

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 463 717**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/74** (2006.01)

**A61Q 19/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2008 E 08794808 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2182960**

54 Título: **Compuestos, formulaciones, y métodos para reducir las arrugas, pliegues y flacidez de la piel**

30 Prioridad:

**27.07.2007 US 952298 P**

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

**29.05.2014**

73 Titular/es:

**GALDERMA LABORATORIES INC. (100.0%)  
14501 NORTH FREEWAY  
FORT WORTH, TEXAS 76177, US**

72 Inventor/es:

**DEJOVIN, JACK**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 463 717 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 reducir las arrugas, pliegues y flacidez de la piel

- 5 Las presentes enseñanzas se dirigen a compuestos y métodos para el tratamiento o prevención de las arrugas y la flacidez de la piel.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Las arrugas, pliegues y flacidez de la piel son comunes y generalmente indeseables. Tales condiciones de la piel pueden ser el resultado de muchas causas, tal como el envejecimiento.

- 15 Muchos tratamientos diferentes se utilizan para revertir las arrugas, pliegues o piel flácida. Los ejemplos de estos tratamientos incluyen la inyección de toxinas tal como la toxina botulínica; inyección de rellenos tal como colágeno, grasa, y ácido hialurónico, formulaciones tópicas de tretinoína, peeling químico, dermoabrasión, rejuvenecimiento con láser, microdermoabrasión, fotorejuvenecimiento, y cirugía plástica tal como estiramiento facial y levantamiento de frente. Todos estos procedimientos tienen efectos secundarios asociados y/o precauciones (ver, por ejemplo, el sitio web <http://www.mayoclinic.com/health/wrinkle-treatment/SN00008>)

- 20 Así, sigue habiendo una necesidad de composiciones y métodos para reducir las arrugas, pliegues y flacidez de la piel.

### RESUMEN DE LA INVENCION

- 25 Los presentes inventores han desarrollado formulaciones tópicas para la piel y métodos para reducir las arrugas, pliegues y flacidez de la piel. Las composiciones de la invención comprenden agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  definidos, que tienen un efecto de tensión de la piel y mejoran las arrugas de la piel, pliegues de la piel, flacidez de la piel o todos. Estos compuestos pueden administrarse en composiciones tópicas para la piel que promueven la efectividad del compuesto en cantidades eficaces para mejorar las arrugas, pliegues y flacidez de la piel sin inducir los efectos secundarios intolerables, que incluyen efectos secundarios sistémicos.

- 30 En consecuencia, en varios aspectos, las presentes enseñanzas describen métodos para reducir las arrugas, pliegues y flacidez de la piel. En varias configuraciones, estos métodos comprenden administrar en forma tópica a la piel de una persona tal como un paciente que necesita el tratamiento una composición que comprende un ingrediente activo seleccionado de al menos un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  definido, una sal farmacéuticamente aceptable de este y una combinación de los mismos.

- 35 En varios aspectos, una composición se administra en una cantidad eficaz para mejorar las arrugas, pliegues y flacidez de la piel. Una cantidad eficaz para mejorar las arrugas, pliegues y flacidez de la piel es cualquier cantidad que es eficaz localmente para mejorar las arrugas, pliegues y flacidez de la piel tras la administración tópica.

- 40 No se requiere una preparación especial de la piel antes de la administración de una composición, aunque la limpieza de la piel antes de la administración puede mejorar la efectividad. Adicionalmente, varias formulaciones pueden ser no restrictivas con respecto a otros cuidados de la piel y productos cosméticos. La aplicación de una formulación que comprende un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  puede ser compatible con, por ejemplo, aplicación separada del maquillaje.

- 45 Además, en algunas configuraciones, un producto cosmético o de cuidado de la piel puede comprender un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$ , de manera que el usuario pueda recibir simultáneamente, por ejemplo, los beneficios de los efectos de la tensión de la piel y efectos de enmascaramiento por aplicación de un solo producto a la piel.

- 50 El agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  se selecciona de brimonidina, tetrahidrozalina, oximetazolina, y xilometazolina. En algunas modalidades, un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  puede ser un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  reversible.

- 55 En varias modalidades, una composición de las presentes enseñanzas que comprende un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  puede comprender además un portador farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, una composición puede ser una atomización, una niebla, un aerosol, una loción, una espuma, un gel, una crema, una pomada, una pasta, un ungüento, una emulsión, una suspensión liposomal, un coloide o una combinación de estos, mientras que en otros aspectos, una composición puede formularse como un cosmético, una base de maquillaje, un hidratante, un agente bloqueador solar.

- 60 En algunas configuraciones, una composición puede comprender además un portador farmacéuticamente aceptable, el cual puede comprender un gel acuoso que comprende agua y una cantidad gelificante en agua de un agente gelificante

farmacéuticamente aceptable seleccionado de un carbómero, un poliacrilato de glicerina, y una mezcla de estos, y puede ser una atomización, una niebla, un aerosol, una loción, una espuma, un gel, una crema, una pomada, una pasta, un ungüento, una emulsión, una suspensión liposomal, un coloide o una combinación de estos. Una crema o una pomada pueden comprender ácido esteárico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, glicerina, y/o agua.

5 En varias configuraciones, una composición tópica puede comprender el agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$ , una sal farmacéuticamente aceptable o una combinación de estos en una cantidad de al menos aproximadamente 0.01% p/p hasta aproximadamente 5% p/p, y además, una composición puede tener un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 8. En varios aspectos, las composiciones de las presentes enseñanzas pueden comprender además un conservante, un anestésico local, y/o un humectante de la piel.

10 En algunas modalidades, una composición tópica para reducir las arrugas, pliegues y/o flacidez de la piel, de aquí en adelante referido como "estiramiento de la piel," puede comprender al menos un primer ingrediente activo seleccionado del agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  definido, una sal farmacéuticamente aceptable de este y una combinación de los mismos, y al menos un segundo ingrediente farmacéuticamente activo seleccionado de ácido azelaico, peróxido de benzoilo, isotretinoína, un antibiótico, un antibiótico modificado químicamente, una sal farmacéuticamente aceptable de este y una combinación de los mismos. En algunas configuraciones, un antibiótico puede ser clindamicina, doxiciclina, eritromicina, metronidazol, sulfacetamida, tetraciclina, o una combinación de estos. Una composición tópica puede comprender el primer ingrediente activo en una concentración según la prescripción o en una concentración de venta libre .

15 En algunas configuraciones de los métodos de las presentes enseñanzas, un antibiótico o un antibiótico modificado químicamente puede administrarse en una cantidad eficaz para el tratamiento de la flacidez, pliegues y/o arrugas de la piel.

20 Los síntomas que pueden mejorarse incluyen síntomas tales como, por ejemplo, arrugas de la piel, pliegues de la piel y flacidez de la piel.

25 En varios aspectos de las presentes enseñanzas, una cantidad de una composición eficaz para estiramiento de la piel puede ser una cantidad que comienza a proporcionar los efectos de estiramiento de la piel dentro de aproximadamente 5 minutos después de la administración. En varios otros aspectos, una cantidad eficaz para el estiramiento de la piel puede ser una cantidad que reduzca las arrugas, pliegues o flacidez de la piel por al menos aproximadamente 8 horas, por hasta aproximadamente 12 horas, por hasta aproximadamente 18 horas, o por hasta aproximadamente 24 horas.

30 En ciertos aspectos de las presentes enseñanzas, los presentes inventores han desarrollado paquetes farmacéuticos para mejorar las arrugas, pliegues o flacidez de la piel. Un paquete de acuerdo con estos aspectos puede comprender un primer ingrediente activo seleccionado de al menos un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  definido, una sal farmacéuticamente aceptable de este y una combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para mejorar las arrugas, pliegues o flacidez de la piel. Un paquete puede tener un segundo ingrediente farmacéuticamente activo seleccionado de ácido azelaico, peróxido de benzoilo, isotretinoína, un antibiótico, un antibiótico modificado químicamente, una sal farmacéuticamente aceptable de este y una combinación de los mismos, y además puede comprender un portador farmacéuticamente aceptable, un contenedor, e instrucciones para el uso de la composición tópica.

35 En algunas configuraciones, los métodos para reducir las arrugas, pliegues o flacidez de la piel pueden comprender seleccionar un primer ingrediente activo sobre la base de si tiene actividad agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$ , y administrar en forma tópica a la piel de un individuo tal como un paciente que necesita el tratamiento una composición que comprende un ingrediente activo seleccionado de al menos un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  definido, una sal farmacéuticamente aceptable de este y una combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para reducir las arrugas, pliegues o flacidez de la piel. En otras configuraciones, los métodos para reducir las arrugas, pliegues o flacidez de la piel puede comprender seleccionar el ingrediente activo sobre la base de que tenga actividad de mejora de las arrugas, pliegues o flacidez de la piel, o sobre la base de que tenga actividad del agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  y actividad de mejora de las arrugas, pliegues o flacidez de la piel.

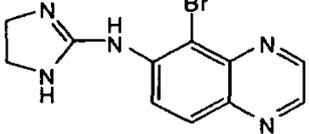
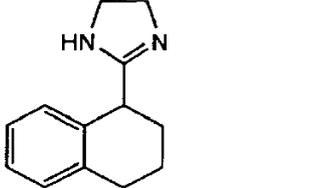
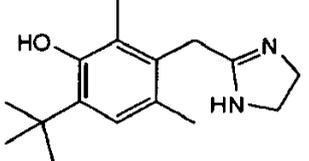
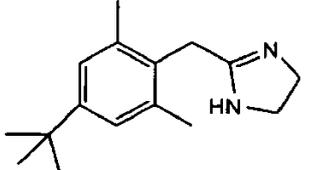
#### 50 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los presentes inventores han descubierto compuestos, composiciones, formulaciones, y métodos para reducir las arrugas, pliegues o flacidez de la piel. Los métodos comprenden administrar en forma tópica a la piel una composición o formulación que comprende un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  definido.

Los agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  de las presentes enseñanzas se enumeran en la Tabla 1 más abajo.

60

TABLA 1

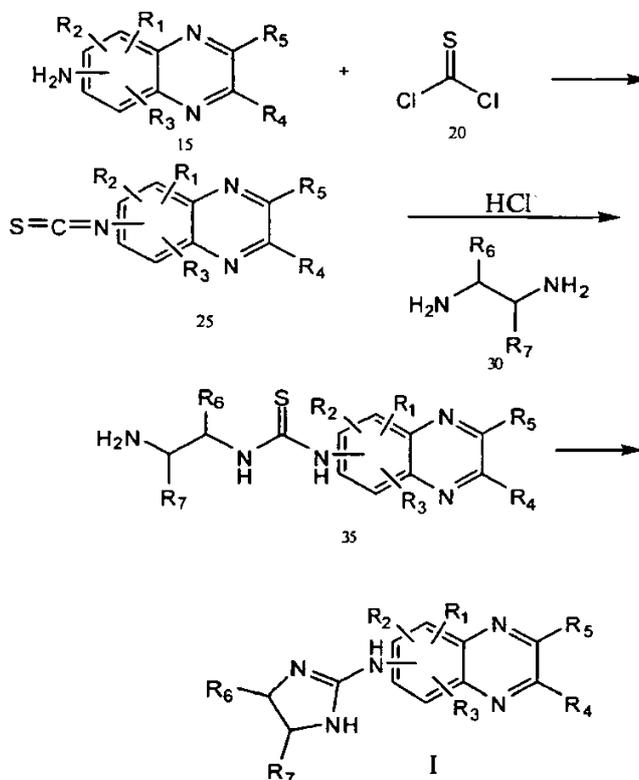
	(5-Bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina (Brimonidina)
	Tetrahidrozalina
	Oximetazolina
	Xilometazolina

5 Los compuestos de las presentes composiciones y que se usan en los presentes métodos son bien conocidos en la técnica como agonistas del receptor adrenérgico  $\alpha_2$ , y tienen efectos vasoconstrictores potentes cuando se introduce en el cuerpo de los mamíferos, particularmente humanos. Los compuestos de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención pueden incluir además sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente, análogos de estos, profármacos de estos y combinaciones de los mismos.

10 Los compuestos de las presentes enseñanzas pueden prepararse de acuerdo con procedimientos de síntesis bien conocidos, por ejemplo, usando los procedimientos generales de síntesis expuestos en la patente de los EE.UU. núm. 3,890,319 (concedida el 17 de junio, 1975) y la patente de los EE.UU. núm. 4,029,792 (concedida el 14 de junio, 1977) las cuales por este medio se incorporan en la presente como referencia. El Esquema 1 más abajo ilustra un método para sintetizar los compuestos de la Fórmula I

15

Esquema 1



5 Los compuestos de la invención pueden sintetizarse mediante la reacción de las quinoxalinas adecuadas 15 con tiosfógeno 20 para formar los isotiocianatos correspondientes 25. La reacción con tiosfógeno puede llevarse a cabo en solución acuosa o en ácido clorhídrico acuoso diluido a temperatura ambiente en un periodo de aproximadamente 2 horas. Alternativamente, el tiosfógeno 20 disuelto en un solvente inmiscible en agua, tal como cloroformo, puede añadirse a una solución acuosa básica (carbonato sódico) de quinoxalinas 15 y se agita por aproximadamente dos horas. En la primera alternativa, los isotiocianatos 25 precipitan de la mezcla de reacción. La precipitación puede completarse por neutralización con exceso de base acuosa. Los isotiocianatos precipitados 25 pueden recuperarse por filtración y disolverse en un solvente adecuado, por ejemplo, cloroformo, para formar una solución. La solución puede secarse (por ejemplo, sobre  $\text{MgSO}_4$ ), filtrarse, y concentrarse para producir los isotiocianatos 25.

15 Los isotiocianatos 25 pueden tratarse con un exceso del etileno diamina apropiadamente sustituido para formar las 3-quinoxalin-6-il-tioureas correspondientes 35. Los isotiocianatos 25 pueden reaccionar con un exceso (por ejemplo, 5 moles a 1 mol) de etileno diamina 30 en un solvente adecuado, por ejemplo, éter de dietilo, benceno, cloroformo o dioxano. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente por aproximadamente 2 horas. Las 3-quinoxalin-6-il-tioureas 35 precipitan y pueden recuperarse por filtración y lavar la torta del filtro con solvente.

20 La ciclización de 3-quinoxalin-6-il-tioureas 35 para proporcionar los compuestos de la invención 10 puede efectuarse al calentar una suspensión de tioureas 35 con óxido de cobre o mercurio en un solvente orgánico adecuado, por ejemplo, etanol. El óxido de cobre o mercurio pueden reemplazarse por una sal de cobre o mercurio soluble orgánica, por ejemplo, acetato de cobre o mercurio. La mezcla de reacción puede filtrarse, para eliminar el subproducto de sulfuro de cobre o mercurio, y el filtrado puede concentrarse para dar los compuestos 10 en forma cruda. Los compuestos 10 pueden recristalizarse como la base libre o convertirse en una sal de adición ácida por reacción convencional con un ácido adecuado. En algunos casos, la ciclización puede afectarse por simple reflujo de las tioureas 35 en un solvente orgánico adecuado, por ejemplo, metanol, en ausencia de óxido de cobre o mercurio.

30 Las quinoxalinas 15 pueden sintetizarse por procedimientos de síntesis bien conocidos, por ejemplo, procedimientos descritos en J. A. JOULE y otros, HETEROCYCLIC CHEMISTRY 189-224 (3ra ed. 1995), incorporada por este medio en la presente como referencia.

Formulaciones tópicas de la invención

5 En ciertos aspectos, los compuestos de las presentes enseñanzas pueden administrarse al área afectada de la piel en un portador tópico farmacéuticamente aceptable. Como se usa en la presente, un portador tópico farmacéuticamente aceptable puede ser cualquier formulación farmacéuticamente aceptable que pueda aplicarse a la superficie de la piel para la administración tópica, dérmica, intradérmica, o transdérmica de un producto farmacéutico o medicamento. La combinación de un portador tópico farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención se denomina una formulación tópica de la invención. Las formulaciones tópicas de la invención pueden prepararse por la mezcla de un compuesto de la invención con un portador tópico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, métodos proporcionados por textos de referencia estándar tal 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.; y otros TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997), los que se incorporan de este modo en la presente descripción como referencia.

15 Un portador tópico útil para la administración tópica de los compuestos de la invención puede ser cualquier portador conocido en la técnica para productos farmacéuticos administrados en forma tópica, por ejemplo, pero sin limitarse a, solventes farmacéuticamente aceptables, tales como un polialcohol o agua; emulsiones (emulsiones aceite-en-agua o agua-en-aceite), tal como cremas o lociones; micro emulsiones; geles; pomadas; liposomas; polvos; y soluciones o suspensiones acuosas, tales como preparaciones oftálmicas estándar.

Emulsiones, geles, y pomadas como portadores tópicos

25 En algunas modalidades, un portador tópico usado para suministrar un compuesto de la invención puede ser una emulsión, gel, o pomada. Las emulsiones, tal como cremas y lociones son adecuadas para las formulaciones tópicas para usar en la invención. Una emulsión, como se usa en la presente, se define como un sistema disperso que comprende al menos dos fases inmiscible, una fase dispersa en otras como gotitas con un diámetro de aproximadamente 0.1 micras a aproximadamente 100 micras. Un agente emulsionante puede incluirse para mejorar la estabilidad. Cuando el agua es la fase dispersa y un aceite es el medio de dispersión, la emulsión se denomina como una emulsión agua-en-aceite. Cuando un aceite se dispersa como gotitas a través de la fase acuosa como gotitas, la emulsión se denomina como una emulsión aceite-en-agua. Las emulsiones, tales como cremas y lociones que pueden usarse como portadores tópicos y su preparación se describen en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291 (Alfonso R. Gennaro ed. 19na ed. 1995), incorporada por este medio en la presente como referencia.

35 En otro aspecto, un portador tópico usado para administrar un compuesto de la invención puede ser un gel, por ejemplo, un gel de dos-fases o un gel de una-fase. Los geles se definen en la presente como sistemas semisólidos que consiste de suspensiones de partículas inorgánicas pequeñas o moléculas orgánicas grandes interpenetradas por un líquido. Cuando la masa de gel comprende una red de partículas inorgánicas discretas pequeñas, se clasifica como un gel de dos-fases. Los geles de una fase consisten de macromoléculas orgánicas distribuidas uniformemente a través de un líquido de manera que no existan 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. 19na ed. 1995), incorporada por este medio en la presente como referencia. Otros geles adecuados se describen en la patente de los EE.UU. núm. 6,387,383 (concedida el 14 de mayo, 2002); la patente de los EE.UU. núm. 6,517,847 (concedida el 11 de febrero, 2003); y la patente de los EE.UU. núm. 6,468,989 (concedida el 22 de octubre, 2002), cada una de las cuales se incorpora por este medio en la presente como referencia.

45 Los espesantes poliméricos (agentes gelificantes) que pueden usarse incluyen los conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de espesantes poliméricos incluyen agentes gelificantes hidrofílicos e hidroalcohólicos frecuentemente usados en las industrias farmacéutica y cosmética. Algunos ejemplos no limitantes de agentes gelificantes hidrofílicos e hidroalcohólicos incluyen "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.). En algunos aspectos, el agente gelificante puede comprender entre aproximadamente 0.2% a aproximadamente 4% en peso de la composición, es decir, p/p. Más particularmente, el intervalo del porcentaje en peso de la composicional para el "CARBOPOL®" puede estar entre aproximadamente 0.5% p/p a aproximadamente 2% p/p, mientras que el el intervalo del porcentaje en peso para el "NATROLSOL®" y "KLUCEL®" puede estar entre aproximadamente 0.5% a aproximadamente 4%. En varias configuraciones, el intervalo del porcentaje en peso de la composición para "HYPAN®" y "STABILEZE®" puede estar entre 0.5% p/p a aproximadamente 4% p/p.

60 El "CARBOPOL®" es uno de 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 nebuloso tras neutralización con un material cáustico tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietanolamina, u otras bases de amina. "KLUCEL®" es un polímero de celulosa que se dispersa en agua y forma un gel uniforme tras la hidratación completa. Otros ejemplos de

polímeros gelificantes incluyen hidroxietilcelulosa, goma de celulosa, polímero reticulado MVE/MA decadieno, copolímero PVM/MA, o combinaciones de estos.

5 En otra modalidad, un portador tópico usado para administrar puede ser una pomada. Las pomadas se definen en la presente descripción como semisólidos oleaginosos que contienen poco o nada de agua. Una pomada puede estar basada en hidrocarburo, tal como una cera, vaselina, o aceite mineral en gel. 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. 19na ed. 1995), incorporada por este medio en la presente como referencia.

10 Formulaciones tópicas acuosas

En otra modalidad, un portador tópico usado en las formulaciones tópicas puede ser una suspensión o solución acuosa. Las suspensiones y soluciones oftálmicas bien conocidas pueden ser portadores tópicos adecuados. Los ejemplos de formulaciones tópicas acuosas adecuadas se describen en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1563-1576 (Alfonso R. Gennaro ed. 19na ed. 1995), incorporada por este medio en la presente como referencia. Otros ejemplos de sistemas portadores ópticos acuosos se describen en la patente de los EE.UU. núm. 5,424,078 (concedida el 13 de junio, 1995); patente de los EE.UU. núm. 5,736,165 (concedida el 7 de abril, 1998); patente de los EE.UU. núm. 6,194,415 (concedida el 27 de febrero, 2001); patente de los EE.UU. núm. 6,248,741 (concedida el 19 de junio, 2001); patente de los EE.UU. núm. 6,465,464 (concedida el 15 de octubre, 2002), todas estas patentes por este medio se incorporan en la presente como referencia.

En varios aspectos, el pH de una formulación tópica acuosa puede estar en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, o de aproximadamente 6.3 a aproximadamente 6.5. Para estabilizar el pH puede incluirse una cantidad eficaz de un amortiguador. En algunas modalidades, un agente amortiguador puede estar presente en una formulación 25 tópica acuosa en una cantidad de aproximadamente 0.05% p/p a aproximadamente 1% p/p. Ácidos o bases pueden usarse para ajustar el pH como fuera necesario. Los ejemplos no limitantes de agentes amortiguadores incluyen amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de fosfato, amortiguadores de ácido láctico, y amortiguadores de borato.

Los agentes de ajuste de tonicidad pueden incluirse en las formulaciones tópicas acuosas de las presentes enseñanzas. Los ejemplos de agentes de ajuste de tonicidad incluyen, pero sin limitarse a, cloruro sódico, cloruro potásico, manitol, dextrosa, glicerina, y propilenglicol. La cantidad del agente de tonicidad puede variar ampliamente en dependencia de las propiedades 30 deseadas de la formulación. En una modalidad, el agente de ajuste de tonicidad está presente en la formulación tópica acuosa en una cantidad de aproximadamente 0.5% p/p a aproximadamente 0.95% p/p.

En algunos aspectos, las formulaciones tópicas acuosas pueden tener una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 15 cps a aproximadamente 25 cps. La viscosidad de las soluciones acuosas de la invención puede ajustarse mediante la adición de agentes de ajuste de la viscosidad, por ejemplo, pero sin limitarse a, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropil metil celulosa, poloxámeros, carboximetil celulosa, o hidroxietil celulosa.

En ciertas modalidades, una formulación tópica acuosa puede ser una 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 amortiguador tal como citrato sódico y ácido cítrico.

#### 45 Excipientes

Las formulaciones tópicas de las presentes enseñanzas pueden comprender excipientes farmacéuticamente aceptables tales como los enumerados en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 866-885 (Alfonso R. Gennaro ed. 19na ed. 1995; Ghosh, T. K.; y otros transdérmica AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997), incorporados por este medio en la presente como referencia, y pueden incluir, sin limitarse a, protectores, adsorbentes, demulcentes, emolientes conservantes, antioxidantes, hidratantes, agente amortiguadores, agentes solubilizantes, agente 50 de penetración en la piel, y surfactantes.

Los protectores y adsorbentes incluyen, pero sin limitarse a, polvos finos, estearato de zinc, colodión, dimeticona, siliconas, carbonato de zinc, gel de aloe vera y otros productos de aloe, aceite con vitamina E, alantoína, glicerina, vaselina, y óxido de zinc.

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

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

5 Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a, 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 de fenilmercurio, acetato de fenilmercurio, y timerosal; agentes alcohólicos, por ejemplo, clorobutanol, fenilalcohol etílico, y alcohol bencílico; ésteres antibacterianos, por ejemplo, ésteres de ácido parahidroxibenzoico; y otros agentes antimicrobianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido benzoico y polimixina.

10 Dióxido de cloro (ClO<sub>2</sub>), preferentemente, dióxido de cloro estabilizado, puede usarse como un conservante para su uso con las formulaciones tópicas de la invención. El término "dióxido de cloro estabilizado" es bien conocido en la industria y por aquellos con experiencia 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 clorito y/o una o más de otras entidades capaces de descomponerse o ser descompuestas en un medio acuoso para formar dióxido de cloro.  
 15 La patente de los EE.UU. núm. 5,424,078 (concedida el 13 de junio, 1995), incorporada por este medio en la presente como referencia, describe una forma de dióxido de cloro estabilizado y un método para producir el mismo, que puede usarse como un conservante para las 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 los EE.UU. núm. 3,278,447, incorporada por este medio en la presente como referencia. Un dióxido de cloro disponible comercialmente estabilizado que  
 20 puede utilizarse en la práctica de la presente invención es el dióxido de cloro estabilizado patentado de BioCide International, Inc. of Norman, OK, vendido bajo la marca comercial Purogene.TM. o Purite.TM. Otros productos de dióxido de cloro estabilizado adecuados incluyen los vendidos bajo la marca comercial DuraKlor por Rio Linda Chemical Company, Inc., y los vendidos bajo la marca comercial Antheium Dioxide por International Dioxide, Inc.

25 Los antioxidantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a, ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito sódico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles, y agentes quelante como EDTA y ácido cítrico.

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

30 Los agentes amortiguadores adecuados para usar con la invención incluyen, pero sin limitarse a, amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de fosfato, amortiguadores de ácido láctico y amortiguadores de borato.

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

35 Los agentes de penetración de la piel adecuados incluyen, pero sin limitarse a, alcohol etílico, alcohol isopropílico, octilfenilpolietilenglicol, ácido oleico, polietilenglicol 400, propilenglicol, N-decilmethylsulfóxido, ésteres de ácido graso (por ejemplo, miristato de isopropilo, laurato de metilo, monooleato de glicerina, y propilenglicol monooleato); y N-metilpirrolidona.

#### 40 Aditivos farmacéuticos

Las formulaciones tópicas de las presentes enseñanzas pueden incluir compuestos farmacéuticos o sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, pero sin limitarse a, corticosteroides tópicos y otros agentes antiinflamatorios, tales como betametasona, diflorasona, amcinonida, fluocinolona, mometasona, hidrocortisona, prednisona, y triamcinolona;  
 45 anestésicos y analgésicos locales, 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, 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, yodo povidina, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, clorhexidina, nitrofurazina, peróxido de benzoilo, peróxido de hidrógeno,  
 50 hexaclorofeno, fenol, resorcinol, y cloruro de cetilpiridinio.

#### Dosificación

55 Las dosificaciones y frecuencia de dosificación pueden determinarse por un técnico con experiencia tal como un profesional médico entrenado. La dosificación puede depender de la actividad de un agonista del receptor adrenérgico α<sub>2</sub>, las características de la formulación tópica particular, y la identidad y severidad del trastorno dermatológico tratado o a prevenir.

En general, un compuesto de la invención puede estar presente en una formulación en una cantidad de aproximadamente 0.01 % p/p a aproximadamente 5% p/p, preferentemente, de aproximadamente 0.05 por ciento a aproximadamente 1 por

ciento, con mayor preferencia, de aproximadamente 0.1 por ciento a aproximadamente 0.2 por ciento del peso total de la formulación.

#### Administración tópica

- 5  
Generalmente la cantidad de una formulación tópica aplicada a un área de la piel afectada está en el intervalo de aproximadamente 0.1 g/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 5 g/cm<sup>2</sup> del área de superficie de la piel, de aproximadamente 0.2 g/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 0.5 g/cm<sup>2</sup> del área de superficie de la piel.
- 10  
Para promover el estiramiento de la piel, las formulaciones tópicas de la invención se aplican de forma tópica directamente a la piel en un área afectada en cualquier manera convencional bien conocida en la técnica. Como se usa en la presente, "mejorar las arrugas, pliegues o flacidez de la piel" y "promover el estiramiento de la piel" incluye disminuir la severidad de las arrugas, pliegues o flacidez de la piel, o prevenir su aparición. Disminuir la severidad de las arrugas, pliegues o flacidez de la piel puede incluir inversión completa o parcial de las arrugas, pliegues o flacidez de la piel.
- 15  
En varios aspectos, una composición de las presentes enseñanzas puede aplicarse de forma tópica por cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, con la ayuda de un gotero o barra aplicadora, como una niebla mediante un aplicador de aerosol, mediante un parche intradérmico o transdérmico, o simplemente extendiendo una formulación de la invención sobre el área afectada con los dedos. Típicamente, una aplicación de una composición tópica puede mejorar notablemente las arrugas, pliegues o flacidez de la piel en minutos después de la aplicación. Los resultados difieren de un paciente a otro. Los efectos se observan preferentemente dentro de aproximadamente ocho minutos, aún con mayor preferencia dentro de aproximadamente cinco minutos, con la máxima preferencia dentro de aproximadamente dos minutos, y óptimamente inmediatamente después de la aplicación de la administración tópica.
- 20  
Una composición puede ser de máxima eficacia a aproximadamente 30 minutos después de la aplicación, y los efectos de alivio pueden durar hasta aproximadamente 8 horas, hasta aproximadamente 12 horas, hasta aproximadamente 18 horas, o hasta aproximadamente 24 horas. En consecuencia, en algunos aspectos, una composición puede aplicarse de forma tópica a la piel en un lugar de las arrugas, pliegues o flacidez de la piel una vez por día, dos veces por día, o tres veces por día.
- 25  
Uso de las formulaciones tópicas de la invención en combinación con otros tratamientos para los trastornos de la piel
- 30  
Las formulaciones de la invención pueden usarse en combinación con otros tratamientos y medicamentos para proporcionar un tratamiento o prevención más eficaz de las arrugas, pliegues o flacidez de la piel. En una modalidad preferida, las formulaciones tópicas pueden usarse 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 y otros eds. 17ma ed. 2001), incorporada por este medio en la presente como referencia.
- 35  
En algunos aspectos, una formulación, composición o compuesto pueden usarse en combinación con otro medicamento o tratamiento. En algunas configuraciones, puede administrarse a un sujeto una combinación en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo tal que puedan actuar juntos para tratar o prevenir las arrugas, pliegues o flacidez de la piel.
- 40  
Cualquier ruta de administración adecuada puede emplearse para suministrar el tratamiento o medicación adicional que incluye, pero sin limitarse a, oral, intraoral, rectal, parenteral, tópico, epicutánea, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intranasal, sublingual, bucal, intradural, intraocular, intrarespiratoria, o inhalación nasal.
- 45  
En una modalidad, las formulaciones tópicas pueden usarse en combinación con la administración sistémica de antibióticos o retinoides que incluyen, pero sin limitarse a, antibióticos dosificados oralmente, tales como tetraciclina, minociclina, eritromicina, y doxiciclina, y retinoides dosificados oralmente tales como isotretinoína (por ejemplo, Accutane o Roaccutane).
- 50  
En otras modalidades, las formulaciones tópicas descritas en la presente pueden usarse en combinación con otros tratamientos tópicos que incluyen, pero sin limitarse a, formulaciones tópicas que consisten de metronidazol, peróxido de hidrógeno, peróxido de benzoilo, ácido lipoico, y ácido azelaico, y preparaciones de azufre; antibióticos dosificados en forma tópica, tales como metronidazol, clindamicina, y eritromicina; retinoides tópicos tales como tretinoína, adapaleno, tazaroteno; o esteroides tópicos.
- 55  
En otras modalidades, las formulaciones tópicas descritas en la presente pueden usarse en combinación con otras terapias tal como, por ejemplo, terapia de luz pulsada mixta (fotoderma), tratamiento con láser de colorante pulsado, o electrocirugía.
- 60

Artículo de fabricación

Ciertos aspectos de las presentes enseñanzas incluyen un artículo de fabricación que comprende una formulación tópica en un contenedor adecuado con etiqueta e instrucciones para el uso. El contenedor puede ser, en un ejemplo no limitante, un gotero o tubo con un tamaño de orificio pequeño adecuado, tal como un tubo de punta extendida fabricado de cualquier material farmacéuticamente adecuado.

Una formulación tópica puede ser llenada o empacada en un botella o tubo de plástico. Los sistemas contenedor-cierre adecuados para empacar las formulaciones tópicas de la invención están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Wheaton Plastic Products, 1101 Wheaton Avenue, Millville, N.J. 08332.

En algunas configuraciones, una formulación puede empacarse con material escrito, tal como, por ejemplo, instrucciones, un folleto o una etiqueta del envase. Las instrucciones de la etiqueta explican cómo administrar las formulaciones tópicas de la invención, en una cantidad y por un periodo de tiempo suficiente para tratar o prevenir las arrugas, pliegues o flacidez de la piel. Las instrucciones de la etiqueta pueden ser un aspecto importante ya que antes que una composición puede ser aprobada para cualquier uso particular, esta puede requerir aprobación para comercializarse por la United States Food and Drug Administration. Parte de este proceso incluye proporcionar una etiqueta que acompañará la composición farmacéutica que se vende en última instancia. En consecuencia, una etiqueta puede incluir instrucciones de dosificación y administración, la composición de formulación tópica, la farmacología clínica, resistencia al fármaco, farmacocinéticas, absorción, biodisponibilidad, y contraindicaciones.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se proporcionan para propósitos ilustrativos solamente y no deben interpretarse de ninguna manera como que limitan el alcance de la invención. La descripción de un artículo, una composición, o un método en un ejemplo no implica que el artículo o composición descrita se haya o no producido, o que el método descrito se haya o no realizado, sin tener en cuenta el tiempo del verbo.

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 añade tiofósgeno (3 ml). La solución se agita por dos horas a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con agua, y se seca para proporcionar 5-bromo-6-isotiocianato-quinoxalina.

La 5-bromo-6-isotiocianato-quinoxalina (3.5 g.) se disuelve directamente en benceno (400 ml) y se añade en forma de gotas a una solución bien agitada de etileno diamina (15 g.) en benceno (50 ml). Durante un periodo de aproximadamente dos horas, un aceite se separa como una capa inferior. La capa superior de benceno se vierte y el aceite se lava con éter de dietilo y después se disuelve en metanol (500 ml). La solución metanólica se somete a reflujo hasta que se detiene el desprendimiento de sulfuro de hidrógeno. La solución metanólica se concentra al vacío hasta un volumen de aproximadamente 100 ml después de lo cual se precipita un sólido amarillo. El precipitado se recoge por filtración y se recristaliza a partir de metanol para proporcionar (5-Bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5--dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina: m.p. 250-251 C.

Ejemplo 2

Una formulación tópica en solución acuosa de la invención comprende (5-Bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina-L-tartrato (tartrato de brimonidina) (0.15% p/p); Puriteg (0.005% p/p) (dióxido de cloro estabilizado) como un conservante; y los ingredientes inactivos: ácido bórico; cloruro cálcico; cloruro magnésico; cloruro potásico; agua purificada; borato sódico; carboximetilcelulosa sódica; cloruro sódico; con ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH a 5.6 a 6.6. La osmolaridad está en el intervalo de 250-350 mOsmol/kg.

Ejemplo 3

Una formulación tópica en solución acuosa comprende (5-Bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina-L-tartrato, (tartrato de brimonidina) (0.15% p/p); cloruro de benzalconio (0.005 % p) como un conservante; y los ingredientes inactivos: ácido bórico; cloruro cálcico; cloruro magnésico; cloruro potásico; agua purificada; borato sódico; carboximetilcelulosa sódica; cloruro sódico; con ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH a 5.6 a 6.6. La osmolaridad está en el intervalo de 250-350 mOsmol/kg.

EJEMPLO 4

Una formulación tópica en crema se describe en la Tabla más abajo.

TABLA 2

Formulación tópica en crema (pomada hidrofílico)	
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%
Propilparabén	0.05%
Metilparabén	0.25%
Edetato disódico	0.055
Agua destilada	csp

Para preparar la formulación, el alcohol estearílico y el petrolato blanco se fundieron en un baño de vapor, y se calentaron a aproximadamente 75 grados C. Los otros ingredientes, previamente disueltos en el agua y calentados hasta 75 grados C, se añadieron después, y la mezcla se agitó hasta que se congeló. La mezcla se dejó después enfriar con agitación, y se añadió después tartrato de brimonidina como una solución concentrada.

Ejemplo 5

Una formulación tópica en pomada se describe en la Tabla más abajo.

TABLA 3

Formulación en pomada (pomada hidrofílico)	
Ingredientes	Peso
Tartrato de brimonidina	10 g
Colesterol	30 g
Alcohol estearílico	30 g
Cera blanca	80 g
Petrolato blanco	850 g

Para preparar la formulación, el alcohol estearílico y la cera blanca se mezclaron juntos en un baño de vapor. El colesterol se añadió después y se agitó hasta que se disolvió completamente. El petrolato blanco se añadió después y se mezcló. La mezcla se eliminó del baño y se agitó hasta que se congeló. Con agitación continua se añadió tartrato de brimonidina como una lechada concentrada.

Ejemplo 6

A formulación en gel se describe en la Tabla más abajo.

TABLA 4

Formulación en gel	
Ingredientes	Peso %
Tartrato de brimonidina	1.0%

Formulación en gel	
Ingredientes	Peso %
Metilparabén NF	0.15%
Propilparabén NF	0.03%
Hidroxietilcelulosa NF	1.25%
Edetato disódico USP	0.05%
Agua purificada, USP	csp 100%

Ejemplo 7

Una formulación en gel se describe en la Tabla más abajo.

5

TABLA 5

Formulación en gel	
Ingredientes	Peso %
Tartrato de brimonidina	1.0%
Metilparabén	0.20%
Propilparabén	0.05%
Carbómero 934P NF	1.0%
Hidróxido sódico	csp pH 7
Agua purificada	csp 100%

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

10

Ejemplo 8

Una formulación en gel se describe en la Tabla más abajo.

15

TABLA 6

Formulación en gel	
Ingredientes	Peso %
Tartrato de brimonidina	1.0%
Metilparabén	0.2%
Propilparabén	0.05%
"CARBOPOL ®"	1.0%
Trietanolamina	qs pH 7
Agua	csp 100%

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

Ejemplo 9

Una formulación en espuma se describe en la Tabla 7 más abajo.

20

TABLA 7

Formulación en espuma	
Ingredientes	Cantidad (% en peso)
Tartrato de brimonidina	0.2
Ácido esteárico	4.2
Lauret-23	1.4
Laurilsulfato de sodio	0.5
Trietanolamina	2.2
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0.01
Fragancia	0.5
Propulsor Aeron A-31	3
Agua	87.99

5 El agua se calienta hasta 80-85°C, después de lo cual se añade ácido esteárico. Una vez que el ácido esteárico se funde, se añade lauret-23, se funde, y se mezcla bien. A continuación, se añade trietanolamina y la composición resultante se mezcla bien por aproximadamente 30 minutos para formar un jabón. El jabón resultante se enfría después a aproximadamente 65°C, después de lo cual se añade laurilsulfato sódico. Después la composición se mezcla bien. A continuación, se añaden el BHT y el tartrato de brimonidina, seguido por mezclado. La composición resultante se enfría después y se añade la fragancia. El producto se empaqueta con el propulsor Aeron A-31 en una lata de aerosol usando técnicas convencionales y se agita mecánicamente por 5 minutos. El producto se dispensa como una pulverización en forma de cono que se deposita sobre la piel como una capa de espuma jabonosa rica que cubre rápidamente un área amplia de piel.

Ejemplos 10-13

15 Las formulaciones en espuma adicionales se describen en la Tabla 8 más abajo.

TABLA 8

Formulaciones en espuma				
Ingredientes	Cantidad (% en peso)			
	Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13
Tartrato de brimonidina	0.1	0.15	0.2	0.25
Ácido esteárico	6.3	5.0	3.6	3.1
Lauret-23	2.1	1.7	1.2	1.0
Laurilsulfato de sodio	0.8	0.6	0.5	0.4
Trietanolamina	3.2	2.6	1.9	1.6
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0.02	0.02	0.01	0.01
Fragancia	0.5	0.5	0.5	0.5
Propulsor Aeron A-31	3	3	3	3
Agua	83.98	86.43	89.09	90.14

20 Preparación: estas formulaciones en espuma se preparan y empaquetan como en el Ejemplo 9. el producto se dispensa como una pulverización en forma de cono que se deposita sobre la piel como una capa de espuma jabonosa rica que cubre rápidamente un área amplia de piel.

Ejemplo 14

Una formulación en espuma adicional se describe en la Tabla 9 más abajo.

TABLA 9

Formulación en espuma	
Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Tartrato de brimonidina	0.2
Agua	91.11
Ácido palmítico	2.12
Lauret-23	0.93
Trietanolamina (99%)	1.13
Copoliol de cetil dimeticona	0.19
Aceite mineral	0.31
Alcohol estearílico	0.31
Lauramida DEA	0.15
PEG-150 diestearato	0.05
Imidazolidinilurea	0.0016
Metilparabén	0.0005
Propilparabén	0.00003
Polvo de Aloe seco congelado	0.0015
Fragancia	0.50
Propulsor Aeron A-31	3.00

5 La fase acuosa se prepara como sigue. El agua se calienta hasta 80°C., después de lo cual se añade ácido palmítico. Una vez que el ácido palmítico se funde, se añade laureth-23, se funde, y se mezcla bien. A continuación, se añade trietanolamina y la composición resultante se mezcla bien por aproximadamente 15 minutos para formar un jabón.

10 Alcohol estearílico, aceite mineral, lauramida DEA, copoliol de cetil dimeticona, PEG-150 diestearato, y BHT se mezclan y se calientan a 55°C para formar la fase oleosa. La fase oleosa se combina con la fase acuosa a 80°C. y se mezcla bien por aproximadamente 15 minutos. La mezcla resultante se enfría después hasta la temperatura ambiente y la imidazolidinil urea, metilparabén, y propilparabén se añaden, y después se mezclan bien. Después se añade el tartrato de brimonidina y se mezcla bien. A continuación, se añade la fragancia, seguido por un mezclado cuidadoso. El aloe se disuelve después en agua reconstituida y se añade con mezclado lento para formar la formulación del producto que se empaca después en una lata de aerosol como se describe en el Ejemplo 9.

15 el producto se dispensa como una pulverización en forma de cono que se deposita sobre la piel como una capa de espuma jabonosa rica que cubre rápidamente un área amplia de piel.

20 Ejemplo 15

Una formulación en espuma adicional, no jabonosa se describe en la Tabla 10 más abajo.

TABLA 10

Formulación en espuma	
Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Tartrato de brimonidina	0.2
Etanol	6
Éster de etilo de PVM/MA	4

Formulación en espuma	
Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Copolímero de copoliol dimeticona	0.1
Agua	80.37
Copolímero PVP/VA	1
Laurilsulfato de sodio	1
Oleth-20	0.5
MEA cocamida	0.05
Metilparabén	0.1
Aminometil propanol	0.53
Cloruro de estearalconio	0.05
Esteareth-16	0.1
Pantenol	0.5
Fragancia	0.5
Aeron A-46	5

La fase alcohol se prepara al disolver éster de etilo del copolímero de PVM/MA en etanol, después de lo cual se añade dimeticona y se mezcla bien. La fase acuosa se prepara al calentar el agua hasta 65°C, después de lo cual el copolímero de PVP/VA se añade y se mezcla bien. La fase oleosa se prepara al mezclar el oleth-20, cocamida MEA, y esteareth-16 a 60°C para formar una mezcla. La fase oleosa se añe de después a la fase acuosa a 65°C y se mezcla bien. A continuación, el metilparabén se añade a la mezcla, seguido por mezclado, después de lo cual se añade aminometil propanol, cloruro de estearalconio, y pantenol y se mezcla hasta que sea uniforme. La composición resultante se enfría hasta la temperatura ambiente, después de lo cual la fase alcohol se añade y se mezcla bien. La fragancia se añade después y se mezcla cuidadosamente para formar el producto. El producto se empaqueta después en una lata de aerosol.

El producto se dispensa como una pulverización en forma de cono que se deposita sobre la piel como una capa de espuma jabonosa rica que cubre rápidamente un área amplia de piel.

#### Ejemplo 16

Uso de oximetazolina

Una solución de oximetazolina (Afrin®, solución al 0.05%, Schering-Plough HealthCare Products) se coloca en un hisopo de punta de algodón y se aplica a aproximadamente 4 cm<sup>2</sup> de la piel naso-facial que muestra las arrugas, pliegues o flacidez de la piel.

#### Ejemplo 17

Uso de epinefrina

Una solución de epinefrina (Epipen®, marca comercial de Dey®, L.P.) que contiene aproximadamente 0.3 mg de epinefrina se coloca en un contenedor de vidrio. La solución se coloca en un hisopo de punta de algodón y se aplica después a aproximadamente 4 cm<sup>2</sup> de la piel naso-facial que muestra las arrugas, pliegues o flacidez de la piel.

#### Ejemplo 18

Una mujer de mediana edad tiene arrugas severas en su cara. Ella aplica 0.2% COL-118 (un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  suministrado por CollaGenex Pharmaceuticals, Inc., Newtown, PA). Las arrugas disminuyen notablemente a los 5 minutos por observación casual. Después de aproximadamente 10 minutos, casi todas las arrugas se han ido. El efecto dura al menos 8 hr.

Definiciones

Como se usa en la presente, el término "profármaco" se refiere a un precursor del fármaco que es inactivo pero puede ser activado por un proceso biológico o bioquímico, tal como, por ejemplo, hidrólisis enzimática.

5 La frase "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa en la presente, significa aquellas sales de los compuestos de la invención que son seguras y eficaces para uso tópico en mamíferos y que poseen la actividad biológica deseada. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos de las presentes enseñanzas. Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a, sales de hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Ciertos compuestos descritos en la presente pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos. Las sales bases adecuadas incluyen, pero sin limitarse a, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc, y dietanolamina. Para un estudio de las sales farmacéuticamente aceptables ver BERGE y otros, 66 J. PHARM. Sci. 1-19 (1977), incorporada en la presente como referencia.

20 El término "formulación tópica farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente significa cualquier formulación que sea farmacéuticamente aceptable para la administración tópica de un compuesto. Una "formulación tópica" puede comprender al menos un compuesto de la presente descripción. La selección de la formulación tópica dependerá de varios factores, que incluyen la naturaleza de los síntomas a tratar o prevenir, las características fisicoquímicas del compuesto particular de la invención y de otros excipientes presentes, su estabilidad en la formulación, instalación de fabricación disponible, y las limitaciones de costo.

25 Como se usa en la presente, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto significa la cantidad del compuesto que es eficaz para tratar o prevenir las arrugas, pliegues o flacidez de la piel.

30 Como se usa en la presente, el término "sujeto" significa cualquier animal, preferentemente un mamífero, al cual se le han administrado o se le administrará los compuestos o formulaciones tópicas de las presentes enseñanzas. El término "mamífero" como se usa en la presente, abarca cualquier mamífero. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitarse a, vacas, caballos, ovejas, cerdos, gatos, perros, ratones, ratas, conejos, conejillo de indias, monos, humanos etc.

35 El término "análogo" se refiere un compuesto químico que es estructuralmente similar a un compuesto de origen y tiene propiedades químicas o actividad farmacéutica en común con el compuesto de origen. Los análogos incluyen, pero sin limitarse a, homólogos, es decir, cuando los análogos difieren del compuesto de origen 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, sustitución de un átomo de carbono con un átomo de oxígeno, azufre, o nitrógeno; y los compuestos que difieren en la identidad de uno o más grupos funcionales, por ejemplo, el compuesto de origen difiere de su análogo por la presencia o ausencia de uno o más sustituyentes adecuados. Los sustituyentes adecuados incluyen, pero sin limitarse a, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alqueno; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquino; arilo; (C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)heteroarilo; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterocicloalquilo; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cicloalquilo; O--(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo; O--(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alqueno; O--(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquino; 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((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil); N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil)<sub>2</sub>; NH(aril); N(aril)<sub>2</sub> N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil)(aril); (CO)NH<sub>2</sub>; (CO)NH((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil); (CO)N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil)<sub>2</sub>; (CO)NH(aril); (CO)N(aril)<sub>2</sub>; O(CO)NH<sub>2</sub>; NHOH; NOH((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil); NOH(aril); O(CO)NH((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil); O(CO)N((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil)<sub>2</sub>; O(CO)NH(aril); O(CO)N(aril)<sub>2</sub>; CHO; CO((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil- ); CO(aril); C(O)O((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil); C(O)O(aril); O(CO)((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil); O(CO)(aril); O(CO)O((C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquil- ); O(CO)O(aril); S--(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo; S--(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alqueno; S--(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquino; S-arilo; S(O)C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alquilo; S(O)--(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alqueno; S(O)--(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquino; y S(O)-arilo; S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo; S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alqueno; S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alquino; y S(O)<sub>2</sub>-arilo. Una persona experta en la técnica puede escoger fácilmente un sustituyente adecuado basado en la estabilidad y actividad farmacológica de un compuesto.

50 El término "alquilo" significa una cadena de hidrocarburo saturado, monovalente, ramificada o no ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitarse a, grupos (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilo, tales como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo y (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)alquilo, tales como 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propil, 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 ser insustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

El término "alqueno" significa una cadena de hidrocarburo monovalente, ramificada o no ramificada que tiene uno o más enlaces dobles en la misma. El enlace doble de un grupo alqueno puede estar no conjugado o conjugado con grupo otro insaturado. Los grupos alqueno adecuados incluyen, pero sin limitarse a grupos (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alqueno, tal como vinilo, alilo,

butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-butene)-pentenilo. Un grupo alqueno puede ser insustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

5 El término "alquino" significa una cadena de hidrocarburo monovalente, ramificada o no ramificada que tiene uno o más enlaces triples en la misma. El enlace triple de un grupo alquino puede estar no conjugado o conjugado con grupo otro insaturado. Los grupos alquino adecuados incluyen, pero sin limitarse a, grupos (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alquino, tal como etino, propino, butino, pentino, hexino, metilpropino, 4-metil-1-butino, 4-propil-2-pentino, y 4-butil-2-hexino. Un grupo alquino puede ser insustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

10 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 sin limitarse a, fenilo, toli, antraceno, fluoreno, indeno, azuleno, y naftilo, así como porciones carbocíclicas benzo-fusionadas tal como 5,6,7,8-tetrahidronaftilo. Un grupo arilo puede ser insustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferentemente, el grupo arilo es un anillo monocíclico, en donde el anillo comprende 6 átomos de carbono, referidos en la presente descripción como "(C<sub>6</sub>)arilo".

15 El término "heteroarilo" significa un anillo monocíclico o policíclico aromático que comprende átomos de carbono, átomos de hidrógeno, y uno o más heteroátomos, preferentemente, 1 a 3 heteroátomos, independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Como es bien conocido para los expertos en la técnica, los anillos de heteroarilo tienen menos carácter aromático que sus contrapartes de todo-carbono. Así, 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, 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 ser insustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferentemente, un grupo heteroarilo es un anillo monocíclico, en donde el anillo comprende 2 a 5 átomos de carbono y 1 a 3 heteroátomos, referidos en la presente descripción como "(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)heteroarilo".

30 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 enlaces doble carbono-carbono en el anillo siempre que el anillo no se haga aromático por su presencia. Los ejemplos de grupo cicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)grupos cicloalquilo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, y grupos bicíclico terpenos y cíclicos saturados y (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cicloalqueno, tales como ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, y ciclohepteno, y terpenos bicíclicos y cíclicos insaturados. Un grupo cicloalquilo puede ser insustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes adecuados. Preferentemente, el grupo cicloalquilo es un anillo monocíclico o anillo bicíclico.

35 El término "heterocicloalquilo" significa un anillo no aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno y al menos un heteroátomo, preferentemente, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Un grupo heterocicloalquilo puede tener uno o más enlaces doble carbono-carbono o enlaces doble carbono-heteroátomos en el anillo siempre que el anillo no se haga aromático por su presencia. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen aziridinilo, pirrolidinilo, pirrolidino, piperidinilo, piperidino, piperazinilo, piperazino, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropiranilo, y piranilo. Un grupo heterocicloalquilo puede ser insustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferentemente, el grupo heterocicloalquilo es un anillo monocíclico o bicíclico, con mayor preferencia, un anillo monocíclico, en donde el anillo comprende de 2 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, referidos en la presente descripción como (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterocicloalquilo.

45 El término "halógeno" abarca flúor, cloro, bromo, y yodo. En consecuencia, el término "halo" significa fluoro, cloro, bromo, y yodo.

50 En una modalidad, "reducir" se refiere a una mejora, profilaxis, o reversión de una enfermedad o trastorno, o al menos un síntoma discernible de ella, por ejemplo, reducir las arrugas, pliegues o flacidez de la piel. En otra modalidad, "reducir" se refiere a una mejora, profilaxis, o reversión de al menos un parámetro físico medible relacionado con las arrugas, pliegues o flacidez de la piel, no necesariamente discernible en o por el mamífero. En aún otra modalidad, "reducir" se refiere a inhibir o disminuir el progreso de una enfermedad o trastorno, físicamente, por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente, por ejemplo, estabilización de un parámetro físico, o ambos. En aún otra modalidad, "reducir" se refiere a retrasar la aparición de una enfermedad o trastorno.

55 En ciertas modalidades, los compuestos de la invención pueden administrarse como una medida preventiva. Como se usa en la presente, "prevención" o "prevenir" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno dado. En un modo preferido de la modalidad, los compuestos de la invención se administra como una medida preventiva a un sujeto que tiene una predisposición a las arrugas, pliegues o flacidez de la piel a pesar de que los síntomas de la enfermedad estén ausentes o sean mínimos.

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

10 Los compuestos de esta invención se limitan a aquellos que son químicamente factibles y estables. por lo tanto, una combinación de sustituyentes o variables en los compuestos descritos anteriormente es permisible solamente si dicha combinación resulta en un compuesto estable o químicamente factible. Un compuesto estable o químicamente factible es uno en el cual la estructura química no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad o de otras condiciones químicamente reactivas, al menos durante una semana.

15 Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan, en mezcla o en forma pura o prácticamente pura. La definición de los compuestos de acuerdo con la invención abarca todos los posibles estereoisómeros y sus mezclas; este abarca además las formas racémicas y los isómeros ópticos aislados que tienen la actividad especificada. Las formas racémicas pueden resolverse por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación, o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos a partir de los métodos convencionales, tal como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido por cristalización.

20 Una lista seguida de la palabra "que comprende" es inclusiva o de final abierto, es decir, la lista puede incluir o no elementos adicionales no mencionados. Una lista seguida de las palabras "que consiste de" es exclusiva o de final cerrado, es decir, la lista excluye cualquier elemento no especificado en la lista.

25 Todos los números en esta descripción son aproximados a menos que se indique de cualquier otra forma.

30 El método de tratar una afección, trastorno o enfermedad con un compuesto químico o una composición química incluye el uso de compuestos químicos o composición química en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la afección, trastorno o enfermedad, es decir, reivindicaciones estilo suizo. Un compuesto o un grupo de compuestos que son eficaces para el tratamiento de una afección, trastorno o enfermedad incluyen el compuesto o grupo de compuestos para usar en el tratamiento de la afección, trastorno o enfermedad.

35 El experto en la técnica puede hacer muchas variaciones y modificaciones a las modalidades de la invención anteriormente descritas.

El término "grupo que consiste de" es equivalente al término "grupo que incluye".

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que comprende al menos un ingrediente activo seleccionado de un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$ , una sal farmacéuticamente aceptable de este y una combinación de los mismos para usar en la reducción terapéutica de las arrugas, pliegues o flacidez de la piel, en donde el agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  se selecciona del grupo que consiste de brimonidina, tetrahidrozalina, oximetazolina, y xilometazolina, y en donde dicha composición es para administrar en forma tópica para la flacidez, pliegues, y/o arrugas de la piel de una persona que necesita el tratamiento en una cantidad eficaz para mejorar las arrugas, pliegues o flacidez de la piel.
- 10 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el al menos un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  es un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  reversible.
- 15 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende además al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la composición es de una forma seleccionada del grupo que consiste de un atomizador, una niebla, un aerosol, una loción, un gel, una crema, una pomada, una espuma, una pasta, un ungüento, una emulsión, una suspensión liposomal, un coloide y una combinación de los mismos.
- 25 5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la composición comprende además un cosmético, una base de maquillaje, un hidratante y un agente bloqueador solar.
- 30 6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad de composición que se va a aplicar al área afectada está en el intervalo de aproximadamente 0.1 g/cm<sup>2</sup> a aproximadamente 5 g/cm<sup>2</sup> del área de superficie de la piel.
- 35 7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende además al menos un segundo ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste de ácido azelaico, peróxido de benzoilo, isotretinoína, un antibiótico, un antibiótico modificado químicamente, una sal farmacéuticamente aceptable de este y una combinación de los mismos, en una cantidad eficaz para mejorar las arrugas, pliegues o flacidez de la piel.
- 40 8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el antibiótico se selecciona del grupo que consiste de clindamicina, doxiciclina, eritromicina, metronidazol, sulfacetamida, y tetraciclina.
- 45 9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una cantidad eficaz para mejorar las arrugas, pliegues o flacidez de la piel es una cantidad que mejora las arrugas, pliegues o flacidez de la piel dentro de aproximadamente 5 minutos después de la administración.
- 50 10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una cantidad eficaz para mejorar las arrugas, pliegues o flacidez de la piel es una cantidad que mejora las arrugas, pliegues o flacidez de la piel por al menos aproximadamente 8 horas, preferentemente por hasta aproximadamente 12 horas, con mayor preferencia por hasta aproximadamente 18 horas, y con la máxima preferencia por hasta aproximadamente 24 horas.
11. Uso de una composición como la definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de un medicamento para reducir las arrugas, pliegues o flacidez de la piel.
12. Uso de un producto cosmético que comprende al menos uno de un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este para la reducción cosmética de las arrugas, pliegues o flacidez de la piel, en donde el agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$  se selecciona del grupo que consiste de brimonidina, tetrahidrozalina, oximetazolina, y xilometazolina, y en donde dicha composición se administra en forma tópica para la flacidez, pliegues, y/o arrugas de la piel de una persona.