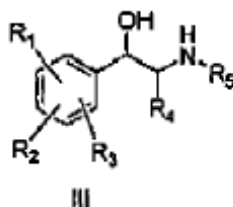
40 en la que cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ , y  $R_3$  es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, preferiblemente, alquilo sin sustituir, o alcoxi, preferiblemente, alcoxi sin sustituir; cada uno de  $R_4$  y  $R_5$  es independientemente hidrógeno, alquilo, preferiblemente, alquilo sin sustituir, o alcoxi, preferiblemente, alcoxi sin sustituir; y cada uno de  $R_6$  y  $R_7$  es independientemente hidrógeno, nitro, alquilo, preferiblemente, alquilo sin sustituir, o alcoxi, preferiblemente, alcoxi sin sustituir. En una realización preferida,  $R_6$  y  $R_7$  son ambos hidrógeno. En otra realización preferida,  $R_4$  y  $R_5$  son ambos hidrógeno.

Para tratar o prevenir el enrojecimiento inducido por la rosácea, se aplican tópicamente las composiciones de la invención. Preferiblemente los compuestos se administran en una formulación tópica. Las formulaciones para administración tópica de compuestos son bien conocidas en la técnica, tales como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, cremas, lociones, geles, o pomadas.

- 5 Otros compuestos que forman parte de las composiciones de la invención se representan por la siguiente fórmula II:



Otros compuestos más que forman parte de las composiciones de la invención se representan por la siguiente fórmula III:

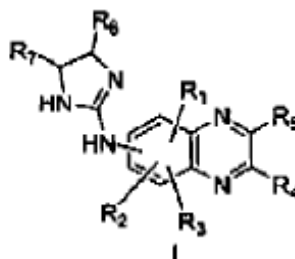


- 10 Estas y otras características, aspectos, y ventajas de la invención se entenderán mejor con referencia a la siguiente descripción detallada, ejemplos, y reivindicaciones adjuntas.

### Descripción detallada

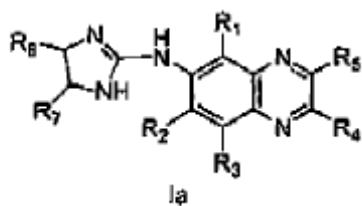
#### 1.1 Compuestos que forman parte de de las composiciones de la invención

- 15 El agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de las composiciones de la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en los compuestos de la fórmula I, II y III como se describen a continuación:



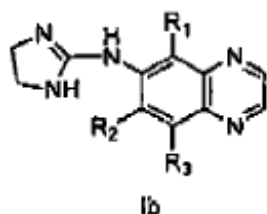
- 20 en la que cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, preferiblemente, alquilo sin sustituir, o alcoxi, preferiblemente, alcoxi sin sustituir; cada uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, preferiblemente, alquilo sin sustituir, o alcoxi, preferiblemente, alcoxi sin sustituir; y cada uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno, nitro, alquilo, preferiblemente, alquilo sin sustituir, o alcoxi, preferiblemente, alcoxi sin sustituir. En una realización preferida, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son ambos hidrógeno. En otra realización preferida, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son ambos hidrógeno.

En una realización, los compuestos que forman parte de las composiciones de la invención son de la fórmula Ia;



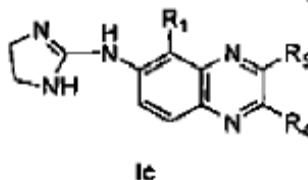
- 5 en la que cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, preferiblemente, alquilo sin sustituir, o alcoxi, preferiblemente, alcoxi sin sustituir; cada uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, preferiblemente, alquilo sin sustituir, o alcoxi, preferiblemente, alcoxi sin sustituir; y cada uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno, nitro, alquilo, preferiblemente, alquilo sin sustituir, o alcoxi, preferiblemente, alcoxi sin sustituir. En una realización preferida con los compuestos de la fórmula Ia, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son ambos hidrógeno. En otra realización preferida, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son ambos hidrógeno. En otra realización preferida más con los compuestos de la fórmula Ia, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son ambos hidrógeno y R<sub>1</sub> es halo, preferiblemente, bromo.

En otra realización, los compuestos que forman parte de las composiciones de la invención son de la fórmula Ib:



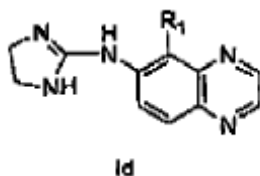
- 10 en la que cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, preferiblemente, alquilo sin sustituir, o alcoxi, preferiblemente, alcoxi sin sustituir. En una realización preferida con los compuestos de la fórmula Ib, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son ambos hidrógeno y R<sub>1</sub> es halo, preferiblemente, bromo.

En otra realización, los compuestos que forman parte de las composiciones de la invención son de la fórmula Ic:



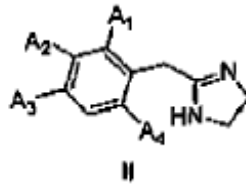
- 15 en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo, preferiblemente, alquilo sin sustituir, o alcoxi, preferiblemente, alcoxi sin sustituir. En una realización preferida R<sub>1</sub> es halo, más preferiblemente, bromo; y cada uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, preferiblemente, alquilo sin sustituir, o alcoxi, preferiblemente, alcoxi sin sustituir. En una realización preferida con los compuestos de la fórmula Ic, al menos uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es hidrógeno.

- 20 En otra realización, los compuestos que forman parte de las composiciones de la invención son de la fórmula Id:



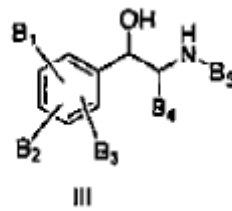
en la que R<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo, preferiblemente, alquilo sin sustituir, o alcoxi, preferiblemente, alcoxi sin sustituir. En una realización preferida, R<sub>1</sub> es halo, más preferiblemente, bromo.

Compuestos de la fórmula II:



en la que cada uno de A<sub>1</sub>, A<sub>3</sub>, y A<sub>4</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo, y A<sub>2</sub> es hidrógeno o hidroxilo.

Compuestos de la fórmula III:



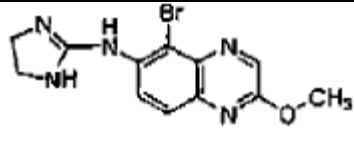
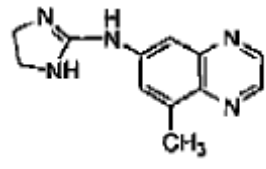
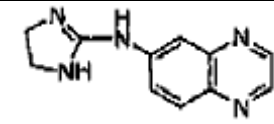
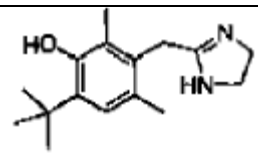
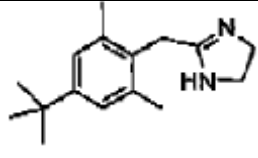
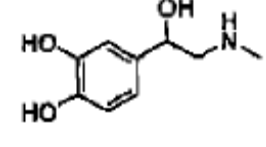
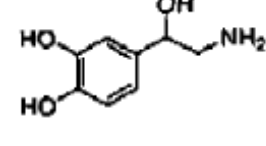
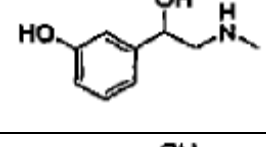
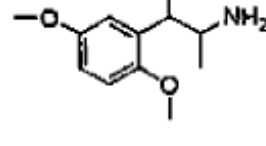
5

en la que cada uno de B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, y B<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, hidroxilo, o metoxi; cada uno de B<sub>4</sub> y B<sub>5</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo.

Los compuestos preferidos que forman parte de las composiciones de la invención se listan en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1: Compuestos de la invención

Compuesto de la invención	Nombre
	(5-Bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina (Brimonidina)
	(8-Bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina
	(8-Bromo-quinoxalin-5-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina
	(5-Bromo-3-metil-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina

	(5-Bromo-2-metoxi-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina
	(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-(8-metil-quinoxalin-6-il)-amina
	(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-quinoxalin-5-il-amina
	Oximetazolina
	Xilometazolina
	Epinefrina
	Norepinefrina
	Fenilefrina
	Metoxiamina

El compuesto más preferido es (5-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina (comúnmente denominada brimonidina) y sus sales farmacéuticamente aceptables, particularmente la sal tartrato. Otros compuestos incluyen oximetazolina, xilometazolina, epinefrina, norepinefrina, fenilefrina y metoxamina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

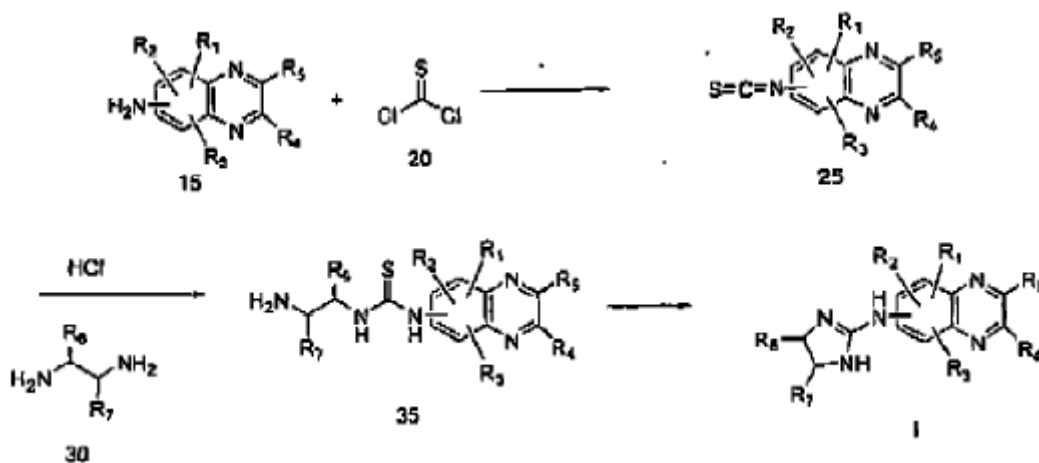
5

Los compuestos descritos antes son bien conocidos en la técnica como agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_2$ . Como tales, los compuestos tienen poderosos efectos vasoconstrictores cuando se introducen en el cuerpo de los mamíferos, particularmente en los seres humanos.

### 1.2 Síntesis de los compuestos que forman parte de las composiciones de la invención

- 5 Los compuestos descritos antes se pueden preparar de acuerdo con procedimientos sintéticos bien conocidos, por ejemplo, utilizando los procedimientos sintéticos generales descritos en las patentes de Estados Unidos números 3.890.319 (emitida el 17 de junio de 1975) y 4.029.792 (emitida el 14 de junio de 1977). El siguiente Esquema 1 ilustra un método para sintetizar los compuestos de la fórmula I.

Esquema I



- 10 Los compuestos que forman parte de las composiciones de la invención se pueden sintetizar por reacción de las quinoxalinas 15 apropiadas con tiofosgeno 20 para formar los correspondientes isotiocianatos 25. La reacción con tiofosgeno se puede llevar a cabo en solución acuosa o en ácido clorhídrico acuoso diluido a temperatura ambiente en un periodo de aproximadamente 2 horas. Alternativamente, el tiofosgeno 20 disuelto en un disolvente inmiscible en agua, tal como cloroformo, se puede añadir a una solución acuosa básica (carbonato de sodio) de las quinoxalinas 15 y se agita durante aproximadamente dos horas. En la primera alternativa, los isotiocianatos 25 precipitan de la mezcla de reacción. La precipitación se puede completar por neutralización con un exceso de base acuosa. Los isotiocianatos 25 precipitados se recogen por filtración y se disuelven en un disolvente adecuado, por ejemplo cloroformo, para formar una solución. La solución se seca (por ejemplo,  $MgSO_4$ ), se filtra, y se concentra para dar los isotiocianatos 25.

- 25 Los isotiocianatos 25 se tratan con un exceso de la etilendiamina 30 apropiadamente sustituida para formar las correspondientes 3-quinoxalin-6-il-tioureas 35. Los isotiocianatos 25 se hacen reaccionar con un exceso (por ejemplo, 5 moles a 1 mol) de etilendiamina 30 en un disolvente adecuado, por ejemplo, éter dietílico, benceno, cloroformo o dioxano. Se lleva a cabo la reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. Las 3-quinoxalin-6-il-tioureas 35 precipitan y se recogen por filtración y lavado de la torta del filtro con disolvente.

- 30 La ciclación de las 3-quinoxalin-6-il-tioureas 35 para obtener compuestos para uso en las composiciones de la invención 10 se efectúa calentando una suspensión de tioureas 35 con óxido mercúrico o cúprico en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, etanol. El óxido mercúrico o cúprico se puede reemplazar por una sal orgánica mercúrica o cúprica soluble, por ejemplo, acetato mercúrico o cúprico. Se filtra la mezcla de reacción, para separar el sub-producto de sulfuro mercúrico o cúprico, y se concentra el filtrado para dar los compuestos 10 en forma cruda. Los compuestos 10 se recrystalizan como la base libre o se convierten en una sal de adición de ácido mediante una reacción convencional con un ácido adecuado. En ciertos casos, la ciclación se puede efectuar simplemente mediante reflujo de las tioureas 35 en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, metanol, en ausencia de óxido mercúrico o cúprico.

- 35 Las quinoxalinas 15 se sintetizan por procedimientos sintéticos bien conocidos, por ejemplo, los procedimientos descritos en J. A. JOULE ET AL., HETEROCYCLIC CHEMISTRY 189-224 (3rd ed. 1995).



### 1.3 Formulaciones tópicas de la invención

Los compuestos descritos antes se administran al área afectada de la piel en un vehículo tópico farmacéuticamente aceptable. Como se usa aquí, un vehículo tópico farmacéuticamente aceptable es cualquier formulación farmacéuticamente aceptable que se pueda aplicar a la superficie de la piel para la administración tópica, dérmica, intradérmica, o transdérmica de un compuesto farmacéutico o medicamento. La combinación de un vehículo tópico farmacéuticamente aceptable y un compuesto descrito antes se denomina una formulación tópica de la invención. Las formulaciones tópicas de la invención se preparan mezclando un compuesto descrito antes con un vehículo tópico según métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, métodos descritos en los textos de referencia convencionales tales como, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1577-1591, 1672-1673, 866-885 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995); Ghosh, T. K.; et al. TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997).

Los vehículos tópicos útiles para la administración tópica de los compuestos descritos antes pueden ser cualquier vehículo conocido en la técnica para administrar tópicamente productos farmacéuticos, por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como un polialcohol o agua; emulsiones (emulsiones aceite-en-agua o agua-en-aceite), tales como cremas o lociones; microemulsiones; geles; pomadas; liposomas; polvos; y soluciones o suspensiones acuosas, tales como las preparaciones oftálmicas convencionales.

#### 1.3.1 Emulsiones, geles, y pomadas como vehículos tópicos

En una realización preferida, el vehículo tópico utilizado para administrar un compuesto descrito antes es una emulsión, gel, o pomada. Las emulsiones, tales como cremas y lociones son formulaciones tópicas adecuadas para uso de acuerdo con la invención. Una emulsión es un sistema disperso que comprende al menos dos fases inmiscibles, una fase dispersa en la otra como gotitas que varían de diámetro de 0,1  $\mu\text{m}$  a 100  $\mu\text{m}$ . Se incluye típicamente un agente emulsionante para mejorar la estabilidad. Cuando es el agua la fase dispersa y es un aceite el medio de dispersión, la emulsión se denomina una emulsión agua-en-aceite. Cuando se dispersa un aceite como gotitas a lo largo de la fase acuosa, la emulsión se denomina una emulsión aceite-en-agua. Las emulsiones, tales como cremas y lociones que se pueden usar como vehículos tópicos y su preparación están descritas en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995).

En otra realización, el vehículo tópico utilizado para administrar un compuesto descrito antes es un gel, por ejemplo, un gel de dos fases o un gel de fase única. Los geles son sistemas semisólidos que consisten en suspensiones de pequeñas partículas inorgánicas o de grandes moléculas orgánicas interpenetradas por un líquido. Cuando la masa del gel comprende una red de pequeñas partículas inorgánicas discretas, se clasifica como un gel de dos fases. Los geles de fase única consisten en macromoléculas orgánicas distribuidas uniformemente a lo largo de un líquido de tal modo que no existen aparentes límites divisorios entre las macromoléculas dispersas y el líquido. Geles adecuados para uso en la invención están descritos en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995). Otros geles adecuados para uso en la invención están descritos en las patentes de Estados Unidos Nos. 6.387.383 (emitida el 14 de mayo de 2002); 6.517.847 (emitida el 11 de febrero de 2003); y 6.468.989 (emitida el 22 de octubre de 2002).

Los espesantes poliméricos (agentes gelificantes) que se pueden usar incluyen los conocidos por los expertos en la técnica tales como agentes gelificantes hidrófilos e hidroalcohólicos frecuentemente usados en las industrias cosmética y farmacéutica. Preferiblemente, 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.). Preferiblemente el agente gelificante comprende entre aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 4 % en peso de la composición. Más particularmente, el intervalo preferido de tanto por ciento en peso de la composición para "CARBOPOL®" está entre aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 %, mientras que el intervalo preferido de tanto por ciento en peso para "NATROLSOL®" y "KLUCEL®" está entre aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 4 %. El intervalo preferido de tanto por ciento en peso de la composición tanto para "HYPAN®" como para "STABILEZE®" está entre 0,5 % a aproximadamente 4 %.

"CARBOPOL®" es uno de los numerosos polímeros de ácido acrílico reticulado a los que se da el nombre generalmente adoptado de carbómero. Estos polímeros se disuelven en agua y forman un gel límpido o ligeramente neblinoso después de neutralización con un material cáustico tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietanolamina, u otras bases aminas. "KLUCEL®" es un polímero celulósico que se dispersa en agua y forma un gel uniforme después de completa hidratación. Otros polímeros gelificantes preferidos incluyen hidroxietilcelulosa, goma de celulosa, crosopolímero MVE/MA decadieno, copolímero PVM/MA, o una combinación de los mismos.

En otra realización preferida, el vehículo tópico usado para administrar un compuesto descrito antes es una pomada. Las pomadas son semisólidos oleaginosos que contienen poca o ninguna agua. Preferiblemente, la pomada se basa en hidrocarburos, tal como una cera, vaselina, o aceite mineral gelificado. Las pomadas adecuadas para uso en la

invención son bien conocidas en la técnica y están descritas en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1585-1591 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995).

### 1.3.2 Formulaciones tópicas acuosas de la invención

5 En otra realización, el vehículo tópico usado en las formulaciones tópicas de la invención es una solución o suspensión acuosa, preferiblemente, una solución acuosa. Las soluciones y suspensiones oftálmicas bien conocidas son vehículos tópicos adecuados para uso en la invención. Las formulaciones tópicas acuosas adecuadas para uso en la invención están descritas en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1563-1576 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995). Otros sistemas de vehículo tópico acuosos adecuados están descritos en las patentes de Estados Unidos Nos. 5.424.078 (emitida el 13 de junio de 1995); 5.736.165 (emitida el 7 de abril de 10 1998); 6.194.415 (emitida el 27 de febrero de 2001); 6.248.741 (emitida el 19 de junio de 2001); 6.465.464 (emitida el 15 de octubre de 2002).

15 El pH de las formulaciones tópicas acuosas de la invención está preferiblemente dentro del intervalo desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 8, más preferiblemente, desde aproximadamente 6,3 hasta aproximadamente 6,5. Para estabilizar el pH, preferiblemente, se incluye una cantidad eficaz de un tampón. En una realización, el agente tampón está presente en la formulación tópica acuosa en una cantidad desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 1 por ciento en peso de la formulación. Se pueden usar ácidos o bases para ajustar el pH si es necesario. Agentes tampón adecuados se listan más adelante en la Sección 1.3.3.

20 Se pueden incluir agentes para ajustar la tonicidad en las formulaciones tópicas acuosas de la invención. Ejemplos de agentes para ajustar la tonicidad adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol, dextrosa, glicerina, y propilenglicol. La cantidad del agente de tonicidad puede variar ampliamente dependiendo de las propiedades deseadas de la formulación. En una realización, el agente para ajustar la tonicidad está presente en la formulación tópica acuosa en una cantidad desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 0,9 por ciento en peso de la formulación.

25 Preferiblemente, las formulaciones tópicas acuosas de la invención tienen una viscosidad en el intervalo de 0,015 a 0,025 Pa.s (de aproximadamente 15 cps a aproximadamente 25 cps). La viscosidad de las soluciones acuosas de la invención se puede ajustar añadiendo agentes de ajuste de la viscosidad, por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropil metil celulosa, poloxámeros, carboximetil celulosa, o hidroxietil celulosa.

30 En una realización preferida, la formulación tópica acuosa de la invención es solución salina isotónica que comprende un conservante, tal como cloruro de benzalconio o dióxido de cloro, un agente de ajuste de la viscosidad, tal como alcohol polivinílico, y un sistema tampón tal como citrato de sodio y ácido cítrico.

### 1.3.3 Excipientes

35 Las formulaciones tópicas de la invención pueden comprender excipientes farmacéuticamente aceptables tales como los listados en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 866-885 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995; Ghosh, T. K.; et al. TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997), que incluyen, pero sin limitarse a ellos, protectores, adsorbentes, demulcentes, emolientes, conservantes, antioxidantes, humectantes, agentes tampón, agentes solubilizantes, agentes de penetración en la piel, y tensioactivos.

40 Los protectores y adsorbentes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, polvos para espolvorear, estearato de cinc, colodión, dimeticona, siliconas, carbonato de cinc, gel de aloe vera y otros productos de aloe, aceite de vitamina E, alantoina, glicerina, vaselina, y óxido de cinc.

Los demulcentes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, benzoina, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, y alcohol polivinílico.

Los emolientes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, grasas y aceites animales y vegetales, alcohol miristílico, alumbre, y acetato de aluminio.

45 Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de decualinio, y cloruro de cetilpiridinio; agentes mercuriales, tales como nitrato fenilmercurio, acetato fenilmercurio, y timerosal; agentes alcohólicos, por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletílico, y alcohol bencílico; ésteres antibacterianos, por ejemplo, ésteres del ácido parahidroxibenzoico; y otros agentes anti-microbianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido benzoico y polimixina.

50 El dióxido de cloro (ClO<sub>2</sub>), preferiblemente, dióxido de cloro estabilizado, es un conservante preferido para uso con formulaciones tópicas de la invención. El término "dióxido de cloro estabilizado" es bien conocido en la industria y por los expertos en la técnica. El dióxido de cloro estabilizado incluye uno o más precursores de dióxido de cloro

tales como uno o más complejos que contienen dióxido de cloro y/o uno o más componentes que contienen clorita y/o una o más de otras entidades capaces de descomponerse o ser descompuestas en un medio acuoso para formar dióxido de cloro. La patente de Estados Unidos No. 5.424.078 (emitida el 13 de junio de 1995), describe una forma de dióxido de cloro estabilizado y un método para producir el mismo, que se puede usar como un conservante para soluciones oftálmicas acuosas y es útil en las formulaciones tópicas de la invención. La fabricación o producción de ciertos productos de dióxido de cloro estabilizado se describe en la patente de Estados Unidos No. 3.278.447. Un dióxido de cloro estabilizado comercialmente disponible que se puede utilizar en la práctica de la presente invención es el dióxido de cloro estabilizado registrado de BioCide International, Inc. of Norman, OK, comercializado con el nombre de Purogene™ o Purite™. Otros productos de dióxido de cloro estabilizado adecuados incluyen el comercializado con la marca de fábrica DuraKlor por Rio Linda Chemical Company, Inc., y el comercializado con la marca de fábrica Antheium Dioxide por International Dioxide, Inc.

Los antioxidantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito de sodio, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles, y agentes quelantes como EDTA y ácido cítrico.

Los humectantes incluyen, pero sin limitarse a ellos, glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, urea, y propilenglicol.

Los agentes tampón adecuados para uso en la invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato, tampones de ácido láctico, y tampones borato.

Los agentes solubilizantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, cloruros de amonio cuaternario, ciclodextrinas, benzoato de bencilo, lecitina, y polisorbatos.

Los agentes de penetración en la piel adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, alcohol etílico, alcohol isopropílico, octilfenilpolietilenglicol, ácido oleico, polietilenglicol 400, propilenglicol, N-decilmethylsulfóxido, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, miristato de isopropilo, laurato de metilo, monooleato de glicerol, y monooleato de propilenglicol); y N-metil- pirrolidona.

#### 1.3.4 Aditivos farmacéuticos

Las formulaciones tópicas de la invención pueden incluir compuestos farmacéuticos o sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, pero sin limitarse a ellos, corticosteroides tópicos y otros agentes anti-inflamatorios, tales como betametasona, diflorasona, amcinomida, fluocinolona, mometasona, hidrocortisona, prednisona, y triamcinolona; anestésicos locales y analgésicos, tales como alcanfor, mentol, lidocaína, y dibucaina, y pramoxina; antifúngicos, tales como ciclopirox, cloroxilenol, triacetina, sulconazol, nistatina, ácido undecilénico, tolnaftato, miconizol, clotrimazol, oxiconazol, griseofulvina, econazol, ketoconazol, y anfotericina B; antibióticos y anti-infecciosos, tales como mupirocina, eritromicina, clindamicina, gentamicina, polimixina, bacitracina, y sulfadiazina de plata; y antisépticos, tales como yodo, povidina-yodada, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, clorhexidina, nitrofurazina, peróxido de benzoilo, peróxido de hidrógeno, hexaclorofeno, fenol, resorcinol, y cloruro de cetilpiridinio.

#### 1.4 Dosis

Las dosis y la frecuencia de dosificación será determinada por un profesional médico entrenado dependiendo de la actividad del compuesto que forma parte de la composición de la invención, las características de la particular formulación tópica, y la identidad y gravedad del trastorno dermatológico a tratar o prevenir.

En general, un compuesto descrito antes está presente en una formulación de la invención en una cantidad de aproximadamente 0,01 por ciento a aproximadamente 5 por ciento del peso total de la formulación, preferiblemente, de aproximadamente 0,05 por ciento a aproximadamente 1 por ciento, más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 por ciento a aproximadamente 0,2 por ciento del peso total de la formulación.

Para tratar o prevenir el enrojecimiento inducido por la rosácea, las formulaciones tópicas de la invención se aplican tópicamente directamente al área afectada de cualquier manera convencional bien conocida en la técnica. Por ejemplo, mediante gotero o bastoncillo aplicador, como una neblina mediante aplicador de aerosol, mediante un parche intradérmico o transdérmico, o simplemente extendiendo la formulación de la invención sobre el área afectada con los dedos. Generalmente la cantidad de una formulación tópica de la invención aplicada al área afectada de la piel varía desde aproximadamente 0,1 g/cm<sup>2</sup> de área superficial de la piel hasta aproximadamente 5 g/cm<sup>2</sup>, preferiblemente, 0,2 g/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 0,5 g/cm<sup>2</sup> de área superficial de la piel. Típicamente, se recomiendan una a cuatro aplicaciones al día durante el período de tratamiento.

#### 1.5 Uso de las formulaciones tópicas de la invención en combinación con otro tratamiento de los trastornos de la piel

Las formulaciones de la invención se pueden usar en combinación con otros tratamientos y medicaciones para proporcionar un tratamiento o prevención más efectivo de la rosácea y sus síntomas. Las formulaciones tópicas de la invención se pueden usar en combinación con regímenes y medicaciones de tratamiento bien conocidos para el

tratamiento de trastornos dermatológicos, tales como los descritos en THE MERCK MANUAL 811-830 (Keryn A. G. Lane et al. eds. 17th ed. 2001).

5 Utilizar una formulación de la invención en combinación con otro medicamento o tratamiento significa administrar una formulación de la invención y el otro medicamento o tratamiento a un sujeto de forma secuencial y dentro de un intervalo de tiempo tal que puedan actuar juntos para tratar o prevenir la rosácea y sus síntomas. Por ejemplo, los compuestos que forman parte de la composición de la invención se pueden administrar al mismo tiempo que el otro medicamento en la misma formulación o en formulaciones separadas o a diferentes tiempos.

10 Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para administrar el tratamiento o medicación adicional incluyendo, pero sin limitarse a ellas, las vías oral, intraoral, rectal, parenteral, tópica, epicutánea, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intranasal, sublingual, bucal, intradural, intraocular, intrarrespiratoria, o inhalación nasal. Por lo tanto, las formulaciones de la invención se pueden administrar juntas o en tiempos separados con otras medicaciones o tratamientos.

15 En una realización, las formulaciones tópicas de la invención se utilizan en combinación con la administración sistémica de antibióticos o retinoides incluyendo, pero sin limitarse a ellos, antibióticos administrados oralmente, tales como tetraciclina, minocina, minociclina, eritromicina, y doxiciclina, y retinoides administrados oralmente tales como isotretinoínas (por ejemplo, Accutane o Roaccutance).

20 En otra realización, las formulaciones tópicas de la invención se utilizan en combinación con otros tratamientos tópicos incluyendo, pero sin limitarse a ellos, formulaciones tópicas que consisten en metronidazol, peróxido de hidrógeno, peróxido de benzoilo, ácido lipoico, y ácido azelaico, y preparaciones de azufre; antibióticos administrados tópicamente, tales como metronidazol, clindamicina, y eritromicina; retinoides tópicos tales como tretinoína, adapaleno, tazaroteno; o esteroides tópicos.

En otra realización, las formulaciones tópicas de la invención se utilizan en combinación con terapia mixta de pulsos de luz (fotodermoterapia), tratamiento de láser pulsado con color, o electrocirugía.

#### 1.6 Artículo de fabricación

25 Otro aspecto de la invención es un artículo de fabricación que comprende una formulación tópica de la invención en un envase adecuado con etiqueta e instrucciones de uso. El envase puede ser un gotero o un tubo con un orificio pequeño adecuado, tal como un tubo extendido en punta hecho de cualquier material farmacéuticamente adecuado.

30 Las formulaciones tópicas de la invención se pueden llenar y empaquetar en un frasco o tubo de plástico que se puede apretar. Los sistemas envase-cierre adecuados para empaquetar las formulaciones tópicas de la invención están comercialmente disponibles por ejemplo, de Wheaton Plastic Products, 1101 Wheaton Avenue, Millville, N.J. 08332.

35 Preferiblemente, se empaquetan las instrucciones con las formulaciones de la invención, por ejemplo, un prospecto o una etiqueta del paquete. Las instrucciones de la etiqueta explican cómo administrar las formulaciones tópicas de la invención, en una cantidad y durante un período de tiempo suficiente para tratar o prevenir el enrojecimiento inducido por la rosácea. Las instrucciones del etiquetado son un importante aspecto de la invención porque antes de que una composición pueda ser aprobada para cualquier uso particular, debe ser aprobada para comercialización por la United States Food and Drug Administration. Parte de ese proceso incluye proporcionar la etiqueta que acompañará a la composición farmacéutica que se comercializa en última instancia. Preferiblemente, la etiqueta incluye la dosis e instrucciones de administración, la composición de la formulación tópica, la farmacología clínica, resistencia del fármaco, farmacocinética, absorción, biodisponibilidad, y contraindicaciones.

#### 1.7 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen con fines ilustrativos solamente y no se pretende que limiten el alcance de la invención de ninguna manera.

##### 1.7.1 Ejemplo 1: Síntesis de (5-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina

45 A una solución en agitación de hidrobromuro de 6-amino-5-bromoquinoxalina (10 g) en agua destilada (150 ml) se añade tiofosgeno (3 ml). Se agita la solución durante dos horas a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con agua, y se seca para obtener 5-bromo-6-isotiocianato-quinoxalina.

50 La 5-bromo-6-isotiocianato-quinoxalina (3,5 g) se disuelve directamente en benceno (400 ml) y se añade gota a gota a una solución bien agitada de etilendiamina (15 g.) en benceno (50 ml). Durante un período de aproximadamente dos horas, se separa un aceite como una capa inferior. Se vierte la capa superior de benceno y se lava el aceite con éter dietílico y después se disuelve en metanol (500 ml). La solución metanólica se mantiene a reflujo hasta que cesa la evolución de sulfuro de hidrógeno. Se concentra la solución metanólica a vacío hasta un volumen de

aproximadamente 100 ml tras lo cual precipita un sólido amarillo. Se recoge el precipitado por filtración y se recristaliza en metanol para obtener la (5-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina: punto de fusión 250-251 °C.

**1.7.2 Ejemplo 2**

5 Una solución acuosa de la formulación tópica de la invención comprende (5-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina-L-tartrato (tartrato de brimonidina) (0,15 % en peso); Purite® (0,005 %) (dióxido de cloro estabilizado) como conservante; y los ingredientes inactivos: ácido bórico; cloruro de calcio; cloruro de magnesio; cloruro de potasio; agua purificada; borato de sodio; carboximetilcelulosa sódica; cloruro de sodio; con ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH de 5,6 a 6,6. La osmolalidad está en el intervalo de 250-350 mOsmol/kg.

**1.7.3 Ejemplo 3**

15 Una solución acuosa de la formulación tópica de la invención comprende (5-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina-L-tartrato (tartrato de brimonidina) (0,15 % en peso); cloruro de benzalconio (0,005 % en peso) como conservante; y los ingredientes inactivos: ácido bórico; cloruro de calcio; cloruro de magnesio; cloruro de potasio; agua purificada; borato de sodio; carboximetilcelulosa sódica; cloruro de sodio; con ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajustar el pH de 5,6 a 6,6. La osmolalidad está en el intervalo de 250-350 mOsmol/kg.

**1.7.4 Ejemplo 4**

Una posible formulación tópica en crema de la invención se describe en la siguiente tabla.

Posible formulación en crema de la invención (pomada hidrófila USP)

Ingrediente	Por ciento en peso
Tartrato de brimonidina	0,15 %
Ácido esteárico	□7 %
Alcohol estearílico	5 %
Alcohol cetílico	□2 %
Glicerina	10 %
Laurilsulfato de sodio	1 %
Propilparabeno	0,05 %
Metilparabeno	0,25 %
Edetato de disodio	0,055
Agua destilada	c.s.

20 Fundir el alcohol estearílico y la vaselina blanca en un baño de vapor, y calentar a aproximadamente 75 °C. Añadir los otros ingredientes, previamente disueltos en agua y calentados a 75 °C, y agitar la mezcla hasta que se congele. Con agitación, dejar que se enfríe la mezcla y añadir tartrato de brimonidina como una solución concentrada.

**1.7.5 Ejemplo 5**

25 Una posible formulación tópica en pomada de la invención se describe en la siguiente tabla.

Posible formulación en pomada de la invención (pomada hidrófila USP)

Ingredientes	Peso
Tartrato de brimonidina	10 g
Colesterol	30 g

## ES 2 376 172 T3

Alcohol estearílico	30 g
Cera blanca	80 g
Vaselina blanca	850 g

Mezclar el alcohol estearílico y la cera blanca juntos en un baño de vapor, añadir entonces el colesterol y agitar hasta que se disuelva completamente. Añadir la vaselina blanca y mezclar. Separar del baño, y agitar hasta que la mezcla se congele. Continuar agitando y añadir tartrato de brimonidina como una suspensión concentrada.

### 5 1.7.6 Ejemplo 6

Una posible formulación en gel de la invención se describe en la siguiente tabla.

Posible formulación en gel de la invención

Ingredientes	% en peso
Tartrato de brimonidina	1,0 %
Metilparabeno NF	0,15 %
Propilparabeno NF	0,03 %
Hidroxietilcelulosa NF	1,25 %
Edetato de disodio USP	0,05 %
Agua purificada USP	c.s. p. 100 %

### 1.7.7 Ejemplo 7

10 Una posible formulación en gel de la invención se describe en la siguiente tabla.

Posible formulación en gel de la invención

Ingredientes	% en peso
Tartrato de brimonidina	1,0 %
Metilparabeno NF	0,20 %
Propilparabeno NF	0,05 %
Carbómero 934P NF	1,0 %
Hidróxido de sodio	c.s. p. pH 7
Agua purificada USP	c.s. p. 100 %

Se mezclan juntos los ingredientes y se añade lentamente hidróxido de sodio acuoso a la mezcla hasta que se alcance un pH de aproximadamente 7 y se forme el gel.

### 15 1.7.8 Ejemplo 8

Una posible formulación en gel de la invención se describe en la siguiente tabla.

## Posible formulación en gel de la invención

Ingredientes	% en peso
Tartrato de brimonidina	1,0 %
Metilparabeno	0,2 %
Propilparabeno	0,05 %
"CARBOPOL®"	1,0 %
Trietanolamina	c.s. p. pH 7
Agua	c.s. p. 100 %

Se mezclan juntos los ingredientes y se agitan. Se añade trietanolamina hasta que se alcance un pH de aproximadamente 7.

### 5 1.7.9 Ejemplo 9

Se obtuvo Alphagan P (tartrato de brimonidina al 0,15 % en solución salina isotónica y tampón citrato con un pH de 6,3 a 6,5) de Allergan, Inc. con la composición descrita en el Ejemplo 2 anterior. Se realizó un estudio con cuatro personas, aparte de lo que sigue sanas, que fueron diagnosticadas independientemente con rosácea en fase II (caracterizada por eritema transitorio de las áreas medio faciales y telangiectasia temprana). Todos los sujetos siguieron un protocolo por la mañana de limpieza de su cara con jabón y agua. Después de un suave secado con toalla y secado al aire, se administró Alphagan-P mediante suave frotamiento sobre las áreas de enrojecimiento facial. El área de aplicación se dejó secar de nuevo al aire sin ninguna protección.

El sujeto 1 es una mujer de 59 años con una historia de diez años de rosácea que presenta síntomas de brotes de enrojecimiento periódico en sus mejillas que usualmente sigue un curso de tres a cuatro semanas antes de calmarse después de un tratamiento dermatológico tradicional. El sujeto presentó una mejoría inmediata después de la primera aplicación de la mañana de Alphagan-P. Todo el enrojecimiento desapareció antes de 10 minutos y su cara permaneció libre de síntomas durante todo el primer día. La observación diaria presentó solamente una débil reaparición del enrojecimiento después de 24 horas. El uso diario continuado dio como resultado la eliminación completa del enrojecimiento debido a la rosácea en tres días.

El sujeto 2 es una mujer de 54 años con una historia de ocho años de rosácea que sufre cada día enrojecimiento facial en sus mejillas con brotes ocasionales graves. El sujeto detuvo su tratamiento dermatológico diario tradicional para probar el protocolo descrito antes. El resultado fue la misma eliminación inmediata de todo enrojecimiento antes de diez minutos. La sensacional mejoría duró la mayor parte del día con algún enrojecimiento suave que volvió a aparecer por la noche. Para este sujeto, el enrojecimiento volvió al día siguiente. El uso diario continuado dio como resultado el alivio diario del enrojecimiento.

El sujeto 3 es un hombre de 57 años con una historia de más de diez años de rosácea que presenta síntomas de enrojecimiento de las mejillas y la nariz. Aunque el enrojecimiento de este sujeto debido a la rosácea está siempre presente, su cutis en general rubicundo y su falta de preocupación hicieron que renunciara al uso diario del tratamiento dermatológico tradicional en favor de tratamientos ocasionales, ad hoc. Un ensayo de una única mañana del protocolo de Alphagan-P descrito antes dio como resultado un alivio espectacular de un día del enrojecimiento.

El sujeto 4 es una mujer al inicio de los cuarenta con un diagnóstico de rosácea en la parte inferior de su cara y barbilla. Su afección incluye algo de espesor de la piel. Después de intentar el protocolo, el enrojecimiento se redujo en gran manera pero no se eliminó completamente. Cualitativamente la reducción se describió como el 80 % menos de enrojecimiento. Se indicó una observación adicional de reducción del espesor de la piel.

Estos ensayos demuestran que el tartrato de brimonidina al 0,15 %, cuando se usa en un protocolo de una sola mañana, elimina o reduce espectacularmente el enrojecimiento debido a la rosácea. Se demuestra que es un tratamiento eficaz para acelerar en gran medida la detención de un brote de rosácea. Se demuestra además que es un tratamiento diario eficaz para el enrojecimiento de la rosácea crónica.

**1.7.10 Ejemplo 10**

Uso de oximetazolina

5 Una solución de oximetazolina (Afrin®, solución al 0,05 %, Schering-Plough HealthCare Products). La solución se puso en un hisopo de algodón y se aplicó a aproximadamente 4 cm<sup>2</sup> de piel naso-facial que presenta eritema inducido por la rosácea. Veintidós minutos después de la aplicación se observó una reducción del eritema.

**1.7.11 Ejemplo 11**

Uso de epinefrina

10 Una solución de epinefrina (Epipen®, marca de fábrica de Dey®, L.P.) que contenía aproximadamente 0,3 mg de epinefrina se puso en un recipiente de vidrio. La solución se puso en un hisopo de algodón y después se aplicó a aproximadamente 4 cm<sup>2</sup> de piel naso-facial que presenta eritema inducido por la rosácea. Antes de 5 minutos de aplicación se observó un blanqueamiento moteado de la piel. No se observó blanqueamiento de la piel fuera del área de aplicación. El blanqueamiento empezó a decaer después de aproximadamente 30 minutos.

**1.7.12 Ejemplo 12 (ejemplo comparativo)**

15 Una solución de tetrahidrozolina (Visine®, solución al 0,05 %, Pfizer). La solución se puso en un hisopo de algodón y se aplicó a aproximadamente 4 cm<sup>2</sup> de piel naso-facial que presenta eritema inducido por la rosácea. La observación visual no indicó ninguna reducción del eritema usando esta concentración de tetrahidrozolina.

**1.7.13 Ejemplo 13**

Procedimiento de ensayo para prevención del enrojecimiento mediante los agonistas α-adrenérgicos:

20 Se evaluaron una serie de agonistas α-adrenérgicos en cuanto a su capacidad de reducir tópicamente el eritema en la piel humana inducido por nicotinato de metilo. El eritema producido en la piel resulta del efecto vasodilatador sobre los vasos sanguíneos dérmicos por el nicotinato de metilo. En este modelo, se determina para cada sujeto de ensayo la dosis eritémica mínima (MED) producida en el antebrazo por nicotinato de metilo. La MED se define como la dosis mínima que produce un círculo definido de eritema. Se determinó la MED saturando cinco cámaras Hill Top de 19 mm con 220 µl de 1, 2, 3, 4, y 5 mm de nicotinato de metilo. Las cámaras Hill Top se aplicaron en la parte anterior del antebrazo de cada sujeto de ensayo, se separaron después de 30 segundos y el exceso de líquido se secó ligeramente de la piel. La MED de nicotinato de metilo se seleccionó 10 minutos después de la aplicación, determinando la dosis mínima que produjo un círculo definido de eritema. Los agonistas α-adrenérgicos se disolvieron en alcohol y se aplicaron tópicamente (2 µl/cm<sup>2</sup>) a sitios seleccionados de la parte anterior contralateral del antebrazo durante 30 minutos antes del enfrentamiento con nicotinato de metilo. Las cámaras Hill Top (19 mm) se saturaron con 220 µl de la dosis de nicotinato de metilo determinada como productora de una MED para cada sujeto de ensayo. Se aplicaron las cámaras a la parte anterior del antebrazo tratado con vehículo o con compuestos de ensayo, se retiraron después de 30 segundos y el exceso de líquido se secó ligeramente de la piel. Diez minutos después de la aplicación de nicotinato de metilo se evaluaron los sitios de ensayo en cuanto al eritema. Se utilizó una escala numérica de puntuación de 0 a 3: 0=ninguno, 0,5=apenas perceptible, 1,0=medio, 1,5=más que medio (medio a moderado), 2,0=moderado, 2,5=más que moderado (moderado a grave), 3,0=grave.

Los resultados del ensayo se muestran en la siguiente tabla e indican que cada uno de los compuestos ensayados redujo la formación del enrojecimiento (eritema) inducido por el nicotinato de metilo en los sujetos de ensayo. Tanto con oximetazolina HCl como con nafazolina HCl el enrojecimiento se bloqueó completamente en dos de los tres sujetos de conformidad con las condiciones de ensayo como se ha descrito antes.

40 El efecto de los agonistas α-adrenérgicos sobre el eritema inducido por nicotinato de metilo

Pre-tratamiento + nicotinato de metilo	N	Media del grado de eritema
Alcohol vehículo control	3	3,0
Nafazolina HCl al 0,2 %*	3	0,33
Oximetazolina HCl al 0,2 %	3	1,0
Brimonidina al 0,2 %	3	0,33
+ No está dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas		



### 1.8 Definiciones

La frase “sal o sales farmacéuticamente aceptables”, como se usa aquí, significa aquellas sales de los compuestos de la invención que son seguras y eficaces para uso tópico en los mamíferos y que tienen la actividad biológica deseada. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos de la invención. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a ellas, las sales hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (esto es, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

Ciertos compuestos que forman parte de las composiciones de la invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diferentes aminoácidos. Las sales de base adecuadas incluyen, pero sin limitarse a ellas, las sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc, y dietanolamina. Para una revisión sobre sales farmacéuticamente aceptables véase BERGE ET AL., 66 J. PHARM. SCI. 1-19 (1977).

La expresión “formulación tópica farmacéuticamente aceptable” como se usa aquí significa cualquier formulación que es farmacéuticamente aceptable para administración tópica de los compuestos que forman parte de las composiciones de la invención. Según la invención, una “formulación tópica” comprenderá al menos un compuesto que forma parte de las composiciones de la invención. La elección de la formulación tópica dependerá de varios factores, incluyendo la naturaleza de los síntomas a tratar o prevenir, las características fisicoquímicas del particular compuesto que forma parte de las composiciones de la invención y de otros excipientes presentes, su estabilidad en la formulación, el equipo de fabricación disponible, y las limitaciones de coste.

Como se usa aquí, una “cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma parte de las composiciones de la invención” significa la cantidad mínima del compuesto que es eficaz para tratar o prevenir el enrojecimiento inducido por la rosácea.

Como se usa aquí, el término “sujeto” significa cualquier animal, preferiblemente un mamífero, al que se han administrado o se van a administrar formulaciones tópicas de la invención. El término “mamífero” como se usa aquí, engloba cualquier mamífero. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitarse a ellos, vacas, caballos, ovejas, cerdos, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayas, monos, seres humanos etc., más preferiblemente, un ser humano. Preferiblemente, un sujeto necesita tratamiento o prevención del enrojecimiento inducido por la rosácea.

El término “análogo” se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a un compuesto original y tiene propiedades químicas o actividad farmacéutica comunes con el compuesto original. Los análogos incluyen, pero sin limitarse a ellos, homólogos, esto es, donde el análogo difiere del compuesto original en uno o más átomos de carbono en serie; isómeros posicionales; compuestos que difieren por intercambio de uno o más átomos por un átomo diferente, por ejemplo, reemplazamiento de un átomo de carbono con un átomo de oxígeno, azufre, o nitrógeno; y compuestos que difieren en la identidad de uno o más grupos funcionales, por ejemplo, el compuesto original difiere de su análogo por la presencia o ausencia de uno o más sustituyentes adecuados.

Los sustituyentes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); alquenido(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); alquínido(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); arilo; hetroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>); heterocicloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>); O- alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); O-alquenido(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); O-alquínido(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); O-arilo; CN; OH; oxo; halo, C(O)OH; COhalo; O(CO)halo; CF<sub>3</sub>, N<sub>3</sub>; NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>; NH(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)); N(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>))<sub>2</sub>; NH(arilo); N(aril)<sub>2</sub> N(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>))(arilo); (CO)NH<sub>2</sub>; (CO)NH(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)); (CO)N(alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>))<sub>2</sub>; (CO)NH(arilo); (CO)N(aril)<sub>2</sub>; O(CO)NH<sub>2</sub>; NHOH; NOH(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)); NOH(arilo); O(CO)NH(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)); O(CO)N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo)<sub>2</sub>; O(CO)NH(arilo); O(CO)N(aril)<sub>2</sub>; CHO; CO(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)); CO(arilo); C(O)O(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)); C(O)O(arilo); O(CO)(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)); O(CO)(arilo); O(CO)O(alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)); O(CO)O(arilo); S-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); S-alquenido(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); S-alquínido(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); S-arilo; S(O)-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); S(O)-alquenido(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); S(O)-alquínido(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y S(O)-arilo; S(O)<sub>2</sub>-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); S(O)<sub>2</sub>-alquenido(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); S(O)<sub>2</sub>-alquínido(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); y S(O)<sub>2</sub>-arilo. Un experto en la técnica podrá elegir fácilmente un sustituyente adecuado basándose en la estabilidad y actividad farmacológica del compuesto que forma parte de la composición de la invención.

El término “alquilo” significa una cadena hidrocarbonada monovalente, saturada, ramificada o sin ramificar. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitarse a ellos, grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), tales como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo y alquilo(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>), tales como 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, y hexilo, heptilo, y octilo. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

El término “alquenido” significa una cadena hidrocarbonada monovalente, ramificada o sin ramificar que tiene uno o más dobles enlaces. El doble enlace de un grupo alquenido puede estar sin conjugar o conjugado con otro grupo insaturado. Los grupos alquenido adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, grupos alquenido(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), tales como

vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-buten)-pentenilo. Un grupo alqueno puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

5 El término “alquinilo” significa una cadena hidrocarbonada monovalente, ramificada o sin ramificar que tiene uno o más triples enlaces. El triple enlace de un grupo alquinilo puede estar sin conjugar o conjugado con otro grupo insaturado. Los grupos alquinilo adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, grupos alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, 4-metil-1-butinilo, 4-propil-2-pentinilo, y 4-butil-2-hexinilo. Un grupo alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

10 El término “arilo” significa un grupo aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono y átomos de hidrógeno. Los ejemplos grupos arilo adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, fenilo, toliilo, antraceno, fluorenilo, indenilo, azuleno, y naftilo, así como restos carbocíclicos benzo-condensados tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Un grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferiblemente, el grupo arilo es un anillo monocíclico, en el que anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado aquí como “arilo(C<sub>6</sub>)”.

15 El término “heteroarilo” significa un anillo aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono, átomos de hidrógeno, y uno o más heteroátomos, preferiblemente, 1 a 3 heteroátomos, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Como es bien conocido por los expertos en la técnica, los anillos heteroarilo tienen menos carácter aromático que sus correspondientes con todos los carbonos. Por lo tanto para los fines de la invención, un grupo heteroarilo solo necesita tener algún grado de carácter aromático. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitarse a ellos, piridinilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazilo, triazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, (1,2,3)- y (1,2,4)-triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, fenilo, isoxazolilo, y oxazolilo. Un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferiblemente, un grupo heteroarilo es un anillo monocíclico, en el que el anillo comprende 2 a 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos, denominado aquí como “heteroarilo(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)”.

25 El término “cicloalquilo” significa un anillo no aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono y átomos de hidrógeno. Un grupo cicloalquilo puede tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono en el anillo siempre que el anillo no se vuelva aromático por su presencia. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a ellos, grupos cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, y terpenos saturados cíclicos y bicíclicos y grupos cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tales como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y cicloheptenilo, y terpenos insaturados cíclicos y bicíclicos. Un grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo es un anillo monocíclico o un anillo bicíclico.

35 El término “heterocicloalquilo” significa un anillo no aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono y átomos de hidrógeno y al menos un heteroátomo, preferiblemente, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre.. Un grupo heterocicloalquilo puede tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-heteroátomos en el anillo siempre que el anillo no se vuelva aromático por su presencia. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen aziridinilo, pirrolidinilo, pirrolidino, piperidinilo, piperidino, piperazinilo, piperazino, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofurano, tetrahidropirano, y piranilo. Un grupo heterocicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferiblemente, el grupo heterocicloalquilo es un anillo monocíclico o bicíclico, más preferiblemente, un anillo monocíclico, en el que el anillo comprende de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, denominado aquí como heterocicloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo, o yodo. De forma correspondiente, el término “halo” significa fluoro, cloro, bromo, y yodo.

45 El término “derivado” se refiere a un análogo, como se ha definido antes, que se sintetiza en una o más reacciones químicas a partir de su compuesto original.

Como se usa aquí, el término “hidrato” significa un compuesto que forma parte de las composiciones de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida al mismo por fuerzas intermoleculares no covalentes.

50 En una realización, “tratamiento” o “tratar” se refiere a una mejoría, profilaxis, o reversión de una enfermedad o trastorno, o de al menos un síntoma discernible de la misma. Por ejemplo, el tratamiento de la rosácea o de sus síntomas reduciendo el enrojecimiento de la piel. En otra realización, “tratamiento” o “tratar” se refiere a una mejoría, profilaxis, o reversión de al menos un parámetro físico medible relacionado con la enfermedad o trastorno a tratar, no necesariamente discernible en el mamífero o por el mamífero. En otra realización más, “tratamiento” o “tratar” se refiere a inhibir o retardar el progreso de una enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, por ejemplo, estabilización

55

de un síntoma discernible, fisiológicamente, por ejemplo, estabilización de un parámetro físico, o ambos. En otra realización más, "tratamiento" o "tratar" se refiere al retraso de la aparición de una enfermedad o trastorno.

5 En ciertas realizaciones, los compuestos que forman parte de las composiciones de la invención se administran como una medida preventiva. Como se usa aquí, "prevención" o "prevenir" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno dados. En un modo preferido de la realización, los compuestos que forman parte de las composiciones de la invención se administran como una medida preventiva a un sujeto que tiene predisposición al enrojecimiento inducido por la rosácea incluso aunque los síntomas del trastorno estén ausentes o sean mínimos.

10 Como se usa aquí, "carbómero" es la designación de la USP para diferentes ácidos poliméricos que son dispersables pero insolubles en agua. Cuando la dispersión ácida se neutraliza con una base, se forma un gel estable, límpido. El carbómero 934P es fisiológicamente inerte y no es un irritante o sensibilizador primario. Otros carbómeros incluyen 910, 940, 941, y 1342.

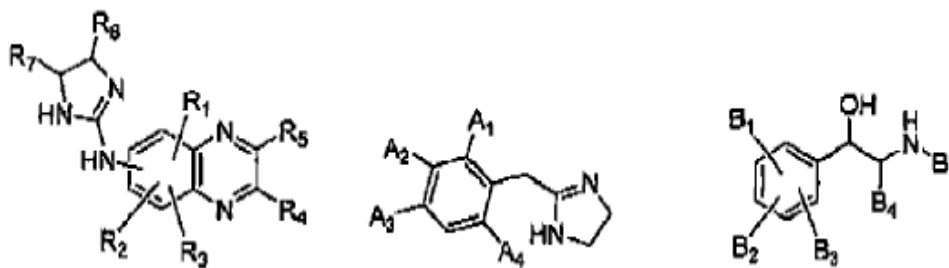
Una persona con experiencia normal en la técnica puede hacer muchas variaciones y modificaciones a las realizaciones de la invención descritas anteriormente sin separarse del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. El uso de una composición que comprende:

al menos uno de un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  y de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y  
un vehículo farmacéuticamente aceptable

5 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir el enrojecimiento inducido por la rosácea, en el que dicha composición se administra tópicamente a la piel de un paciente que necesite tal tratamiento o prevención, en el que el mencionado al menos uno de un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  y de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste en los compuestos que se muestran a continuación:



10 en los que cada uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o alcoxi; cada uno de R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es independientemente hidrógeno, alquilo, o alcoxi; y cada uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno, nitro, alquilo, o alcoxi; en los que cada uno de A<sub>1</sub>, A<sub>3</sub>, y A<sub>4</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo; y A<sub>2</sub> es independientemente hidrógeno o hidroxilo; y en los que cada uno de B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, y B<sub>3</sub> es independientemente hidrógeno, hidroxilo, o alcoxi; y cada uno de B<sub>4</sub> y B<sub>5</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo.

15 2. El uso según la reivindicación 1, en el que los compuestos se seleccionan del grupo que consiste en brimonidina, oximetazolina, xilometazolina, epinefrina, norepinefrina, fenilefrina y metoxamina.

3. El uso según la reivindicación 1, en el que el mencionado al menos uno de un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  y de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se debe administrar en una cantidad suficiente para reducir el flujo sanguíneo a través de las pequeñas arterias o arteriolas de la piel del paciente.

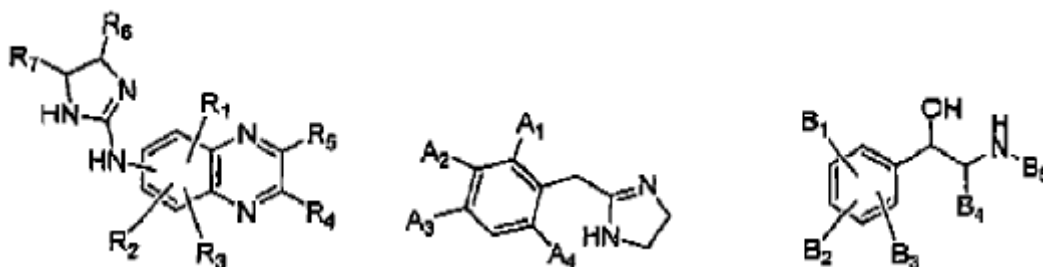
20 4. El uso según la reivindicación 1, en el que el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en pulverizaciones, nebulizaciones, aerosoles, soluciones, lociones, geles, cremas, pomadas, pastas, ungüentos, emulsiones, y suspensiones.

5. El uso según la reivindicación 1, en el que la composición actúa localmente en la piel del paciente.

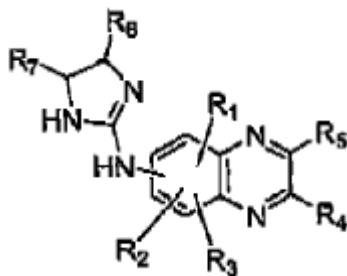
25 6. Una composición tópica para uso en un método de tratar o prevenir el enrojecimiento inducido por la rosácea, comprendiendo dicha composición tópica:

al menos uno de un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  y de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;  
y un vehículo farmacéuticamente aceptable

30 en la que el mencionado al menos uno de un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  y de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste en los compuestos que se muestran a continuación:



- 5 en los que cada uno de  $R_1$ ,  $R_2$ , y  $R_3$  es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o alcoxi; cada uno de  $R_4$  y  $R_5$  es independientemente hidrógeno, alquilo, o alcoxi; y cada uno de  $R_6$  y  $R_7$  es independientemente hidrógeno, nitro, alquilo, o alcoxi; en los que cada uno de  $A_1$ ,  $A_3$ , y  $A_4$  es independientemente hidrógeno o alquilo; y  $A_2$  es independientemente hidrógeno o hidroxilo; y en los que cada uno de  $B_1$ ,  $B_2$ , y  $B_3$  es independientemente hidrógeno, hidroxilo, o alcoxi; y cada uno de  $B_4$  y  $B_5$  es independientemente hidrógeno o alquilo.
7. La composición tópica según la reivindicación 6, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en pulverizaciones, nebulizaciones, aerosoles, soluciones, lociones, geles, cremas, pomadas, pastas, ungüentos, emulsiones, y suspensiones.
- 10 8. La composición tópica según la reivindicación 6, en la que el mencionado al menos uno de un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  y de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo que consiste en brimonidina, oximetazolina, xilometazolina, epinefrina, norepinefrina, fenilefrina y metoxamina.
- 15 9. La composición tópica según la reivindicación 7, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es un gel acuoso que comprende agua, y una cantidad gelificante en agua de un agente gelificante farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en carbómeros, poliacrilato de glicerina, y sus mezclas, teniendo la composición tópica un pH fisiológicamente aceptable.
10. La composición tópica según la reivindicación 7, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable es al menos uno de una crema y de una pomada que comprende ácido esteárico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, glicerina, y agua, teniendo la composición tópica un pH fisiológicamente aceptable.
- 20 11. La composición tópica según una cualquiera de las reivindicaciones 6, 9 o 10, en la que el mencionado al menos uno de un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  y de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 5 por ciento en peso.
12. La composición tópica según una cualquiera de las reivindicaciones 6, 9 o 10, en la que el valor de pH de la composición está en el intervalo de aproximadamente 5 a 8.
13. La composición tópica según la reivindicación 9 o 10, que comprende además un conservante.
- 25 14. La composición tópica según la reivindicación 9 o 10, que comprende además un anestésico local.
15. La composición tópica según la reivindicación 9 o 10, que comprende además un humectante de la piel.
16. La composición tópica según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 15, en la que el mencionado al menos uno de un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  y de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se proporciona en una concentración suficiente para reducir el flujo sanguíneo a través de las pequeñas arterias o arteriolas de la piel del paciente al que se aplica la composición.
- 30 17. La composición tópica según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 15, en la que la composición actúa localmente en la piel de un paciente.
18. El uso según la reivindicación 1, o la composición tópica según la reivindicación 6, donde el mencionado al menos uno de un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  y de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del grupo de compuestos representado por la fórmula I que sigue, en la que  $R_1 - R_7$  son como se definen en las reivindicaciones 1 y 6, y donde el compuesto seleccionado es preferiblemente brimonidina:
- 35



Fórmula I

- 40 19. Un acondicionamiento que incluye una composición tópica como se define en la reivindicación 6, comprendiendo dicho acondicionamiento un envase e instrucciones de uso de la composición tópica para tratar o prevenir el enrojecimiento inducido por la rosácea.