

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 336**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 31/498 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2004 E 11175578 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2388007**

54 Título: **Composición tópica para su uso para el tratamiento de enrojecimiento inducido por rosácea**

30 Prioridad:

27.05.2003 US 473611 P

25.05.2004 US 853585

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

05.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 547 336 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

Composición tópica para su uso para el tratamiento de enrojecimiento inducido por rosácea

5 Referencia cruzada a una solicitud relacionada

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

10 Campo de la invención

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

15 Antecedentes de la invención

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

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

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

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

65

Los agonistas del receptor adrenérgico α_2 se han utilizado terapéuticamente para una serie de afecciones incluyendo la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho, espasticidad, glaucoma, diarrea, y para la supresión de los síntomas de abstinencia de opiáceos (J. P. Heible and R. R. Ruffolo Therapeutic Applications of Agents Interacting with α -Adrenoceptors, p. 180-206 in Progress in Basic y Clinical Pharmacology Vol. 8, P. Lomax and E. S. Vesell Ed., Karger, 1991). Los agonistas de los receptores adrenérgicos tal como la clonidina han sido principalmente utilizados oralmente, aunque se conoce una formulación en parche. El objetivo de las formulaciones existentes es administrar una dosis interna sistémica del compuesto al paciente. Los agonistas α_2 se sabe que median en la vasoconstricción tanto en la central como en la periférica de un paciente. En particular los agonistas del receptor adrenérgico α_2 se sabe que causan vasoconstricción de las arteriolas periféricas, en respuesta a la estimulación debida al frío o al estrés.

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

La publicación de investigación de Guarrera M. y otros, "Flushing in Rosacea: A possible mechanism" Archives of Dermatological Research, vol. 272, No. 3/04, 1982, páginas 311-316, describe la administración oral de clonidina para inhibir los sofocos en pacientes afectados por la rosácea eritrogénica. El artículo de Reborá A., "The management of rosacea" American Journal of Clinical Dermatology, vol. 3, 2002, páginas 489-496, describe el uso de la clonidina para el tratamiento de los sofocos asociados con la rosácea.

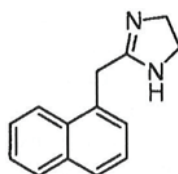
La penetración transdérmica satisfactoria de vasoconstrictores tales como efedrina y nafazolina y su potencial para su aplicación tópica se ha dado a conocer en la publicación Cross S. E. y otros, Pharm. Research, 2003, vol. 20, no. 2, páginas 270-274. La utilización tópica de nafazolina como vasoconstrictor en la reducción de enrojecimiento en pacientes con conjuntivitis se da a conocer en la publicación de Dockhorn R. J. y otros, Current Eye Research, 1994, vol. 13, no. 5, páginas 319-324. Ninguno de estos documentos da a conocer utilización tópica de la nafazolina para tratar enrojecimiento inducido por rosácea.

No ha habido ninguna composición que contenga agonistas del receptor adrenérgico α_2 que pueda liberar una dosis del agonista al paciente, mejorando los síntomas de la rosácea, sin causar efectos secundarios sistémicos. Tampoco ha habido ninguna composición tópica para la piel que contenga agonistas del receptor adrenérgico α_2 que pueda liberar una dosis del agonista a la piel del paciente, mejorando los síntomas de la rosácea, sin causar efectos secundarios sistémicos.

Características de la invención

La presente invención proporciona composiciones y formulaciones tópicas para la piel que comprenden nafazolina para el tratamiento del enrojecimiento inducido por la rosácea de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 3. Los compuestos que forman parte de las composiciones de la invención son agonistas del receptor adrenérgico α_2 que actúan sobre los vasos sanguíneos periféricos para producir vasoconstricción y con ello mejorar los síntomas de la rosácea. Los compuestos se administran en una composición tópica para la piel que asegura que los compuestos son eficaces en la piel de un paciente pero no penetran en la piel en cantidad suficiente para inducir graves efectos secundarios sistémicos.

Los compuestos que subyacen en las composiciones de la presente invención se indican a continuación:

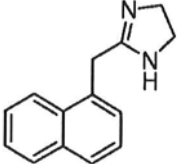


Estas y otras características, aspectos, y ventajas de la invención se entenderán mejor con referencia a la siguiente descripción detallada, ejemplos, y reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada1.1 COMPUESTOS QUE SUBYACEN EN LAS COMPOSICIONES DE LA INVENCION

5

Tabla 1: Compuestos que subyacen en las composiciones de la invención

Compuesto	Nombre
	Nafazolina

El compuesto que subyace en las composiciones de la invención es la nafazolina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

10 El compuesto antes descrito es bien conocido en la técnica como agonista del receptor adrenérgico α_2 . Como tal, el compuesto tiene potentes efectos vasoconstrictores cuando se introduce en el cuerpo de mamíferos, en particular de humanos.

15 1.2 SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS QUE FORMAN PARTE DE LAS COMPOSICIONES DE LA INVENCION

El compuesto descrito antes se puede preparar de acuerdo con procedimientos sintéticos bien conocidos, por ejemplo, utilizando los procedimientos sintéticos generales descritos en las patentes de Estados Unidos números 3.890.319 (emitida el 17 de junio de 1975) y 4.029.792 (emitida el 14 de junio de 1977).

20

1.3 FORMULACIONES TÓPICAS DE LA INVENCION

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

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

40 1.3.1 Emulsiones, geles, y pomadas como vehículos tópicos

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

50

En otra realización, el vehículo tópico utilizado para administrar un compuesto descrito antes es un gel, por ejemplo, un gel de dos fases o un gel de fase única. Los geles son sistemas semisólidos que consisten en suspensiones de pequeñas partículas inorgánicas o de grandes moléculas orgánicas interpenetradas por un líquido. Cuando la masa del gel comprende una red de pequeñas partículas inorgánicas discretas, se clasifica como un gel de dos fases. Los geles de fase única consisten en macromoléculas orgánicas distribuidas uniformemente a lo largo de un líquido, de

55

tal modo que no existen aparentes límites divisorios entre las macromoléculas dispersas y el líquido. Geles adecuados para uso en la invención están descritos en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995). Otros geles adecuados para uso en la invención están descritos en las patentes de Estados Unidos Nos. 6.387.383 (emitida el 14 de mayo de 2002); 6.517.847 (emitida el 11 de febrero de 2003); y 6.468.989 (emitida el 22 de octubre de 2002).

Los espesantes poliméricos (agentes gelificantes) que se pueden usar incluyen los conocidos por los expertos en la técnica tales como agentes gelificantes hidrófilos e hidroalcohólicos frecuentemente usados en las industrias cosmética y farmacéutica. Preferiblemente, el agente gelificante hidrófilo o hidroalcohólico comprende "CARBOPOL®" (B.F. Goodrich, Cleveland, Ohio), "HYPAN®" (Kingston Technologies, Dayton, N.J.), "NATROSOL®" (Aqualon, Wilmington, Del.), "KLUCEL®" (Aqualon, Wilmington, Del.), o "STABILEZE®" (ISP Technologies, Wayne, N.J.). Preferiblemente el agente gelificante comprende entre aproximadamente 0,2% a aproximadamente 4% en peso de la composición. Más particularmente, el intervalo preferido de tanto por ciento en peso de la composición para "CARBOPOL®" está entre aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2%, mientras que el intervalo preferido de tanto por ciento en peso para "NATROSOL®" y "KLUCEL®" está entre aproximadamente 0,5% a aproximadamente 4%. El intervalo preferido de tanto por ciento en peso de la composición tanto para "HYPAN®" como para "STABILEZE®" está entre 0,5% a aproximadamente 4%.

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

En otra realización preferente, el vehículo tópico usado para administrar un compuesto descrito antes es una pomada. Las pomadas son semisólidos oleaginosos que contienen poca o ninguna agua. Preferiblemente, la pomada se basa en hidrocarburos, tal como una cera, vaselina, o aceite mineral gelificado. Las pomadas adecuadas para uso en la invención son bien conocidas en la técnica y están descritas en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1585-1591 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995).

1.3.2 Formulaciones tópicas acuosas de la invención

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

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

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

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

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

1.3.3 Excipientes

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

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

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

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

Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitarse a ellos, compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cetrimida, cloruro de decualinio, y cloruro de cetilpiridinio; agentes mercuriales, tales como nitrato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico, y timerosal; agentes alcohólicos, por ejemplo, clorobutanol, alcohol fenilético, y alcohol bencílico; ésteres antibacterianos, por ejemplo, ésteres del ácido parahidroxibenzoico; y otros agentes anti-microbianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido benzoico y polimixina. El dióxido de cloro (ClO₂), preferiblemente, dióxido de cloro estabilizado, es un conservante preferido para uso con formulaciones tópicas de la invención. El término "dióxido de cloro estabilizado" es bien conocido en la industria y por los expertos en la técnica. El dióxido de cloro estabilizado incluye uno o más precursores de dióxido de cloro tales como uno o más complejos que contienen dióxido de cloro y/o uno o más componentes que contienen clorita y/o una o más de otras entidades capaces de descomponerse o ser descompuestas en un medio acuoso para formar dióxido de cloro. La patente de Estados Unidos No. 5.424.078 (emitida el 13 de junio de 1995), describe una forma de dióxido de cloro estabilizado y un método para producir el mismo, que se puede usar como un conservante para soluciones oftálmicas acuosas y es útil en las formulaciones tópicas de la invención. La fabricación o producción de ciertos productos de dióxido de cloro estabilizado se describe en la patente de Estados Unidos No. 3.278.447. Un dióxido de cloro estabilizado comercialmente disponible que se puede utilizar en la práctica de la presente invención es el dióxido de cloro estabilizado registrado de BioCide International, Inc. of Norman, OK, comercializado con el nombre de Purogene™ o Purite™. Otros productos de dióxido de cloro estabilizado adecuados incluyen el comercializado con la marca de fábrica DuraKlor por Rio Linda Chemical Company, Inc., y el comercializado con la marca de fábrica Antheium Dioxide por International Dioxide, Inc.

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

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

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

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

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

1.3.4 Aditivos farmacéuticos

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

1.4 DOSIS

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

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

Para tratar el enrojecimiento inducido por la rosácea, las formulaciones tópicas de la invención se aplican tópicamente directamente al área afectada de cualquier manera convencional bien conocida en la técnica. Por ejemplo, mediante gotero o bastoncillo aplicador, como una neblina mediante aplicador de aerosol, o simplemente extendiendo la formulación de la invención sobre el área afectada con los dedos. Generalmente la cantidad de una formulación tópica de la invención aplicada al área afectada de la piel varía desde aproximadamente 0,1 g/cm² de área superficial de la piel hasta aproximadamente 5 g/cm², preferiblemente, 0,2 g/cm² a aproximadamente 0,5 g/cm² de área superficial de la piel. Típicamente, se recomiendan una a cuatro aplicaciones al día durante el período de tratamiento.

1.5 USO DE LAS FORMULACIONES TÓPICAS DE LA INVENCION EN COMBINACION CON OTROS TRATAMIENTOS DE LOS TRASTORNOS DE LA PIEL

Las formulaciones de la invención se pueden usar en combinación con otros tratamientos y medicaciones para proporcionar un tratamiento más efectivo del enrojecimiento inducido por la rosácea. Las formulaciones tópicas de la invención se pueden usar en combinación con regímenes y medicaciones de tratamiento bien conocidos para el tratamiento de trastornos dermatológicos, tales como los descritos en THE MERCK MANUAL 811-830 (Keryn A. G. Lane y otros eds. 17th ed. 2001).

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

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

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

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

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

1.6 ARTÍCULO DE FABRICACIÓN

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

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

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

1.7 Ejemplos

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

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

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

La 5-bromo-6-isotiocianato-quinoxalina (3,5 g) se disuelve directamente en benceno (400 ml) y se añade gota a gota a una solución bien agitada de etilendiamina (15 g.) en benceno (50 ml). Durante un período de aproximadamente dos horas, se separa un aceite como una capa inferior. Se vierte la capa superior de benceno y se lava el aceite con éter dietílico y después se disuelve en metanol (500 ml). La solución metanólica se mantiene a reflujo hasta que cesa la evolución de sulfuro de hidrógeno. Se concentra la solución metanólica a vacío hasta un volumen de aproximadamente 100 ml tras lo cual precipita un sólido amarillo. Se recoge el precipitado por filtración y se recristaliza en metanol para obtener la (5-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina: punto de fusión 250-251°C.

1.7.2 Ejemplo 2 (Ejemplo comparativo)

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

1.7.3 Ejemplo 3 (Ejemplo comparativo)

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

1.7.4 Ejemplo 4 (Ejemplo comparativo)

Una formulación tópica en crema se describe en la siguiente tabla.

Formulación en crema (pomada hidrofílica USP)

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

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

1.7.5 Ejemplo 5 (Ejemplo comparativo)

- 10 Una formulación tópica en pomada se describe en la siguiente tabla.

Formulación en pomada (pomada hidrofílica USP)

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

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

1.7.6 Ejemplo 6 (Ejemplo comparativo)

- 20 Una formulación en gel se describe en la siguiente tabla.

Formulación en gel

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

- 25 1.7.7 Ejemplo 7 (Ejemplo comparativo)

Una formulación en gel se describe en la siguiente tabla.

Formulación en gel

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

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

1.7.8 Ejemplo 8 (Ejemplo comparativo)

- 10 Una formulación en gel se describe en la siguiente tabla.

Formulación en gel

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

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

1.7.9 Ejemplo 9 (Ejemplo comparativo)

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

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

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

- 40 El sujeto 3 es un hombre de 57 años con una historia de más de diez años de rosácea que presenta síntomas de enrojecimiento de las mejillas y la nariz. Aunque el enrojecimiento de este sujeto debido a la rosácea está siempre presente, su cutis en general rubicundo y su falta de preocupación hicieron que renunciara al uso diario del

45

tratamiento dermatológico tradicional en favor de tratamientos ocasionales, ad hoc. Un ensayo de una única mañana del protocolo de Alphagan-P descrito antes dio como resultado un alivio espectacular de un día del enrojecimiento.

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

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

15 1.7.10 Ejemplo 10 (Ejemplo comparativo)

Uso de oximetazolina

20 Una solución de oximetazolina (Afrin®, solución al 0,05%, Schering-Plough HealthCare Products). La solución se puso en un elemento de limpieza con punta de algodón y se aplicó a aproximadamente 4 cm² de piel naso-facial que presenta eritema inducido por la rosácea. Veintidós minutos después de la aplicación se observó una reducción del eritema.

25 1.7.11 Ejemplo 11 (Ejemplo comparativo)

Uso de epinefrina

30 Una solución de epinefrina (Epipen®, marca de fábrica de Dey®, L.P.) que contenía aproximadamente 0,3 mg de epinefrina se puso en un recipiente de vidrio. La solución se puso en un elemento de limpieza con punta de algodón y después se aplicó a aproximadamente 4 cm² de piel naso-facial que presenta eritema inducido por la rosácea. Antes de 5 minutos de aplicación se observó un blanqueamiento moteado de la piel. No se observó blanqueamiento de la piel fuera del área de aplicación. El blanqueamiento empezó a decaer después de aproximadamente 30 minutos.

35 1.7.12 Ejemplo 12 (Ejemplo comparativo)

40 Una solución de tetrahidrozolina (Visine®, solución al 0,05 %, Pfizer). La solución se puso en un elemento de limpieza con punta de algodón y se aplicó a aproximadamente 4 cm² de piel naso-facial que presenta eritema inducido por la rosácea. La observación visual no indicó ninguna reducción del eritema usando esta concentración de tetrahidrozolina.

40 1.7.13 Ejemplo 13

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

45 Se evaluaron una serie de agonistas α -adrenérgicos en cuanto a su capacidad de reducir tópicamente el eritema en la piel humana inducido por nicotinato de metilo. El eritema producido en la piel resulta del efecto vasodilatador sobre los vasos sanguíneos dérmicos por el nicotinato de metilo. En este modelo, se determina para cada sujeto de ensayo la dosis eritémica mínima (MED) producida en el antebrazo por nicotinato de metilo. La MED se define como la dosis mínima que produce un círculo definido de eritema. Se determinó la MED saturando cinco cámaras Hill Top de 19 mm con 220 μ l de 1, 2, 3, 4, y 5 mm de nicotinato de metilo. Las cámaras Hill Top se aplicaron en la parte anterior del antebrazo de cada sujeto de ensayo, se separaron después de 30 segundos y el exceso de líquido se secó ligeramente de la piel. La MED de nicotinato de metilo se seleccionó 10 minutos después de la aplicación, determinando la dosis mínima que produjo un círculo definido de eritema. Los agonistas α -adrenérgicos se disolvieron en alcohol y se aplicaron tópicamente (2 μ l/cm²) a sitios seleccionados de la parte anterior contralateral del antebrazo durante 30 minutos antes del enfrentamiento con nicotinato de metilo. Las cámaras Hill Top (19 mm) se saturaron con 220 μ l de la dosis de nicotinato de metilo determinada como productora de una MED para cada sujeto de ensayo. Se aplicaron las cámaras a la parte anterior del antebrazo tratado con vehículo o con compuestos de ensayo, se retiraron después de 30 segundos y el exceso de líquido se secó ligeramente de la piel. Diez minutos después de la aplicación de nicotinato de metilo se evaluaron los sitios de ensayo en cuanto al eritema. Se utilizó una escala numérica de puntuación de 0 a 3: 0=ninguno, 0,5=apenas perceptible, 1,0=medio, 1,5=más que medio (medio a moderado), 2,0=moderado, 2,5=más que moderado (moderado a grave), 3,0=grave.

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

Efecto de los agonistas α -adrenérgicos sobre el eritema inducido por nicotinato de metilo

Pre-tratamiento + nicotinato de metilo	N	Media del grado de eritema
Alcohol vehículo control	3	3,0
Nafazolina HCl al 0,2%*	3	0,33
Oximetazolina HCl al 0,2%	3	1,0
Brimonidina al 0,2%*	3	0,83

* No está dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas

1.8 DEFINICIONES

5 La frase “sal o sales farmacéuticamente aceptables”, como se usa en esta descripción, significa aquellas sales de los compuestos a base de las composiciones de la invención que son seguras y eficaces para uso tópico en los mamíferos y que tienen la actividad biológica deseada. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos de la invención. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a ellas, las sales hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (esto es, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Ciertos compuestos que forman parte de las composiciones de la invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diferentes aminoácidos. Las sales de base adecuadas incluyen, pero sin limitarse a ellas, las sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc, y dietanolamina. Para una revisión sobre sales farmacéuticamente aceptables véase BERGE Y OTROS, 66 J. PHARM. SCI. 1-19 (1977).

20 La expresión “formulación tópica farmacéuticamente aceptable” como se usa en esta descripción significa cualquier formulación que es farmacéuticamente aceptable para administración tópica de los compuestos que forman parte de las composiciones de la invención. Según la invención, una “formulación tópica” comprenderá al menos un compuesto que forma parte de las composiciones de la invención.

25 La elección de la formulación tópica dependerá de varios factores, incluyendo la naturaleza de los síntomas a tratar, las características fisicoquímicas del particular compuesto que forma parte de las composiciones de la invención y de otros excipientes presentes, su estabilidad en la formulación, el equipo de fabricación disponible, y las limitaciones de coste.

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

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

40 En una realización, “tratamiento” o “tratar” se refiere a una mejoría, o reversión de un enrojecimiento inducido por la rosácea. Por ejemplo, el tratamiento del enrojecimiento reduciendo el enrojecimiento de la piel.

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

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

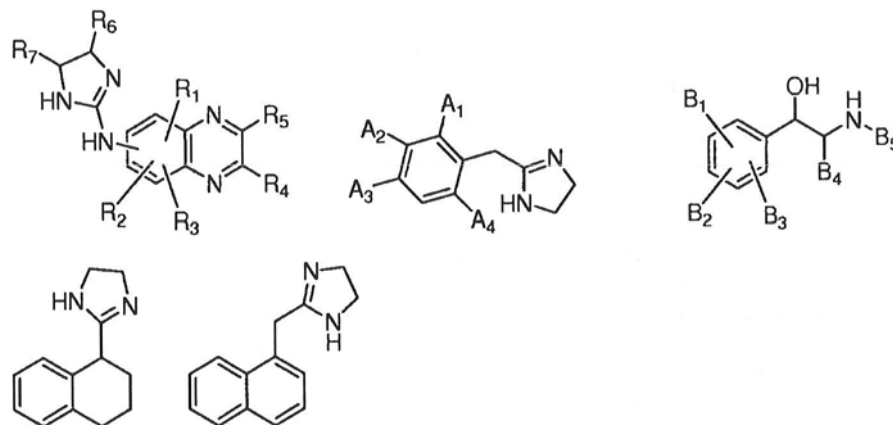
Características de la solicitud matriz:

55 1. Procedimiento para el tratamiento o prevención de la rosácea y de los síntomas asociados con la misma, que comprende la administración tópica a la piel del paciente, que necesita dicho tratamiento o prevención, una composición que comprende:

una cantidad terapéuticamente efectiva de, como mínimo, uno de: un agonista del receptor adrenérgico •₂ y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

un portador farmacéuticamente aceptable.

2. Procedimiento según la característica 1 en el que, como mínimo, uno de: un agonista del receptor adrenérgico α_2 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es seleccionado del grupo que consiste en los compuestos que se muestran a continuación:



en los que cada uno de R_1 , R_2 y R_3 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o alcoxi; cada uno de R_4 y R_5 es independientemente hidrógeno, alquilo, o alcoxi; y cada uno de R_6 y R_7 es independientemente hidrógeno, nitro, alquilo, o alcoxi;

en los que cada uno de A_1 , A_3 y A_4 es independientemente hidrógeno o alquilo; y A_2 es independientemente hidrógeno o hidroxilo; y

en los que cada uno de B_1 , B_2 y B_3 es independientemente hidrógeno, hidroxilo, o alcoxi; y cada uno de B_4 y B_5 es independientemente hidrógeno o alquilo.

3. Procedimiento según la característica 2, en el que los compuestos están seleccionados entre el grupo que consiste en brimonidina, nafazolina, tetrahidrozalina, oximetazolina, xilometazolina, epinefrina, norepinefrina, fenilefrina, y metoxamina.

4. Procedimiento según la característica 1, en el que el como mínimo uno de un agonista del receptor adrenérgico α_2 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un agonista del receptor adrenérgico α_2 reversible o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Procedimiento según la característica 2, en el que como mínimo uno de un agonista del receptor adrenérgico α_2 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es administrado en una cantidad suficiente para reducir el flujo sanguíneo a través de las pequeñas arterias o arteriolas de la piel del paciente.

6. Procedimiento según la característica 1, en el que el portador farmacéuticamente aceptable es seleccionado del grupo que consiste en pulverizaciones, nebulizaciones, aerosoles, soluciones, lociones, geles, cremas, pomadas, pastas, ungüentos, emulsiones y suspensiones.

7. Procedimiento según la característica 1, en el que la composición actúa localmente en la piel del paciente.

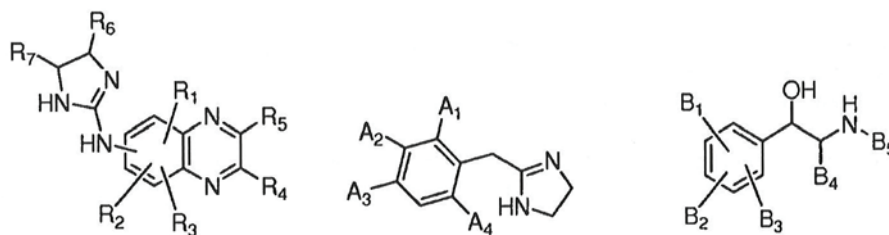
8. Composición tópica adecuada para tratamiento o prevención de los síntomas de rosácea, que comprende:

como mínimo uno de: un agonista del receptor adrenérgico α_2 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

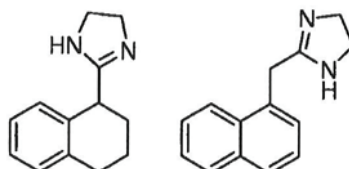
y un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Composición tópica según la característica 8, en la que el portador farmacéuticamente aceptable es seleccionado del grupo que comprende pulverizaciones, nebulizaciones, aerosoles, soluciones, lociones, geles, cremas, pomadas, pastas, ungüentos, emulsiones y suspensiones.

10. Composición tópica según la característica 8, en la que el como mínimo uno de: un agonista receptor adrenérgico α_2 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es seleccionado del grupo que consiste en los compuestos que se indican a continuación:



5



10

en los que cada uno de R_1 , R_2 y R_3 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi; cada uno de R_4 y R_5 es independientemente hidrógeno, alquilo, o alcoxi; y cada uno de R_6 y R_7 es independientemente hidrógeno, nitro, alquilo, o alcoxi;

15 en los que cada uno de A_1 , A_3 y A_4 es independientemente hidrógeno o alquilo; y A_2 es independientemente hidrógeno o hidroxilo; y en los que cada uno de B_1 , B_2 y B_3 es independientemente hidrógeno, hidroxilo, o alcoxi; y cada uno de B_4 y B_5 es independientemente hidrógeno o alquilo.

20 11. Composición tópica según la característica 8, en la que el como mínimo uno de: un agonista del receptor adrenérgico α_2 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es seleccionado del grupo que consiste en brimonidina, nafazolina, tetrahidrozolina, oximetazolina, xilometazolina, epinefrina, norepinefrina, fenilefrina, y metoxamina.

25 12. Composición tópica según la característica 9, en la que el portador farmacéuticamente aceptable es un gel acuoso que comprende agua y una cantidad gelificante con agua de un agente gelificante farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en carbómeros, poliacrilato de glicerina y mezclas de los mismos, teniendo la composición tópica un pH fisiológicamente aceptable.

30 13. Composición tópica según la característica 9, en la que el portador farmacéuticamente aceptable es, como mínimo, uno de una crema y un ungüento que comprende ácido esteárico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, glicerina y agua, teniendo la composición tópica un pH fisiológicamente aceptable.

35 14. Composición tópica según la característica 8, 12 ó 13, en la que el como mínimo uno de: un agonista del receptor adrenérgico α_2 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se encuentra presente en una cantidad comprendida aproximadamente entre 0,01 y 5 por ciento en peso.

15. Composición tópica según la característica 8, 12 ó 13, en la que el valor del pH de la composición se encuentra en un rango aproximado de 5 a 8.

40 16. Composición tópica según la característica 12 ó 13, que comprende además un conservante.

17. Composición tópica según la característica 12 ó 13, que comprende además un anestésico local.

45 18. Composición tópica según la característica 12 ó 13, que comprende además un humectante de la piel.

19. Composición tópica según la característica 8, en la que el como mínimo uno de: un agonista del receptor adrenérgico α_2 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es dispuesto en una concentración suficiente para disminuir el flujo sanguíneo a través de las arterias pequeñas o arteriolas de la piel del paciente al cual se aplica.

50 20. Composición tópica según la característica 8, en la que la composición actúa localmente en la piel del paciente.

21. Paquete para una composición tópica adecuada para el tratamiento o la prevención de los síntomas de rosácea que comprende, como mínimo, uno de: un agonista del receptor adrenérgico α_2 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable, comprendiendo el contenedor instrucciones para la utilización de la composición tópica.

55

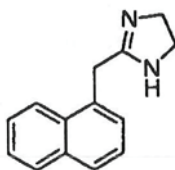
REIVINDICACIONES

1. El uso de una composición que comprende:

- 5 al menos uno de un agonista del receptor adrenérgico α_2 y de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
un portador farmacéuticamente aceptable

10 para la preparación de un medicamento para tratar el enrojecimiento inducido por la rosácea, en el que dicha composición se aplica tópicamente directamente al área afectada de la piel de un paciente que necesita de tal tratamiento para reducir el flujo sanguíneo a través de las pequeñas arterias o arteriolas de la piel del paciente, y en la que dicha composición actúa localmente en la piel del paciente en la que el mencionado al menos uno de un agonista del receptor adrenérgico α_2 y de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona del compuesto mostrado a continuación y sus sales farmacéuticamente aceptables:

15



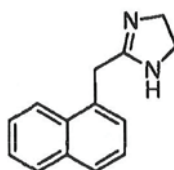
20 2. El uso, según la reivindicación 1, en el que el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en pulverizaciones, nebulizaciones, aerosoles, soluciones, lociones, geles, cremas, pomadas, pastas, ungüentos, emulsiones, y suspensiones.

3. Composición tópica para uso en un método para tratar el enrojecimiento inducido por la rosácea, comprendiendo dicha composición tópica:

- 25 al menos uno de un agonista del receptor adrenérgico α_2 y de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
y un portador farmacéuticamente aceptable

30 en el que dicha composición se aplica tópicamente directamente al área afectada de la piel de un paciente que necesita de tal tratamiento para reducir el flujo sanguíneo a través de las pequeñas arterias o arteriolas de la piel del paciente, y en la que dicha composición actúa localmente en la piel del paciente,

35 en la que el mencionado al menos uno de un agonista del receptor adrenérgico α_2 y de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se seleccionan del compuesto indicado a continuación y sus sales farmacéuticamente aceptables:



40 4. Composición tópica para uso, según la reivindicación 3, en la que el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en pulverizaciones, nebulizaciones, aerosoles, soluciones, lociones, geles, cremas, pomadas, pastas, ungüentos, emulsiones, y suspensiones.

45 5. Composición tópica para uso, según la reivindicación 4, en la que el portador farmacéuticamente aceptable es un gel acuoso que comprende agua y una cantidad gelificante con agua de un agente gelificante farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende carbómeros, poliacrilato de glicerina y mezclas de los mismos, teniendo la composición tópica un pH fisiológicamente aceptable.

50 6. Composición tópica para uso, según la reivindicación 4, en la que el portador farmacéuticamente aceptable es como mínimo uno de una crema y un ungüento que comprenden ácido esteárico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, glicerina y agua, teniendo la composición tópica un pH fisiológicamente aceptable.

7. Composición tópica para uso, según cualquiera de las reivindicaciones 3, 5 ó 6, en la que el como mínimo un agonista del receptor adrenérgico α_2 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se encuentra presente en una cantidad comprendida aproximadamente entre 0,01 y 5 por ciento en peso.

8. Composición tópica para uso, según cualquiera de las reivindicaciones 3, 5 ó 6, en la que el valor del pH de la composición se encuentra en un rango aproximado de 5 a 8.
- 5 9. Composición tópica para uso, según la reivindicación 5 ó 6, que comprende además un conservante.
10. Composición tópica para uso, según la reivindicación 5 ó 6, que comprende además un anestésico local.
11. Composición tópica para uso, según la reivindicación 5 ó 6, que comprende además un humectante de la piel.
- 10 12. Composición tópica para uso, según la reivindicación 3, en la que dicha composición está incluida en un paquete, comprendiendo dicho paquete un contenedor e instrucciones para utilización de la composición tópica para tratar enrojecimiento inducido por rosácea.

15