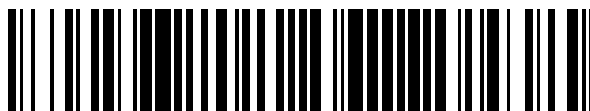


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 527**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/417 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2010** **E 10779906 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2501373**

54 Título: **Uso de agonistas del receptor adrenérgico α_2 para el tratamiento o prevención de la soriasis**

30 Prioridad:

19.11.2009 US 621942

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

27.03.2015

73 Titular/es:

GALDERMA LABORATORIES LP (100.0%)
14501 North Freeway
Fort Worth, TX 76177, US

72 Inventor/es:

DEJOVIN, JACK A.

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 532 527 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

Uso de agonistas del receptor adrenérgico $\alpha 2$ para el tratamiento o prevención de la soriasis

Antecedentes de la invención

5 La soriasis es una afección común, crónica recurrente caracterizada por la erupción de maculopápulas circunscritas, discretas y confluentes, rojizas, plateadas-escamadas, que se producen predominantemente en los codos, rodillas, cuero cabelludo, y tronco. La piel rápidamente crece y se acumula en las placas soriáticas, es decir, parches escamosos rojos. La soriasis varía en severidad desde parches localizados menores hasta la cobertura total del cuerpo. Las formas comunes de la enfermedad incluyen, por ejemplo, soriasis vulgaris, soriasis guttata, soriasis flexural, soriasis eritrodérmica, soriasis pustulosa generalizada y soriasis pustulosa localizada. La causa de la soriasis no se conoce, pero se cree que es inherente. Se puede agravar por múltiples factores, tales como el estrés, la retirada del corticosteroide sistémico, el consumo excesivo de alcohol, y fumar.

15 La soriasis es difícil de tratar. Los tratamientos disponibles actualmente tienen una eficacia limitada en muchos pacientes y, generalmente se pueden usar solamente por una duración limitada. Por ejemplo, el tratamiento tópico con alquitrán de hulla, ditranol (antralina), corticoesteroides como la desoximetasona (Topicort), fluocinonida, análogos de la vitamina D (por ejemplo, calcipotriol), retinoides, aceite de Argan, etc., frecuentemente irritan la piel normal, no se pueden usar durante largos períodos, y pueden causar una recurrencia agresiva de la afección cuando el tratamiento se detiene. La fototerapia, tal como la exposición diaria, corta, no quemante a la luz solar o con ultravioleta B (UVB) (315-280 nm) ayuda a aclarar o mejorar la soriasis en algunos, pero no todos, los pacientes. La fotoquimioterapia, es decir, la terapia combinada de psoraleno y fototerapia con ultravioleta A (PUVA), se ha usado para tratar la soriasis. Sin embargo, PUVA se asocia con náuseas, dolor de cabeza, fatiga, quemaduras, escozor. El tratamiento PUVA a largo plazo se asocia con el carcinoma de células escamosas. La soriasis además se puede tratar por tratamiento sistémico, por ejemplo, por la inyección o administración oral de medicamentos, tales como metotrexato, ciclosporina y retinoides. Sin embargo, estos medicamentos se conoce que tienen efectos colaterales tóxicos, así no pueden usarse con demasiada frecuencia. Los pacientes que se someten a tratamiento sistémico requieren tener pruebas de sangre y función renal regulares, y se debe evitar el embarazo para la mayoría de estos tratamientos. La mayoría de las personas experimentan una recurrencia de la soriasis después de que se discontinúa el tratamiento sistémico. Biológicos, tales como Amevive®, Enbrel®, Humira®, y Remicade® y Raptiva®, son terapias relativamente nuevas que se enfocan en aspectos específicos de la función inmune que lleva a la soriasis. Sin embargo, el impacto a largo plazo de los biológicos sobre la función inmune es desconocido. Raptiva® se retiró por su fabricante del mercado de los Estados Unidos en abril, 2009. Estos son muy caros y adecuados solamente para muy pocos pacientes con soriasis severa.

35 Los agonistas de los adrenoceptores $\alpha 2$ se han usado terapéuticamente para un número de afecciones que incluyen la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, espasticidad, glaucoma, diarrea, y para la supresión de los síntomas de la abstinencia a opiáceos (J. P. Heible y R. R. Ruffolo Therapeutic Applications of Agents Interacting with α -Adrenoceptors, p. 180-206 en Progress in Basic and Clinical Pharmacology Vol. 8, P. Lomax y E. S. Vesell Ed., Karger, 1991). Los agonistas de los adrenoceptores, tales como clonidina, se usan principalmente oralmente, aunque se conocen formulaciones en parche.

40 Estados Unidos 2007/0082070 A1 describe el uso de agonistas alfa adrenérgicos tales como midodrina, desglímidodrina, metoxamina y fenilefrina para tratar trastornos de la piel, que incluyen la soriasis.

45 EP 1 090 630 A1 describe compuestos de etilamina de la fórmula general (1) descrita en la misma para usar en un acondicionador de la piel que posiblemente se puede emplear para el tratamiento de trastornos de cornificación inflamatoria (soriasis).

EP 2 090 307 A1 describe una composición farmacéutica que comprende, entre otros constituyentes, un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ para el tratamiento de enfermedades y/o síntomas osteoarticulares crónicos o agudos mediante inyección percutánea.

50 Estados Unidos 2007/0207222 A1 describe una composición que comprende una cera y una cantidad terapéuticamente eficaz de alquitrán para el tratamiento tópico de un trastorno dermatológico que responde al alquitrán que incluyen, entre otros, la soriasis. Una composición adicional separada que comprende al menos un agente farmacéutico o cosmético activo en forma tópica puede además aplicarse en forma tópica para un efecto sinérgico o sinérgico.

Estados Unidos 2005/0059664 A1 describe métodos de prevenir o aliviar una afección aumentada simpatéticamente sin sedación concomitante por aplicar periféricamente una cantidad eficaz de un agonista α -2A/ α -1A selectivo que tiene una eficacia α -1A menor que la de la brimonidina o una relación de potencia α -1A/ α -2A mayor que la de la brimonidina.

5 Estados Unidos 2005/0059744 A1 describe métodos para tratar afecciones, que incluyen las afecciones oculares, afecciones neurodegenerativas, o afecciones asociadas al estrés aumentadas simpatéticamente por la administración de un agente activador de α 2 y un agonista del receptor adrenérgico α 1.

10 La solicitud de patente de los Estados Unidos publicada US20050276830 describe agonistas del receptor adrenérgico α 2 y sus usos para el tratamiento o prevención de trastornos inflamatorios de la piel.

Permanece una necesidad de nuevos métodos y composiciones eficaces y seguros para tratar o prevenir la soriasis y los síntomas relacionados. Tales métodos y composiciones se describen en la presente solicitud.

15 Breve resumen de la invención

Se descubrió que un agonista del receptor adrenérgico α 2 es eficaz en el tratamiento o la prevención de la soriasis con ningún o pequeños efectos colaterales.

20 La presente invención proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor adrenérgico α 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento o prevención de la soriasis o un síntoma asociado con esta en un sujeto, en donde la composición se administra en forma tópica a un área de la piel del sujeto que está, o es propenso a estar, afectado por la soriasis o los síntomas asociados con esta, y en donde el agonista del receptor adrenérgico α 2 es brimonidina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

25 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor adrenérgico α 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la soriasis o síntoma asociado con esta en un sujeto, en donde el medicamento es para la administración tópica a un área de la piel del sujeto que está, o es propenso a estar, afectado por la soriasis o los síntomas asociados con esta, y en donde el agonista del receptor adrenérgico α 2 es brimonidina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

La composición para usar fundamental de la presente invención se puede proporcionar como un estuche para el tratamiento o prevención de la soriasis o un síntoma asociado con esta. El estuche comprende:

35 (1) una composición administrable en forma tópica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor adrenérgico α 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y
(2) instrucciones para administrar la composición administrable de forma tópica a un área de la piel de un sujeto para el tratamiento o prevención de la soriasis o del síntoma asociado con esta, en donde el área de la piel está, o es propensa a ser, afectada por la soriasis o el síntoma asociado con esta.

40 Otros aspectos, características y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción, que incluye la descripción detallada de la invención y sus modalidades preferidas y las reivindicaciones anexas.

Descripción detallada de la invención

45 La discusión de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se incluyen en la presente especificación es con el propósito de proporcionar contexto para la presente invención. Tal discusión no es una admisión de que cualquiera o todas estas cuestiones formen parte de la técnica anterior con respecto a cualquier invención descrita o reivindicada.

50 A menos que se especifique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención. De cualquier otra forma, algunos términos usados en la presente tienen los significados que se exponen en la descripción. Se debe destacar que, como se usa en la presente y en las reivindicaciones anexas, las formas del singular "uno" "una y el/la" incluyen referencias del plural a menos que el contexto claramente establezca lo contrario.

5 Como se usa en la presente descripción, "soriasis o un síntoma asociado con esta" abarca cualquier tipo o clasificación de soriasis y cualquiera de los síntomas asociados con esta. Por ejemplo, el término "soriasis o un síntoma asociado con esta" incluye soriasis en placas, soriasis pustulosa, soriasis guttata (manchas pequeñas, como gotas) y soriasis flexural, soriasis de uñas, artritis soriásica y soriasis eritrodérmica, y sus síntomas asociados. El término además incluye la soriasis no pustulosa, tal como soriasis vulgaris (soriasis crónica estacionaria, soriasis tipo placa), eritroderma soriática (soriasis eritrodérmica); y soriasis pustulosa, tal como soriasis pustulosa generalizada (soriasis pustulosa de von Zumbusch) (ampollas pequeñas amarillentas llenas de líquido), pustulosis palmaris et plantaris (pustulosis palmoplantar (que afecta principalmente las palmas y las plantas), soriasis pustulosa de tipo Barber, soriasis pustulosa de las extremidades), soriasis pustulosa anular, acrodermatitis continua y impétigo herpetiforme, y sus síntomas asociados. El término además abarca la soriasis inducida por fármaco, la soriasis inversa (en los pliegues como los de debajo del brazo, ombligo, y glúteos), la soriasis de servilleta, la soriasis de tipo seborreica, y sus síntomas asociados.

15 El grado o la severidad de la soriasis puede variar. El grado de severidad se basa generalmente en la proporción de área de superficie del cuerpo afectada, actividad de la enfermedad (grado de enrojecimiento, grosor y escamación de la placa), respuesta a terapias previas, y el impacto de la enfermedad en la persona. El término "soriasis o un síntoma asociado con esta" abarca la soriasis suave (que afecta menos del 3% del área del cuerpo), moderada (que afecta del 3-10% del área del cuerpo) o severa (más del 10% del área del cuerpo) y sus síntomas.

20 La soriasis típicamente luce como áreas rojas o rosadas de piel engrosada, levantada y seca. Clásicamente afecta áreas sobre los codos, rodillas, y el cuero cabelludo. Prácticamente cualquier área del cuerpo puede estar involucrada. Tiende a ser más común en áreas de trauma, frotación repetida, uso, o abrasiones. La soriasis tiene muchas apariencias diferentes. Puede ser protuberancias pequeñas aplanadas, placas gruesas grandes de piel levantada, parches rojos, y piel ligeramente seca rosada a grandes copos de piel seca que se descascaran. Algunas veces halar uno de estos copos blancos secos pequeños de piel causa un punto de sangre pequeño sobre la piel. Esto se denomina médicamente como una señal especial de diagnóstico llamada la señal de Auspitz.

30 Las lesiones genitales, especialmente en la cabeza del pene, son comunes. La soriasis en áreas húmedas como el ombligo o el área entre los glúteos (pliegues intergluteales) puede lucir como parches rojos planos. Estas apariencias atípicas pueden confundirse con otras afecciones de la piel como infecciones fúngicas, infecciones de levaduras, irritaciones de la piel o infecciones bacterianas por estafilococos.

35 Sobre las uñas, puede lucir como hoyos muy pequeños (depresiones como puntas de aguja o manchas blancas sobre la uña) o separaciones más grandes amarillentas-carmelitas del lecho de la uña llamadas "manchas de aceite" La soriasis de las uñas puede confundirse con y diagnosticarse incorrectamente como una infección fúngica de la uña.

Sobre el cuero cabelludo, puede lucir como una caspa severa con copos secos y áreas de la piel rojas.

40 En vista de la presente descripción, un área de la piel afectada por soriasis o propensa a afectarse por soriasis se puede identificar por medio del uso de cualquier signo diagnóstico o medios conocidos en la técnica, y se puede tratar con modalidades de la presente invención.

45 Como se usa en la presente descripción, un "agonista del receptor adrenérgico α_2 " o "agonista del adrenoceptor α_2 " significa un compuesto que se une a y estimula selectivamente al receptor adrenérgico alfa subclase α_2 . Tales compuestos pueden tener efectos vasoconstrictores poderosos cuando se introducen en el cuerpo de los mamíferos, particularmente los humanos.

50 Como se usa en la presente descripción, el término "alquilo" significa una cadena de hidrocarburo saturada, monovalente, ramificada o no ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitarse a, grupos alquilo de (C1-C3), tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, y grupos alquilo de (C4-C8), tales como 2-metilo-1-propilo, 2-metilo-2-propilo, 2-metilo-1-butilo, 3-metilo-1-butilo, 2-metilo-3-butilo, 2,2-dimetilo-1-propilo, 2-metilo-pentilo, 3-metilo-1-pentilo, 4-metilo-1-pentilo, 2-metilo-2-pentilo, 3-metilo-2-pentilo, 4-metilo-2-pentilo, 2,2-dimetilo-1-butilo, 3,3-dimetilo-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, y similares. Un grupo alquilo puede ser insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

55 Como se usa en la presente, el término "alcoxi" significa un radical de oxígeno éter de un alquilo. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares. Un grupo alcoxi puede ser insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

Cuando un grupo concreto está "sustituido" (por ejemplo, alquilo, alcoxi), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, con mayor preferencia de uno a tres sustituyentes, con la máxima preferencia de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente entre la lista de sustituyentes.

5

Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" significa que cuando es posible más de uno de tales sustituyentes, tales sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

10

Como se usa en la presente, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo. En consecuencia, el término "halo" significa fluoro, cloro, bromo, y yodo.

15

Como se usa en la presente, el nombre de un compuesto pretende abarcar todas las posibles formas isoméricas existentes (por ejemplo, isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla racémica), ésteres, profármacos, formas de metabolito, o sales farmacéuticamente aceptables, del compuesto. Por ejemplo, "brimonidina" puede ser el compuesto (5-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, tal como tartrato de brimonidina.

20

La frase "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa en la presente, significa aquellas sales de los compuestos de la invención de interés 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 especificados. Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a, sales de hidrocloruro, 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 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).

25

30

Como se usa en la presente descripción, el término "hidrato" significa un compuesto de interés, o una sal farmacéuticamente aceptable de este que incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida a este por fuerzas intermoleculares no covalentes.

35

El término "composición administrable en forma tópica", una "composición tópica," o una "formulación tópica," como se usa en la presente, significa cualquier formulación o composición que es farmacéuticamente y/o cosméticamente aceptable para el suministro tópico de los compuestos especificados fundamentales de las modalidades de la invención. Formas ilustrativas de la formulación que se pueden usar para la administración tópica en modalidades fundamentales de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, pulverizadores, nieblas, aerosoles, soluciones, lociones, geles, cremas, pomadas, pastas, ungüentos, emulsiones, y suspensiones. La selección de la composición administrable en forma tópica dependerá de varios factores, que incluyen la naturaleza de los síntomas a tratar o prevenir, las características fisicoquímicas del compuesto particular a administrar y de otros excipientes presentes, su estabilidad en la formulación, equipamiento de fabricación disponible, y las limitaciones de costo.

40

45

Como se usa en este documento, el término composición pretende incluir un producto que comprende el ingrediente especificado en la cantidad especificada, así como cualquier producto que se dé como resultado, directa o indirectamente, de las combinaciones del ingrediente especificado en la cantidad especificada.

50

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 clara, estable. Carbómero 934P es fisiológicamente inerte y no es un irritante o sensibilizador primario. Otros carbómeros incluyen 910, 940, 941, y 1342.

55

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" significa cualquier animal, preferentemente un mamífero, con la máxima preferencia un humano, a quien se le administrará o ha sido administrado con los compuestos o formulaciones tópicos que se mencionan en las modalidades de la invención. 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., con mayor preferencia, un humano. Preferentemente, un sujeto que necesita, o ha sido objeto de observación o experimentación de, tratamiento o prevención de la soriasis y síntomas asociados con esta.

Como se usa en la presente, el término "instrucciones" cuando se usa en el contexto de un estuche incluye una publicación, un registro, un diagrama o cualquier otro medio de expresión que se puede usar para comunicar la utilidad del estuche para su uso designado. Las instrucciones pueden, por ejemplo, añadirse a o incluirse dentro de un contenedor para el estuche.

En una modalidad, "tratamiento" o "tratar" se refiere a mejora, profilaxis, o reversión de una enfermedad o trastorno, o al menos un síntoma discernible de estos, por ejemplo, tratar la soriasis por la disminución del enrojecimiento y/o parches escamosos en la piel. En otra modalidad, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora, profilaxis, o reversión de al menos un parámetro físico relacionado con la enfermedad o trastorno que se trata, no necesariamente discernible en o por el mamífero. En aún otra modalidad, "tratamiento" o "tratar" se refiere a inhibir o disminuir el progreso de una enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible, fisiológicamente, por ejemplo, estabilización de un parámetro físico, o ambos. En aún otra modalidad, "tratamiento" o "tratar" se refiere a demorar el inicio de una enfermedad o trastorno.

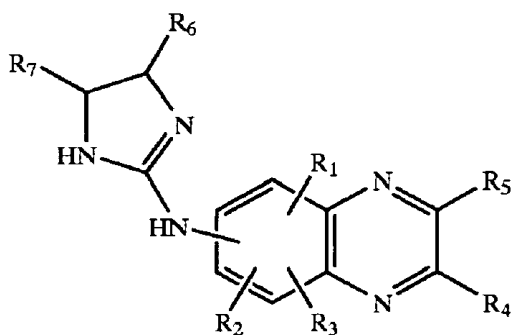
En ciertas modalidades, los compuestos fundamentales de la presente invención se administran como una medida preventiva. Como se usa en la presente, "prevención" o "prevenir" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno dado. En un modo preferido de la modalidad, los compuestos específicos se administran como medida preventiva a un sujeto que tiene predisposición a la soriasis, una enfermedad inherente, aunque los síntomas de la soriasis estén ausentes o sean mínimos.

Como se usa en la presente descripción, una "cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ " significa la cantidad del agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ que logra la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que se busca por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que se está tratando. La cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ es eficaz para tratar, mejorar el tratamiento de, o prevenir profilácticamente la soriasis o un síntoma asociado con esta.

Como se indica anteriormente, la presente invención se refiere a una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ y un vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento o prevención de la soriasis o un síntoma asociado con un área de la piel del sujeto que está, o es propensa a ser, afectada por la soriasis o el síntoma asociado con esta, y en donde el agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ es brimonidina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Brimonidina y otros agonistas del receptor adrenérgico $\alpha 2$ se describen en la solicitud de patente de Estados Unidos publicada US20050276830.

En la presente descripción se describen agonistas del receptor adrenérgico $\alpha 2$ que son compuestos de la fórmula (I):



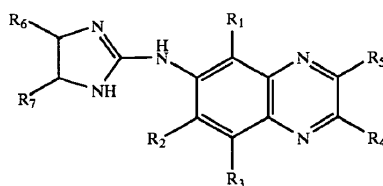
(I)

en donde cada uno de R₁, R₂, y R₃ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, preferentemente no sustituido alquilo, o alcoxi, preferentemente alcoxi no sustituido; cada uno de R₄ y R₅ es independientemente hidrógeno, alquilo, preferentemente alquilo no sustituido, o alcoxi, preferentemente alcoxi no sustituido; y cada uno de R₆ y R₇ es independientemente hidrógeno, nitro, alquil, preferentemente alquilo no sustituido, o alcoxi, preferentemente alcoxi no sustituido.

R₆ y R₇ son preferentemente hidrógeno en la fórmula (I).

R₄ y R₅ son preferentemente hidrógeno en la fórmula (I).

En la presente descripción se describen agonistas del receptor adrenérgico α₂ que son compuestos de la fórmula (Ia):



(Ia)

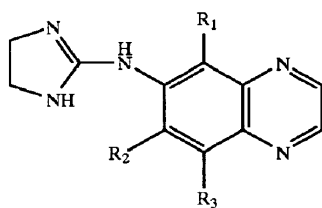
en donde cada uno de R₁, R₂, y R₃ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, preferentemente no sustituido alquilo, o alcoxi, preferentemente alcoxi no sustituido; cada uno de R₄ y R₅ es independientemente hidrógeno, alquilo, preferentemente alquilo no sustituido, o alcoxi, preferentemente alcoxi no sustituido; y cada uno de R₆ y R₇ es independientemente hidrógeno, nitro, alquil, preferentemente alquilo no sustituido, o alcoxi, preferentemente alcoxi no sustituido.

R₆ y R₇ son preferentemente hidrógeno en la fórmula (Ia).

R₄ y R₅ son preferentemente hidrógeno en la fórmula (Ia).

Preferentemente, R₂ y R₃ son hidrógeno y R₁ es halo, preferentemente, bromo, en la fórmula (Ia).

En la presente descripción se describen también agonistas del receptor adrenérgico α₂ que son compuestos de la fórmula (Ib):

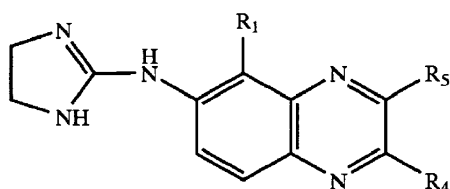


(Ib)

en donde cada uno de R₁, R₂, y R₃ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquil, preferentemente, alquilo no sustituido, o alcoxi, preferentemente, alcoxi no sustituido.

Preferentemente, R₂ y R₃ son hidrógeno y R₁ es halo, preferentemente, bromo, en la fórmula (Ib).

En la presente descripción se describen también agonistas del receptor adrenérgico α_2 que son compuestos de la fórmula (Ic):



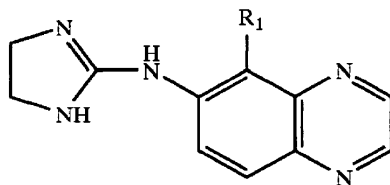
(Ic)

en donde R_1 es hidrógeno, halógeno, alquilo, preferentemente, alquilo no sustituido, o alcoxi, preferentemente alcoxi no sustituido.

Preferentemente, R_1 es halo, con mayor preferencia, bromo; y cada uno de R_4 y R_5 es independientemente hidrógeno, alquilo, preferentemente, alquilo no sustituido, o alcoxi, preferentemente, alcoxi no sustituido, en la fórmula (Ic).

Preferentemente, al menos uno de R_4 y R_5 es hidrógeno en la fórmula (Ic).

En la presente descripción se describen también agonistas del receptor adrenérgico α_2 que son compuestos de la fórmula (Id):

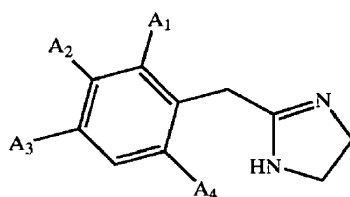


(Id)

en donde R_1 es hidrógeno, halógeno, alquilo, preferentemente, alquilo no sustituido, o alcoxi, preferentemente, alcoxi no sustituido.

Preferentemente, R_1 es halo, con mayor preferencia, bromo, en la fórmula (Id).

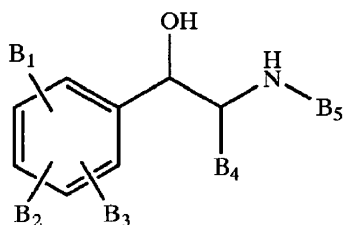
En la presente descripción se describen además agonistas del receptor adrenérgico α_2 que son compuestos de la fórmula (II):



(II)

en donde cada uno de A₁, A₃, y A₄ es independientemente hidrógeno o alquilo; y A₂ es independientemente hidrógeno o hidroxilo.

Los agonistas del receptor adrenérgico α₂ se describen además en la presente descripción y son compuestos de la fórmula (III):



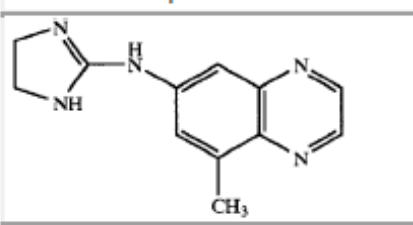
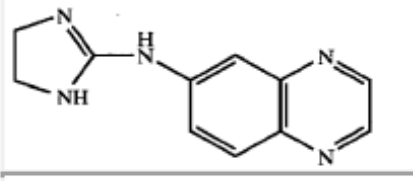
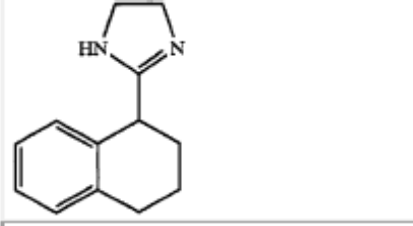
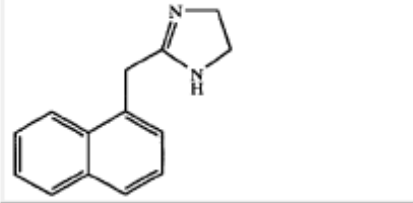
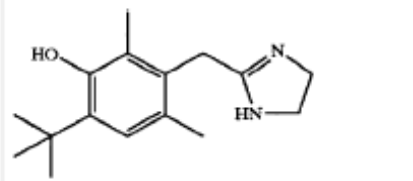
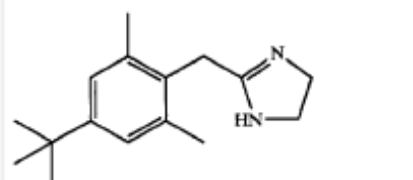
(III)

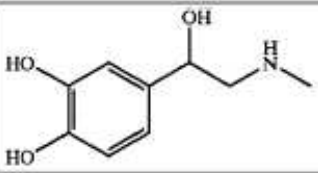
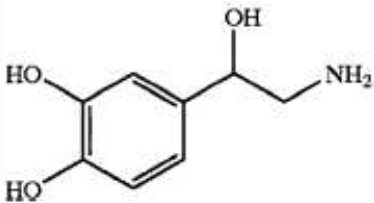
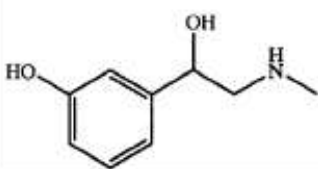
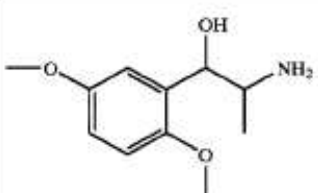
en donde cada uno de B₁, B₂, y B₃ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, o alcoxi, preferentemente metoxi; y cada uno de B₄ y B₅ es independientemente hidrógeno o alquilo.

Los agonistas del receptor adrenérgico α₂ representativos como se describe en la presente descripción anteriormente incluyen, pero sin limitarse a, los enumerados en la Tabla 1.

Tabla 1: Agonistas del receptor adrenérgico α_2 representativos descritos en la presente descripción

Fórmula del compuesto	Nombre del compuesto
	(5-Bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina (Brimonidina)
	(8-Bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina
	(8-Bromo-quinoxalin-5-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina
	(5-Bromo-3-metilo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina
	(5-Bromo-2-metoxi-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina
	(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-(8-metilquinoxalin-6-il)-amina

Fórmula del compuesto	Nombre del compuesto
	
	(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-quinoxalin-5-ilamina
	Tetrahidrozalina
	Nafazolina
	Oximetazolina
	Xilometazolina
	Epinefrina

Fórmula del compuesto	Nombre del compuesto
	
	Norepinefrina
	Fenilefrina
	Metoxiamina

El agonista del receptor adrenérgico α_2 fundamental de la presente invención es brimonidina, (5-Bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina y sales farmacéuticamente aceptable de esta, tal como, por ejemplo, la sal de tartrato.

Un experto en la técnica reconocerá que la cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor adrenérgico α_2 para usar en la invención instantánea puede variar con factores, tales como el sujeto particular, por ejemplo, edad, dieta, salud, etc., severidad y complicaciones y tipos de soriasis que se busca tratar o prevenir, la formulación usada, etc.

En vista de la presente descripción, se pueden realizar procedimientos estándar para evaluar el efecto de la administración de una composición tópica a un sujeto, permitiendo así a un técnico con experiencia determinar la cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor adrenérgico α_2 . Por ejemplo, el efecto beneficioso observable clínicamente del agonista del receptor adrenérgico α_2 administrado en forma tópica se puede observar o controlar directamente del sujeto, por ejemplo, por la medición del índice de severidad del área de soriasis (PASI) antes y después del tratamiento. PASI combina la evaluación de la severidad de las lesiones y el área afectada en una sola puntuación en el intervalo de 0 (no enfermedad) a 72 (máxima enfermedad).

El efecto beneficioso observable clínicamente puede ser una situación que, cuando una composición para usar de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto después de que los síntomas relacionados con la soriasis son observables, se previene que los síntomas se desarrollen o agraven más aun, o se desarrollen en un grado menor que sin la administración de la composición para usar de acuerdo a la presente invención. El efecto beneficioso observable

clínicamente puede además ser que, cuando una composición para usar de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto antes de que los síntomas relacionados con la soriasis sean observables, se previene que los síntomas ocurran u ocurran subsecuentemente en un grado menor que sin la administración de la composición para usar de acuerdo a la presente invención.

En una modalidad, una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ reducirá un síndrome o afección de incomodidad del sujeto asociada con la soriasis o un síntoma asociado con esta en al menos aproximadamente 20%, por ejemplo, en al menos aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, o aproximadamente 100%.

En otra modalidad, una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ evitará un síndrome o afección de incomodidad del sujeto asociada con la soriasis o un síntoma asociado con esta, o reducirá la probabilidad de su aparición en al menos aproximadamente 20%, por ejemplo, en al menos aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, o aproximadamente 100%.

Las dosificaciones y frecuencia de dosificación se determinarán por un profesional médico entrenado en dependencia de la actividad de los compuestos usados, las características de la formulación tópica particular, y la identidad y severidad del trastorno dermatológico tratado o prevenido.

En una modalidad de la presente invención, la composición administrable en forma tópica comprende 0.01% a 5% en peso del agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$. Por ejemplo, la composición puede comprender, 0.01%, 0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 2%, 3%, 4% o 5%, en peso, del agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$.

En una modalidad preferida, la composición administrable en forma tópica comprende 0.05 - 0.5%, 0.07% - 0.7% o 0.1 - 0.6% en peso del agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$.

Para tratar o prevenir la soriasis o un síntoma asociado con esta, en vista de la presente descripción, las composiciones administrables en forma tópica para usar de acuerdo a la invención se pueden aplicar en forma tópica directamente al área afectada en cualquier manera convencional conocida en la técnica, por ejemplo, por cuentagotas o barra aplicadora, como una niebla mediante un aplicador de aerosol, mediante un parche intradérmico o transdérmico, o simplemente por la extensión de una formulación para usar de acuerdo a la invención en el área afectada con los dedos. Generalmente la cantidad de una formulación tópica para usar de acuerdo con la invención que se aplica al área de la piel afectada está en el intervalo desde aproximadamente 0.1 g/cm² de área de superficie de piel hasta aproximadamente 5 g/cm², preferentemente, 0.2 g/cm² hasta aproximadamente 0.5 g/cm² de área de superficie de piel. Típicamente, se recomiendan de una a cuatro aplicaciones por día durante el término del tratamiento.

La composición para usar de acuerdo con la presente invención se puede usar junto con uno o más tratamientos y medicamentos para la soriasis o un síntoma asociado con esta.

El otro medicamento o tratamiento se puede administrar al sujeto simultáneamente con, o en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo de, la administración del agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ fundamental de la presente invención, tal como los ingredientes o agentes activos pueden actuar juntos para tratar o prevenir la soriasis y síntomas asociados con esta. Por ejemplo, el otro medicamento o tratamiento y el agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ fundamental de la presente invención se pueden administrar en la misma formulación o separadas a la misma vez o en diferentes momentos.

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.

En una modalidad, el agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ fundamental de la invención es para usar en combinación con un tratamiento tópico con alquitrán de hulla, ditranol (antralina), corticosteroides como la desoximetasona (Topicort), fluocinonida, análogos de vitamina D (por ejemplo, calcipotriol), retinoides, aceite de Argan, etc.

En otra modalidad, el agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ fundamental de la invención es para usar en combinación con fototerapia, tal como exposición diaria, corta, no quemante de la luz solar o con ultravioleta B (UVB) (315-280 nm).

En otra modalidad, el agonista del receptor adrenérgico α_2 fundamental de la invención es para usar en combinación con fotoquimioterapia, es decir, la terapia combinada de psoraleno y la fototerapia ultravioleta A (PUVA).

5 Aún en otra modalidad, el agonista del receptor adrenérgico α_2 fundamental de la invención es para usar en combinación con un tratamiento sistémico, por ejemplo, mediante inyección o administración oral de medicamentos, tales como metotrexato, ciclosporina y retinoides (formas sintéticas de vitamina A).

10 Aún en otra modalidad, el agonista del receptor adrenérgico α_2 fundamental de la invención es para usar en combinación con un agente biológico, tal como Amevive®, Enbrel®, Humira®, y Remicade®.

Un estuche para el tratamiento o prevención de la soriasis o un síntoma asociado con esta comprende:

15 (1) una composición administrable en forma tópica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor adrenérgico α_2 fundamental de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable; y
 (2) instrucciones para la administración en forma tópica de la composición administrable en forma tópica a un área de la piel del sujeto para el tratamiento o prevención de la soriasis o el síntoma asociado con esta, en donde el
 20 área de la piel está, o es propensa a ser, afectada por la soriasis o el síntoma asociado con esta bajo el tratamiento o prevención.

25 Las composiciones administrables en forma tópica pueden estar dentro de un recipiente adecuado, tal como un cuentagotas, un frasco o un tubo con una talla de orificio pequeña adecuada, tal como un tubo de punta extendida, hecho de cualquier material farmacéuticamente adecuado. Las formulaciones tópicas para usar de acuerdo con la invención se pueden llenar y empacar dentro de una botella o tubo plástico exprimible. Los sistemas contenedor-cierre adecuados para empacar las formulaciones tópicas están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Wheaton Plastic Products, 1101 Wheaton Avenue, Millville, N.J. 08332.

30 Preferentemente, las instrucciones se empacan con las formulaciones para usar de acuerdo con la invención, por ejemplo, un panfleto o etiqueta del empaque. Las instrucciones del etiquetado explican cómo administrar las formulaciones tópicas, en una cantidad y por un período de tiempo suficiente para tratar o prevenir la soriasis o un síntoma asociado con esta. Preferentemente, la etiqueta puede incluir instrucciones de dosificación y administración, la composición de formulación tópica, la farmacología clínica, resistencia al fármaco, farmacocinéticas, absorción, biodisponibilidad, y contraindicaciones.

35 Una composición administrable en forma tópica para usar de acuerdo con la presente invención comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor adrenérgico α_2 , brimonidina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Los portadores útiles para la administración tópica del agonista del receptor adrenérgico α_2 especificado fundamental de la invención puede ser cualquier portador conocido en la técnica para
 40 productos farmacéuticos administrados en forma tópica, que incluyen, pero sin limitarse a, solventes farmacéuticamente aceptables, tales como un polialcohol o agua; emulsiones (emulsiones aceite en agua o agua en aceite), tales como cremas o lociones; micro emulsiones; geles; pomadas; liposomas; polvos; y soluciones o suspensiones acuosas. El portador farmacéuticamente aceptable incluye excipientes farmacéuticos inertes y necesarios, que incluyen, pero sin limitarse a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saborizantes, conservantes, colorantes, y revestimientos.

45 Las composiciones administradas en forma tópica se preparan al mezclar un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor adrenérgico α_2 de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, los métodos proporcionados por los textos de referencia estándar tales como, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1577-1591, 1672-1673, 866-885(Alfonso R. Gennaro ed. 19o. ed. 1995);
 50 Ghosh, T. K.; y otros TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997).

En una modalidad, la composición administrable en forma tópica está en forma de una emulsión. Las emulsiones, tal como cremas y lociones son adecuadas para las formulaciones tópicas para usar en la invención. Una emulsión es un sistema disperso que comprende al menos dos fases inmiscibles, una fase dispersa en la otra como gotas en el intervalo de
 55 diámetro desde 0.1 μm a 100 μm . Por lo general se incluye un agente emulsificante para mejorar la estabilidad. Cuando el agua es la fase dispersa y un aceites 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. 19o. ed. 1995).

5 En otra modalidad, la composición administrable en forma tópica está en forma de un gel, por ejemplo, un gel de dos fases o un gel de una sola fase. Los geles son sistemas semisólidos que consisten en 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 se describen en REMINGTON: THE SCIENCE AND
10 PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro ed. 19o. ed. 1995). Otros geles adecuados se describen en la patente de los EE.UU. núm. 6,387,383 (concedida el 14 de mayo de 2002); la patente de los EE.UU. núm. 6,517,847 (concedida el 11 de febrero de 2003); y la patente de los EE.UU. núm. 6,468,989 (concedida el 22 de octubre de 2002).

15 En una modalidad, la composición administrable en forma tópica comprende un gel acuoso que comprende agua y una cantidad agua-gelificante de un agente gelificante farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de carbómeros, glicerina poliácrlato, y mezclas de estos, y la composición tópica tiene un pH fisiológicamente aceptable.

Los polímeros espesantes (agentes gelificantes) que se pueden usar en las composiciones para usar de acuerdo con modalidades de la presente invención incluyen aquellas conocidas por un experto en la técnica, tales como agentes gelificantes hidrofílicos e hidroalcohólicos frecuentemente usados en las industrias cosmética y farmacéutica. Preferentemente, los agentes gelificantes hidrofílicos e hidroalcohólicos comprenden "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.). Preferentemente, el agente gelificante comprende entre aproximadamente 0.2% a aproximadamente 4% en peso de la composición. Más
20 particularmente, el intervalo preferido del porcentaje en peso de la composición para "CARBOPOL®" es entre aproximadamente 0.5% a aproximadamente 2%, mientras que el intervalo del porcentaje en peso preferido para el "NATROSOL®" y "KLUCEL®" es entre aproximadamente 0.5% a aproximadamente 4%. El intervalo preferido del porcentaje en peso de la composición para "HYPAN®" y "STABILEZE®" es entre 0.5% a aproximadamente 4%.

30 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 polímeros de gelificación preferidos incluyen hidroxietilcelulosa, goma de celulosa, polímero reticulado MVE/MA decadieno, copolímero
35 PVM/MA, o una combinación de éstos.

En otra modalidad preferida, la composición administrable en forma tópica está en forma de una pomada. Las pomadas son semisólidos oleaginosos que contienen poco o nada de agua. Preferentemente, la pomada se base en hidrocarburos, 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. 19o. ed. 1995).
40

En una modalidad de la presente invención, la composición administrable en forma tópica comprende al menos uno de una crema y una pomada que comprende un agente seleccionado del grupo que consiste en ácido esteárico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, glicerina, agua, y mezclas de estos, y la composición tópica tiene un pH fisiológicamente aceptable.
45

En otra modalidad, la composición administrable en forma tópica está en forma de una solución o suspensión acuosa, preferentemente, una solución acuosa. Las formulaciones tópicas acuosas adecuadas incluyen las descritas en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1563-1576 (Alfonso R. Gennaro ed. 19o. ed. 1995). Otros ejemplos de sistemas portadores tópicos acuosos incluyen los descritos en la patente de los EE.UU. núm. 5,424,078 (concedida el 13 de junio de 1995); la patente de los EE.UU. núm. 5,736,165 (concedida el 7 de abril de 1998); la patente de los EE.UU. núm. 6,194,415 (concedida el 27 de febrero de 2001); la patente de los EE.UU. núm. 6,248,741 (concedida el 19 de junio de 2001); 6,465,464 (concedida el 15 de octubre de 2002).
50

55 El pH de las formulaciones tópicas para usar de acuerdo con la invención está preferentemente dentro de un pH fisiológicamente aceptable, por ejemplo, dentro del intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8, con mayor preferencia, de aproximadamente 6.3 a aproximadamente 6.5. Para estabilizar el pH, preferentemente, se incluye una cantidad eficaz de un amortiguador. En una modalidad, el agente amortiguador está presente en una formulación tópica

acuosa en una cantidad de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 1 por ciento en peso de la formulación. Ácidos o bases pueden usarse para ajustar el pH como fuera necesario.

Los agentes que ajustan la tonicidad se pueden incluir en las formulaciones tópicas acuosas para usar de acuerdo con modalidades de la presente invención. 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 deseadas de la formulación. En una modalidad, el agente de ajuste de la 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.

Preferentemente, las formulaciones tópicas acuosas tienen una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 15 mPa·s a aproximadamente 25 mPa·s (aproximadamente 15 cps a aproximadamente 25 cps). La viscosidad de las soluciones acuosas puede ajustarse mediante la adición de agentes de ajuste de la viscosidad, por ejemplo, pero sin limitarse a, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropil metilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, o hidroxietilcelulosa.

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

La composición administrable en forma tópica puede comprender excipientes farmacéuticamente aceptables tales como los enumerados en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 866-885 (Alfonso R. Gennaro ed. 19o. ed. 1995; Ghosh, T. K.; y otros TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997), que incluyen, pero sin limitarse a, protectores, adsorbentes, demulcentes, emolientes conservantes, antioxidantes, hidratantes, agente amortiguadores, agentes solubilizantes, agente 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.

En una modalidad de la presente invención, la composición administrable en forma tópica comprende adicionalmente uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un conservante, un anestésico local y un humectante de la piel.

Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a, compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de decalinio, 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.

El dióxido de cloro (ClO_2), preferentemente, dióxido de cloro estabilizado, es un preservativo preferido para usar en formulaciones tópicas para usar de acuerdo con 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. La patente de los EE.UU. núm. 5,424,078 (concedida el 13 de junio de 1995) 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 para usar de acuerdo con 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. Un dióxido de cloro disponible comercialmente estabilizado que puede utilizarse en la práctica de la presente invención es el dióxido de cloro estabilizado patentado de BioCide International, Inc. de Norman, Okla., vendido bajo la marca comercial Purogene™ o Purite™. 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 Anthelium Dioxide por International Dioxide, Inc.

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.

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

Los agentes amortiguadores adecuados incluyen, pero sin limitarse a, amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de fosfato, amortiguadores de ácido láctico y amortiguadores de borato.

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

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

15 En una modalidad preferida, una composición administrable en forma tópica para usar de acuerdo con las modalidades de la invención comprende además dióxido de titanio (TiO₂), preferentemente en una cantidad que es suficiente para enmascarar el color de la brimonidina u otro ingrediente coloreado en la formulación, pero que no causa irritación en la piel. El TiO₂ puede causar una irritación suave y enrojecimiento de los ojos, así se debe evitar el contacto de los ojos con la composición administrable en forma tópica que contiene TiO₂.

20 La composición administrable en forma tópica para usar de acuerdo a modalidades de la invención incluye fármacos o sus sales farmacéuticamente aceptables, es decir el agonista del receptor adrenérgico α2 fundamental de la invención, y opcionalmente uno o más ingredientes farmacéuticamente activos, que incluyen, pero sin limitarse a, alquitran de hulla, ditranol (antralina), corticoesteroides como desoximetasona (Topicort), fluocinonida, análogos de la vitamina D (por ejemplo, calcipotriol), retinoides, aceite de Argan, psoraleno, metotrexato, ciclosporina, retinoides u otras formas sintéticas de la vitamina A, Amevive®, Enbrel®, Humira®, y Remicade®.

30 La composición administrable en forma tópica para usar de acuerdo con las modalidades de la invención pueden incluir además 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 povidona, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, clorhexidina, nitrofurazina, peróxido de benzoilo, peróxido de hidrógeno, hexaclorofeno, fenol, resorcinol, y cloruro de cetilpiridinio.

35 Esta invención se entenderá mejor con referencia a los ejemplos no limitantes que siguen, pero aquellos con experiencia en la técnica apreciarán fácilmente que los ejemplos son solamente ilustrativos de la invención como se define en las reivindicaciones que siguen después.

Ejemplo 1

Formulación en gel

Una formulación en gel ilustrativa se prepara por medio del uso de métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por la mezcla de los siguientes ingredientes a las concentraciones especificadas:

5	Ingrediente	Por ciento en peso
	Tartrato de brimonidina	0.18%
	Carbómero 934P	1.25%
10	Metilparaben	0.3%
	Fenoxietanol	0.4%
	Glicerina	5.5%
	10% Dióxido de titanio	0.625%
15	Propilenglicol	5.5%
	10% Solución de NaOH	6.5%
	agua DI	csp
20	Total	100%

Ejemplo 2

Un experimento de descubrimiento se llevó a cabo por medio del uso de Alphagan®-P (0.15% tartrato de brimonidina) como una solución de prueba para el tratamiento de la soriasis en un sujeto humano.

El sujeto, una mujer de 52 años, exhibía una soriasis severa en ambos codos, a través de la espalda y partes de la pierna. Durante un período inicial de 30 días, ella no se trató con ningún medicamento para la soriasis y recibió tratamiento para la piel limitado a jabón y agua solamente. Después, ella recibió un régimen de tratamiento de 10 días con Alphagan®-P (0.15% tartrato de Brimonidina), por la aplicación de 1 ml de Alphagan®-P dos veces por día a un área de la piel de soriasis que medía aproximadamente 7.5 cm por 15 cm (3 pulgadas por 6 pulgadas) sobre el codo izquierdo. Esta aplicación se hizo con un cotonete de algodón no-absorbente en una manera que humedeció completamente el área de soriasis y después se dejó secar al aire. Como un control, su codo derecho continuó recibiendo tratamientos de jabón y agua solamente. El protocolo entero de cuarenta días se repitió dos veces.

Dos efectos deseables se observaron en el área de soriasis que se trató con Alphagan®-P: (1) se redujo dramáticamente el enrojecimiento alrededor de la placa de soriasis y (2) la sensación de escozor se eliminó completamente, aunque el tamaño de la placa no se redujo significativamente. Cuando el tratamiento se detuvo el enrojecimiento y el escozor regresaron. Los resultados fueron reproducibles a partir de la repetición de la prueba.

Los resultados de este experimento demostraron que la aplicación tópica del agonista del receptor adrenérgico α_2 , brimonidina, a un área de la piel afectada por la soriasis es eficaz para mejorar la soriasis, por ejemplo, resultando en la reducción del enrojecimiento y la eliminación del escozor.

Sin desear estar atados por la teoría, se cree que el agonista del receptor adrenérgico α_2 , brimonidina, puede reducir el flujo de sangre al área de la piel afectada por la soriasis y enlentece el rápido crecimiento de la piel en el área de la piel afectada, lo que resulta así en el tratamiento o prevención de la soriasis y sus síntomas.

Será apreciado por aquello con experiencia en la técnica que se pueden hacer cambios a las modalidades descritas anteriormente, sin apartarse del concepto inventivo amplio de esta. Se entiende, por lo tanto, que esta invención no está limitada a las modalidades particulares descritas, sino está limitada como se define por las reivindicaciones anexas.

Reivindicaciones

- 5 1. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ y un vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento o prevención de la soriasis o un síntoma asociado con esta en un sujeto, en donde la composición se administra en forma tópica a un área de la piel del sujeto que está, o es propensa a ser, afectada por la soriasis o los síntomas asociados con esta, y en donde el agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ es brimonidina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.
- 10 2. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende 0.01% a 5% en peso del agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$.
3. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la composición comprende 0.05 - 0.5%, 0.07% - 0.7% o 0.1 - 0.6% en peso del agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$.
- 15 4. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición se administra en el área de la piel a aproximadamente 0.1 g/cm² a aproximadamente 5 g/cm² área de la piel, una a cuatro aplicaciones por día.
- 20 5. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al sujeto se administra adicionalmente al menos un tratamiento adicional y medicamentos para la soriasis o los síntomas asociados con esta.
6. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende además dióxido de titanio.
- 25 7. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición está en una forma seleccionada del grupo que consiste en pulverizaciones, nieblas, aerosoles, soluciones, lociones, geles, cremas, pomadas, pastas, ungüentos, emulsiones, y suspensiones.
- 30 8. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende un gel acuoso que comprende agua y una cantidad de gelificante-agua de un agente gelificante farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en carbómeros, poliacrilato de glicerina, y mezclas de estos, y el medicamento tiene un pH fisiológicamente aceptable.
- 35 9. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende al menos uno de una crema y una pomada, cada una comprende un agente seleccionado del grupo que consiste en ácido esteárico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, glicerina, agua, y mezclas de estos, y el medicamento tiene un pH fisiológicamente aceptable.
- 40 10. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende además al menos un ingrediente activo farmacéutico adicional para tratar o prevenir la soriasis o los síntomas asociados con esta.
- 45 11. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende además un conservante, un anestésico local y un humectante para la piel.
- 50 12. Uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ y un portador farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir la soriasis o un síntoma asociado con esta en un sujeto, en donde el medicamento es para administración tópica al área de la piel del sujeto que está, o es propensa a ser, afectado por la soriasis o los síntomas asociados con esta, y en donde el agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ es brimonidina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.