

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 644**

51 Int. Cl.:

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2005 E 05754754 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2013 EP 1761266**

54 Título: **Compuestos, formulaciones y métodos para tratar o prevenir los trastornos inflamatorios de la piel**

30 Prioridad:

25.05.2004 US 853585

25.05.2004 US 574142 P

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

07.10.2013

73 Titular/es:

**GALDERMA PHARMA S.A. (100.0%)
World Trade Center Avenue Gratta-Paille 1
1000 Lausanne 30 Grey, CH**

72 Inventor/es:

**DEJOVIN, JACK A. y
ROSSI, THOMAS M.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 424 644 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 los trastornos inflamatorios de la piel

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones para su utilización en métodos para el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios de la piel como se define en la reivindicación 1 anexa. Los compuestos y métodos dados a conocer por la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos inflamatorios de la piel y los síntomas asociados a los mismos.

Antecedentes de la invención

10 Muchas personas se ven afectadas por trastornos inflamatorios de la piel que dan lugar a erupciones cutáneas antiestéticas y dolorosas, acné, venas rojas persistentes y erupciones cutáneas similares al acné, tales como máculas, nódulos y pústulas que pueden supurar o formar costras. Los trastornos inflamatorios de la piel a menudo producen una intensa angustia psicosocial. La rosácea es un trastorno inflamatorio de la piel corriente que afecta a más de 10 millones de personas en los Estados Unidos. Generalmente, la rosácea afecta a las mejillas, la nariz, la barbilla y la frente y la edad típica de inicio es de 30 a 60 años. Véase, p. ej., Zuber T.J., *Rosácea: Beyond First Blush* 32 HOSP. PRACT. 188-189 (1997); THE MERCK MANUAL 813-814 (Keryn AG Lane *et al.* eds. 17^a ed. 2001). Muchas personas con rosácea en primera fase asumen incorrectamente que padecen de acné adulto, quemaduras solares o por el viento, o los efectos normales del envejecimiento.

La rosácea se desarrolla gradualmente comenzando en forma de rubor frecuente e irritación frecuente de la piel facial.

20 La rosácea más avanzada se caracteriza por una etapa vascular en la que los pacientes muestran eritema cada vez más grave (enrojecimiento anormal de la piel) y telangiectasia (líneas rojas visibles debidas a la dilatación anormal de los vasos capilares y arteriolas). Pueden desarrollarse erupciones similares a espinillas, que pueden ser sólidas (denominadas pápulas o nódulos) o llenas de pus (conocidas como pústulas). Dichas erupciones frecuentemente parecen acné, pero comedones cerrados o comedones abiertos (síntomas comunes del acné) normalmente no están presentes. La rosácea en fase tardía se caracteriza por rinofima (agrandamiento de la nariz). Si no se trata, la rosácea puede avanzar hasta la desfiguración irreversible. Los síntomas de la rosácea a menudo se agravan por exposición al sol, cambios extremos de temperatura, viento, y el consumo de determinados alimentos, como los alimentos picantes, la cafeína y el alcohol.

30 La patogenia exacta de la rosácea se desconoce, pero el proceso patológico está bien descrito. Por ejemplo, el eritema asociado con la rosácea es producido por la dilatación del sistema vascular superficial de la cara. Zuber T.J., *Rosacea: Beyond First Blush* 32 HOSP. PRACT. 188-189 (1997).

35 No existe una cura conocida para muchos trastornos inflamatorios de la piel como la rosácea. Los tratamientos actuales, que están dirigidos a la lucha contra el enrojecimiento, la inflamación y las erupciones en la piel, tienen eficacia limitada muchos pacientes y, en general, pueden utilizarse sólo durante un tiempo limitado. Los tratamientos convencionales incluyen evitar los factores desencadenantes tales como la exposición al sol, la exposición al viento, el consumo de alcohol, las comidas picantes y los limpiadores faciales, las lociones y los cosméticos irritantes. Los antibióticos son la primera línea de la terapia tradicional. El tratamiento a largo plazo (de 5 a 8 semanas o más) con antibióticos bucales como la tetraciclina, minociclina, doxiciclina o claritromicina puede corregir las erupciones cutáneas. Los tratamientos alternativos incluyen medicamentos bucales de vitamina A, como la isorretinoína y medicamentos antimicóticos. Desgraciadamente, estos medicamentos bucales a menudo causan efectos secundarios y muchas personas tienen tolerancia limitada. Están disponibles tratamientos tópicos, tales como en antibióticos y antifúngicos (como metronidazol) o esteroides de uso tópico, pero también tienen una eficacia limitada y no se pueden tratar todos los síntomas. Por ejemplo, la isorretinoína tiene graves efectos secundarios teratógenos y mujeres pacientes en edad de procrear deben emplear métodos anticonceptivos eficaces o evitar la terapia. Los tratamientos tópicos incluyen la aplicación tópica de metronidazol, los esteroides de uso tópico, ácido azelaico de uso tópico, ácido retinoico o retinaldehído de uso tópico y se encuentran disponibles preparados tópicos de vitamina C, pero tienen una eficacia limitada y no se pueden tratar todos los síntomas. La cirugía, tal como la eliminación con láser de vasos sanguíneos, es por lo general un último recurso, pero puede recetarse si otros tratamientos resultan ineficaces. En los pacientes con hiperplasia nasal, la reducción quirúrgica puede mejorar el aspecto estético del paciente, pero no trata la enfermedad en sí. La terapia con luz pulsada mixta (Photoderm) ha resultado ser un tanto eficaz para los síntomas asociados a determinados trastornos inflamatorios de la piel como la rosácea en algunos pacientes. Por lo tanto, sigue habiendo necesidad de formulaciones tópicas para el tratamiento de trastornos inflamatorios de la piel como la rosácea y sus síntomas.

55 Los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 se han utilizado terapéuticamente en numerosas enfermedades incluyendo la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, la angina de pecho, la espasmosidad, el glaucoma, la diarrea, y para la supresión de los síntomas de abstinencia de opioides (J.P. Heible y R.R. Ruffolo Therapeutic Applications of Agents Interacting with α -Adrenoceptors, págs. 180-206 en *Progress in Basic and Clinical Pharmacology* vol. 8, P. Lomax y E.S. Vesell Ed., Karger, 1991).

Los agonistas de los receptores adrenérgicos tales como clonidina se han utilizado principalmente por vía bucal, aunque se conoce una formulación en parche. El objetivo de las formulaciones existentes es administrar una dosis interna generalizada del compuesto al paciente. Los agonistas α_2 son conocidos por intervenir en la vasoconstricción tanto en el núcleo como en la periferia de un paciente. En particular se sabe que los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 causan vasoconstricción de las arteriolas periféricas, en respuesta a la estimulación debida al frío o al estrés.

Numerosas patentes describen el empleo de brimonidina para el tratamiento de afecciones oftálmicas y enfermedades oculares. En la patente canadiense n° CA2326690, se describe el empleo de preparados oftálmicos tópicos para uso exclusivo en los ojos, para tratar enfermedades oculares. La patente canadiense expone los problemas con los preparados oftálmicos tomados por vía tópica (en los ojos), por vía bucal o parenteral, y sus efectos generalizados, incluidos algunos graves, que limitan su uso. Estos efectos generalizados incluyen, efectos cardiopulmonares de β -bloqueadores como el timolol, sequedad de boca, rubor, fiebre, taquicardias, retención urinaria, convulsiones e irritabilidad con atropina; hipertensión con fenilefrina, aumento de salivación, náuseas, vómitos, diarrea, calambres estomacales, secreciones bronquiales, constricción bronquial, asma, bradicardia, parestesia con mióticos; hipotensión con clonidina; y sequedad de boca, fatiga y somnolencia con apraclonidina y brimonidina.

No ha habido ninguna composición que contenga agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos que pueden administrar una dosis del agonista al paciente, mejorar los síntomas de la rosácea y otros trastornos inflamatorios de la piel, sin producir efectos secundarios generalizados. Tampoco ha habido ninguna composición tópica para la piel que contenga agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos que pueden administrar una dosis del agonista a la piel del paciente, mejorar los síntomas de la rosácea y/o otros trastornos inflamatorios de la piel, sin producir efectos secundarios generalizados.

El documento WO 2005/002580 da a conocer un método para prevenir o reducir la gravedad de una enfermedad dermatológica inflamatoria asociada al estrés en un paciente administrando de forma generalizada brimonidina o una de sus sales, ésteres, amidas, estereoisómeros o mezclas racémicas. La solicitud de patente europea (publicación n° EP 1638569) proveniente de la solicitud de patente internacional anterior está comprendida en el estado de la técnica en el sentido del artículo 54(3) EPC.

El documento US-A-4 256 763 da a conocer una combinación que comprende fenoltaleína y fenilefrina para el tratamiento del acné, por lo que la combinación se administra por vía oral.

El documento US-A-5 916 574 describe una composición de tóxico natural para el tratamiento de la piel que incluye (i) una medicación de tóxico natural para el tratamiento de la piel seleccionada entre peróxido de benzoilo y ácido salicílico; (ii) un vasoconstrictor seleccionado de, entre otros, las catecolaminas, norepinefrina, epinefrina, isoproterenol, dopamina, efedrina, fenilisopropilaminas, fenilefrina, anfetamina, metraminol, metoxamina, ácido lisérgico, y dietilamina del ácido lisérgico, y (iii) un excipiente inerte. Se especifica que el vasoconstrictor se utiliza para eliminar el enrojecimiento asociado a la enfermedad de la piel por un tóxico natural, tales como el roble venenoso, la hiedra venenosa y el zumaque venenoso.

El documento US-A-4 285 967 da a conocer composiciones cosméticas que comprenden hidrocloreuro de fenilefrina para reducir el enrojecimiento de manchas faciales.

Lindgren B. R. *et al.*: "Effects of some antihypertensive drugs on cutaneous blood flow and inflammatory skin responses following allergen challenge in guinea-pigs", *Pharmacology and Toxicology*, vol. 60, n° 5, 1987, págs. 364-367 describe el resultado de un estudio acometido para investigar los efectos de los fármacos antihipertensores, clondine, prazosina y MK 422, sobre la circulación sanguínea cutánea y las respuestas inflamatorias de la piel inducidas por alergen. Las pruebas implicaban la administración de los fármacos mediante inyecciones intraperitoneales dos veces al día.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona composiciones y formulaciones tópicas para la piel para el tratamiento de trastornos inflamatorios de la piel y sus síntomas de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 adjuntas. Los compuestos que se basan en las composiciones de la invención son particularmente eficaces para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel de dermatitis, tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, liquen simple crónico, trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, como el acné, rinofima, dermatitis peribucal, y seudofoliculitis de la barba; y reacciones inflamatorias, tales como erupciones por medicamentos, eritema multiforme, eritema nudoso y granuloma anular. Los compuestos que se basan en las composiciones de la invención son agonistas α_2 adrenérgicos que actúan sobre el sistema vascular periférico para producir vasoconstricción y de este modo mejorar los síntomas de los trastornos inflamatorios de la piel. 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 cantidades suficientes para provocar efectos secundarios generalizados graves.

Los compuestos que se basan en las composiciones de la invención se seleccionan de entre brimonidina, oximetazolina y sus respectivas sales farmacéuticamente aceptables.

Para tratar o prevenir trastornos inflamatorios de la piel según la invención, las composiciones de la invención se aplican por vía tópica. Preferiblemente, los compuestos se administran en una formulación tópica. Las formulaciones para la administración tópica de los compuestos de la invención son bien conocidas en la técnica, tales como soluciones o suspensiones, cremas, lociones, geles o pomadas acuosos o no acuosos.

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

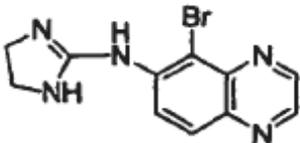
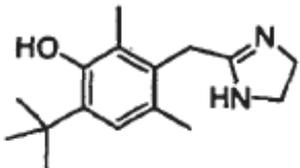
Descripción detallada

1.1 Compuesto en que se basan las composiciones de la invención

10 El agonista del receptor α_2 adrenérgico y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en que se basan las composiciones de la presente

Los compuestos en que se basan las composiciones de la invención se enumeran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Compuestos de la Invención

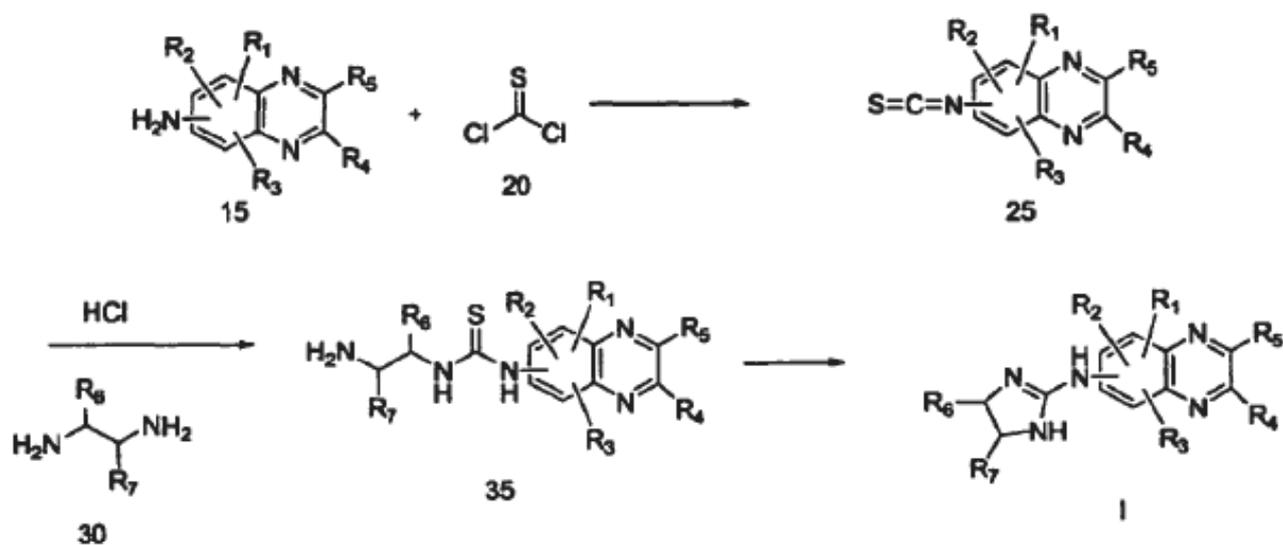
Compuesto de la Invención	Denominación
	(5-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina (brimonidina)
	Oximetazolina

El compuesto más preferido es (5-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina (comúnmente conocido como brimonidina) y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular la sal tartrato.

15 Los compuestos en que se basan las composiciones de la invención son bien conocidos en la técnica por ser agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos. Como tales, los compuestos tienen efectos vasoconstrictores potentes cuando se introduce en el cuerpo de mamíferos, en particular de seres humanos.

1.2 Síntesis de compuestos en que se basan las composiciones de la invención

20 Los compuestos descritos anteriormente se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos sintéticos bien conocidos, por ejemplo, utilizando los procedimientos generales de síntesis esbozados en las patentes de EE.UU. n° 3.890.319 (publicada el 17 de junio de 1975) y n° 4.029.792 (publicada el 14 de junio de 1977). El esquema 1 a continuación ilustra un método para sintetizar compuestos de Fórmula I, siendo brimonidina un compuesto de este tipo: uno entre R1, R2 y R3 proporciona el sustituyente bromo, los grupos restantes, así como R4 a R7, son todos hidrógeno.

Esquema 1

La quinoxalina apropiada **15** se hace reaccionar con tiofosgeno **20** para formar el isotiocianato correspondiente **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 sódico) de quinoxalina **15** y se agita durante aproximadamente dos horas. En la primera alternativa, el isotiocianato **25** precipita de la mezcla de reacción. La precipitación puede completarse por neutralización con exceso de base acuosa. El isotiocianato **25** precipitado se recupera por filtración y se disuelve en un disolvente adecuado, p. ej., cloroformo, para formar una solución. La solución se seca (p. ej., en MgSO₄), se filtra y se concentra para dar el isotiocianato **25**.

El isotiocianato **25** se trata con un exceso de etilendiamina sustituida **30** de forma apropiada para formar la correspondiente 3-quinoxalin-6-il-tiourea **35**. El isotiocianato **25** se hace reaccionar con un exceso (p. ej., 5 moles a 1 mol) de etilendiamina **30** en un disolvente adecuada, p. ej., éter dietílico, benceno, cloroformo o dioxano. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. La 3-quinoxalin-6-il-tiourea **35** precipita y se recupera por filtración y lavado de la torta del filtro con disolvente.

La ciclación de la 3-quinoxalin-6-il-tiourea **35** para proporcionar compuestos para su utilización en las composiciones de la invención se efectúa por calentamiento de una suspensión de tiourea **35** con óxido mercúrico o cúprico en un disolvente orgánico adecuado, p. ej., etanol. El óxido mercúrico o cúprico puede sustituirse por una sal mercúrica o cúprica orgánica soluble, p. ej., acetato mercúrico o cúprico. La mezcla de reacción se filtra, para eliminar el subproducto sulfuro mercúrico o cúprico, y el filtrado se concentra para dar el compuesto **10** en forma bruta. El compuesto **10** se recristaliza como base libre o se convierte en una sal de adición de ácido por reacción convencional con un ácido adecuado. En determinados casos, la ciclación se puede efectuar simplemente calentando a reflujo la tiourea **35** en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, metanol, en ausencia de óxido mercúrico o cúprico.

La quinoxalina **15** Se sintetiza por procedimientos sintéticos bien conocidos, por ejemplo, los procedimientos descritos en J.A. JOULE et al., HETEROCYCLIC CHEMISTRY 189-224. (3^a ed. 1995).

1.3 Formulaciones tópicas de la invención

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

Los excipientes tópicos útiles para la administración tópica de los compuestos descritos anteriormente pueden ser cualquier excipiente conocido en la técnica para la administración de fármacos por vía tópica, por ejemplo, pero no

limitan a, disolventes farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo un polialcohol o agua, emulsiones (ya sean de aceite en agua o de agua en aceite), tales como cremas o lociones; microemulsiones; geles; pomadas; liposomas; polvos y soluciones o suspensiones acuosas, tales como preparaciones oftálmicas convencionales.

1.3.1 Emulsiones, geles y pomadas como excipientes tópicos

5 En una realización preferida, el excipiente tópico utilizado para administrar un compuesto descrito anteriormente es una emulsión, gel o pomada. Las emulsiones tales como las cremas y lociones son formulaciones tópicas adecuadas para su 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 en forma de gotitas que varían en diámetro desde 0,1 μm a 100 μm . Normalmente se incluye un agente emulsionante para mejorar la estabilidad. Cuando el agua es la fase dispersa y un aceite es el medio de dispersión, la emulsión se denomina una emulsión de agua en aceite. Cuando un aceite se dispersa en forma de gotitas en toda la fase acuosa en forma de gotitas, la emulsión se denomina emulsión de aceite en agua. Las emulsiones, tales como cremas y lociones que pueden ser utilizados como excipientes tópicos y su preparación se describen en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291 (Alfonso R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995).

15 En otra realización, el excipiente tópico utilizado para administrar un compuesto descrito anteriormente es un gel, por ejemplo, un gel de dos fases o un gel de una sola fase. Los geles son sistemas semisólidos constituidos por suspensiones de partículas inorgánicas pequeñas o moléculas orgánicas grandes interpenetradas por un líquido. Cuando la masa de gel comprende una red de pequeñas partículas inorgánicas discretas, se clasifica como un gel de dos fases. Los geles de una fase consisten de macromoléculas orgánicas uniformemente distribuidas en un líquido tal que no existen límites aparentes entre las macromoléculas dispersas y el líquido. Los geles adecuados para su uso en la invención se describen en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995). Otros geles adecuados para su uso en la invención se describen en las patentes de EE.UU. nº 6.387.383 (publicada el 14 de mayo de 2002); nº 6.517.847 (publicada el 11 de febrero de 2003) y nº 6.468.989 (publicada el 22 de octubre de 2002).

25 Los espesantes de polímeros (agentes gelificantes) que pueden usarse incluyen los conocidos por un experto en la técnica, tales como los agentes gelificantes hidrófilos e hidroalcohólicos usados frecuentemente en las industrias cosméticas y farmacéuticas. 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, DE) 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 por ciento en peso preferido de la composición para "CARBOPOL®" está comprendido entre aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2%, mientras que el intervalo por ciento en peso preferido para "NATROLSOL®" y "KluCel®" está comprendido entre aproximadamente 0,5% a aproximadamente 4%. El intervalo por ciento en peso preferido de la composición para tanto "HYPAN®" como para "STABILEZE®" está comprendido entre 0,5% y aproximadamente 4%.

35 "CARBOPOL®" es uno de los numerosos polímeros de ácido acrílico reticulados que se les da el nombre adoptado general de carbómero. Estos polímeros se disuelven en agua y forman un gel claro o ligeramente turbio en la neutralización con un material cáustico tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, trietanolamina, u otras bases amínicas. "KluCel®" es un polímero de celulosa que se dispersa en agua y forma un gel uniforme tras la hidratación completa. Otros polímeros gelificantes preferidos incluyen hidroxietilcelulosa, goma de celulosa, polímero reticulado de MVE/MA decadeno, copolímero PVM/MA, o una combinación de sus combinaciones.

40 En otra realización preferida, el excipiente tópico utilizado para administrar un compuesto descrito anteriormente es una pomada. Las pomadas son semisólidos oleaginosos que contienen poco o nada de agua. Preferiblemente, la pomada es a basa de hidrocarburos, tal como una cera, vaselina o aceite mineral gelificado. Las pomadas adecuadas para su uso en la invención son bien conocidas en la técnica y se describen en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1585-1591 (Alfonso R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995).

1.3.2 Formulaciones tópicas acuosas de la invención

50 En otra realización, el excipiente tópico utilizado 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 excipientes tópicos adecuados para su uso en la invención. Las formulaciones tópicas acuosas adecuadas para uso en la invención se describen en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1563-1576 (Alfonso R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995). Otros sistemas excipientes tópicos acuosos adecuados se describen en las patentes de EE.UU. nº 5.424.078 (publicada el 13 de junio de 1995); nº 5.736.165 (publicada el 7 de abril de 1998); nº 6.194.415 (publicada el 27 de febrero de 2001); nº 6.248.741 (publicada el 19 de junio de 2001) y nº 6.465.464 (publicada el 15 de octubre de 2002).

60 Los pH de las formulaciones tópicas acuosas de la invención están preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, más preferiblemente, de aproximadamente 6,3 a 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 de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1 por ciento en peso de la formulación. Para ajustar el pH pueden usarse ácidos o bases según sea necesario. Agentes tamponantes adecuados se enumeran a continuación en el apartado 1.3.3.

5 En las formulaciones tópicas acuosas de la invención se pueden incluir agentes de ajuste de tonicidad. Ejemplos de agentes de ajuste de la tonicidad adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro sódico, cloruro potásico, 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 de ajuste de tonicidad está presente en la formulación tópica acuosa en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,9 por ciento en peso de la formulación.

10 Preferiblemente, las formulaciones tópicas acuosas de la invención tienen una viscosidad comprendida en el intervalo de 0,015 a 0,025 Pa·s (alrededor de 15 cps a 25 cps). La viscosidad de las soluciones acuosas de la invención se puede ajustar mediante la adición de agentes de ajuste de viscosidad, por ejemplo, pero sin limitarse a, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa.

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

1.3.3 Excipientes

15 Las formulaciones tópicas de la invención pueden comprender excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como los enumerados en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 866-885 (Alfonso R. Gennaro ed. 19ª ed. 1995; Ghosh, T.K., *et al.* TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997), incluyendo, pero sin limitarse a, protectores, adsorbentes, lenitivos, emolientes, conservantes, antioxidantes, humectantes, agentes tamponantes, agentes disolventes, agentes de penetración en la piel, y agentes tensioactivos.

20 Los protectores y adsorbentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, polvos para espolvorear, estearato de zinc, colodión, dimeticona, siliconas, carbonato de zinc, gel de aloe vera y otros productos de aloe, aceite de vitamina E, alantoína, glicerina, vaselina y óxido de zinc.

Los lenitivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, benzoína hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa y alcohol de polivinilo.

25 Emolientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, grasas y aceites animales y vegetales, alcohol miristílico, alumbre y acetato de aluminio.

30 Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de decalinio, y cloruro de cetilpiridinio; agentes mercuriales, tal como nitrato fenilmercurio, acetato fenilmercurio, y timerosal; agentes alcohólicos, por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletílico y alcohol bencílico; ésteres antibacterianos, por ejemplo, ésteres de ácido parahidroxibenzoico, y otros agentes antimicrobianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido benzoico y polimixina.

35 El dióxido de cloro (ClO₂), preferentemente, 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. 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 clorito y/o uno u otras entidades más capaces de descomponer o descomponerse en un medio acuoso para formar dióxido de cloro. La patente de EE.UU. n° 5.424.078 (publicada el 13 de junio de 1995), describe una forma de dióxido de cloro estabilizado y un método para producir la misma, que puede utilizarse como un conservante para soluciones oftálmicas acuosas y es útil en formulaciones tópicas de la invención. La preparación o producción de determinados productos de dióxido de cloro estabilizado se describe en la patente de EE.UU. n° 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 patentado de BioCide International, Inc. of Norman, OK, comercializado bajo la marca comercial Purogene™ o Purite™. Otros productos de dióxido de cloro estabilizado adecuados incluyen el comercializado bajo la marca comercial DuraKlor por Rio Linda Chemical Company, Inc., y el comercializado bajo la marca comercial por Anthium Dioxide por Internacional Dioxide, Inc.

40 Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito sódico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles, y agentes quelantes tales como EDTA y ácido cítrico.

Humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol, polietilenglicoles, urea y propilenglicol.

50 Agentes tamponantes adecuados para su uso en la invención incluyen, pero no se limitan a, tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato, tampones de ácido láctico y tampones de borato.

Agentes disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruros de amonio cuaternario, ciclodextrinas, benzoato de bencilo, lecitina y polisorbatos.

55 Agentes de penetración en la piel adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcohol etílico, alcohol isopropílico, octilfenilpolietilenglicol, ácido oleico, polietilenglicol 400, propilenglicol, sulfóxido de N-decilmétilo, ésteres de ácidos grasos (por ejemplo, miristato de isopropilo, laurato de metilo, monooleato de glicerol, y monooleato de propilenglicol), y N-metilpirrolidona.

1.3.4 Aditivos farmacéuticos

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

1.4 Posología

Un profesional médico capacitado determinará las dosis y la frecuencia de dosificación en función de la actividad del compuesto subyacente a la composición de la invención, las características de la formulación tópica específica, y la identidad y la gravedad del trastorno dermatológico tratado o prevenido.

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

Para tratar o prevenir los trastornos inflamatorios de la piel especificados en las reivindicaciones adjuntas, las formulaciones tópicas de la invención se aplican por vía tópica directamente sobre el área afectada de cualquier manera convencional bien conocida en la técnica. Por ejemplo, con un cuentagotas o palillo aplicador, en forma de niebla mediante un aplicador de aerosol, mediante un parche intradérmico o transdérmico, o simplemente extendiendo una formulación de la invención en la zona afectada con los dedos. Generalmente, la cantidad de una formulación tópica de la invención aplicada a la zona de piel afectada oscila entre aproximadamente 0,1 g/cm² de superficie de la piel y aproximadamente 5 g/cm², preferiblemente, entre 0,2 g/cm² y aproximadamente 0,5 g/cm² de la superficie de la piel. Por lo general, se recomienda una a cuatro aplicaciones al día durante el período de tratamiento.

1.5 Uso de formulaciones tópicas de la invención en combinación con otros tratamientos para trastornos de la piel

Las formulaciones de la invención se pueden usar en combinación con otros tratamientos y medicamentos para proporcionar el tratamiento o la prevención más eficaz de los trastornos inflamatorios de la piel y los síntomas asociados a los mismos. Las formulaciones tópicas de la invención se pueden usar en combinación con regímenes de tratamiento y medicamentos 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. 17^a ed. 2001).

La utilización de una formulación de la invención en combinación con otro medicamento o tratamiento significa la administración de una formulación de la invención y de otro medicamento o tratamiento a un paciente en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo de manera que puedan actuar en conjunto para tratar o prevenir trastornos inflamatorios de la piel y síntomas asociados con los mismos. Por ejemplo, los compuestos que se basan en las composiciones de la invención se pueden administrar al mismo tiempo que otro medicamento en la misma o distinta formulaciones o en momentos diferentes.

Cualquier vía de administración adecuada puede emplearse para suministrar el tratamiento o medicación adicional incluyendo, pero sin limitarse a, 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 momentos distintos con otros medicamentos o tratamientos.

En una realización, las formulaciones tópicas de la invención se usan en combinación con la administración generalizada de antibióticos o retinoides incluyendo, pero sin limitarse a, antibióticos dosificados por vía oral, tales como tetraciclina, minocina, minociclina, eritromicina, y doxiciclina, y retinoides dosificados por vía oral tales como isotretinoínas (p. ej., Accutane o Roaccutane).

En otra realización, las formulaciones tópicas de la invención se usan en combinación con otros tratamientos tópicos, incluyendo, pero sin limitarse a, formulaciones tópicas consistentes en metronidazol, peróxido de hidrógeno, peróxido de benzoilo, ácido lipoico y ácido azelaico, y preparaciones de azufre; antibióticos administrados por vía tópica como metronidazol, clindamicina y eritromicina; retinoides tópicos tales como la tretinoína, adapaleno, el tazaroteno, o los esteroides tópicos.

En otra realización, las formulaciones tópicas de la invención se usan en combinación con la terapia con luz pulsada mixta (Photoderm), el tratamiento con láser de colorante pulsado, o la electrocirugía.

1.6 Artículo de fabricación

Otro aspecto de la invención es un artículo de fabricación que comprende una formulación tópica de la invención en un recipiente adecuado con el etiquetado y las instrucciones de uso. El recipiente puede ser un cuentagotas o un tubo con un tamaño adecuado de orificio pequeño, tal como un tubo con la punta extendida hecho de cualquier material farmacéuticamente adecuado.

Las formulaciones tópicas de la invención se pueden llenar y se envasar en una botella o tubo de plástico embutido. Sistemas de cierre del envase adecuados para el envasado de formulaciones tópicas de la invención están disponibles en el mercado, por ejemplo, de Wheaton Plastic Products, 1101 Wheaton Avenue, Millville, NJ 08332.

Preferiblemente, las instrucciones están empaquetadas con las formulaciones de la invención, por ejemplo, un folleto o etiqueta del paquete. Las instrucciones de la etiqueta explican cómo administrar formulaciones tópicas de la invención, en una cantidad y durante un período de tiempo suficiente para tratar o prevenir los trastornos inflamatorios de la piel y los síntomas asociados con los mismos. Las instrucciones de etiquetado son un aspecto importante de la invención por que antes de que una composición puede ser aprobada para un uso concreto, la Food and Drug Administration debe aprobar su comercialización. Parte de este proceso incluye el proporcionar una etiqueta que acompañará a la composición farmacéutica que se comercializa en última instancia. Preferiblemente, la etiqueta incluye las instrucciones de posología y administración, la composición de la formulación tópica, la farmacología clínica, la resistencia a los medicamentos, farmacocinética, la absorción, biodisponibilidad y contraindicaciones.

1.7 Ejemplos

Los ejemplos siguientes se proporcionan solamente a título ilustrativo y no deben interpretarse que restringen 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

A una solución agitada de hidrobromuro de 6-amino-5-bromoquinoxalina (10 g) en agua destilada (150 ml) se añadió tiofosgeno (3 ml). La solución se agitó durante dos horas a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 5-bromo-6-isotiocianato-quinoxalina.

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 alrededor de dos horas, se separa una capa inferior de aceite. 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 calienta a reflujo hasta que cesa el desprendimiento de sulfuro de hidrógeno. La solución metanólica se concentra a vacío hasta un volumen de aproximadamente 100 ml en el que precipita un sólido de color amarillo. El precipitado se recoge por filtración y se recristaliza en metanol para proporcionar (5-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina: p.f. 250-251°C.

1.7.2 Ejemplo 2

Una solución de formulación tópica acuosa de la invención comprende L-tartrato de (5-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina (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 potásico; agua purificada; borato sódico; carboximetilcelulosa sódica; cloruro sódico; con ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH de 5,6 a 6,6. La osmolaridad está comprendida en el intervalo de 250-350 mOsm/kg.

1.7.3 Ejemplo 3

Una formulación tópica en solución acuosa de la invención comprende L-tartrato de (5-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina (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 potásico; agua purificada; borato sódico; carboximetilcelulosa sódica; cloruro sódico; con ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH de 5,6 a 6,6. La osmolaridad está en el intervalo de 250-350 mOsm/kg.

1.7.4 Ejemplo 4

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

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

Ingrediente	Porcentaje en peso
Tartrato de brimonidina	0,15%
Ácido esteárico	7%
Alcohol estearílico	5%
Alcohol cetílico	2%
Glicerina	10%
Lauril sulfato sódico	1%
Propilparabeno	0,05%
Metilparabeno	0,25%
Edetato disódico	0,055
Agua destilada	c.s.

Se funde el alcohol esteárico y la vaselina blanca en un baño de vapor, y se calienta a unos 75°C. Se añaden los demás ingredientes, previamente disueltos en el agua y se calienta a 75°C, y se agita la mezcla hasta que se congela. En agitación, se deja enfriar la mezcla y se añade una solución concentrada de tartrato de brimonidina.

1.7.5 Ejemplo 5

5 Una posible formulación tópica de pomada de la invención se describe en la Tabla a continuación.

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

Ingredientes	Peso
Tartrato de brimonidina	10g
Colesterol	30g
Alcohol estearílico	30g
Cera Blanca	80g
Vaselina blanca	850g

Se mezclan el alcohol esteárico y cera blanca en un baño de vapor, a continuación se añade el colesterol y agita hasta que se disuelve completamente. Se agrega vaselina blanca y se mezcla. Se retira del baño, y se agita hasta que se congela la mezcla. Se continúa la agitación y se añade una suspensión concentrada de tartrato de brimonidina .

10 1.7.6 Ejemplo 6

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

Posible formulación de 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 disódico USP	0,05%
Agua purificada, USP	c.s.p. 100%

1.7.7 Ejemplo 7

Una formulación de gel posible de la invención se describe en la Tabla a continuación.

Posible formulación de gel de la invención

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

5 Los ingredientes se mezclan y se añade lentamente a la mezcla hidróxido sódico acuoso hasta que se alcanza un pH de aproximadamente 7 y se forma el gel.

1.7.8 Ejemplo 8

Una posible formulación de gel de la invención se describe en la Tabla a continuación.

Posible formulación de 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%

10 Los ingredientes se mezclan y se agitan. Se añade trietanolamina hasta que se alcanza un pH de aproximadamente 7.

1.8 Definiciones

Como se usa en la presente memoria, las expresiones "un trastorno inflamatorio de la piel" y "un trastorno dermatológico inflamatorio" significan dermatitis, tales como dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, liquen simple crónico; trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, tales como el acné, rinofima, dermatitis perioral, y seudofoliculitis de la barba; y reacciones inflamatorias, tales como erupciones por fármacos, eritema multiforme, eritema nudoso y granuloma anular. En una realización preferida, las formulaciones tópicas de la invención se usan para tratar o prevenir trastornos dermatológicos inflamatorios de la cara.

La frase "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", tal como se usa en la presente memoria, significa las sales de los compuestos que se basan en las composiciones de la invención que son seguras y eficaces para uso tópico en los mamíferos y que poseen 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 ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metansulfonato, etansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Determinados compuestos que se basan en las composiciones de la invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Las sales básicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y dietanolamina. Para un estudio sobre sales farmacéuticamente aceptables véase BERGE *et al.*, 66 *J. PHARM. SCI.* 1-19 (1977).

La expresión "formulación tópica farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en la presente memoria significa cualquier formulación que es farmacéuticamente aceptable para la administración tópica de los compuestos que se basan en las composiciones de la invención. Según la invención, una "formulación tópica" comprenderá al menos un compuesto que se basa en las composiciones de la invención. La elección de la formulación tópica dependerá de varios factores, incluyendo la naturaleza de los síntomas que deben tratarse o prevenirse, las características fisicoquímicas del compuesto específico de la invención y de otros excipientes presentes, su estabilidad en la formulación, equipos disponibles de fabricación y limitaciones de coste.

Como se usa en la presente memoria, una "cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que se basa en las composiciones de la invención" significa la cantidad mínima del compuesto que es eficaz para tratar o prevenir un trastorno dermatológico inflamatorio.

Tal como se utiliza aquí, el término "paciente" se refiere a cualquier animal, preferiblemente un mamífero, al que se administrará o se ha administrado formulaciones tópicas de la invención. El término "mamífero", tal como se usa aquí, abarca cualquier mamífero. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, vacas, caballos, ovejas, cerdos, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, cobayas, monos, seres humanos, etc., más preferiblemente, un ser humano. Preferiblemente, un paciente está necesitado de tratamiento o prevención de un trastorno inflamatorio de la piel y los síntomas asociados al mismo.

El término "análogo" se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a un compuesto original y tiene propiedades químicas o actividad farmacéutica en común con el compuesto original. Los análogos incluyen, pero no se limitan a, homólogos, es decir, donde el análogo difiere del compuesto original en uno o más átomos de carbono en serie; isómeros de posición; compuestos que difieren por intercambio de uno o más átomos por un átomo diferente, por ejemplo, la sustitución de un átomo de carbono por un átomo de oxígeno, azufre, o un átomo de nitrógeno; y compuestos que se diferencian en la identidad de uno o más grupos funcionales, por ejemplo, el compuesto original se diferencia de su análogo por la presencia o ausencia de uno o más sustituyentes adecuados. Los sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alquilo (C₁-C₈); alqueno (C₁-C₈); alquino (C₁-C₈); arilo; heteroarilo (C₂-C₅); heterocicloalquilo (C₁-C₆); cicloalquilo (C₃-C₇); O-alquilo (C₁-C₈); O-alqueno (C₁-C₈); O-alquino (C₁-C₈); O-arilo; CN; OH; oxo; halo; C(O)OH; COhalo; O(CO)halo, CF₃, N₃, NO₂, NH₂; NH(alquilo(C₁-C₈)); N(alquilo(C₁-C₈))₂; NH(arilo); N(arilo)₂N (alquilo(C₁-C₈))(arilo) (CO)NH₂; (CO)NH(alquilo(C₁-C₈)); (CO)N(alquilo(C₁-C₈))₂; (CO)NH(arilo); (CO)N(arilo)₂; O(CO)NH₂; NHOH; NOH(alquilo(C₁-C₈)); NOH(arilo); O(CO)NHalquilo(C₁-C₈); O(CO)N(alquilo(C₁-C₈))₂; O(CO)NH(arilo); O(CO)N (arilo)₂; CHO; CO(alquilo(C₁-C₈)); CO(arilo); C(O)O(alquilo(C₁-C₈)); C(O)O(arilo); O(CO)(alquilo(C₁-C₈)); O-aril(CO); O(CO)O(alquilo(C₁-C₈)); O(CO)O(arilo); S-alquilo(C₁-C₈); S-alqueno(C₁-C₈); S-alquino(C₁-C₈); S-arilo; S(O)-alquilo(C₁-C₈); S(O)-alqueno(C₁-C₈); S(O)-alquino(C₁-C₈); y S(O)-arilo; S(O)₂-alquilo(C₁-C₈); S(O)₂-alqueno(C₁-C₈); S(O)₂-alquino(C₁-C₈); y S(O)₂-arilo. Un experto en la técnica puede elegir fácilmente un sustituyente adecuado en base a la estabilidad y la actividad farmacológica del compuesto que se basa en la composición de la invención.

El término "alquilo" significa una cadena de hidrocarburo saturada, monovalente, lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo (C₁-C₃), tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo y grupos alquilo (C₄-C₈), 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 no sustituido o sustituido con uno o dos acoplamientos adecuados.

El término "alqueniilo" significa una cadena de hidrocarburo monovalente, no ramificada o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces en la misma. El doble enlace de un grupo alqueniilo puede estar no conjugado o conjugado con otro grupo insaturado. Los grupos alqueniilo adecuados incluyen, pero no se limitan a grupos alqueniilo (C₂-C₈), tales como vinilo, alilo, buteniilo, penteniilo, hexeniilo, butadieniilo, pentadieniilo, hexadieniilo, 2-etilhexeniilo, 2-propil-2-buteniilo, 4-(2-metil-3-buteniilo)-penteniilo. Un grupo alqueniilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

El término "alquinilo" significa una cadena de hidrocarburo monovalente, no ramificada o ramificada que tiene uno o más triples enlaces en la misma. El triple enlace de un grupo alquinilo puede estar sin conjugar o conjugado con otro grupo insaturado. Grupos alquinilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquinilo (C₂-C₈), 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.

El término "arilo" significa un grupo monocíclico o policíclico aromático que comprende átomos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenilo, toliilo, antraceniilo, fluoreniilo, indenilo, azuleniilo y naftiilo, así como restos carbocíclicos benzo-condensados tales como 5,6,7,8-tetrahidronaftiilo. 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 el anillo comprende 6 átomos de carbono, denominado en la presente memoria "arilo (C₆)".

El término "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono, átomos de hidrógeno, y uno o más heteroátomos, preferiblemente, de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como es bien conocido por los expertos en la técnica, los anillos heteroarilo tienen menos carácter aromático que sus homólogos de todo carbono. Por lo tanto, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo necesita tener solamente un determinado grado de carácter aromático. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, 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 de 2 a 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos, denominado en la presente memoria "heteroarilo (C₂-C₅)".

El término "cicloalquilo" significa un anillo no aromático, monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno. Un grupo cicloalquilo puede tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono en el anillo, siempre que el anillo no se convierta en aromático por su presencia. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos cicloalquilo (C₃-C₇), tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, y terpenos cíclicos y bicíclicos saturados y grupos cicloalqueniilo (C₃-C₇), tales como ciclopropeniilo, ciclobuteniilo, ciclopenteniilo, ciclohexeniilo, y ciclohepteniilo, y terpenos cíclicos y bicíclicos no saturados. Un grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferiblemente, el grupo cicloalquilo es un anillo monocíclico o bicíclico.

El término "heterocicloalquilo" significa un anillo monocíclico o policíclico no aromático que comprende átomos de carbono e hidrógeno y al menos un heteroátomo, preferiblemente, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre 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 convierta en aromático por su presencia. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen aziridinilo, pirrolidinilo, pirrolidino, piperidinilo, piperidino, piperazinilo, piperazino, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropiraniilo y piraniilo. Un grupo heterocicloalquilo puede estar no sustituido 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 en la presente memoria heterocicloalquilo (C₁-C₆).

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo, o yodo. De la misma manera, el término "halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "derivado" se refiere a un análogo, como se definió anteriormente, que se sintetiza en una o más reacciones químicas a partir de su compuesto original.

Como se usa en la presente memoria, el término "hidrato" significa un compuesto que se basa en las composiciones de la invención, o en una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que incluye además una cantidad de agua estequiométrica o no estequiométrica unida a él por fuerzas intermoleculares no covalentes.

En una realización, "tratamiento" se refiere a una mejora, profilaxis o inversión de la enfermedad o trastorno, o al menos a un síntoma discernible de las mismas. Por ejemplo, el tratamiento de un trastorno inflamatorio de la piel al disminuir el enrojecimiento de la piel. En otra realización, "tratamiento" se refiere a una mejora, profilaxis o inversión de al menos un parámetro físico mensurable relacionada con la enfermedad o trastorno que se está tratando, no necesariamente discernible en o por el mamífero. En otra realización aún, "tratamiento" se refiere a inhibir o retardar la evolución de una enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, p. ej., estabilización de un síntoma apreciable, fisiológicamente, p. ej., estabilización de un parámetro físico, o de ambos. En otra realización aún, "tratamiento" se refiere a retrasar el comienzo de una enfermedad o trastorno.

- 5 En determinadas realizaciones, los compuestos que se basan las composiciones de la invención se administran como medida preventiva. Como se usa en este documento, "prevención" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno dado. En un modo preferido de la realización, los compuestos que se basan en las composiciones de la invención se administran como medida preventiva a un paciente que tiene una predisposición a la enfermedad inflamatoria de la piel aunque haya síntomas de la enfermedad o sean mínimos.
- Como se usa en este documento, "carbómero" es la designación de la USP para varios ácidos poliméricos que son dispersables pero insolubles en agua. Cuando la dispersión de ácido se neutraliza con una base se forma un gel claro, estable. El carbómero 934P es fisiológicamente inerte y no es irritante o sensibilizador primario. Otros carbómeros incluyen 910, 940, 941 y 1342.
- 10 Cualquier experto en la técnica puede hacer muchas variaciones y modificaciones a las realizaciones de la invención descritas anteriormente sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

al menos uno entre un agonista del receptor α_2 adrenérgico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable; para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno inflamatorio de la piel y los síntomas asociados con la misma, en el que dicha composición va a administrarse por vía tópica a la piel de un paciente en necesidad de dicho tratamiento o prevención, en el que al menos uno de entre un agonista del receptor α_2 adrenérgico y una de sus sales farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en brimonidina y oximetazolina, y en el que dicho trastorno inflamatorio de la piel se selecciona del grupo que consiste en dermatitis, incluyendo la dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, liquen simple crónico, trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, incluyendo el acné, rinofima, dermatitis perioral y pseudofoliculitis de la barba y reacciones inflamatorias, incluyendo erupciones por medicamentos, eritema multiforme, eritema nudoso y granuloma anular.

2. Uso de una composición que comprende:

al menos uno de un agonista del receptor α_2 adrenérgico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable; para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno inflamatorio de la piel y los síntomas asociados a los mismos, en el que dicha composición debe administrarse por vía tópica a la piel de un paciente en necesidad de dicho tratamiento o prevención, en el que al menos uno de entre un agonista del receptor α_2 adrenérgico y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de brimonidina y oximetazolina, y en el que dicho trastorno inflamatorio de la piel se selecciona del grupo que consiste de dermatitis, incluyendo la dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, liquen simple crónico, trastornos de los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, incluyendo el acné, rinofima, dermatitis perioral y pseudofoliculitis de la barba; y reacciones inflamatorias, incluyendo erupciones por medicamentos, eritema multiforme, eritema nudoso y granuloma anular.

3. Un uso o la composición para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que al menos uno entre un agonista del receptor α_2 adrenérgico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo debe administrarse en una cantidad suficiente para disminuir la circulación sanguínea a través de las arterias pequeñas o arteriolas de la piel del paciente.

4. Un uso o la composición para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de atomizadores, nebulizadores, aerosoles, soluciones, lociones, geles, cremas, pomadas, pastas, ungüentos, emulsiones y suspensiones.

5. Un uso o la composición para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la composición actúa localmente en la piel del paciente.

6. La composición para su uso según la reivindicación 4, en el que el excipiente farmacéuticamente aceptable es un gel acuoso que comprende agua, y una cantidad de agua con gelificante de un agente gelificante farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en carbómeros, poliacrilato de glicerina, y mezclas de los mismos, teniendo la composición tópica un pH fisiológicamente aceptable.

7. La composición para su uso según la reivindicación 4, en la que el excipiente farmacéuticamente aceptable es al menos uno de entre una crema y una pomada que comprende ácido esteárico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, glicerina y agua, teniendo la composición tópica un pH fisiológicamente aceptable.

8. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4, 6 o 7, en la que al menos uno de entre un agonista del receptor α_2 adrenérgico y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 5 por ciento en peso.

9. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4, 6 o 7, en el que el valor de pH de la composición está comprendido en el intervalo de aproximadamente 5 a 8.

10. La composición para su uso según la reivindicación 6 o 7, que comprende además un conservante.

11. La composición para su uso según la reivindicación 6 o 7, que comprende además un anestésico local

12. La composición para su uso según la reivindicación 6 o 7, que comprende además un humectante de la piel.

13. Un envase que incluye una composición como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho envase un recipiente e instrucciones para el uso de la composición tópica para tratar o prevenir un trastorno inflamatorio de la piel tal como se define en la reivindicación 1.