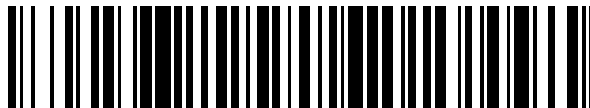


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 269**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5575 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)
A61K 8/69 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61Q 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2012 PCT/US2012/070581**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13096429**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2012 E 12859422 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 2793895**

54 Título: **Métodos y composiciones para la reducción de la grasa corporal y adipocitos**

30 Prioridad:

19.12.2011 US 201161577332 P
13.07.2012 US 201213548482

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.10.2019

73 Titular/es:

TOPOKINE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
241 Nahanton Street
Newton, MA 02459, US

72 Inventor/es:

KALAYOGLU, MURAT, V. y
SINGER, MICHAEL, S.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 727 269 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

Métodos y composiciones para la reducción de la grasa corporal y adipocitos

5 Aplicaciones relacionadas

La presente solicitud reivindica prioridad a tenor de 35 U.S.C. §120 para la solicitud de patente de Estados Unidos U.S.S.N. 13/548.482 presentada el 13 de julio de 2012, y reivindica prioridad a tenor de 35 U.S.C. §119(e) para la solicitud de patente de Estados Unidos U.S.S.N. 61/577.332, presentada el 19 de diciembre de 2011.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos y composiciones cosméticas para la reducción de grasas y/o los adipocitos en el cuerpo de un sujeto. La presente invención también se refiere a una reducción local de un depósito de grasas en un sujeto en el que el depósito de grasas es causado por una enfermedad. Más específicamente, la grasa corporal puede reducirse administrando localmente a un sujeto un compuesto que incluye, tafluprost, como se describe en la presente memoria.

20 Antecedentes de la invención

El exceso de grasa corporal es una causa importante de enfermedad humana, discapacidad y alteración cosmética. Para muchas personas, el exceso de grasa corporal también es una fuente de angustia psicosocial y una menor autoestima.

25 El exceso de grasa corporal puede ser difuso o concentrado en partes particulares del cuerpo. Esto puede implicar, por ejemplo, depósitos prominentes e indeseados de grasa en el abdomen, glúteos, pecho, muslos, brazos y/o mentón. Esto también puede implicar, por ejemplo, un exceso de tejido mamario en una mujer, o en un hombre, es decir, ginecomastia. Estas acumulaciones locales de grasa corporal pueden deberse a factores constitucionales, enfermedades, estado hormonal o como efectos secundarios de medicamentos u otras sustancias. Incluso en
30 ausencia de enfermedad, las consideraciones estéticas se aplican a las personas que, sin embargo, perciben un exceso de grasa y desean corregirlo.

Una serie de condiciones médicas se consideran causas de exceso de grasa corporal. Los ejemplos incluyen
35 obesidad inducida por fármacos, hipotiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, obesidad hipotalámica, enfermedad ovárica poliquística, depresión, atracones, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohen, síndrome de Down, síndrome de Turner, deficiencia de la hormona del crecimiento, resistencia a la hormona del crecimiento, y deficiencia o resistencia a la leptina. Desfigurar el exceso de depósitos de grasa regionales, por ejemplo el exceso de grasa dorsocervical, se puede encontrar en afecciones como la lipodistrofia del VIH, el
40 síndrome de Cushing y el síndrome de pseudo-Cushing (es decir, el síndrome característico de exceso de grasa corporal y otros hallazgos debido a niveles excesivos de corticosteroides endógenos o exógenos), otras lipodistrofias adquiridas, lipodistrofias familiares, lipoma, lipomatosis y enfermedad de Madelung.

Los medicamentos conocidos por causar el exceso de grasa corporal incluyen cortisol y análogos, otros
45 corticosteroides, megace, sulfonilureas, antirretrovirales, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, anticonceptivos orales, insulina, risperidona, clozapina y tiazolidinadionas.

Los cambios en el estado hormonal, incluidos los cambios fisiológicos como el embarazo o la menopausia, pueden
50 dar como resultado un exceso de grasa corporal en un sujeto. Dejar de fumar comúnmente conduce al aumento de peso y al exceso de grasa corporal. Los traumatismos pueden favorecer la acumulación de exceso de grasa corporal en virtud de la inmovilidad o falta de uso de una extremidad. Problemas similares pueden afectar a un sujeto inmóvil, por ejemplo, como consecuencia de una lesión. Algunos tumores, por ejemplo, los lipomas y los liposarcomas, se caracterizan por acumulaciones locales de células grasas que pueden ser susceptibles a los métodos utilizados para reducir la grasa corporal. La lipomatosis es cualquier afección caracterizada por la formación de lipomas múltiples en
55 el cuerpo, p. ej., lipomatosis múltiple familiar, dolorosis por adiposis (enfermedad de Dercum), lipomatosis pélvica, etc.

Incluso en ausencia de una patología subyacente, un sujeto puede tener problemas estéticos por los depósitos de
60 grasa corporal locales o difusos. Estos generalmente pueden atribuirse a factores de constitución o hereditarios, historia del desarrollo, edad, sexo, dieta, consumo de alcohol u otros componentes del estilo de vida. Los individuos en tales circunstancias comúnmente desean reducir la cantidad de grasa en el abdomen, el pecho, los senos, las nalgas, las caderas, los muslos, las piernas, las rodillas, los brazos, el mentón, el cuello y/o parte del rostro. En algunos casos, la grasa no está en exceso, pero se ha desplazado, como en el prolapso de la grasa orbitaria relacionado con la edad o el descenso de las almohadillas adiposas malares.

65 Se han desarrollado varios métodos para reducir o eliminar el exceso de grasa corporal. Es útil clasificar estos

métodos como extractivos, metabólicos o adipolíticos. Los métodos extractivos, tales como la lipoplastia (p. ej., la liposucción) o la escisión local, son métodos mediante los cuales se elimina la grasa físicamente de las áreas de interés. Tales métodos son costosos y pueden implicar cicatrices, deformidad posquirúrgica o regresión, molestias, infección y otras reacciones adversas.

En contraste con los métodos extractivos, los métodos metabólicos, que incluyen medicamentos sistémicos, suplementos nutricionales, dispositivos y ejercicios u otros tratamientos corporales, tratan de modificar el metabolismo del sujeto (p. ej., la ingesta de calorías, el gasto o ambos) de manera que haya una pérdida neta de grasa en el sujeto. Una desventaja es que estos métodos generalmente no pueden dirigirse a una determinada parte del cuerpo. Otro inconveniente es la posible pérdida concomitante de agua, carbohidratos, proteínas, vitaminas, minerales y otros nutrientes. Además, los medicamentos dietéticos tradicionales pueden tener efectos secundarios no deseados, por ejemplo, palpitaciones, temblores, insomnio y/o irritabilidad en un sujeto que usa estimulantes como supresores del apetito. A pesar del valor para la salud, los métodos metabólicos dietéticos tradicionales y el ejercicio no son prácticos para todo el mundo.

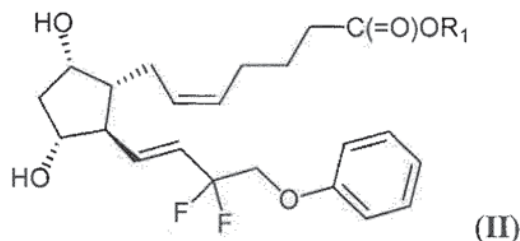
Los métodos adipolíticos pretenden causar una rotura de los adipocitos y/o su contenido de lípidos. Por ejemplo, los depósitos de grasa se pueden reducir mediante la exposición a temperaturas bajas o a desoxicolato, un solubilizante que lisa las membranas celulares y produce necrosis local. Los inconvenientes de estos métodos pueden incluir una mala diferenciación entre el tejido adiposo y otros tejidos cercanos, obstáculos para la liberación que requieren agujas hipodérmicas o equipos especiales, y efectos adversos tales como necrosis, inflamación y dolor.

Por lo tanto, existe la necesidad de nuevas composiciones y métodos para la administración local para reducir la grasa en el cuerpo de un sujeto.

Sumario de la invención

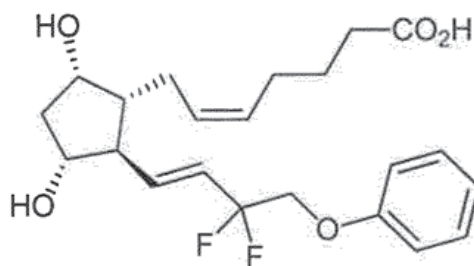
La presente invención se basa en el descubrimiento de que Tafluprost es más eficaz que Bimatoprost para la administración local para la reducción de la grasa corporal. También se espera que los análogos de Tafluprost, como otros ésteres, tioésteres, amidas y el ácido libre de Tafluprost, sean más efectivos que Bimatoprost para la administración local para la reducción de la grasa corporal. La invención se define por las reivindicaciones. Cualquier materia objeto que cae dentro del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente a modo de información.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (II):



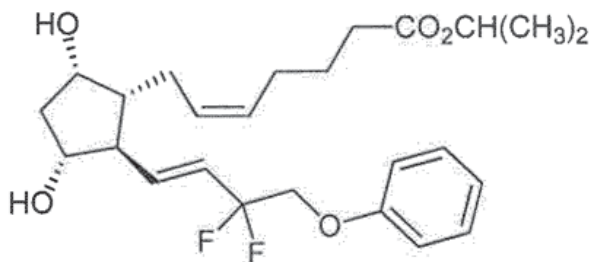
o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o derivado isotópicamente enriquecido del mismo, en la que R₁ es hidrógeno, etilo, o isopropilo, para su uso en la reducción local de un depósito de grasa en un sujeto; en el que el depósito de grasa es causado por una enfermedad. La presente invención también proporciona un método estético para la reducción de un depósito de grasa local de importancia estética, que comprende administrar localmente al depósito de grasa un compuesto de fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o derivado isotópicamente enriquecido del mismo.

En ciertas realizaciones, en las que R₁ es hidrógeno, el compuesto de Fórmula (II) es el compuesto:



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o derivado isotópicamente enriquecido del mismo, también referido en la presente memoria como ácido libre de Taluprost.

En ciertas realizaciones, en las que R₁ es isopropilo, el compuesto de Fórmula (II) es el compuesto:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o derivado isotópicamente enriquecido del mismo, también referido en la presente memoria como Taluprost.

En ciertas realizaciones, cualquiera de los métodos anteriores comprende además administrar uno o más compuestos adicionales de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, derivado isotópicamente enriquecido del mismo.

10 En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (II) descritos anteriormente son para su uso en la reducción local de un depósito de grasa en un sujeto.

15 En ciertas realizaciones, el sujeto padece o es probable que padezca obesidad, exceso de grasa en el seno, exceso de grasa en el mentón, ginecomastia, obesidad inducida por fármacos, hipotiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, obesidad hipotalámica, enfermedad ovárica poliquística, depresión, atracón, obesidad posparto, obesidad asociada con el abandono del hábito de fumar, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohen, síndrome de Down, síndrome de Turner, deficiencia de la hormona del crecimiento, resistencia a la hormona del crecimiento, deficiencia o resistencia a la leptina, síndrome de Cushing, síndrome de pseudo-Cushing, hipertrofia de la grasa dorsocervical/hipertrofia de la grasa dorsocervical ("Joroba de búfalo"), facies lunares, lipodistrofia del VIH, prolapso de grasa orbitaria, descenso de grasa anormal relacionada con la edad, otra lipodistrofia adquirida, lipodistrofia familiar, lipoma, lipomatosis o enfermedad de Madelung. En ciertas realizaciones, el sujeto padece o es probable que padezca obesidad, ginecomastia, lipodistrofia del VIH, lipoma o exceso de grasa en el mentón.

25 En ciertas realizaciones, la vía de administración se selecciona entre el grupo que consiste en tópica, subcutánea, intradérmica e intralesional. En ciertas realizaciones, la vía de administración es tópica. En ciertas realizaciones, el sitio de administración se selecciona entre el grupo que consiste en la piel, el ojo o una membrana mucosa. En ciertas realizaciones, la vía de administración se selecciona entre el grupo que consiste en subcutánea, intradérmica e intralesional. En ciertas realizaciones, la administración es a una parte del cuerpo seleccionada entre el grupo que consiste en abdomen, pecho, seno, glúteos, caderas, muslos, piernas, rodillas, brazos, mentón, cuello y cara. En ciertas realizaciones, la administración tópica es la administración transdérmica.

35 En otros aspectos, se proporcionan composiciones farmacéuticas, p. ej., para su uso en la reducción de grasa corporal, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, o derivado isotópicamente enriquecido del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes. En ciertas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica, subcutánea, intradérmica o intralesional. En ciertas realizaciones, la composición comprende entre aproximadamente un 0,01 % y aproximadamente un 10 % (p/p) o (p/v), inclusive, del compuesto de Fórmula (II). En ciertas realizaciones, el excipiente es Lipoderm®.

40 Los aspectos y realizaciones anteriores de la invención pueden entenderse más completamente por referencia a la siguiente descripción detallada, ejemplos y reivindicaciones.

Definiciones

45 *Definiciones químicas*

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, la versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., la cubierta interna y los grupos funcionales específicos generalmente se definen como se describen en la presente memoria. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March March's Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3ª edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Ciertos compuestos como se describen en la presente memoria pueden comprender uno o más centros asimétricos, y por lo tanto pueden existir en diversas formas isoméricas, p. ej., enantiómeros y/o diastereómeros. Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, que incluyen mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. En ciertas realizaciones, los compuestos como se describen en la presente memoria son compuestos enantiopuros. En ciertas otras realizaciones, se proporcionan mezclas de estereoisómeros.

Además, ciertos compuestos, como se describen en la presente memoria, pueden tener uno o más dobles enlaces que pueden existir como el isómero *cis* o *trans*, o el isómero E o Z, a menos que se indique lo contrario. La invención abarca adicionalmente los compuestos como isómeros individuales esencialmente libres de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de diversos isómeros, p. ej., mezclas racémicas de isómeros E/Z o mezclas enriquecidas en un isómero E/Z.

Los términos "enantioméricamente enriquecido", "enantioméricamente puro" y "no racémico", como se usan indistintamente en la presente memoria, se refieren a composiciones en las que el porcentaje en peso de un enantiómero es superior a la cantidad de ese enantiómero en una mezcla de control de la composición racémica (p. ej., superior a 1:1 en peso). Por ejemplo, una preparación enantioméricamente enriquecida del enantiómero (S) significa una preparación del compuesto que tiene más del 50 % en peso del enantiómero (S) con respecto al enantiómero (R), más preferentemente al menos 75 % en peso, e incluso más preferentemente al menos 80 % en peso. En algunas realizaciones, el enriquecimiento puede ser mucho mayor que el 80 % en peso, proporcionando una preparación "esencialmente enantioméricamente enriquecida", "esencialmente enantioméricamente pura" o "esencialmente no racémica", que se refiere a preparaciones de composiciones que tienen al menos 85 % en peso de un enantiómero con respecto a otro enantiómero, más preferentemente al menos 90 % en peso, e incluso más preferentemente al menos 95 % en peso. En realizaciones preferidas, la composición enantioméricamente enriquecida tiene una mayor potencia con respecto a la utilidad terapéutica por unidad de masa que la mezcla racémica de esa composición. Los enantiómeros se pueden aislar de mezclas por métodos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo cromatografía líquida a alta presión quiral (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o los enantiómeros preferidos se pueden preparar mediante síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, en 1972).

Como se usa en la presente memoria, los términos "sal", "sal aceptable" o "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a aquellas sales que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o utilizando otros métodos utilizados en la técnica, como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Sales derivadas de bases apropiadas incluyen metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y sales N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato inferior y aril sulfonato.

Otras definiciones

"Enfermedad", "trastorno" y "afección" se usan indistintamente en la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria, un "individuo" o "sujeto" para el cual se contempla la administración incluye, entre otros, seres humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, p. ej., un sujeto pediátrico (p. ej., un niño, un adolescente) o sujeto adulto (p. ej., adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor), otros primates (p. ej., monos cynomolgus, monos rhesus) y mamíferos comercialmente relevantes tales como ganado vacuno, cerdos, caballos, ovejas, gatos y/o perros. En cualquier aspecto y/o realización de la invención, el mamífero es un ser humano.

5 Como se usa en la presente memoria, "administración local" o "administrar localmente" o "efecto local" significa la administración/aplicación del principio activo o metabolito activo del mismo directamente, o cerca de, una parte del cuerpo, tejido o lesión en la que dicha sustancia activa está destinada a ejercer su acción. Esto puede incluir, por ejemplo, la administración tópica en una parte de la piel o la inyección directamente en un tejido o lesión donde se necesita tratamiento.

10 Como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" "una cantidad suficiente" o "cantidad suficiente" de un compuesto significa el nivel, la cantidad o la concentración del compuesto necesario para tratar una enfermedad, trastorno o afección, o para reducir o disminuir un parámetro particular (p. ej., la grasa corporal) en el cuerpo de un sujeto, sin causar efectos secundarios negativos o adversos significativos para el cuerpo o el tejido tratado. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita los síntomas o causas de enfermedad o afección, o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéuticamente activo.

15 Como se usa en la presente memoria, los términos "reducir", "reducción", "que reduce", "bajar" o "que baja" significan disminuir o decrecer el volumen, tamaño, masa, volumen, densidad, cantidad y/o cantidad de una sustancia (p. ej., grasa corporal, tejido adiposo) en el cuerpo de un sujeto.

20 Como se usa en la presente memoria, el término "eliminar" significa eliminar por completo cualquier volumen, tamaño, masa, volumen, densidad, cantidad y/o cantidad no deseada o no querida de una sustancia (p. ej., exceso de grasa corporal, exceso de tejido adiposo) en el cuerpo de un sujeto.

25 Como se usa en la presente memoria, "padecer", "padece" o "que padece" se refiere a un sujeto diagnosticado con una enfermedad o afección en particular. Como se usa en la presente memoria, "es probable que padezca" se refiere a un sujeto que no ha sido diagnosticado con una enfermedad o afección en particular por un médico, pero tiene una predisposición (p. ej., predisposición genética y/o fisiológica), o muestra signos o síntomas de la enfermedad o afección.

30 Como se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" contemplan una acción que ocurre mientras un sujeto padece una enfermedad o afección específica, lo que reduce la gravedad de la enfermedad o afección, o retrasa o ralentiza la progresión de la enfermedad o afección.

35 Como se usa en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" contemplan una acción que se produce antes de que un sujeto comience a padecer la enfermedad o afección especificada, que inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o afección.

Breve descripción de los dibujos

40 La *Figura 1* representa secciones histológicas representativas de piel tratada y grasa subcutánea de cada uno de los Grupos 1, 2 y 3. En comparación con el Vehículo (Grupo 1), Tafluprost (Grupo 3) se asoció con una reducción del espesor adiposo y el tamaño de los adipocitos. Bimatoprost (Grupo 2) no mostró estos efectos.

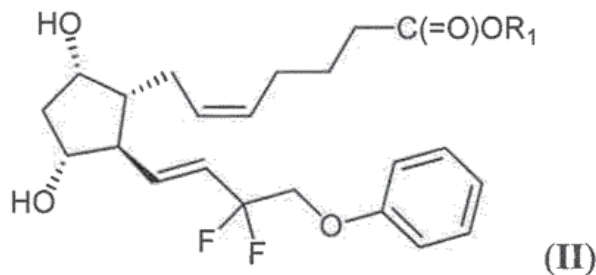
Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención

45 Se ha desvelado previamente que la amida Bimatoprost se puede usar para reducir la grasa corporal mediante administración tópica o local. Véase, p. ej., la patente de Estados Unidos n.º 7.66.912; publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2010-0234466; Aihara *et al.*, *Jpn J Ophthalmol* 2011; 55:600-604; Aydin *et al.*, *Cutan Ocul Toxicol* (2010) 29:212-216; Filippopoulos *et al.*, *Ophtal Plast Reconstr Surg* (2008) 24:302-307; Nakakura *et al.*, *Optom Vis Sci* (2011) 88:1140-1144; Park *et al.*, *Jpn J Ophthalmol* (2011) 55:22-27; Peplinski *et al.*, *Optom Vis Sci* (2004) 81:574-577; Tappeiner *et al.* *Klin Monbl Augenheilkd* (2008) 225:443-445; Yam *et al.*, *J Ocul Pharmacol Ther* (2009) 25:471-472. Recientemente, Choi *et al.* describieron la actividad *in vitro* de Bimatoprost, Tafluprost y compuestos relacionados para inhibir la diferenciación de preadipocitos humanos en cultivos de células primarias. Véase Choi *et al.*, *J Ocular Pharm Ther* (2012) 28:146-152. En un ensayo para la diferenciación de adipocitos, Bimatoprost redujo la diferenciación al 30 % del control, mientras que Tafluprost lo redujo un poco menos, al 40 % del control; no hubo diferencia estadística. Del mismo modo, Bimatoprost mostró una inhibición ligeramente mayor que la de Tafluprost en la expresión de los genes adipogénicos, el receptor-gamma activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR γ), la proteína α de unión al potenciador CCAAT (C/EBP α) y la lipoproteína lipasa; de nuevo, no hubo diferencias estadísticas. Tomados en conjunto, la literatura enseña Bimatoprost como el compuesto preferido para la administración local para la reducción de la grasa corporal. Las publicaciones también han sugerido que, si Tafluprost tuviera esa actividad, sería como mucho equivalente a Bimatoprost.

65 Sin embargo, ahora se ha descubierto que Tafluprost es más eficaz que Bimatoprost para la administración local para la reducción de la grasa corporal. La administración local, como se describe en la presente memoria, puede dirigirse a áreas particularmente afectadas del cuerpo del sujeto, p. ej., la administración a la almohadilla grasa dorsocervical de un paciente con lipodistrofia por VIH o síndrome de Cushing, o al seno de un hombre con

ginecomastia . Sin desear quedar ligado a teoría alguna, la reducción de la grasa en función de la administración de los compuestos desvelados en la presente memoria puede incluir reducir el número de células grasas, reducir el volumen de una o más células grasas, reducir la maduración de una o más células grasas y/o desdiferenciar una o más células grasas. Dichos efectos pueden mediarse a través de prostaglandinas o receptores similares a prostaglandinas, y los compuestos de acuerdo con la invención pueden ejercer sus efectos como se desvela en la presente memoria actuando como agonistas en estos receptores.

Según la invención, el compuesto es un compuesto de Fórmula (II):

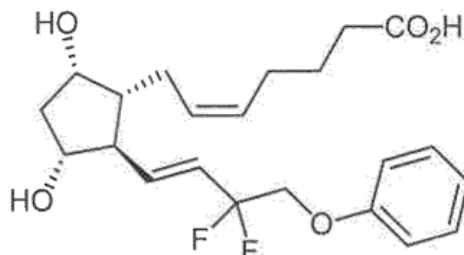


o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o derivado isotópicamente enriquecido del mismo como se define en las reivindicaciones.

En ciertas realizaciones, R₁ es hidrógeno.

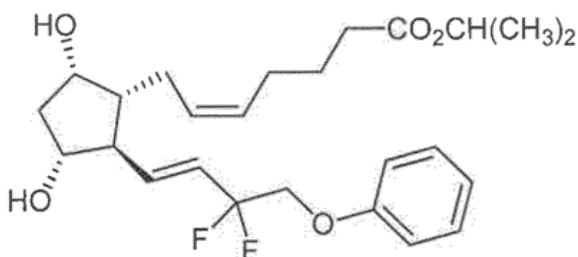
En ciertas realizaciones, R₁ es metilo, etilo, o isopropilo. En ciertas realizaciones, R₁ es isopropilo (-CH(CH₃)₂).

En ciertas realizaciones de la invención, en las que R₁ es hidrógeno, el compuesto de Fórmula (II) es el compuesto:



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o derivado isotópicamente enriquecido del mismo, también referido en la presente memoria como ácido libre de Tafluprost.

En ciertas realizaciones, en las que R₁ es isopropilo, el compuesto de Fórmula (II) es el compuesto:



o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, estereoisómero, polimorfo, tautómero, o derivado isotópicamente enriquecido del mismo, también referido en la presente memoria como Tafluprost.

Composiciones farmacéuticas y formulaciones

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y formulaciones para su uso en cualquiera de los métodos de la invención, descritos en la presente memoria, que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o derivado isotópicamente enriquecido del mismo (el(los) "principio(s) activo(s)") y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, la composición es adecuada para administración tópica, subcutánea, intradérmica o intralesional.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, agentes de dispersión o suspensión, agentes de superficie activa, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma de dosificación particular deseada. Las consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de agentes de composiciones farmacéuticas se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacología. En general, tales métodos de preparación incluyen las etapas que consisten en asociar el principio activo con un vehículo y/o uno o más ingredientes adicionales, y luego, si es necesario y/o deseable, conformar y/o empaquetar el producto en una unidad de dosis unitaria o multidosis.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, envasar y/o vender a granel, como una dosis unitaria y/o como una pluralidad de dosis unitarias. Como se usa en la presente memoria, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del principio activo. La cantidad del principio activo es generalmente igual a la dosificación del principio activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosificación tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosificación.

Las cantidades relativas del principio activo, el vehículo farmacéuticamente aceptable y/o cualquier otro ingrediente adicional en una composición farmacéutica de la invención variarán, dependiendo de la identidad, el tamaño y/o el estado del sujeto tratado y además dependiendo de la vía por la cual se ha de administrar la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre 0,001 % y 100 % (p/p) o (p/v) de principio activo. En ciertas realizaciones, la composición comprende entre aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 90 %, entre aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 80 %, entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 70 %, entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 60 %, entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 50 %, entre aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 40 %, entre aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 30 %, entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 20 %, entre aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 %, entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 5 %, entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 4 %, entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 3 %, entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 2 %, entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 1 %, o entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 0,05 % (p/p) o (p/v), inclusive, del principio activo. En ciertas realizaciones, la composición comprende entre aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 90 %, entre aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 80 %, entre aproximadamente 0,001 % y aproximadamente 70 %, entre aproximadamente 0,001 % y aproximadamente 60 %, entre aproximadamente 0,001 % y aproximadamente 50 %, entre aproximadamente 0,001 % y aproximadamente 40 %, entre aproximadamente 0,001 % y aproximadamente 30 %, entre aproximadamente 0,001 % y aproximadamente 20 %, entre aproximadamente 0,001 % y aproximadamente 10 %, entre aproximadamente 0,001 % y aproximadamente 5 %, entre aproximadamente 0,001 % y aproximadamente 4 %, entre aproximadamente 0,001 % y aproximadamente 3 %, entre aproximadamente 0,001 % y aproximadamente 2 %, entre aproximadamente 0,001 % y aproximadamente 1 %, o entre aproximadamente 0,001 % y aproximadamente 0,05 % (p/p) o (p/v), inclusive, del principio activo. En ciertas realizaciones, la composición comprende entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 10 % (p/p) o (p/v), inclusive, del principio activo. En ciertas realizaciones, la composición comprende entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 1 % (p/p) o (p/v), inclusive, del principio activo. En ciertas realizaciones, la composición comprende entre 0,001 % y 10 % (p/p) o (p/v), inclusive, del principio activo. En ciertas realizaciones, la composición comprende entre aproximadamente 0,001 % y aproximadamente 1 % (p/p) o (p/v), inclusive, del principio activo.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en la fabricación de composiciones farmacéuticas proporcionadas incluyen diluyentes inertes, agentes dispersantes y/o de granulación, agentes de superficie y/o emulsionantes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes lubricantes y/o aceites. Excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes también pueden estar presentes en la composición.

Los diluyentes a modo de ejemplo incluyen carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, fosfato de hidrógeno y calcio, lactosa fosfato de sodio, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo, etc., y combinaciones de los mismos.

Los agentes de granulación y/o dispersión a modo de ejemplo incluyen almidón de patata, almidón de maíz, almidón de tapioca, glicolato de almidón sódico, arcillas, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos, agar, bentonita, celulosa y productos de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato cálcico, silicatos, carbonato de sodio, poli(vinil-pirrolidona) reticulada (crospovidona), carboximetil almidón de sodio (glicolato de almidón de sodio), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio reticulada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetilcelulosa

cálcica, silicato de magnesio y aluminio (Veegum), laurilsulfato de sodio, compuestos de amonio cuaternario, etc., y combinaciones de los mismos.

5 Agentes de superficie activa y/o emulsionantes a modo de ejemplo incluyen emulsionantes lípidos/naturales (p. ej., acacia, agar, ácido algínico, alginato de sodio, tragacanto, condruj, colesterol, xantana, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, grasa de lana, colesterol, cera y lecitina), arcillas coloidales (p. ej., bentonita [silicato de aluminio] y Veegum [silicato de magnesio y aluminio]), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de alto peso molecular (p. ej., alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, monoestearato de triacetina, etilenglicol distearato, gliceril monoestearato y propilenglicol monoestearato, alcohol polivinílico, carbómeros (p. ej., carboxi polimetileno, ácido poliacrílico, polímero de ácido acrílico y polímero de carboxivinilo), carragenina, derivados celulosícos (p. ej., carboximetilcelulosa de sodio, celulosa en polvo, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (p. ej., polioxietilen sorbitán monolaurato [Tween 20], polioxietilen sorbitán [Tween 60], polioxietilen sorbitán monooleato [Tween 80], monopalmítico de sorbitán [Span 40], monoestearato de sorbitán [Span 60], tristearato de sorbitán [Span 65], monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitán [Span 80]), ésteres de polioxietileno (p. ej., monoestearato de polioxietileno [Myrj 45], aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, aceite de ricino polietoxilado, estearato de polioximetileno y solutol), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (p. ej., Cremophor), éteres de polioxietileno, (p. ej., polioxietilen lauril éter [Brij 30]), poli(vinil-pirrolidona), monolaurato de dietilenglicol, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, sulfato de laurilo de sodio, Pluronic F 68, Poloxamer 188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato de sodio, Lipoderm®, etc. y/o combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el excipiente es Lipoderm®.

25 Los agentes de unión a modo de ejemplo incluyen almidón (p. ej., maicena y pasta de almidón), gelatina, azúcares (p. ej., sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melaza, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (p. ej., acacia, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli(vinil-pirrolidona), silicato de magnesio y aluminio (Veegum) y arabogalactano de alerce), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales inorgánicas de calcio, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol, etc., y/o combinaciones de los mismos.

30 Los conservantes a modo de ejemplo incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes de alcohol, conservantes ácidos y otros conservantes.

35 Los antioxidantes a modo de ejemplo incluyen alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de acorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y sulfito de sodio.

40 Los agentes quelantes a modo de ejemplo incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sus sales e hidratos (p. ej., edetato de sodio, edetato de disodio, edetato de trisodio, edetato de disodio de calcio, edetato de dipotasio y similares), ácido cítrico y sales e hidratos de los mismos (p. ej., ácido cítrico monohidrato), ácido fumárico y sus sales e hidratos, ácido málico y sus sales e hidratos, ácido fosfórico y sus sales e hidratos, y ácido tartárico y sus sales e hidratos. Entre los conservantes antimicrobianos a modo de ejemplo se incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilesol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol fenetílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol, y timerosal.

50 Los conservantes antifúngicos a modo de ejemplo incluyen butilparabeno, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y ácido sórbico.

Los conservantes de alcohol a modo de ejemplo incluyen etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato y alcohol feniletílico.

55 Los conservantes ácidos a modo de ejemplo incluyen vitamina A, vitamina C, vitamina E, betacaroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico y ácido fítico.

60 Otros conservantes incluyen tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, laurilsulfato de sodio (SLS), lauril éter sulfato de sodio (SLES), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, Glydant Plus, Phenonip, metilparabeno, Germall 115, Germaben II, neolona, Kathon y Euxyl. En ciertas realizaciones, el conservante es un antioxidante. En otras realizaciones, el conservante es un agente quelante.

65 Los agentes tamponantes a modo de ejemplo incluyen soluciones de tampón citrato, soluciones de tampón acetato, soluciones de tampón fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D-glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato de calcio dibásico, ácido fosfórico, fosfato de calcio

5 tribásico, fosfato de hidróxido de calcio, acetato de potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico, mezclas de fosfato de potasio, acetato de sodio, sodio bicarbonato, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico, mezclas de fosfato de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, etc., y combinaciones de los mismos.

10 Los agentes lubricantes a modo de ejemplo incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behanato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, laurilsulfato de magnesio, laurilsulfato de sodio, etc., y combinaciones de los mismos.

15 Los aceites a modo de ejemplo incluyen aceites de almendra, albaricoque, aguacate, babasú, bergamota, grosella negra, borraja, cade, manzanilla, canola, alcaravea, carnauba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, café, maíz, semilla de algodón, emú, eucalipto, onagra, pescado, linaza, geranio, calabaza, semilla de uva, avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jobjoba, nuez kukui, lavandin, lavanda, limón, litsea cubeba, nuez de macademia, semilla de mango, semilla de hierba de la pradera, visón, nuez moscada, oliva, naranja, reloj anaranjado, palma, almendra de palma, almendra de melocotón, maní, semilla de amapola, semilla de calabaza, colza, salvado de arroz, romero, cártamo, sándalo, sasquana, ajonjolí, marisco, sésamo, manteca de karité, silicona, soja, girasol, árbol del té, cardo, tsubaki, vetiver, nuez y germen de trigo. Los aceites a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleico, aceite de silicona y combinaciones de los mismos.

25 Las formas de dosificación líquida para administración mucosal y parenteral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquida pueden comprender diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica como, por ejemplo, agua u otros disolventes (p. ej., carbonato de etilo, acetato de etilo, benzoato de bencilo, dimetilformamida), ésteres de ácidos grasos de sorbitán, polisorbatos, agentes solubilizantes tales como alcoholes (p. ej., alcohol etílico, alcohol isopropílico, alcohol tetrahidrofurfurílico, alcohol bencílico, glicerol y glicoles (p. ej., 1,3-butilenglicol, propilenglicol, polietilenglicoles)), aceites (p. ej., aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), Cremophor, ciclodextrinas, polímeros) y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones para administración en la mucosa pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes y perfumantes. En ciertas realizaciones, para administración parenteral, el principio activo se mezcla con agentes solubilizantes tales como Cremophor, alcoholes, aceites, aceites modificados, glicoles, polisorbatos, ciclodextrinas, polímeros y combinaciones de los mismos.

40 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico se utilizan en la preparación de inyectables.

50 Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

55 Las composiciones para administración rectal o vaginal son normalmente supositorios que pueden prepararse mezclando el principio activo con un excipiente o vehículo adecuado no irritante, tal como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que sea sólida a temperatura ambiente pero líquida a temperatura corporal y por lo tanto, se derrita en el recto o la cavidad vaginal y libere el principio activo.

60 Las formas de dosificación para administración tópica y/o transdérmica de un principio activo pueden incluir ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes y/o parches. En general, el principio activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o cualquier conservante y/o tampón necesario según se requiera. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que a menudo tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un principio activo al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo y/o dispensando el principio activo en el medio apropiado. Alternativa o adicionalmente, la velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de velocidad y/o dispersando el principio activo en una matriz polimérica y/o gel.

65

Los dispositivos adecuados para su uso en la administración de composiciones farmacéuticas intradérmicas descritas en la presente memoria incluyen dispositivos de aguja corta tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 4.886.499; 5.190.521; 5.328.483; 5.527.288; 4.270.537; 5.015.235; 5.141.496; y 5.417.662. Las composiciones intradérmicas pueden administrarse mediante dispositivos que limitan la longitud efectiva de penetración de una aguja en la piel, como las descritas en la publicación PCT WO 99/34850 y sus equivalentes funcionales. Son adecuados los dispositivos de inyección de chorro que administran vacunas líquidas a la dermis a través de un inyector de chorro de líquido y/o a través de una aguja que perfora el estrato córneo y produce un chorro que llega a la dermis. Los dispositivos de inyección de chorro se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos n.º 5.480.381; 5.599.302; 5.334.144; 5.993.412; 5.649.912; 5.569.189; 5.704.911; 5.383.851; 5.893.397; 5.466.220; 5.339.163; 5.312.335; 5.503.627; 5.064.413; 5.520.639; 4.596.556; 4.790.824; 4.941.880; 4.940.460; y las publicaciones PCT WO 97/37705 y WO 97/13537. Son adecuados los dispositivos de administración de polvo/partículas balísticos que utilizan gas comprimido para acelerar la vacuna en forma de polvo a través de las capas externas de la piel hasta la dermis. De forma alternativa o adicional, se pueden usar jeringas convencionales en el método clásico de mantoux de administración intradérmica.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen, pero no se limitan a, preparaciones líquidas y/o semilíquidas tales como linimentos, lociones, emulsiones de aceite en agua y/o agua en aceite tales como cremas, pomadas y/o pastas, y/o soluciones y/o suspensiones. Las formulaciones administrables por vía tópica pueden, por ejemplo, comprender de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % (p/p) de principio activo, aunque la concentración del principio activo puede ser tan alta como el límite de solubilidad del principio activo en el disolvente. Las formulaciones para administración tópica pueden comprender además uno o más de los ingredientes adicionales descritos en la presente memoria.

Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse, envasarse y/o venderse en una formulación adecuada para administración oftálmica. Dichas formulaciones pueden estar, por ejemplo, en forma de gotas oculares que incluyen, por ejemplo, una solución y/o suspensión al 0,1/1,0 % (p/p) del principio activo en un vehículo líquido acuoso o aceitoso. Dichas gotas pueden comprender además agentes tamponantes, sales y/o uno o más de los ingredientes adicionales descritos en la presente memoria. Otras formulaciones oftálmicamente administrables que son útiles incluyen aquellas que comprenden el principio activo en forma microcristalina y/o en una preparación liposomal. Se considera que las gotas para los oídos y/o las gotas para los ojos están dentro del alcance de esta invención.

Si bien las descripciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se dirigen principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración a seres humanos, los expertos en la materia entenderán que tales composiciones son generalmente adecuadas para la administración a animales de todo tipo. La modificación de las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a seres humanos con el fin de hacer que las composiciones sean adecuadas para la administración a diversos animales se entiende bien, y el farmacólogo veterinario normalmente experto puede diseñar y/o realizar dicha modificación con experimentación ordinaria. Las consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de composiciones farmacéuticas se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Aún más abarcados por la invención están los paquetes y/o kits farmacéuticos. Los paquetes y/o kits farmacéuticos proporcionados pueden comprender una composición proporcionada y un recipiente (p. ej., un vial, ampolla, botella, jeringa y/o paquete dispensador, u otro recipiente adecuado). En algunas realizaciones, los kits proporcionados pueden incluir adicionalmente un segundo recipiente que comprende un vehículo acuoso adecuado para la dilución o suspensión de la composición proporcionada para la preparación de la administración a un sujeto. En algunas realizaciones, los contenidos del recipiente de formulación proporcionado y el recipiente de disolvente se combinan para formar al menos una forma de dosificación unitaria.

El principio activo puede administrarse utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración local eficaz para el tratamiento. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, la composición particular, su modo de administración, su modo de actividad y similares.

El principio activo se formula normalmente en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de las composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance de un buen juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier sujeto en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la afección que se está tratando y la gravedad de la afección; la actividad del principio activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del principio activo específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el principio activo específico empleado; y como factores bien conocidos en las técnicas médicas.

El principio activo puede administrarse por cualquier vía local adecuada, administración parenteral (p. ej.,

subcutánea, intradérmica, intralesional, p. ej., como en un lipoma), y administración tópica (p. ej., transdérmica, transmucosa, oftálmica). En general, la vía de administración más apropiada dependerá de una variedad de factores que incluyen la naturaleza del principio activo (p. ej., su estabilidad en la parte del cuerpo donde se administra), la condición del sujeto (p. ej., si el sujeto es capaz de tolerar la administración subcutánea), etc.

La cantidad exacta del principio activo requerido para lograr una cantidad terapéuticamente eficaz variará de un sujeto a otro, dependiendo, por ejemplo, de la especie, la edad y el estado general de un sujeto, la gravedad de los efectos secundarios o el trastorno, la identidad de(los) compuesto(s) particular(es), modo de administración, y similares. La dosificación deseada se puede administrar tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada día, cada tres días, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas. En ciertas realizaciones, la dosificación deseada puede administrarse utilizando múltiples administraciones (p. ej., dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o más administraciones). Como se demuestra en los Ejemplos adjuntos, la administración diaria al sujeto puede ser adecuada (pero no necesariamente preferible) para lograr el efecto deseado. Una pauta de administración diaria se considera conveniente para el uso humano. El sujeto puede administrarse el principio activo a sí mismo repetidamente y sin equipo o entrenamiento especial, aunque un profesional médico también puede administrar el principio activo al sujeto.

En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo para la administración una o más veces al día a un humano adulto de 70 kg puede comprender de 0,00001 mg a aproximadamente 3000 mg, aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 3000 mg, aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 0,00001 mg a aproximadamente 0,0001, aproximadamente 0,00001 mg a aproximadamente 0,001 mg, aproximadamente 0,00001 mg a aproximadamente 0,01 mg, aproximadamente 0,00001 mg a aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1 mg, aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1 mg, o aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 0,01 mg del principio activo por forma de dosificación unitaria. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede comprender entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 10,0 % (p/v), o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10,0 % (p/v), incluido el principio activo en formulaciones líquidas o semisólidas. Se apreciará que los intervalos de dosis como se describen en la presente memoria brindan una guía para la administración de composiciones farmacéuticas para un adulto. La cantidad que se administrará a, por ejemplo, un niño o un adolescente se puede determinar por un médico o experto en la materia y puede ser inferior o igual a la administrada a un adulto.

También se apreciará que el principio activo puede administrarse en combinación con uno o más agentes activos terapéuticamente adicionales ("agentes" o "agentes activos"). El compuesto o la composición puede administrarse simultáneamente, antes o después de uno o más agentes adicionales. En general, el principio activo y cada agente activo adicional se administrarán a una dosis y/o en un horario determinado para el ingrediente y el agente. Se apreciará además que el principio activo y el agente activo utilizados en esta combinación pueden administrarse juntos en una única composición o administrarse por separado en diferentes composiciones. La combinación particular que se empleará en un régimen tendrá en cuenta la compatibilidad del principio activo con el agente activo y/o el efecto terapéutico que se desea lograr. En general, se espera que los agentes activos adicionales utilizados en combinación se utilicen a niveles que no excedan los niveles en los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán más bajos que los utilizados individualmente.

El principio activo puede administrarse en combinación con agentes activos que mejoran su biodisponibilidad, reducen y/o modifican su metabolismo, inhiben su excreción y/o modifican su distribución dentro del cuerpo. También se apreciará que la terapia empleada puede lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un ingrediente activo puede administrarse en combinación con un agente antiinflamatorio y/o antidepresivo, etc.), y/o puede lograr diferentes efectos (p. ej., control de efectos secundarios adversos).

Los agentes activos a modo de ejemplo incluyen, entre otros, agentes anticancerígenos, antibióticos, agentes antiobesidad, agentes antivirales, anestésicos, anticoagulantes, agentes esteroideos, agentes antiinflamatorios esteroideos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos, agentes inmunosupresores, agentes antineoplásicos, antígenos, vacunas, anticuerpos, descongestionantes, sedantes, opioides, agentes analgésicos, analgésicos, antipiréticos, hormonas, prostaglandinas, agentes prostaglandinas, agentes antiglaucoma, agentes oftálmicos, anti-colinérgicos, antidepresivos, antipsicóticos, hipnóticos, tranquilizantes, anticonvulsivos/antiepilépticos (p. ej., Neurontin, Lyrica, valproates (p. ej., Depacon) y otros agentes neuroestabilizantes), relajantes musculares, antiespasmódicos, de contracción muscular, bloqueadores de canales, agentes mióticos, agentes anti-secretorios, agentes antitrombóticos, anticoagulantes, anticolinérgicos, agentes bloqueadores β -adrenérgicos, diuréticos, agentes activos cardiovasculares, agentes vasoactivos, agentes vasodilatantes, agentes antihipertensivos, agentes angiogénicos, moduladores de las interacciones de la matriz extracelular de la célula (p. ej., inhibidores del crecimiento celular y moléculas antiadherentes), o inhibidores/intercaladores de ADN, ARN, interacciones proteína-proteína, interacciones proteína-receptor, etc. Los agentes activos incluyen pequeñas moléculas orgánicas como los compuestos farmacológicos (p. ej., compuestos aprobados por la Administración de Alimentos y Fármacos de los

Estados Unidos según lo dispuesto en el Código de Regulaciones Federales (CRF)), péptidos, proteínas, carbohidratos, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos sintéticos o proteínas, pequeñas moléculas ligadas a proteínas, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADNs, ARNs, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas y células.

Métodos para reducir la grasa corporal

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un método para reducir la grasa corporal en un sujeto, que comprende administrar localmente a un sujeto que lo necesite uno o más compuestos de Fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o derivado isotópicamente enriquecido del mismo.

La reducción de la grasa puede incluir la reducción de la grasa medida por al menos uno de volumen, tamaño, masa, volumen, densidad, cantidad y/o cantidad. Se espera que la presente invención reduzca la grasa superior o igual a 75 %, superior o igual a 70 %, superior o igual a 60 %, superior o igual a 50 %, superior o igual a 40 %, superior o igual a 30 %, superior o igual a 25 %, superior o igual a 20 %, superior o igual a 15 %, superior o igual a 10 %, o superior o igual a 5 %. Por ejemplo, la reducción de grasa también puede incluir la reducción de la cantidad de células grasas (por ejemplo, el número de células grasas), la reducción del volumen de las células grasas, la reducción de la maduración de las células grasas y/o la dediferenciación de una célula grasa.

La grasa corporal es local, p. ej., concentrada en el abdomen, el pecho, los senos, las nalgas, las caderas, los muslos, las piernas, las rodillas, los brazos, el mentón, el cuello y/o el rostro.

En ciertas realizaciones, el sujeto padece o es probable que padezca obesidad, exceso de grasa en el seno, exceso de grasa en el mentón, ginecomastia, obesidad inducida por fármacos, hipotiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, obesidad hipotalámica, enfermedad ovárica poliquística, depresión, atracones, obesidad posparto, obesidad asociada con el abandono del hábito de fumar, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Cohen, síndrome de Down, síndrome de Turner, deficiencia de la hormona del crecimiento, resistencia a la hormona del crecimiento, deficiencia o resistencia a la leptina, síndrome de Cushing, síndrome de pseudo-Cushing, hipertrofia de la grasa dorsocervical/hipertrofia de la grasa dorsocervical ("joroba de búfalo"), facies lunares, lipodistrofia del VIH, prolapso de la grasa orbitaria, descenso de grasa anormal relacionada con la edad, otra lipodistrofia adquirida, lipodistrofia familiar, lipoma, lipomatosis o enfermedad de Madelung. En ciertas realizaciones, el sujeto padece o es probable que padezca obesidad, ginecomastia, lipodistrofia del VIH, lipoma o exceso de grasa en el mentón.

En ciertas realizaciones, la vía de administración se selecciona entre el grupo que consiste en tópica, subcutánea, intradérmica e intralesional. En ciertas realizaciones, la vía de administración es tópica. En ciertas realizaciones, el sitio de administración se selecciona entre el grupo que consiste en la piel, el ojo o una membrana mucosa. En ciertas realizaciones, la vía de administración se selecciona entre el grupo que consiste en subcutánea, intradérmica e intralesional. En ciertas realizaciones, la administración se realiza a una parte del cuerpo seleccionada entre el grupo que consiste en abdomen, pecho, seno, glúteos, caderas, muslos, piernas, rodillas, brazos, mentón, cuello y rostro. En ciertas realizaciones, la administración tópica es la administración transdérmica.

En ciertas realizaciones, el sujeto tiene exceso de grasa corporal como efecto secundario de la medicación (p. ej., cortisol y análogos, corticosteroides, megace, sulfonilureas, antirretrovirales, antidepresivos, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, anticonceptivos orales, insulina o una forma de insulina, risperidona, clozapina y tiazolidinedionas).

En ciertas realizaciones, el sujeto tiene exceso de grasa corporal debido a cambios en el estado hormonal (p. ej., como resultado de cambios fisiológicos como el embarazo o la menopausia).

En ciertas realizaciones, el sujeto con exceso de grasa corporal está experimentando o ha sufrido recientemente un abandono del hábito de fumar.

En ciertas realizaciones, el sujeto tiene grasa corporal de importancia estética, por ejemplo, debido al prolapso de la grasa orbitaria relacionada con la edad o al descenso de las almohadillas adiposas malares.

Este aspecto de la invención también puede ser útil como complemento de cualquiera de los diversos tipos de cirugía, ya sea que se use en el periodo preoperatorio, perioperatorio o postoperatorio. La invención además contempla los usos de cirugía abdominal, torácica, oncológica, endocrina, neurológica, de trasplante y dermatológica, por lo que la exposición quirúrgica puede mejorarse; y procedimientos ortopédicos anteriores o posteriores, por lo que se puede mejorar la exposición quirúrgica así como la recuperación postoperatoria.

Ejemplos

A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, o cuando se describe que los procesos tienen, incluyen o comprenden etapas de proceso específicas,

se contempla que las composiciones de la presente invención también pueden consistir esencialmente en, o consisten en los componentes citados, y que los procesos de la presente invención también pueden consistir esencialmente en, o consistir en, las etapas de procesamiento recitadas. Además, debe entenderse que el orden de las etapas o el orden para realizar ciertas acciones son irrelevantes siempre que la invención permanezca operativa. Además, dos o más etapas o acciones pueden llevarse a cabo simultáneamente.

A tenor de la descripción anterior, los ejemplos específicos presentados a continuación tienen fines ilustrativos.

Ejemplo 1

Se realizó un ensayo controlado aleatorio en ratones (*db/db*). Los ratones de seis semanas de edad fueron aleatorizados prospectivamente en grupos y asignados a las siguientes condiciones de tratamiento (n = 5 animales por grupo):

Grupo	Tratamiento	Formulación	Dosis
1	Vehículo	No aplicable	0,1 cc a flanco, diario
2	Bimatoprost	5 mM tópica (5 mM, 2,09 mg/ml)	0,1 cc a flanco, diario
3	Tafluprost	5 mM tópica (5 mM, 2,27 mg/ml)	0,1 cc a flanco, diario

Al comienzo del estudio, el pelo en el flanco derecho de cada animal se cortaba y depilaba. Los animales se mantuvieron en condiciones idénticas y se alimentaron *ab libitum*. Los animales se pesaron diariamente. Después de 21 días consecutivos de tratamiento, se obtuvieron muestras de piel y grasa adyacente de los flancos tratados, se fijaron en formalina y se tiñeron con hematoxilina y eosina para el examen histológico.

La Tabla II resume el cambio de peso en cada grupo durante el estudio de 21 días. Mientras que los animales tratados con Vehículo y Bimatoprost mostraron un aumento de peso de aproximadamente 23-24 % del peso corporal basal, los animales tratados con Tafluprost mostraron una pérdida de peso correspondiente a aproximadamente 8 % del peso corporal basal.

Grupo	Tratamiento	Cambio de peso absoluto (g)	Cambio de peso relativo (% en día 0)
1	Vehículo	6,9	24,5 %
2	Bimatoprost	6,4	22,9 %
3	Tafluprost	-2,4*	-8,2 %

*p <0,01 por Tukey

La Figura 1 muestra secciones histológicas representativas de piel tratada y grasa subcutánea de cada uno de los Grupos 1, 2 y 3. En comparación con el Vehículo (Grupo 1), Tafluprost (Grupo 3) se asoció con una reducción del espesor adiposo y el tamaño de los adipocitos. Bimatoprost (Grupo 2) no mostró estos efectos.

Por ende, el experimento anterior muestra que la administración local de Tafluprost inhibió el tejido adiposo y los adipocitos en un ratón, y que estos efectos son significativamente superiores a los observados con la administración local de dosis equivalentes de Bimatoprost.

Ejemplo 2

El siguiente experimento describe un estudio aleatorizado, doble ciego en sujetos humanos para determinar si Tafluprost administrado localmente reduce la grasa en la almohadilla adiposa dorsocervical de pacientes VIH seropositivos en terapia antirretroviral que padecen lipodistrofia por VIH.

Los sujetos elegibles (por ejemplo, n = 40) con lipodistrofia del VIH y acumulación anormal de grasa en el cuello dorsal ingresaron en un estudio doble ciego aleatorizado. Los sujetos se asignan al azar de manera 1:1 para recibir Tafluprost, por ejemplo, 0,03 %, en un vehículo transdérmico adecuado, o solo un vehículo. El vehículo es, por ejemplo, Lipoderm® (PCCA, Houston, Texas). Las jeringas de dosis unitarias (por ejemplo, 0,5 ml por jeringa) son suministradas a los sujetos por un farmacéutico del estudio; las jeringas no tienen etiqueta en cuanto a la presencia de Tafluprost o del vehículo.

Se les indica a los sujetos que apliquen, una vez al día, el contenido de una jeringa en el área afectada en la parte posterior del cuello.

Los escáneres de ecografía en serie (ES) y/o tomografía computarizada (TC) se realizan al inicio del estudio y luego a intervalos mensuales. El tratamiento continúa durante 6 meses.

Se contempla que con el tiempo, por ejemplo, después de 3 meses de tratamiento, Tafluprost se asociará con una mayor reducción en la profundidad y/o área de la sección transversal de la grasa dorsocervical, según lo medido por ES en serie o TC, en comparación con el vehículo solo.

5 *Ejemplo 3*

La siguiente descripción ejemplifica una aplicación clínica de la administración local de Tafluprost para reducir los depósitos de grasa locales de importancia funcional y/o estética.

10 Una auxiliar de vuelo de 56 años de edad tiene problemas con depósitos de grasa prominentes en sus caderas y muslos, que interfieren con su trabajo y disminuyen su autoestima. Su médico recomienda dieta y ejercicio. La mujer pierde 7 libras, pero no hay una reducción notable en los depósitos de grasa. La derivan a un cirujano plástico, pero rechaza la lipoplastia debido a los posibles efectos adversos.

15 El cirujano plástico prescribe la aplicación diaria de un ungüento de Tafluprost en las caderas y los muslos como tratamiento para los depósitos de grasa. Después de un periodo de tiempo, por ejemplo, desde unos pocos días hasta varios meses, se reducen los depósitos de grasa en las caderas y/o los muslos de la mujer.

20 *Ejemplo 4*

20 La siguiente descripción ejemplifica una aplicación clínica de la administración local de Tafluprost para reducir el prolapso de grasa periorbitaria.

25 Un hombre de 67 años consulta al cirujano oculoplástico y se queja de "bolsas bajo mis ojos". El examen revela un prolapso involutivo de la grasa periorbitaria en ambos párpados inferiores. El cirujano oculoplástico prescribe una aplicación diaria de un ungüento de Tafluprost una vez al día en los párpados inferiores. Después de un periodo de tiempo, por ejemplo 2-26 semanas, se reducen los depósitos de grasa orbitaria debajo de los ojos.

30 *Ejemplo 5*

30 El siguiente experimento describe un ensayo aleatorizado y controlado en sujetos humanos para probar si el ungüento de Tafluprost reduce la grasa orbitaria prolapsada.

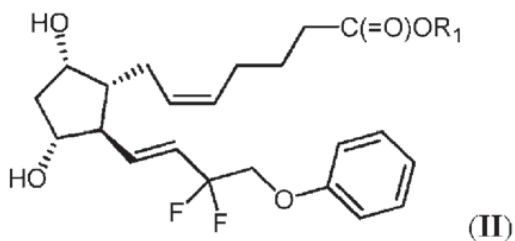
35 Los sujetos elegibles (por ejemplo, n = 20) con grasa orbitaria prolapsada en los párpados inferiores ingresan en un estudio doble ciego al azar. Los sujetos se asignan al azar en una manera 50 %:50 % para recibir el ungüento de Tafluprost en el párpado derecho o izquierdo; el ojo contralateral recibirá un ungüento de placebo. Los sujetos son instruidos para aplicar, una vez al día, una pequeña cantidad (aproximadamente 0,1 ml) del ungüento correspondiente en el párpado inferior del ojo.

40 Los exámenes clínicos en serie y las fotografías, y las imágenes diagnósticas por resonancia magnética (MRI) se llevan a cabo a intervalos regulares durante el estudio. El tratamiento continúa durante 12 semanas.

45 Se contempla que con el tiempo, por ejemplo, después de 6 a 12 semanas, el ungüento de Tafluprost se asociará con una reducción más subjetiva y objetiva de la plenitud, el espesor y/o el volumen de la grasa orbitaria, en comparación con el vehículo solo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (II):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁ es hidrógeno, etilo o isopropilo; para su uso en la reducción local de un depósito de grasa en un sujeto; en la que el compuesto es para administración local al depósito de grasa; y en la que el depósito de grasa es causado por una enfermedad.

10

2. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en el que R₁ es isopropilo.

3. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto se proporciona a una concentración comprendida entre 0,01 % y 1 % p/p en una composición que comprende además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

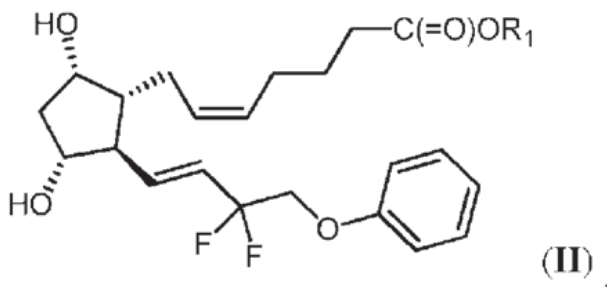
4. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto es para administración diaria.

5. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en el que la enfermedad es un lipoma, una lipomatosis, un liposarcoma, una lipodistrofia asociada al VIH, otra lipodistrofia adquirida, una lipodistrofia familiar, el síndrome de Cushing, o un síndrome de pseudo-Cushing.

20

6. Un método cosmético para reducir un depósito de grasa local de importancia estética, que comprende administrar localmente al depósito de grasa un compuesto de la Fórmula (II):

25



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que R₁ es hidrógeno, etilo, o isopropilo.

30

7. El método de la reivindicación 6, en el que R₁ es isopropilo.

8. El método de la reivindicación 6, en el que el depósito de grasa se encuentra en el rostro o en una parte del mismo.

35

9. El método de la reivindicación 6, en el que el depósito de grasa está constituido de grasa orbitaria.

10. El método de la reivindicación 6, en el que el depósito de grasa se encuentra en el mentón o el cuello.

40

11. El método de la reivindicación 6, en el que el depósito de grasa se encuentra en los brazos.

12. El método de la reivindicación 6, en el que el depósito de grasa se encuentra en el pecho.

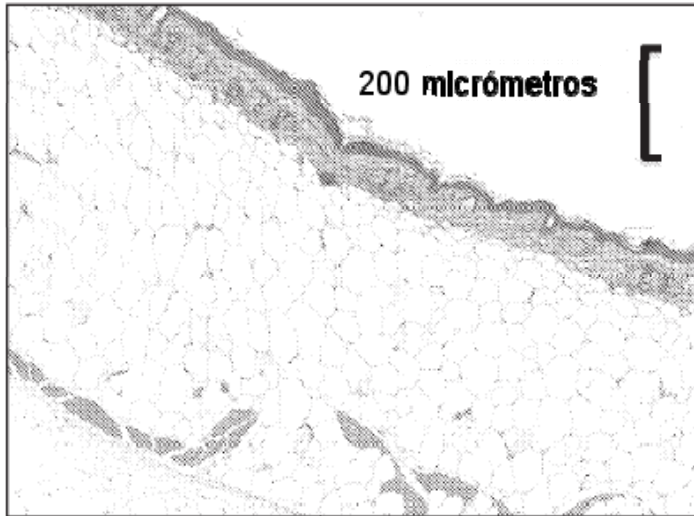
45

13. El método de la reivindicación 6, en el que el depósito de grasa se encuentra en el abdomen.

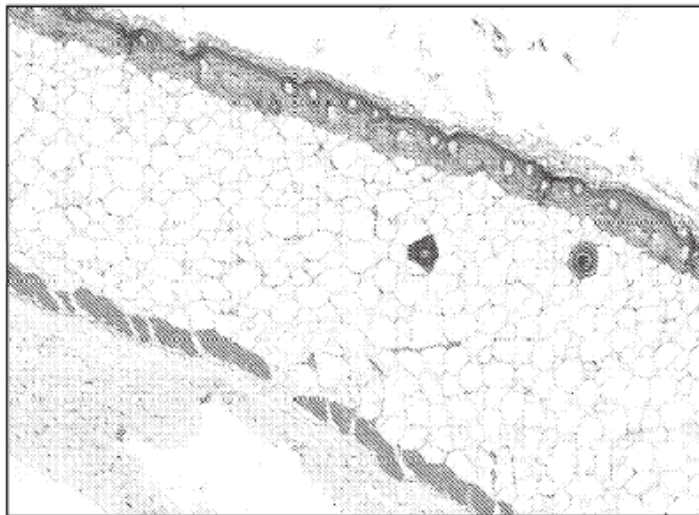
14. El método de la reivindicación 6, en el que el depósito de grasa se encuentra en las piernas, caderas, muslos o glúteos.

15. El método de la reivindicación 6, en el que el compuesto se proporciona en una concentración comprendida entre 0,01 % y 1 % p/p en una composición que comprende además al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

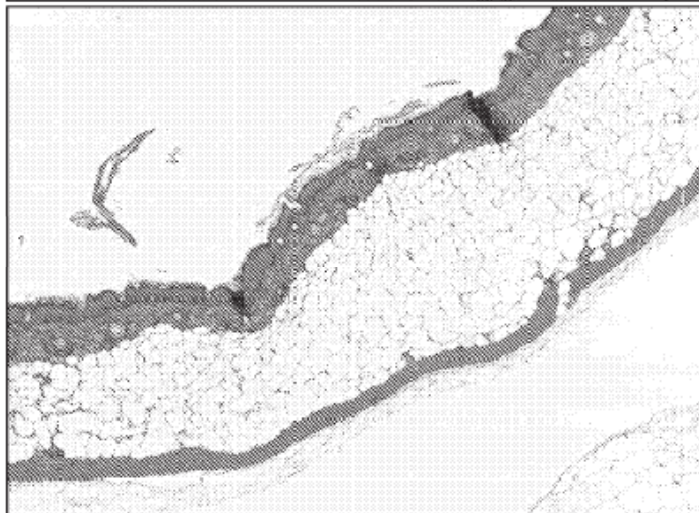
5 16. El método de la reivindicación 6, en el que la administración es diaria.



Grupo 1: Vehículo



Grupo 2: Bimatoprost



Grupo 3: Tafluprost

FIGURA 1