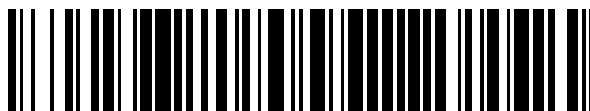


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 847**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61K 8/30 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 17/04 (2006.01)

A61Q 19/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2011** **E 11738997 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016** **EP 2598129**

54 Título: **Utilización de un agonista del receptor adrenérgico alfa para prevenir o tratar un tumor de la piel**

30 Prioridad:

30.06.2010 US 344333 P

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

10.10.2016

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)**

**2400 Route des Colles Les Templiers
06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

**BOUVIER, GUY;
LEONI, MATTHEW JAMES y
GRAEBER, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 585 847 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

Utilización de un agonista del receptor adrenérgico alfa para prevenir o tratar un tumor de la piel

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La radiación UV ha demostrado ser una causa de un amplio espectro de daños en la piel, desde el envejecimiento prematuro hasta el cáncer de piel, el más frecuente de todos los cánceres en los Estados Unidos. El cáncer de piel es una neoplasia maligna de la epidermis/dermis, es decir, tiene un crecimiento incontrolado, invade el tejido cercano y si no se trata, puede extenderse por todo el cuerpo, generando metástasis y finalmente matando al huésped. Los carcinomas de células basales y de células escamosas representan la mayoría de los casos de cáncer de piel. La causa principal de muerte por cáncer de piel es por melanoma maligno. Se estima que, a lo largo de su vida, el 20% de la población de Estados Unidos desarrollará cáncer de piel.

15 Además del cáncer de piel, existen también tumores de la piel benignos y tumores de la piel premalignos. Un tumor de la piel benigno no se va a transformar en cáncer de piel. Entre los ejemplos de tumores de la piel benignos se incluyen, sin que constituyan limitación, los lunares, la queratosis seborreica, los acrocordones (también llamados papilomas cutáneos), el epidermoide o quistes sebáceos y el dermatofibroma. Un tumor de la piel premaligno es una masa confinada que no invade el tejido circundante y, por lo tanto, no es todavía por definición canceroso. Sin embargo, con el tiempo pueden desdiferenciarse y convertirse en malignos. Una forma común de cáncer premaligno es el carcinoma in situ, en el que las células son neoplásicas y siguen multiplicándose, pero no salen de su espacio confinado.

20 Los tumores de la piel pueden ser tratados por diversos tratamientos, tales como la extirpación quirúrgica o la destrucción a través de escisión, criocirugía, electrocauterización, quimiocauterización y radiación o agentes citotóxicos tópicos. Si los tumores malignos de la piel se detectan de forma temprana, el tratamiento suele ser eficaz. Sin embargo, el tratamiento puede ser todavía invasivo.

25 Un agonista adrenérgico alfa es un fármaco que estimula selectivamente los receptores adrenérgicos alfa. El receptor adrenérgico alfa tiene dos subclases α_1 y α_2 . Raramente se alcanza la selectividad total entre el agonismo del receptor, algunos agentes tienen una selectividad parcial.

30 Los agonistas de adrenorreceptores α se han utilizado terapéuticamente para una serie de estados, tales como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva, la angina de pecho, la espasticidad, el glaucoma, la diarrea y para la supresión de los síntomas de abstinencia de opiáceos (J. P. Heible y R. R. Ruffolo Therapeutic Applications of Agents Interacting with α -Adrenoceptors, pág. 180-206 en *Progress in Basic and Clinical Pharmacology*, vol. 8, P. Lomax y E. S. Vesell Ed., Karger, 1991).

35 Se ha descrito que la activación de los adrenorreceptores α con agonistas de adrenorreceptor alfa (por ejemplo, clonidina, oximetazolina, dexmedetomidina, etc.) estuvo asociada con una mayor proliferación de líneas celulares mamarias epiteliales tumorales humanas o de líneas celulares mamarias tumorales de ratón. Véase, por ejemplo, Vázquez y otros, *Cancer Chemother Pharmacol.* julio de 2006; 58 (1): 50-61. Epub 15 noviembre de 2005; y Bruzzone y otros, *Br J Pharmacol.* octubre de 2008; 155 (4): 494-504. Publicación electrónica previa a impresión 7 de julio de 2008. También se ha descrito que el antagonista de los adrenorreceptores alfa 2, la yohimbina, inhibió la proliferación y la apoptosis inducida de las células de cáncer de páncreas, lo que sugiere que la yohimbina se puede utilizar como un medicamento contra el cáncer para el cáncer de páncreas: Shen y otros, *World J Gastroenterol.* 21 de abril 2008; 14 (15): 2358-63. Se ha descrito, además, que la estimulación del receptor adrenérgico alfa-2 inhibió el colangiocarcinoma, un cáncer de las vías biliares: Kanno y otros, *Hepatology* 2002, Volumen 35, Número 6 (págs. 1329-1340). La bibliografía actual, aunque no muy abundante, sí indica que los receptores adrenérgicos alfa pueden desempeñar un papel en la tumorigénesis y que la estimulación o el antagonismo de estos receptores pueden conducir, ya sea a un aumento del crecimiento o a la supresión de tejido tumoral, en función del subtipo celular subyacente.

40 Existe una necesidad de procedimientos y composiciones mejorados no invasivos que prevengan de manera eficaz la formación de tumores de la piel o reduzcan el desarrollo de tumores de la piel, particularmente para tumores de la piel inducidos por la radiación UV. La presente invención se refiere a estas composiciones.

CARÁCTERÍSTICAS DE LA INVENCION

60 Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que el tratamiento con un agonista del receptor adrenérgico α_2 ha dado lugar a un retraso significativo en la formación de tumores de la piel y una regresión significativa en el crecimiento de tumores de la piel en sujetos expuestos a radiación UV.

65 En un aspecto general, las realizaciones de la presente invención se refieren a una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor adrenérgico α_2 y un vehículo farmacéuticamente

aceptable para su utilización en la prevención de la formación de un tumor de la piel en un sujeto, en el que el agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ se selecciona entre el grupo que comprende: brimonidina, (8-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (8-bromo-quinoxalin-5-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (5-bromo-3-metil-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (5-bromo-2-metoxi-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto general, las realizaciones de la presente invención se refieren a una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ y un vehículo farmacéuticamente aceptable para su utilización en la inhibición de la progresión de un tumor de la piel existente en un sujeto, en el que el agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ se selecciona entre el grupo que comprende: brimonidina, (8-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (8-bromo-quinoxalin-5-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (5-bromo-3-metil-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (5-bromo-2-metoxi-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto general, las realizaciones de la presente invención se refieren a un procedimiento para inducir la muerte o inhibir el crecimiento de una célula tumoral de la piel, que comprende poner en contacto la célula tumoral de la piel en un cultivo celular *in vitro* con una composición que comprende un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ en una cantidad suficiente para inducir la muerte o inhibir el crecimiento de la célula tumoral de la piel, respectivamente, en el que el agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ se selecciona entre el grupo que comprende: brimonidina, (8-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (8-bromo-quinoxalin-5-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (5-bromo-3-metil-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (5-bromo-2-metoxi-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto general, las realizaciones de la presente invención se refieren a una composición que comprende una cantidad segura y eficaz de un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ para su utilización en la protección de la piel, los labios o el cuero cabelludo de un sujeto contra los efectos dañinos de la radiación UV, en el que el agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ se selecciona entre el grupo que comprende: brimonidina, (8-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (8-bromo-quinoxalin-5-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (5-bromo-3-metil-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (5-bromo-2-metoxi-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros aspectos, características y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción, que incluye la descripción detallada de la presente invención y sus realizaciones preferentes y las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

Comparaciones de grupos de prevalencia de los tumores:

Figura 1. Prevalencia por semana de los primeros tumores perceptibles, de sexos combinados
 Figura 2. Prevalencia por semana de los primeros tumores de 1 mm, de sexos combinados
 Figura 3. Prevalencia por semana de los primeros tumores de 2 mm, de sexos combinados
 Figura 4. Prevalencia por semana de los primeros tumores de 4 mm, de sexos combinados

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La discusión de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se ha incluido en la presente memoria descriptiva es con el propósito de proporcionar un contexto para la presente invención. Esta discusión no es una admisión de que cualquiera o todos estos materiales forman parte de la técnica anterior con respecto a cualquiera de las presentes invenciones dadas a conocer o reivindicadas.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en presente documento tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. De lo contrario, ciertos términos utilizados en el presente documento tienen los significados establecidos en la especificación. Hay que señalar que, tal como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referencias plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ " o "agonista del adrenergoreceptor $\alpha 2$ " significa un compuesto que se une a los receptores adrenérgicos alfa de subclase $\alpha 2$ y los estimula.

Tal como se utiliza en el presente documento, se pretende que el nombre de un compuesto abarque todas las formas isoméricas existentes posibles (por ejemplo, isómero óptico, enantiómero, diastereómero, racemato o mezcla racémica), ésteres, profármacos, formas de metabolitos o sales farmacéuticamente aceptables del compuesto. Por

ejemplo, la "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 el tartrato de brimonidina.

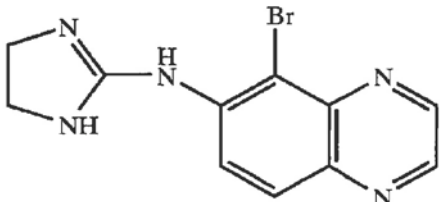
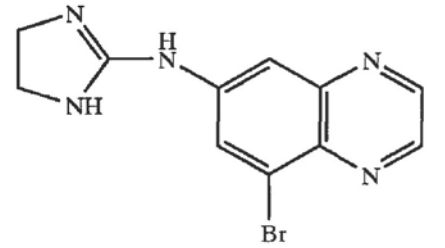
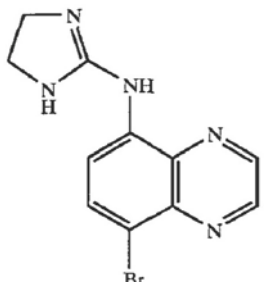
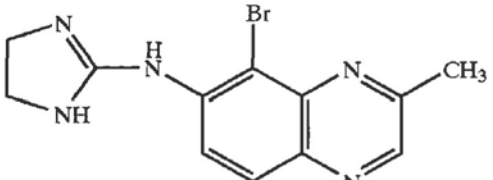
5 La expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables", tal como se utiliza en el presente documento, significa aquellas sales de un compuesto de interés que son seguras y eficaces para su utilización tópica en mamíferos y que poseen la actividad biológica deseada. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos especificados. Entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se incluyen, sin que constituyan limitación, sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 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, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen bis-(2-hidrox1-3-naftoato)). Ciertos compuestos utilizados en la presente invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Entre las sales de bases adecuadas se incluyen, sin que constituyan limitación, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y de dietanolamina. Para una revisión de las sales farmacéuticamente aceptables, véase Berge y otros, 66 *J. PHARM. SCI.* 1-19 (1977).

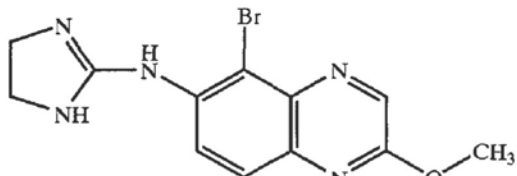
20 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "hidrato" significa un compuesto de interés, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida al mismo por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Los agonistas del receptor adrenérgico α_2 en los que se basa la presente invención se dan a conocer en la solicitud expedida de patente de Estados Unidos US20050276830.

25 Los agonistas del receptor adrenérgico α_2 que pueden utilizarse en la presente invención se enumeran en la tabla 1.

Tabla 1: Agonistas del receptor adrenérgico α_2 para su utilización según la presente invención

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-metil-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina

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

El agonista del receptor adrenérgico α_2 más preferente es la brimonidina, (5-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina y sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como la sal tartrato de brimonidina.

- 5 Los agonistas del receptor adrenérgico α_2 en los que se basa la presente invención pueden administrarse al sujeto a través de las vías de administración tópica, epicutánea, transdérmica, subcutánea o intramuscular. Preferentemente, los agonistas de los receptores adrenérgicos α_2 se administran en el lugar del tumor o el área de la piel sujeta a daños por UV mediante administración subcutánea o tópica sobre la piel.
- 10 Tal como se utiliza en el presente documento, "aplicación tópica" y "aplicar de manera tópica" significa depositar o difundir directamente en la piel en necesidad de tratamiento, por ejemplo, mediante la utilización de las manos o un aplicador.
- 15 Tal como se utiliza en el presente documento, "administración subcutánea" significa depositar directamente en la piel o debajo de la misma, o en la capa de grasa subcutánea, mediante la utilización de un aplicador tal como una aguja, una matriz multiaguja, un sistema de administración a base de energía capaz de administración subcutánea, un sistema de administración a base de presión capaz de administración subcutánea, un sistema de administración sin aguja capaz de administración subcutánea, o un dispositivo médico similar.
- 20 Tal como se utiliza en presente documento, un "tumor de la piel" incluye un cáncer de la piel, un tumor de la piel benigno y un tumor de la piel premaligno. Entre los cánceres de la piel se incluyen, sin que constituyan limitación, carcinomas de células basales y de células escamosas y melanoma maligno. Entre los ejemplos de tumores de la piel benignos se incluyen, sin que constituyan limitación, lunares, queratosis seborreica, acrocordones (también llamados papilomas cutáneos), epidermoide o quistes sebáceos y dermatofibroma. Entre los tumores de la piel
- 25 premalignos se incluyen, sin que constituyan limitación, carcinoma in situ.
- Tal como se ha indicado en el presente documento anteriormente, una realización de la presente invención se refiere a una composición que comprende una cantidad eficaz de un agonista del receptor adrenérgico α_2 , según se especifica en las reivindicaciones adjuntas y un vehículo farmacéuticamente aceptable para su utilización en la
- 30 prevención de la formación de tumores de la piel en un sujeto.
- Tal como se utiliza en el presente documento, una "cantidad eficaz de un agonista del receptor adrenérgico α_2 " significa la cantidad del agonista del receptor adrenérgico α_2 que es suficiente para prevenir o retrasar la formación de tumores de la piel en un sistema tisular, de mamífero o de ser humano.
- 35 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier mamífero, preferentemente un ser humano, a quien se va a administrar, o ya se han administrado, compuestos o formulaciones tópicos según realizaciones de la presente invención.
- 40 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.
- 45 Tal como se utiliza en el presente documento, "prevención" o "prevenir" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir un tumor de la piel. Preferentemente, los compuestos especificados se administran como una medida preventiva a un sujeto que tiene una predisposición a un tumor de la piel, a pesar de que los síntomas de la enfermedad estén ausentes o sean mínimos.
- 50 Tal como se utiliza en el presente documento, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo que es adecuado para la aplicación de la presente invención sin excesiva toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación, respuesta alérgica y similares. Este término no pretende limitar el ingrediente que describe.
- 55 Tal como se ha indicado en el presente documento anteriormente, otra realización de la presente invención se refiere a una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor adrenérgico α_2 , según se especifica en las reivindicaciones adjuntas y un vehículo farmacéuticamente aceptable para su utilización para inhibir la progresión de un tumor de la piel existente en un sujeto.

Tal como se utiliza en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ " significa la cantidad del agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ que es suficiente para prevenir o retrasar la progresión de tumores de la piel en un sistema tisular, de mamífero o de ser humano.

Un experto en la materia reconocerá que la cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ para su utilización en la presente invención puede variar con factores tales como el sujeto particular, por ejemplo, edad, dieta, salud, etc., el grado de la radiación UV a la que se expone, la gravedad y las complicaciones del tumor de la piel que se pretende tratar o prevenir, la formulación utilizada, etc. En vista de la presente divulgación, se pueden llevar a cabo procedimientos estándar para evaluar el efecto de la administración de una composición a un sujeto, permitiendo de este modo a un experto en la materia determinar la cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ que se administra al sujeto. Por ejemplo, el efecto beneficioso clínicamente observable del agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ en la prevención de la formación, o en la prevención o el retraso de la progresión de un tumor de la piel.

El efecto beneficioso clínicamente observable puede ser una situación en la que, cuando una composición de la presente invención se administra a un sujeto después de que sean observables signos y/o síntomas relacionados con un tumor de la piel, se previene un posterior desarrollo o un agravamiento de los signos y/o síntomas, o se desarrollan en un grado menor que sin la administración de la composición especificada para su utilización según realizaciones de la presente invención. El efecto beneficioso clínicamente observable también puede ser que, cuando una composición para su utilización según la presente invención se administra a un sujeto antes de que sean observables los signos y/o síntomas relacionados con un tumor de la piel, se impide que se produzcan los signos y/o los síntomas o que se produzcan posteriormente en un grado menor que sin la administración de la composición para su utilización según la presente invención.

En otra realización, una cantidad terapéuticamente eficaz del agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ reducirá la incomodidad del sujeto asociada con el tumor de la piel o un signo y/o síntoma asociado con el mismo.

Las composiciones de la presente invención se pueden utilizar junto con uno o más de un otro tratamiento o medicamento para la prevención de la formación de un tumor de la piel o la inhibición de su progresión, o para el tratamiento de un tumor de la piel existente o un signo y/o síntoma asociado con el mismo.

Por ejemplo, se puede utilizar una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ en conjunción con una terapia para el tratamiento de un tumor de la piel, tal como cirugía con bisturí, criocirugía, electrocirugía, quimioterapia, o radiación y agentes citotóxicos, tales como agentes alquilantes, por ejemplo, mostaza nitrogenada, etilenimina, fluorouracilo, iciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo, 8-azaguina, 6-mercaptopurina, aminopterina, metotrexato; antibióticos, por ejemplo, sarcomicina, adinomicina, carbinofirina, mitomicina-C, cromomicina, bleomicina, vinblastina; hormonas, por ejemplo, hormonas sexuales, ACTH, corticosteroides; radioisótopos de P 32, I 131, Co 60, Au 190; o derivados vegetales, por ejemplo, podofilina, colchicina, algodoncillo o *Abrus precatorius*.

El otro medicamento o tratamiento se puede administrar al sujeto simultáneamente con la administración del agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$, o en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo de la administración del mismo, de manera que los ingredientes o agentes activos pueden actuar en conjunto para tratar o prevenir tumores de la piel y los signos y/o síntomas asociados con los mismos. Por ejemplo, el otro medicamento o tratamiento y el agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ se pueden administrar en las mismas formulaciones o en formulaciones separadas en el mismo momento o en diferentes momentos.

Se puede utilizar cualquier vía de administración adecuada para administrar el tratamiento o medicación adicional, entre las que se incluyen, sin que constituyan limitación, oral, intraoral, rectal, parenteral, tópica, epicutánea, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intranasal, sublingual, bucal, intradural, intraocular, intrarrespiratoria o inhalación nasal.

Tal como se ha indicado anteriormente, otra realización de la presente invención se refiere a un procedimiento para inducir la muerte o inhibir el crecimiento de una célula tumoral de la piel, que comprende poner en contacto la célula tumoral de la piel en un cultivo celular *in vitro* con una composición que comprende un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$, tal como se especifica según las reivindicaciones adjuntas, en una cantidad suficiente para inducir la muerte o inhibir el crecimiento de la célula tumoral de la piel, respectivamente.

Tal como se ha indicado en el presente documento anteriormente, la presente también se refiere a una composición que comprende una cantidad segura y eficaz de un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ para su utilización para proteger la piel, los labios o el cuero cabelludo de un sujeto contra los efectos dañinos de la radiación UV.

Tal como se utiliza en presente documento, cantidad segura y eficaz de un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ se refiere a una cantidad suficiente de un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ para proteger la piel contra los efectos

dañinos de la radiación UV, específicamente los tumores de la piel inducidos por UV, pero suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves. La cantidad segura y eficaz de agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ variará con la edad, salud y la exposición a la radiación UV ambiental del sujeto, la duración y la naturaleza del tratamiento, el ingrediente específico, o la composición empleada, el vehículo farmacéuticamente aceptable particular utilizado, y factores similares.

El agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ se puede administrar junto con una cantidad segura y eficaz de un agente de protección solar, un agente que absorbe o refleja parte de la radiación UV de la luz solar para ayudar de este modo a proteger la piel contra el sol o los daños de la radiación UV.

Tal como se utiliza en el presente documento, "segura y eficaz" se refiere a una cantidad de un agente de protección solar suficiente para proporcionar fotoprotección cuando se aplica la composición, pero no demasiada como para provocar cualquier efecto secundario o reacción cutánea inaceptable. La cantidad varía dependiendo del agente de protección solar elegido y del Factor de Protección Solar (FPS) deseado. Los productos de protección solar disponibles en el mercado tienen valores de SPF que varían de 2 a 40 o más. Según realizaciones de la presente invención, una composición tópica comprende una cantidad de un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ eficazmente protectora contra los daños por los UV y segura y de, aproximadamente, el 1% a, aproximadamente, el 20%, en peso, de un agente de protección solar.

El agente de protección solar adecuado es capaz de ser mezclado con el agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ utilizado en la presente invención de una manera tal que no hay interacción que reduzca sustancialmente la eficacia de la composición para la prevención y/o el tratamiento de tumores de la piel y la fotoprotección. Son adecuados numerosos agentes de protección solar para su utilización en combinación con el agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$, entre los que se incluyen, sin que constituyan limitación: ácido p-aminobenzoico, sus sales y sus derivados (ésteres de etilo, isobutilo, glicerilo; ácido p-dimetilaminobenzoico); antranilatos (es decir, o-aminobenzoatos; ésteres de metilo, mentilo, fenilo, bencilo, feniletilo, linalilo, terpinilo y ciclohexenilo); salicilatos (ésteres de amilo, fenilo, bencilo, mentilo, glicerilo y dipropilenglicol); derivados del ácido cinámico (ésteres de mentilo y bencilo, α -fenilcinamonitrilo; cinamoil piruvato de butilo); derivados del ácido dihidroxicinámico (umbeliferona, metilumbeliferona, metilaceto-umbeliferona); derivados del ácido trihidroxi-trihidroxicinámico (esculetina, metilesculetina, dafnetina, y los glucósidos, esculina y dafnina); hidrocarburos (difetilbutadieno, estilbeno); dibenzalacetona y benzalacetofenona; naftolsulfonatos (sales sódicas de ácidos 2-naftol-3,6-disulfónico y 2-naftol-6,8-disulfónico); ácido dihidroxinaftoico y sus sales; o- y p- hidroxibifenildisulfonatos; derivados de cumarina (7-hidroxi, 7-metil, 3-fenil); diazoles (2-acetil-3-bromoindazol, fenil benzoxazol, metil naftoxazol, diversos aril benzotiazoles); sales de quinina (bisulfato, sulfato, cloruro, oleato y tanato); derivados de quinolina (sales de 8-hidroxiquinolina, 2-fenilquinolina); benzofenonas sustituidas con hidroxilo o metoxilo; ácidos úrico y vilóurico; ácido tánico y sus derivados (por ejemplo, hexaetiléter); (butil carbitil) (6-propil piperonil)éter; hidroquinona; benzofenonas (oxibenceno, sulisobenzona, dioxibenzona, benzoresorcinol, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dibenzofenona, octabenzona; 4-isopropildibenzoilmetano; butilmetoxidibenzoilmetano; etocrileno y 4-isopropildi-benzoilmetano. Véase, por ejemplo, Segarin y otros, en el Capítulo VIII, páginas 189 y siguientes, *Cosmetics Science and Technology*.

Entre los agentes de protección solar preferentes útiles en las composiciones para su utilización según la presente invención se incluyen, por ejemplo, p-metoxicinamato de 2-etilhexilo, butil metoxidibenzoilmetano, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, dimetil p-aminobenzoato de octilo y mezclas de los mismos.

En el presente documento se describe un procedimiento de bronceado de la piel de un sujeto, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto la composición que comprende una cantidad segura y eficaz de un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$.

Tal como se utiliza en el presente documento, una cantidad segura y eficaz de un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ se refiere a una cantidad suficiente de un agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ para proteger la piel contra los efectos dañinos de la radiación UV, específicamente los tumores de la piel inducidos por radiación UV, pero suficientemente baja como para evitar los efectos secundarios graves. La cantidad segura y eficaz de agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ variará con el agente de bronceado y la concentración que se utiliza del mismo, la duración y la naturaleza de la exposición a la radiación UV por el sujeto, la duración y la naturaleza del tratamiento, el ingrediente específico o la composición utilizada, el vehículo farmacéuticamente aceptable particular utilizado y factores similares.

El agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ se puede administrar junto con una cantidad segura de un agente de bronceado, un agente que ayuda a aumentar y/o prolongar el bronceado de la piel después de la exposición a la luz solar natural o artificial.

El agente de bronceado adecuado es capaz de ser mezclado con el agonista del receptor adrenérgico $\alpha 2$ de una manera tal que no hay interacción que reduzca sustancialmente la eficacia de la composición para la prevención y/o el tratamiento de tumores de la piel y el bronceado de la piel. Entre los ejemplos del agente de bronceado que se

puede utilizar en la presente invención se incluyen, sin que constituyan limitación, tirosina, riboflavina, hidrolizado de colágeno y combinaciones de los mismos.

5 En vista de la presente divulgación, la composición se puede formular para diversas vías de administración, tales como administración tópica, epicutánea, transdérmica, subcutánea o intramuscular. En una realización preferente, los agonistas del receptor adrenérgico α_2 , según se especifican en las reivindicaciones adjuntas, se formulan como una formulación subcutánea o tópica.

10 Los vehículos farmacéuticamente aceptables útiles para la administración tópica de los compuestos especificados según realizaciones de la presente invención pueden ser cualquier vehículo conocido en la técnica para la administración por vía tópica de productos farmacéuticos, entre los que se incluyen, sin que constituyan limitación, disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como un polialcohol o agua; emulsiones (emulsiones bien de aceite en agua o agua en aceite), tales como cremas o lociones; microemulsiones; geles; pomadas; liposomas; polvos y soluciones o suspensiones acuosas. El vehículo farmacéuticamente aceptable incluye excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, entre los que se incluyen, sin que constituyan limitación, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, conservantes, colorantes y recubrimientos.

15 Las composiciones tópicas para su utilización según realizaciones de la presente invención se preparan mediante la mezcla de un vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor adrenérgico α_2 , según se especifican en las reivindicaciones adjuntas, de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, procedimientos dados a conocer por los textos de referencia estándar, tales como, REMINGTON : THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1577-1591, 1672-1673, 866-885 (Ed. Alfonso R. Gennaro. 19^a ed. 1995); Ghosh, T. K .; y otros TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997).

20 En una realización, la composición tópica para su utilización según la presente invención está en forma de una emulsión. Las emulsiones, tales como cremas y lociones, son formulaciones tópicas adecuadas para su utilización en la presente invención. Una emulsión es un sistema disperso que comprende al menos dos fases inmiscibles, una fase dispersa en la otra como gotitas de un diámetro de 0,1 μm a 100 μm . Se incluye habitualmente un agente emulsionante para mejorar la estabilidad. Cuando el agua es la fase dispersa y un aceite es el medio de dispersión, la emulsión se denomina una emulsión de agua-en-aceite. Cuando un aceite se dispersa en forma de gotitas a través de la fase acuosa en forma de gotitas, la emulsión se denomina una emulsión de aceite-en-agua. Se dan a conocer emulsiones, tales como cremas y lociones, que pueden ser utilizadas como vehículos tópicos y su preparación, en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291 (Ed. Alfonso R. Gennaro 19^a ed. 1995).

25 En otra realización, la composición tópica para su utilización según la presente invención está en forma de un gel, por ejemplo, un gel bifásico o un gel monofásico. Los geles son sistemas semisólidos que comprenden suspensiones de partículas inorgánicas pequeñas o moléculas orgánicas grandes interpenetradas por un líquido. Cuando la masa de gel comprende una red de partículas inorgánicas pequeñas discretas, se clasifica como un gel bifásico. Los geles monofásicos comprenden macromoléculas orgánicas distribuidas uniformemente a lo largo de un líquido de modo que no existen límites aparentes entre las macromoléculas dispersas y el líquido. Los geles adecuados para su utilización en la presente invención se dan a conocer en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Ed. Alfonso R. Gennaro 19^a ed 1995). Otros geles adecuados para su utilización con la presente invención se dan a conocer en la patente de EE.UU. No. 6.387.383 (expedida el 14 de mayo de 2002); La patente de EE.UU. No. 6.517.847 (expedida el 11 de febrero, 2003); y la patente de EE.UU. No. 6.468.989 (expedida el 22 de octubre de 2002).

30 En una realización, la composición tópica para su utilización según la presente invención comprende, además, un gel acuoso que comprende agua y una cantidad gelificante de un agente gelificante farmacéuticamente aceptable seleccionado entre el grupo que comprende carbómeros, poliacrilato de glicerina y mezclas de los mismos, y la composición tópica tiene un pH fisiológicamente aceptable.

35 Tal como se utiliza en presente documento, "carbómero" es la designación USP para varios ácidos poliméricos que son dispersables pero insolubles en agua. Cuando la dispersión del ácido se neutraliza con una base, se forma un gel transparente, estable. El carbómero 934P es fisiológicamente inerte y no es un irritante o sensibilizante primario. Otros carbómeros incluyen 910, 940, 941 y 1342. Entre los espesantes poliméricos (agentes gelificantes) que pueden ser utilizados en composiciones según realizaciones de la presente invención se incluyen los conocidos para un experto en la materia, tales como los gelificantes hidrófilos e hidroalcohólicos utilizados frecuentemente en las industrias cosméticas y farmacéuticas. Preferentemente, 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.). Preferentemente, el agente gelificante comprende entre, aproximadamente, el 0,2% y, aproximadamente, el 4% en peso de la composición. Más particularmente, el intervalo preferente de porcentaje en peso de la composición para "CARBOPOL®" está entre, aproximadamente, el 0,5% y, aproximadamente, el 2%, mientras que el intervalo preferente de porcentaje en peso para "NATROLSOL®" y "KLUCEL®" está entre,

aproximadamente, el 0,5% y, aproximadamente, el 4%. El intervalo preferente de porcentaje en peso de la composición tanto para "HYPAN®" como para "STABILEZE®" está entre el 0,5% y, aproximadamente, el 4%.

5 "CARBOPOL®" es uno de los numerosos polímeros de ácido acrílico reticulados a los que se les ha dado el nombre adoptado general de carbómero. Estos polímeros se disuelven en agua y forman un gel transparente o ligeramente turbio tras neutralización con un material cáustico tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, trietanolamina u otras bases de amina. "KLUCEL®" es un polímero de celulosa que se dispersa en agua y forma un gel uniforme tras su hidratación completa. Entre otros polímeros gelificantes preferentes se incluyen hidroxietilcelulosa, goma de celulosa, polímero reticulado de decadieno MVE/MA, copolímero de PVM/MA o una combinación de los mismos.

10 En otra realización preferente, la composición tópica para su utilización según la presente invención está en forma de una pomada. Las pomadas son semisólidos oleaginosos que contienen poco o nada de agua. Preferentemente, la pomada se basa en un hidrocarburo, tal como una cera, vaselina, o aceite mineral gelificado. Las pomadas adecuadas para su utilización en la presente invención son bien conocidas en la técnica y se dan a conocer en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1585-1591 (Ed. Alfonso R. Gennaro. 19ª ed., 1995).

20 En una realización de la presente invención, una composición tópica para su utilización según la presente invención comprende, como mínimo, una de una crema y una pomada, que comprende cada una un agente seleccionado entre el grupo que comprende ácido esteárico, alcohol estearílico, alcohol cetílico, glicerina, agua y mezclas de los mismos, y la composición tópica tiene un pH fisiológicamente aceptable.

25 En otra realización, una composición tópica para su utilización según la presente invención está en forma de una solución o suspensión acuosa, preferentemente, una solución acuosa. Las formulaciones tópicas acuosas adecuadas para su utilización en la presente invención incluyen las dadas a conocer en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1563-1576 (Ed. Alfonso R. Gennaro 19ª ed. 1995). Entre otros sistemas de vehículo tópicos acuosos adecuados se incluyen los dados a conocer en la patente de EE.UU. No. 5.424.078 (expedida el 13 de junio de 1995); la patente de EE.UU. No 5.736.165 (expedida el 7 de abril de 1998); la patente de EE.UU. No. 6.194.415 (expedida el 27 de febrero de 2001); la patente de EE.UU. No 6.248.741 (expedida el 19 de junio de 2001) y No. 6.465.464 (expedida el 15 de octubre de 2002).

30 El pH de una formulación tópica para su utilización según la presente invención está preferentemente dentro de un pH fisiológicamente aceptable, por ejemplo, dentro del intervalo de, aproximadamente, 5 a, aproximadamente, 8, más preferentemente de, aproximadamente, 5,5 a, aproximadamente, 6,5. Para estabilizar el pH, preferentemente, se incluye una cantidad eficaz de un tampón. En una realización, el agente de tamponamiento está presente en la formulación tópica acuosa en una cantidad de, aproximadamente, el 0,05 a, aproximadamente, el 1 por ciento en peso de la formulación. Se pueden utilizar ácidos o bases para ajustar el pH según sea necesario.

35 Se pueden incluir agentes de ajuste de tonicidad en las formulaciones tópicas acuosas para su utilización según la presente invención. Entre los ejemplos de agentes de ajuste de la tonicidad adecuados se incluyen, sin que constituyan limitación, cloruro sódico, cloruro potásico, manitol, dextrosa, glicerina y propilenglicol. La cantidad del agente de tonicidad puede variar ampliamente dependiendo de las propiedades deseadas de la formulación. En una realización, el agente de ajuste de tonicidad está presente en la formulación tópica acuosa en una cantidad de, aproximadamente, el 0,5 a, aproximadamente, el 0,9 por ciento en peso de la formulación.

40 Preferentemente, una formulación tópica acuosa para su utilización según la presente invención tiene una viscosidad en el intervalo de, aproximadamente, 15 mPa·s a, aproximadamente, 25 mPa·s (15 cps a, aproximadamente, 25 cps). La viscosidad de las soluciones acuosas para su utilización según la presente invención se puede ajustar mediante la adición de agentes de ajuste de viscosidad, por ejemplo, sin que constituyan limitación, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa o hidroxietilcelulosa.

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

50 Una composición tópica para su utilización según las realizaciones de la presente invención pueden comprender excipientes farmacéuticamente aceptables tales como los enumerados en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 866-885 (Ed. Alfonso R. Gennaro 19ª ed.1995; Ghosh, T. K.; y otros TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997), entre los que se incluyen, sin que constituyan limitación, protectores, adsorbentes, demulcentes, emolientes, conservantes, antioxidantes, humectantes, agentes tampón, agentes solubilizantes, agentes de penetración en la piel y surfactantes.

55 En una realización, una composición tópica para su utilización según la presente invención comprende, además, uno o más agentes seleccionados entre el grupo que comprende un conservante, un anestésico local y un humectante de la piel.

Entre los conservantes adecuados se incluyen, sin que constituyan limitación, 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 fenilmercurico, acetato fenilmercurico y timerosal; agentes alcohólicos, por ejemplo, clorobutanol, alcohol feniletílico y alcohol bencilico; ésteres antibacterianos, por ejemplo, ésteres del ácido parahidroxibenzoico; y otros agentes antimicrobianos tales como clorhexidina, clorocresol, ácido benzoico y polimixina.

Una composición tópica para su utilización según realizaciones de la presente invención pueden incluir productos farmacéuticos o sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como un agonista del receptor adrenérgico α_2 y opcionalmente uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente activos, entre los que se incluyen, sin que constituyan limitación, corticosteroides y otros agentes antiinflamatorios, tales como betametasona, diflorasona, amcinonida, fluocinolona, mometasona, hidrocortisona, prednisona y triamcinolona; 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 antiinfecciosos, tales como mupirocina, eritromicina, clindamicina, gentamicina, polimixina, bacitracina, y sulfadiazina de plata; y antisépticos, tales como yodo, povidona yodada, cloruro de benzalconio, ácido benzoico, clorhexidina, nitrofuracina, peróxido de benzoilo, peróxido de hidrógeno, hexaclorofeno, fenol, resorcinol y cloruro de cetilpiridinio.

En una realización preferente, una composición tópica para su utilización según realizaciones de la presente invención comprende, además, dióxido de titanio (TiO_2), preferentemente en una cantidad que es suficiente para enmascarar el color de la brimonidina u otro ingrediente coloreado en la formulación, pero que no provoque irritación de la piel. El TiO_2 puede provocar irritación leve y enrojecimiento de los ojos, de este modo debe evitarse el contacto de los ojos con una composición administrable por vía tópica que contenga TiO_2 .

Las dosis y la frecuencia de dosificación se determinarán por un profesional médico entrenado en función de la actividad de los compuestos utilizados, las características de la formulación tópica en particular y la identidad y la gravedad del trastorno dermatológico a tratar o prevenir.

En una realización de la presente invención, la composición tópica comprende del 0,01% al 5% en peso del agonista del receptor adrenérgico α_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 α_2 .

Para tratar o prevenir un tumor de la piel en vista de la presente descripción, por ejemplo, las composiciones tópicas para su utilización según la presente invención se aplican por vía tópica de manera directa al área expuesta a la luz solar o al área afectada de otra manera, de cualquier manera convencional bien conocida en la técnica, por ejemplo, mediante un cuentagotas o aplicador, como un vapor vía un aplicador de aerosol, a través de un parche intradérmico o transdérmico, o simplemente mediante la difusión de una formulación según la presente invención en la zona afectada con los dedos. Generalmente, la cantidad de una formulación tópica según la presente invención aplicada a la zona de la piel afectada varía de, aproximadamente, 0,1 g/cm^2 de área superficial de la piel a, aproximadamente, 5 g/cm^2 , preferentemente, de 0,2 g/cm^2 a, aproximadamente, 0,5 g/cm^2 de área superficial de la piel. Por lo general, se recomiendan de una a cuatro aplicaciones al día durante el período de tratamiento.

En el presente documento, se describe un producto cosmético, que comprende:

(1) una composición tópica que comprende una cantidad segura y eficaz de un agonista del receptor adrenérgico α_2 ;

(2) instrucciones sobre cómo aplicar la composición tópica a la piel, los labios o el cuero cabelludo de un sujeto frente a los efectos dañinos de la radiación UV.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "instrucciones" cuando se utiliza en el contexto de un kit incluye una publicación, una grabación, un diagrama o cualquier otro medio de expresión que se pueda utilizar para comunicar la utilidad del kit para su utilización designada. Por ejemplo, las instrucciones se pueden adjuntar a un recipiente para el kit o incluirse dentro del mismo.

El producto cosmético puede comprender, además, una segunda composición tópica que comprende una cantidad segura y eficaz de un agente de protección solar.

El agonista del receptor adrenérgico α_2 y el agente de protección solar se pueden formular en las mismas composiciones tópicas o en composiciones separadas contenidas en uno o dos recipientes separados, tales como un cuentagotas, un frasco, o un tubo con un tamaño de orificio pequeño adecuado, tal como un tubo de punta extendida, realizado de cualquier material farmacéuticamente adecuado.

Las formulaciones tópicas para su utilización según la presente invención se pueden llenar y envasar en una botella o tubo de plástico comprimible. Los sistemas de envase-cierre adecuados para envasar formulaciones tópicas para su utilización según la presente invención están disponibles en el mercado de, por ejemplo, Wheaton Plastic Products, 1.101 Wheaton Avenue, Millville, N. J. 08332.

5 Preferentemente, las instrucciones se incluyen con las formulaciones para su utilización según la presente invención, por ejemplo, un folleto o etiqueta de envase. Las instrucciones de etiquetado explican cómo administrar las formulaciones tópicas para su utilización según la presente invención, en una cantidad y durante un período de tiempo suficiente para tratar o prevenir un tumor de la piel y los signos y/o síntomas asociados con el mismo.
10 Preferentemente, la etiqueta incluye las instrucciones de dosificación y administración, la composición de la formulación tópica, la farmacología clínica, la resistencia farmacológica, la farmacocinética, la absorción, la biodisponibilidad y las contraindicaciones.

15 La presente invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes, pero los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los ejemplos son sólo ilustrativos de la presente invención, tal como se describe en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

Ejemplo 1

20 **Formulaciones acuosas tópicas**

Este ejemplo ilustra formulaciones tópicas acuosas que se pueden utilizar en la presente invención.

25 Una primera formulación tópica en forma de solución acuosa comprende: tartrato de brimonidina (del 0,01% al 5% p/p); Puriteg (0,005% p/p) (dióxido de cloro estabilizado) como conservante; y los ingredientes inactivos: ácido bórico; cloruro cálcico; cloruro magnésico; cloruro potásico; agua purificada; borato sódico; carboximetilcelulosa sódica; cloruro sódico; con ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH de 5,6 hasta 6,6. La osmolaridad se encuentra en el intervalo de 250-350 mOsmol/kg.

30 Una segunda formulación tópica en forma de solución acuosa comprende tartrato de brimonidina (del 0,2% al 2% p/p); cloruro de benzalconio (0,005% p/p) como conservante y los ingredientes inactivos: ácido bórico; cloruro cálcico; cloruro magnésico; cloruro potásico; agua purificada; borato sódico; carboximetilcelulosa sódica; cloruro sódico; con ácido clorhídrico y/o hidróxido sódico para ajustar el pH de 5,6 hasta 6,6. La osmolaridad se encuentra en el intervalo de 250-350 mOsmol/kg.

35 **Ejemplo 2**

Formulaciones tópicas en forma de crema o pomada

40 Este ejemplo ilustra formulaciones tópicas en forma de crema o pomada que se pueden utilizar en la presente invención.

Una primera formulación tópica en forma de crema (pomada hidrófila) se describe en la tabla 2 siguiente.

45

Tabla 2	
Ingrediente	Porcentaje en peso
Tartrato de brimonidina	0,01% a 5%
Ácido esteárico	7%
Alcohol estearílico	5%
Alcohol cetílico	2%
Glicerina	10%
Lauril sulfato sódico	1%
Propilparabeno	0,05%
Metilparabeno	0,25%
Edetato disódico	0,055%
Agua destilada	CS
TOTAL	100%

50 Para preparar la formulación, se funden el alcohol estearílico y la vaselina blanca en un baño de vapor, y se calientan a unos 75 grados C. Los otros ingredientes, previamente disueltos en agua y calentados a 75 grados C, se añaden a continuación y la mezcla se agita hasta que solidifica. Posteriormente, la mezcla se deja enfriar con agitación y, a continuación, se añade el tartrato de brimonidina como una solución concentrada.

Una formulación tópica en forma de pomada (pomada hidrófila) se describe en la tabla 3 siguiente.

Tabla 3

Ingredientes	Peso
Tartrato de brimonidina	20 g
Colesterol	30 g
Alcohol estearílico	30 g
Cera blanca	80 g
Vaselina blanca	820-800 g

5 Para preparar la formulación, se mezclan conjuntamente el alcohol estearílico y cera blanca en un baño de vapor. A continuación, se añade el colesterol y se agita hasta que se disuelve completamente. Después se añade la vaselina blanca y se mezcla. La mezcla se retira del baño y se agita hasta que solidifica. Con agitación continua, se añade tartrato de brimonidina como una suspensión concentrada.

Ejemplo 3

10 **Formulaciones tópicas en forma de gel**

Este ejemplo ilustra formulaciones tópicas en forma de gel que se pueden utilizar en la presente invención.

15 Una primera formulación en forma de gel se describe en la tabla 4 siguiente.

Tabla 4

Ingredientes	% en peso
Tartrato de brimonidina	0,01-5%
Metilparabeno NF	0,15%
Propilparabeno NF	0,03%
Hidroxietilcelulosa NF	1,25%
Edetato disódico USP	0,05%
Agua purificada, USP	CS
TOTAL	100%

Una segunda formulación en forma de gel se describe en la tabla 5 siguiente.

20

Tabla 5

Ingredientes	Peso%
Tartrato de brimonidina	0,5%
Metilparabeno	0,20%
Propilparabeno	0,05%
Carbómero 934P NF	1,0%
Hidróxido sódico	CS pH 7
Agua purificada, USP	CS
TOTAL	100%

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

25 Una tercera formulación en forma de gel se describe en la tabla 6 siguiente.

Tabla 6

Ingrediente	% en peso
Tartrato de brimonidina	0,1 - 2%
Carbómero 934P	1,25%
Metilparabeno	0,3%
Fenoxietanol	0,4%
Glicerina	5,5%
Dióxido de titanio al 10%	0,625%
Propilenglicol	5,5%
Solución de NaOH al 10%	6,5%
Agua DI	CS
TOTAL	100%

Una cuarta formulación en forma de gel se describe en la tabla 7 siguiente.

30

Tabla 7

Ingredientes	% en peso
Tartrato de brimonidina	0,01-5%
Metilparabeno	0,2%
Propilparabeno	0,05%
"CARBOPOL®"	1,0%
Trietanolamina	CS pH 7
Agua	CS
Total	100%

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

5

Ejemplo 4

Formulaciones tópicas en forma de espuma

Este ejemplo ilustra formulaciones tópicas en forma de espuma que se pueden utilizar en la presente invención.

Una primera formulación en forma de espuma se describe en la tabla 8 siguiente.

Tabla 8

Ingredientes	Cantidad (% en peso)
Tartrato de brimonidina	0,01-5
Ácido esteárico	4,2
Laureth-23	1,4
Laurilsulfato sódico	0,5
Trietanolamina	2,2
Hidroxitolueno butilado (BHT)	0,01
Fragancia	0,5
Propelente Aeron A-31	3
Agua	CS
TOTAL	100

15

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

20

25

Una segunda formulación en forma de espuma se describe en la tabla 9 siguiente.

Tabla 9

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Tartrato de brimonidina	0,2-2
Agua	CS
Ácido palmítico	2,12
Laureth-23	0,93
Trietanolamina (99%)	1,13
Cetil dimeticona copoliol	0,19
Aceite mineral	0,31
Alcohol estearílico	0,31
Lauramida DEA	0,15
Distearato de PEG-150	0,05
Imidazolidinil urea	0,0016
Metilparabeno	0,0005
Propilparabeno	0,00003
Liofilizado de polvo de Aloe	0,0015
Fragancia	0,50
Propelente Aeron A-31	3,00
TOTAL	100

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

5 Se mezclan el alcohol estearílico, el aceite mineral, la lauramida DEA, la cetil dimeticona copoliol, el diestearato de PEG-150, y el BHT y se calientan a 55°C para formar la fase oleosa. La fase oleosa se combina con la fase acuosa a 80°C y se mezcla bien durante, aproximadamente, 15 minutos. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente y se añade la imidazolidinil urea, el metilparabeno, el propilparabeno y, a continuación, se mezcla bien. Se
10 añade a continuación el tartrato de brimonidina y se mezcla bien. A continuación, se añade la fragancia, seguido de mezcla suave. El aloe se disuelve a continuación en agua de relleno y se añade con mezcla lenta para formar la formulación del producto que se envasa a continuación en un bote de aerosol tal como se ha descrito para la primera formulación de espuma.

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

Una tercera formulación en forma de espuma no jabonosa se describe en la tabla 10 siguiente.

20

Tabla 10	
Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Tartrato de brimonidina	0,4-0,6
Etanol	6
Éster etílico de PVM/MA	4
Copolímero de dimeticona copoliol	0,1
Agua	CS
Copolímero PVP/VA	1
Lauril sulfato sódico	1
Oleth-20	0,5
Cocamida MEA	0,05
Metil parabeno	0,1
Aminometil propanol	0,53
Cloruro de estearalconio	0,05
Steareth-16	0,1
Pantenol	0,5
Fragancia	0,5
Aeron A-46	5
TOTAL	100

La fase alcohólica se prepara disolviendo el éster etílico de copolímero de PVM/MA en etanol, después de lo cual se añade dimeticona y se mezcla bien. La fase acuosa se prepara calentando el agua a 65°C, después de lo cual se
25 añade el copolímero de PVP/VA y se mezcla bien. La fase oleosa se prepara mezclando el oleth-20, la cocamida MEA, y el steareth-16 a 60°C para formar una mezcla. Se añade posteriormente la fase oleosa a la fase acuosa a 65°C y se mezcla bien. A continuación, se añade el metilparabeno a la mezcla, seguido de mezcla, después de lo cual se añaden el aminometil propanol, el cloruro de estearalconio y el pantenol y se mezcla hasta uniformidad. La composición resultante se enfría a temperatura ambiente, después de lo cual se añade la fase alcohólica y se
30 mezcla bien. A continuación se añade la fragancia y se mezcla suavemente para formar el producto. El producto se envasa a continuación en un bote de aerosol.

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

35 **Ejemplo 5**

Estudio de fotocarcinogénesis con brimonidina

30 Se trataron ratones albinos SKH1-HR sin pelo (36/sexo/grupo) durante 40 semanas con radiación UV y gel de brimonidina o vehículo según el diseño en la tabla 11. Los ratones se observaron 12 semanas adicionales sin tratamiento. Los tratamientos tópicos se realizaron, aproximadamente, una hora antes de la radiación UV los lunes, miércoles y viernes de cada semana y, aproximadamente, una hora después de la radiación UV los martes y jueves de cada semana. Véase la tabla 11.

45 Todos los procedimientos con animales se llevaron a cabo en una instalación animal totalmente acreditada y según los protocolos aprobados previamente.

Tabla 11

Grupo de dosificación	Conc. De tartrato de brimonidina (%)	Administración (µl/ratón sobre 25 cm ² BSA)	Frecuencia de administración (días por semana)*	Dosis de rad. UV solar simulada (RBU/semana)	Duración del tratamiento o la exposición (semanas)	Periodo adicional de tratamiento o exposición a rad. UV (semanas)
1	Vehículo	100	5	600	40	12
2	0,18	100	5	600	40	12
3	1	100	5	600	40	12
4	2	100	5	600	40	12
5	N/A	N/A	N/A	600	40	12
6	N/A	N/A	N/A	1200	40	12

N/A: NO APLICA

RBU: Unidad de Robertson-Berger (medida de la eficacia de la radiación UV; 400 RBU se aproximan a una dosis mínima de eritema en la piel humana sin bronceado previo)

* Lunes, miércoles y viernes de cada semana: exposición a radiación UV, aproximadamente, una hora después de la aplicación del objeto de examen. Martes y jueves de cada semana: exposición a la radiación UV aproximadamente una hora antes de la aplicación del objeto de examen.

5 Tal como muestran los resultados en la tabla 12, la aplicación tópica de brimonidina a las concentraciones de 0,18%, 1% y 2% ralentizó sorprendentemente el desarrollo de lesiones tumorales de la piel. La brimonidina dio como resultado un retraso dependiente de la dosis en la formación de tumores de la piel inducidos por UV.

Tabla 12. Comparaciones de grupos de aparición de tumores para tumores ≥ 1 mm

Parámetro	Grupo 1 Vehículo + 600 RBU	Grupo 2 0,18% + 600 RBU	Grupo 3 1% + 600 RBU	Grupo 4 2% + 600 RBU	Grupo 5 (sin tratamiento) 600 RBU	Grupo 6 (sin tratamiento) 1200 RBU
Mediana semanal (a) a tumor ≥ 1 mm	40,5	48	>52	>52	40,5	26
Rendimiento de tumor (b) ≥ 1 mm	4,57	2,40	0,85	0,49	4,00	7,61
^a El momento en el que la mitad de los miembros de los grupos han adquirido uno o más tumores clasificados.						
^b Número promedio de tumores por sobreviviente.						

10 Se observó el retraso en la mediana semanal de tumor (≥ 1 mm). De hecho, el 1% y el 2% de brimonidina fueron tan eficaces que menos de la mitad de los miembros de los grupos adquirió uno o más tumores clasificados dentro del período de estudio de 52 semanas. El retraso también se observó en el rendimiento de tumores (≥ 1 mm). En
15 comparación con el grupo de vehículo, el 0,18% brimonidina redujo el rendimiento tumor 1,7 veces, el 1% brimonidina 4,7 veces; y el 2% brimonidina 8,1 veces. Estos resultados representan un retraso significativo en el inicio de la formación de tumores.

20 Además, las figuras 1 a 4 muestran la comparación de grupos de prevalencia del tumor. Obsérvese que el número al lado de cada línea de puntos indica el número entre el grupo de tratamiento que se muestra en las tablas 11 y 12. Como se muestra en las figuras, al aumentar la concentración de brimonidina, se redujo también el tamaño de los tumores. Esto indica que la brimonidina tópica promueve también la regresión tumoral.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende una cantidad eficaz de un agonista del receptor adrenérgico α_2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable para su utilización en la prevención de la formación de tumores de la piel en un sujeto, en la que el agonista del receptor adrenérgico α_2 se selecciona entre el grupo que comprende: brimonidina, (8-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (8-bromo-quinoxalin-5-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (5-bromo-3-metil-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (5-bromo-2-metoxi-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 2. Composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista del receptor adrenérgico α_2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable para su utilización en la inhibición de la progresión de un tumor de la piel existente en un sujeto, en la que el agonista del receptor adrenérgico α_2 se selecciona entre el grupo que comprende: brimonidina, (8-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (8-bromo-quinoxalin-5-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (5-bromo-3-metil-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (5-bromo-2-metoxi-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 3. Composición que comprende una cantidad segura y eficaz de un agonista del receptor adrenérgico α_2 para su utilización en la protección de la piel, los labios o el cuero cabelludo de un sujeto contra los efectos dañinos de la radiación UV, en la que el agonista del receptor adrenérgico α_2 se selecciona entre el grupo que comprende: brimonidina, (8-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (8-bromo-quinoxalin-5-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (5-bromo-3-metil-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (5-bromo-2-metoxi-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 4. Procedimiento para inducir la muerte o inhibir el crecimiento de una célula tumoral de la piel, que comprende poner en contacto la célula tumoral de la piel *in vitro* con una composición, que comprende un agonista del receptor adrenérgico α_2 en una cantidad suficiente para inducir la muerte o inhibir el crecimiento de la célula tumoral de la piel, en el que el agonista del receptor adrenérgico α_2 se selecciona entre el grupo que comprende: brimonidina, (8-bromo-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (8-bromo-quinoxalin-5-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (5-bromo-3-metil-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina, (5-bromo-2-metoxi-quinoxalin-6-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amina y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 5. Composición para su utilización o procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que la composición comprende de, aproximadamente, el 0,01% a, aproximadamente, el 5% en peso del agonista del receptor adrenérgico α_2 .
- 30 6. Composición para su utilización o procedimiento, según la reivindicación 5, en los que la composición comprende de, aproximadamente, el 0,1% a, aproximadamente, el 2% en peso del agonista del receptor adrenérgico α_2 .
- 35 7. Composición para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición se administra al sujeto a través de la vía de administración tópica, epicutánea, transdérmica, subcutánea o intramuscular.
- 40 8. Composición para su utilización, según la reivindicación 7, en la que la composición se administrará al sujeto mediante administración subcutánea en la zona de la piel en necesidad de esta administración.
- 45 9. Composición para su utilización, según la reivindicación 7, en la que la composición se administrará al sujeto mediante la aplicación tópica sobre la piel en necesidad de esta administración.
- 50 10. Composición para su utilización, o procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1-2 ó 4, en los que el tumor de la piel se selecciona entre el grupo que comprende papiloma, queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, queratoacantoma, melanoma y sarcoma.
- 55 11. Composición para su utilización, según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que se administrará adicionalmente al sujeto otro tratamiento o ingrediente activo para la prevención o el tratamiento del tumor de la piel.
- 60 12. Composición para su utilización, según la reivindicación 3, en la que la composición comprende adicionalmente una cantidad segura y eficaz de un agente de protección solar.

Figura 1: Comparaciones de grupos de prevalencia tumoral

Prevalencia por semanas de los primeros tumores perceptibles
Sexos combinados

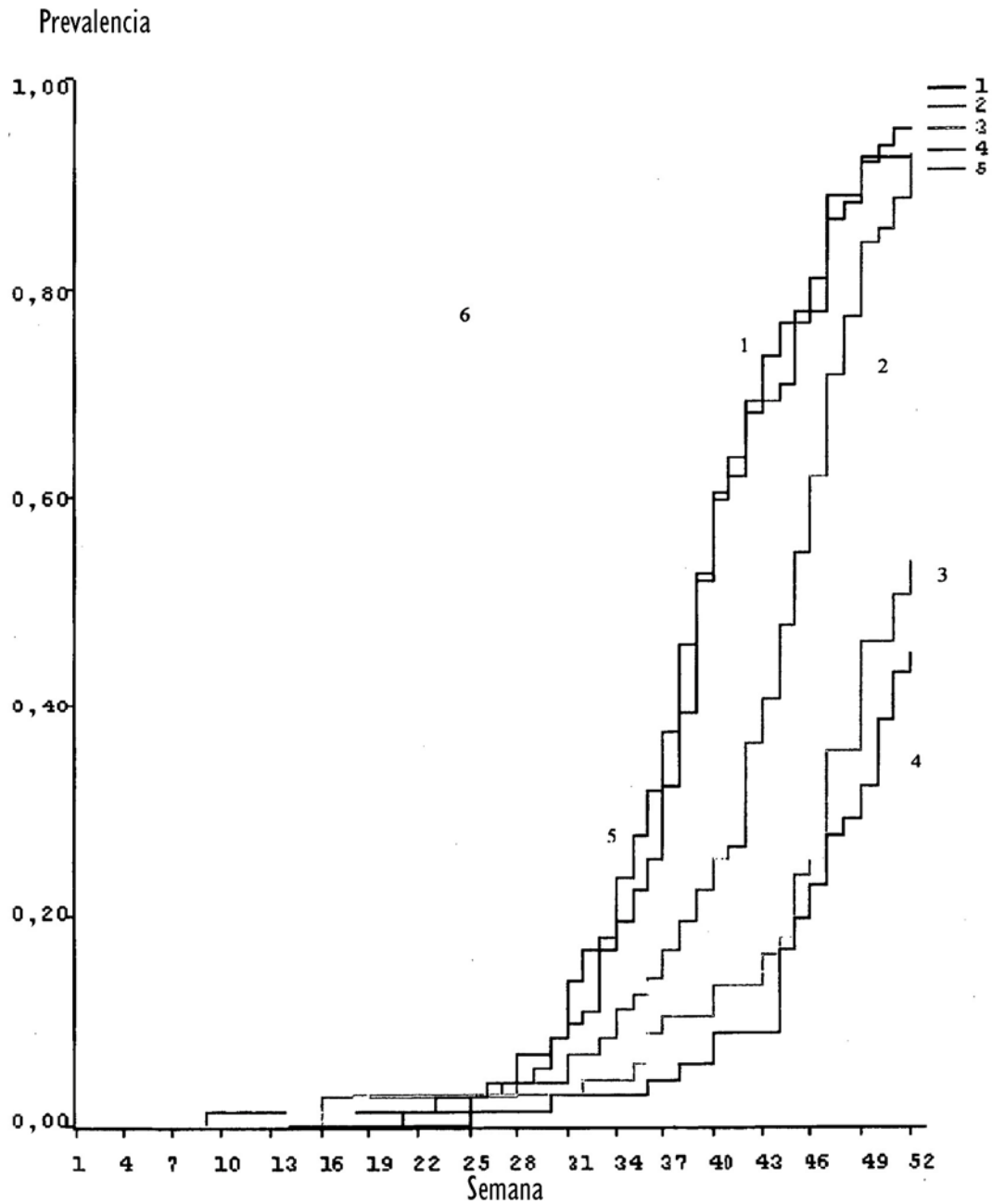


Figura 2

Prevalencia por semanas de los primeros tumores de 1 mm
Sexos combinados

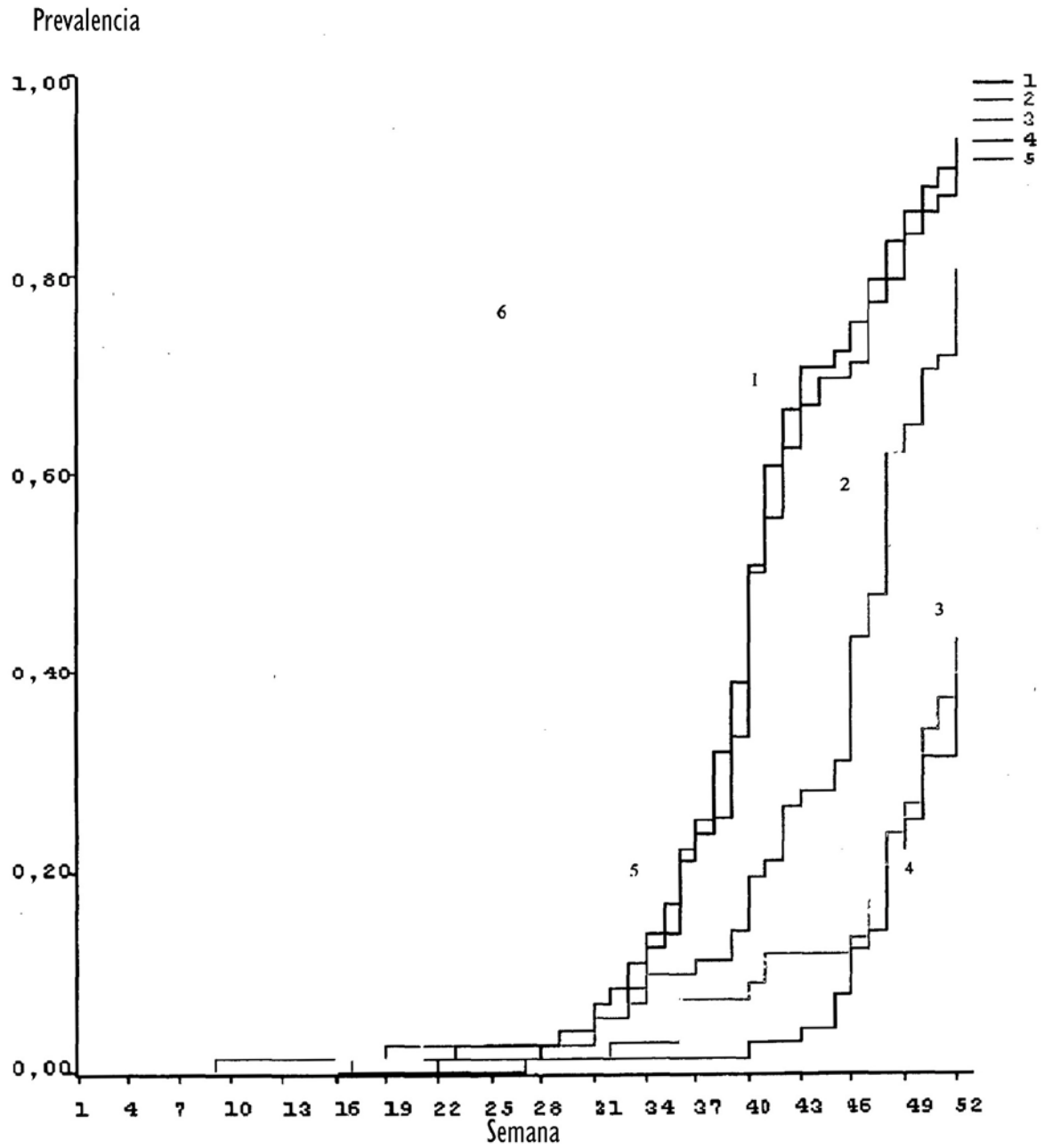


Figura 3

Prevalencia por semanas de los primeros tumores de 2 mm
Sexos combinados

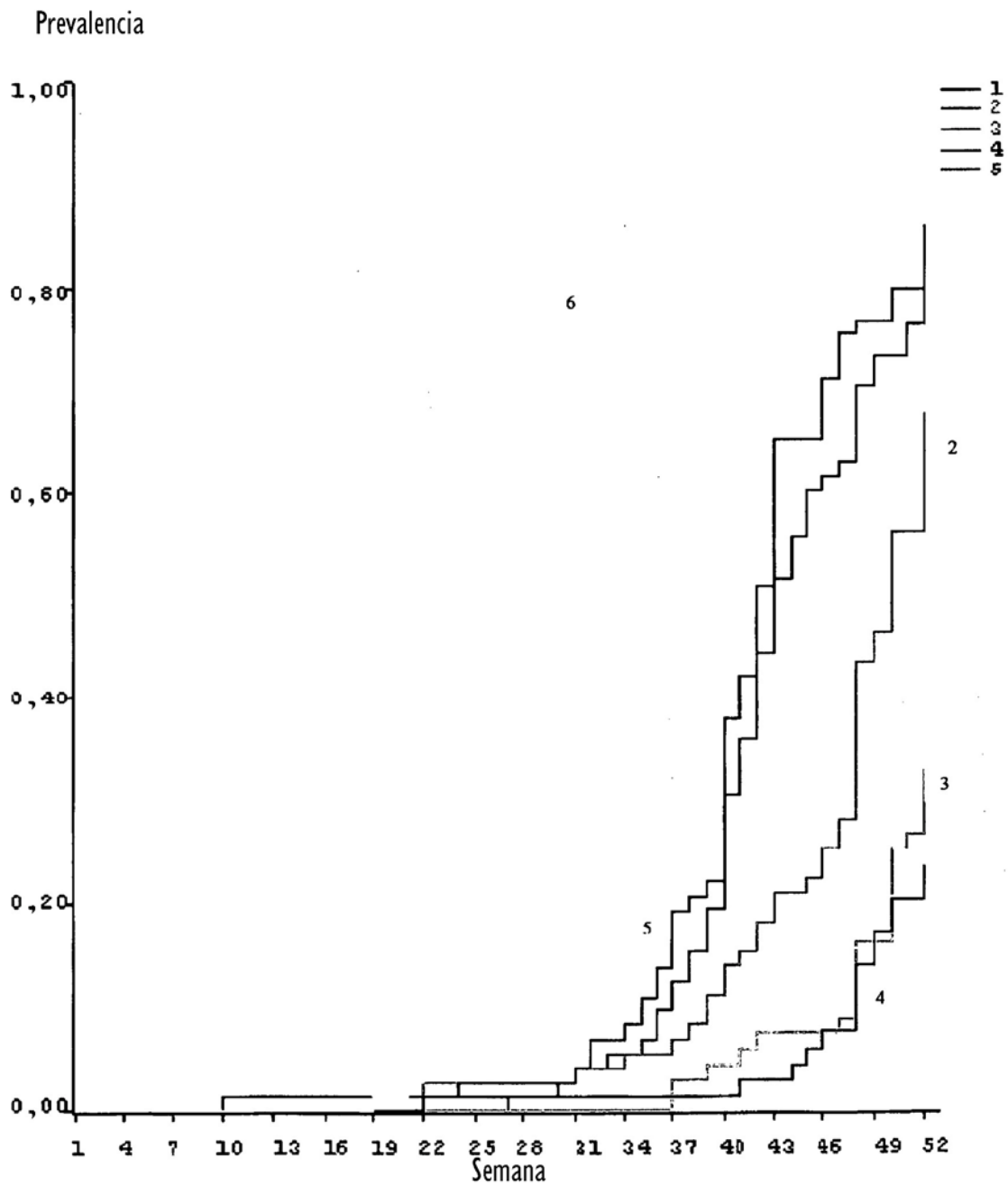


Figura 4

Prevalencia por semanas de los primeros tumores de 4 mm
Sexos combinados

