

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 264**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/137** (2006.01)  
**A61K 31/4164** (2006.01)  
**A61K 31/4174** (2006.01)  
**A61K 31/498** (2006.01)  
**A61K 31/165** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61P 17/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2014 PCT/US2014/036778**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2014 WO14182610**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2014 E 14729541 (4)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 2994120**

54 Título: **Agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos para el tratamiento de traumatismo tisular**

30 Prioridad:

**06.05.2013 US 201361819927 P**

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

**08.06.2020**

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)  
2525 Dupont Drive  
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**GIL, DANIEL W.;  
ANDREWS-JONES, LYDIA L.;  
HSIA, EDWARD C. y  
TIAN, MINGTING**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 765 264 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

Agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos para el tratamiento de traumatismo tisular

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud estadounidense con n.º de serie 61/819.927, presentada el 6 de mayo de 2013.

### Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a una composición para su uso en un método de tratamiento de traumatismo tisular (tal como daño por radiación solar o ultravioleta, heridas y quemaduras) mediante la administración de un agonista alfa-adrenérgico (tal como clorhidrato de oximetazolina) tal como se define en las reivindicaciones.

### Antecedentes de la invención

15 Se ha reconocido que los agonistas alfa-adrenérgicos son útiles para tratar o prevenir el eritema en estados que incluyen rosácea, acné, eritema solar agudo y daño solar crónico. La eficacia de los agonistas alfa-adrenérgicos es debida a su acción sobre el músculo liso vascular que da como resultado la constricción de los vasos sanguíneos cutáneos. El sistema nervioso simpático media la vasoconstricción periférica mediante la activación de los  
20 receptores tanto  $\alpha_1$  como  $\alpha_2$ -adrenérgicos en el músculo liso vascular. Estudios de ratones con genes inactivados han demostrado que cualquiera de los receptores  $\alpha_2A$  o  $\alpha_2C$ -adrenérgicos median la vasoconstricción cutánea en la cola, dependiendo de la temperatura del aire (Chotani, Flavahan *et al.* 2000), y que los receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos también desempeñan un papel importante en la vasoconstricción periférica (Duka, Gavras *et al.* 2000). En sujetos humanos con actividad simpática reducida, el agonista  $\alpha_2/\alpha_1$  mixto clonidina o el agonista selectivo para  $\alpha_2$   
25 dexmedetomidina redujeron el flujo sanguíneo de los dedos (Talque, Lobo *et al.* 2001; Talque, Lobo *et al.* 2003).

### Bibliografía:

30 Chotani, M. A., S. Flavahan, *et al.* (2000). "Silent alpha(2C)-adrenergic receptors enable cold-induced vasoconstriction in cutaneous arteries". *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278(4):H1075-1083.

Duka, I., I. Gavras, *et al.* (2000). "Role of the postsynaptic alpha(2)-adrenergic receptor subtypes in catecholamine-induced vasoconstriction". *Gen Pharmacol* 34(2):101-106.

35 Talque, P., E. Lobo, *et al.* (2003). "Systemically administered alpha2-agonist-induced peripheral vasoconstriction in humans". *Anesthesiology* 99(1):65-70.

Talque, P.O., E. P. Lobo, *et al.* (2001). "Clonidine-induced vasoconstriction in awake volunteers". *Anesth Analg* 93(2):271-276, 271ª página de contenido.

40

### Sumario de la invención

45 La presente invención proporciona una composición para su uso en un método de tratamiento de traumatismo tisular en un sujeto, que comprende administrar por vía tópica al área tisular del sujeto afectado por dicho traumatismo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista alfa-adrenérgico, tal como se define en las reivindicaciones.

50 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar/aliviar el dolor o malestar asociado con procedimientos de cosmetología o cirugía plástica o estética en un paciente que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista alfa-adrenérgico.

### Breve descripción de los dibujos

55 La figura 1 muestra el porcentaje de cada grupo que recibe cada puntuación para la curación global. Los sujetos se trataron con vehículo o clorhidrato de oximetazolina al 0,5% en vehículo a los 20 minutos, las 4 horas u 8 horas tras el traumatismo.

60 La figura 2 muestra el porcentaje de grupo que recibe cada puntuación para la separación epidérmica. Los sujetos se trataron con vehículo o clorhidrato de oximetazolina al 0,5% en vehículo a los 20 minutos, las 4 horas u 8 horas tras el traumatismo.

65 La figura 3 muestra el porcentaje de cada grupo que recibe cada puntuación para la hiperplasia epidérmica. Los sujetos se trataron con vehículo o clorhidrato de oximetazolina al 0,5% en vehículo a los 20 minutos, las 4 horas u 8 horas tras el traumatismo.

La figura 4 muestra las secciones histológicas de ratones tratados con vehículo (izquierda) y tratados con clorhidrato de oximetazolina al 0,5% a las 8 horas (derecha); piel recogida a las 48 horas tras la lesión. ↓ = epidermis necrótica, \* muestra separación de la epidermis con dermis expuesta, ↑ = proliferación epidérmica por debajo de la epidermis necrótica para cubrir el defecto, ↑↑ = hiperplasia epidérmica adaptativa.

5

### Descripción detallada de la invención

Mientras se investigaba la reducción del eritema por el agonista alfa-adrenérgico clorhidrato de oximetazolina en un modelo de eritema solar inducido por UVB, se observó una sorprendente utilidad además de la reducción de eritema. Se encontró sorprendentemente que el clorhidrato de oximetazolina también fomentó la curación de la piel tras la lesión tisular. La exposición de ratones sin pelo a irradiación UVB da como resultado una respuesta rápida de tipo eritema solar caracterizada por eritema, dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos, hipersensibilidad táctil e inflamación que alcanza su punto máximo en un plazo de 2-4 h. La quemadura es lo suficientemente grave como para dar como resultado daño tisular posterior caracterizado por necrosis epidérmica con separación de la epidermis de la dermis y cambios reactivos tales como hiperplasia epidérmica adaptativa a las 48 h.

10

15

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método de tratamiento de traumatismo tisular en un sujeto, que comprende administrar por vía tópica al área tisular del sujeto afectado por dicho traumatismo una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista alfa-adrenérgico tal como se define en las reivindicaciones.

20

El traumatismo tisular es una quemadura que es lo suficientemente grave como para dar como resultado daño tisular posterior caracterizado por al menos un estado seleccionado del grupo que consiste en necrosis epidérmica, separación de la epidermis de la dermis y respuesta de curación adaptativa, en el que la respuesta de curación adaptativa se selecciona de proliferación epidérmica e hiperplasia.

25

En una realización, el tratamiento del traumatismo tisular da como resultado (a) la reducción de la gravedad, (b) prevención del desarrollo o (c) reepitelización más rápida y cierre de heridas abiertas, ampollas, excoiaciones, erosiones o úlceras.

30

En otra realización, el tratamiento de traumatismo tisular da como resultado el potenciamiento de la curación del traumatismo tisular.

En otra realización, el tratamiento del traumatismo tisular da como resultado la prevención o formación minimizada de cicatrices de línea fina, cicatrices hipertróficas y queloides.

35

En otra realización, el área tisular se selecciona del grupo que consiste en epitelio corneal, piel y membranas mucosas (tales como boca, las del tracto gastrointestinal y mucosa rectal y vaginal).

Tal como se expuso anteriormente, en otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método para aliviar el dolor o malestar asociado con procedimientos de cosmetología o cirugía plástica o estética en un paciente que lo necesita, que comprende tratar dicho paciente con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista alfa-adrenérgico. Tales procedimientos incluyen inyecciones de relleno dérmico, inyecciones de neurotoxinas, inyecciones de toxinas de *Botulinum*, procedimientos con láser, aumentos de mama, levantamientos de mama, reducciones de mama, estiramientos faciales, abdominoplastias.

45

En otra realización, el agonista alfa-adrenérgico puede administrarse en combinación con un anestésico.

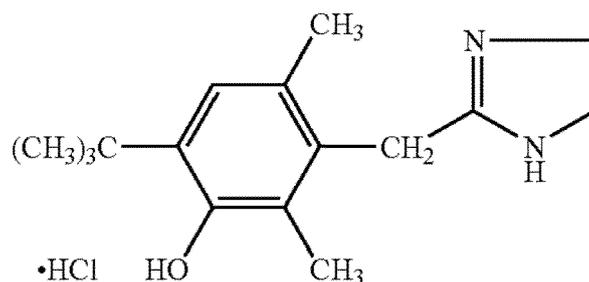
El agonista alfa-adrenérgico de la presente invención comprende un compuesto con una estructura de imidazolina.

50

El compuesto con la estructura de imidazolina se selecciona del grupo que consiste en oximetazolina, xilometazolina, nafazolina, mivazerol y dexmedetomidina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización especialmente preferida, el agonista alfa-adrenérgico de la presente invención es clorhidrato de oximetazolina, que tiene la estructura:

55



El agonista alfa-adrenoceptor de la presente invención puede usarse en cantidades de aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 30%, y en una realización de aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 3%, y en una realización desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 30%, y en una realización desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 10% en peso basándose en el peso total de la composición. Puede usarse un agonista alfa o una combinación, o una combinación de dos o más agonistas. Los agonistas alfa pueden usarse como el único principio activo, o la composición puede comprender principios activos adicionales que tienen diferentes funciones tal como se expone a continuación.

La composición de la presente invención puede comprender además un portador o vehículo farmacéutica/dermatológicamente aceptable. El término "portadores farmacológica/dermatológicamente aceptables", tal como se usa en el presente documento, significa que el portador es adecuado para aplicación tópica al área tisular, tiene buenas propiedades estéticas, es compatible con los principios activos de la presente invención y cualquier otro componente, y no provocará ninguna preocupación de toxicidad o seguridad adversa. El portador puede estar en una amplia variedad de formas. Por ejemplo, portadores de emulsión, que incluyen, pero no se limitan a, aceite en agua, agua en aceite, agua en aceite en agua y aceite en agua en emulsiones de silicio, son útiles en el presente documento. Tal como entenderá el experto en la técnica, un componente dado se distribuirá principalmente en la fase o bien de agua o bien de aceite/silicio, dependiendo de la solubilidad/dispersabilidad en agua del componente en la composición. Una cantidad de portador segura y eficaz es desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 99,99%, y en una realización desde aproximadamente el 70% hasta aproximadamente el 99,99%.

El portador o vehículo de la invención tendrá efectos drásticos sobre las concentraciones de los principios activos seleccionados. Las realizaciones preferidas emplean principios activos en cantidades eficaces para lograr eficacia clínica sin provocar efectos secundarios sistémicos.

Las composiciones según la invención pueden comprender todas las formas farmacéuticas normalmente utilizadas para la vía de administración tópica y conocidas por los médicos de esta técnica incluyendo disoluciones, geles, lociones, cremas, pomadas, espumas, *mousses*, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizaciones, dispersiones, microcápsulas, vesículas y micropartículas de los mismos. Las composiciones en cuestión también pueden formularse como preparaciones sólidas que constituyen jabones o barras de limpieza. Estas composiciones se formulan según técnicas convencionales.

En otra realización, el área tisular afectada es la piel, y la administración tópica implica frotar la composición sobre el área tisular, aplicar la composición al área tisular a través de un parche dérmico o inyectar la composición en la epidermis mediante un microinyector.

La composición, si se desea, puede contener diversas bases conocidas tales como excipientes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes. Si se desea, también puede contener materiales oleaginosos tales como diversas grasas, aceites, ceras, hidrocarburos, ácidos grasos, alcoholes superiores, aceites de ésteres, jabones metálicos, extractos animales o vegetales, agentes gelificantes hidrófilos o lipófilos, principios activos hidrófilos o lipófilos, componentes farmacéuticamente eficaces tales como vitaminas, hormonas, aminoácidos, tensioactivos, colorantes, tintes, pigmentos, fragancias, absorbedores de olores, antisépticos, conservantes, bactericidas, humectantes, espesantes, disolventes, cargas, antioxidantes, agentes secuestrantes, protectores solares o cualquier otro componente y aditivo conocido siempre que no se vean afectados los efectos de la presente invención.

Los ejemplos de aceites adecuados incluyen aceites minerales, aceites de origen vegetal tales como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de girasol, aceites de origen animal tales como lanolina o perhidroescualeno, aceites sintéticos tales como aceite de purcelina, aceites de silicona tales como ciclometicona, entre otros. También pueden usarse como grasas alcoholes grasos, ácidos grasos tales como ácido esteárico y ceras tales como cera de parafina, cera de carnauba o cera de abejas. La composición también puede contener agentes emulsionantes tales como estearato de glicerilo, disolventes tales como alcoholes inferiores incluyendo etanol, isopropanol y propilenglicol, agentes gelificantes hidrófilos incluyendo polímeros de carboxivinilo o copolímeros acrílicos, poliácridamidas, polisacáridos, agentes gelificantes lipófilos o sales metálicas de ácidos grasos, entre otros, agentes de acción hidrófilos tales como aminoácidos, azúcares, almidón o urea, principios

activos lipófilos tales como retinol o tocoferol.

En otra realización, la composición de la presente invención comprende además al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en agua, un disolvente, un conservante, un tensioactivo, un agente gelificante y un regulador del pH.

Las composiciones pueden contener conservantes antimicrobianos en algunas realizaciones. En varias realizaciones, los conservantes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a, metilparabeno, propilparabeno, alcohol bencílico, etilhexilglicerina, sorbato de potasio, fenoxietanol, EDTA, extracto de semilla de pomelo, aceite de árbol del té, benzoato de sodio, ácido deshidroacético, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, se usan conservantes antifúngicos solos o en combinación con conservantes antibacterianos.

Pueden usarse agentes gelificantes adecuados conocidos en la técnica, incluyendo los usados en los sistemas de gel de dos fases o de fase única, en la presente invención. Algunos ejemplos de agentes gelificantes adecuados se divulgan en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro ed. 19<sup>a</sup> ed. 1995). Los agentes gelificantes usados en realizaciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, uno o más agentes gelificantes hidrófilos e hidroalcohólicos usados en las industrias cosmética y farmacéutica. Los agentes gelificantes hidroalcohólicos incluyen "CARBOPOL®" (B.F. Goodrich, Cleveland, Ohio), "HYPAN®" (Kingston Technologies, Dayton, N.J.), "NATROSOL®" (Aqualon, Wilmington, Del.), "KLUCEL®" (Aqualon, Wilmington, Del.) o "STABILEZE®" (ISP Technologies, Wayne, N.J.).

#### Ensayo/método

Se usó una lámpara de arco de xenón (Newport Corp, EE.UU.) como fuente de UVB. Se expusieron ratones SKH1 sin pelo, boca abajo con sus lados izquierdos cubiertos, a radiación UVB de 120 mJ/cm<sup>2</sup>. Las regiones de la piel del lomo se trataron por vía tópica con gel de clorhidrato de oximetazolina al 0,5% a los 20 min, las 4 h u 8 h tras la UVB. A un grupo adicional se le aplicó por vía tópica vehículo a los 20 min tras la exposición a UVB. Se midió el eritema en el lomo expuesto y no expuesto usando un cromómetro (Konica Minolta) a las 2 y 4 h tras la exposición a UVB. Se recogieron muestras de piel a las 48 h tras la exposición a UVB y se examinaron histológicamente para evaluar el grado de la lesión.

#### Resultados

La exposición a UVB dio como resultado un aumento del 28% en eritema que alcanzó su máximo a las 2 h tras la exposición a UVB. La aplicación de oximetazolina al 0,5% a los 20 minutos tras la exposición a UVB a la piel del lomo casi inhibió completamente el eritema ( $p < 0,001$ ) en el punto de tiempo de 2 h, pero no hubo inhibición del eritema a las 4 h tras la exposición a UVB.

El examen histológico a las 48 h mostró que la aplicación de oximetazolina al 0,5% a los 20 minutos tras la exposición a UVB a la piel del lomo mejoró ligeramente el resultado de la curación en comparación con los controles de vehículo simultáneos, pero la curación estaba dentro del intervalo de controles de vehículo históricos; por tanto, la significación de esta ligera mejora con la aplicación a los 20 minutos era desconocida.

La aplicación de oximetazolina al 0,5% a las 4 u 8 horas tras la exposición a UVB a la piel del lomo mejoró el resultado de la curación en comparación con tanto los controles de vehículo simultáneos como los controles de vehículo históricos. La curación mejorada consistía en un cambio hacia la hiperplasia epidérmica adaptativa y una reducción de la necrosis epidérmica, y menos separación de la epidermis de la dermis subyacente.

La curación epidérmica global fue de regular a buena en el 33% de los ratones tratados con oximetazolina al 0,5% a los 20 minutos, el 50% de los ratones tratados a las 4 horas y el 67% de los ratones tratados a las 8 horas tras la exposición a UVB, cuando se compara con el 0% de los ratones tratados con vehículo. Por tanto, este estudio muestra que el tratamiento con oximetazolina al 0,5% por vía tópica a las 4-8 horas tras la exposición a UVB mejora la curación de la epidermis expuesta a UVB. Dado que la oximetazolina tiene un efecto muy fuerte sobre el eritema, pero no sobre la curación, en las primeras 2 h tras la exposición a UVB, los datos también demuestran que la curación potenciada estimulada por oximetazolina es distinta de sus acciones vasoconstrictoras para reducir el eritema.

#### **Ejemplos**

Con el fin de ilustrar adicionalmente la presente invención y las ventajas de la misma, se proporcionan los siguientes ejemplos específicos, entendiéndose que los mismos son ilustrativos y de ninguna manera limitativos.

#### Ejemplo 1

Se usó la siguiente formulación de oximetazolina:

Componente	Concentración, % p/p
Clorhidrato de oximetazolina	0,5%
Etanol	10
Transcutol	10
Carbopol 980	0,35
Trietanolamina	0,525
Glicerina	2,0
Agua purificada	c.s.

El vehículo usado para los propósitos de someter a prueba la formulación comprende todos los componentes anteriores en la tabla anterior (con las mismas cantidades relativas de cada uno, constituidas hasta el 100% con agua purificada) con la excepción de clorhidrato de oximetazolina.

5

#### Ejemplo 2

La figura 1 muestra el porcentaje de cada grupo que recibe cada puntuación para la curación global. Los sujetos se trataron con vehículo o clorhidrato de oximetazolina al 0,5% en vehículo a los 20 minutos, las 4 horas u 8 horas tras el traumatismo.

10

Una de las muchas funciones de la piel es proporcionar una barrera protectora para los tejidos blandos subyacentes. Cuando la piel se lesiona y ya no proporciona esta función, esto puede dar como resultado muchas secuelas perjudiciales, tales como deshidratación e introducción de infección. Por tanto, cuando se lesiona la piel, debe adaptarse rápidamente y curarse a sí misma, a través de muchos procesos fisiológicos que interactúan. En este estudio, la puntuación de curación global dada a las 48 horas tras la lesión fue una medición de la eficacia global de esta respuesta fisiológica a la lesión por UVB. La aplicación de clorhidrato de oximetazolina al 0,5% a las 4 u 8 horas tras la exposición a UVB dio como resultado un resultado más positivo tal como se observa a las 48 horas tras la lesión para muchos individuos; la aplicación de clorhidrato de oximetazolina al 0,5% a los 20 minutos tras la exposición a UVB mejoró potencialmente el resultado a las 48 horas para unos pocos individuos. Tamaño de grupo: n=5 para el grupo de vehículo y n=6 para todos los grupos de clorhidrato de oximetazolina al 0,5%.

15

20

#### Ejemplo 3

La figura 2 muestra el porcentaje de cada grupo que recibe cada puntuación para la separación epidérmica. Los sujetos se trataron con vehículo o clorhidrato de oximetazolina al 0,5% en vehículo a los 20 minutos, las 4 horas u 8 horas tras el traumatismo.

25

La epidermis es la capa más externa de la piel en contacto con el ambiente y crucial para la salud global y la función de barrera de la piel. Cuando la epidermis se vuelve necrótica, puede empezar a separarse de la dermis subyacente, y, por tanto, se ha perdido su función. Una respuesta fisiológica adecuada a la lesión debería o bien prevenir la necrosis epidérmica en primer lugar y/o bien fomentar la rápida proliferación epidérmica para cubrir cualquier defecto que pueda resultar. La puntuación de separación epidérmica dada a las 48 horas tras la lesión indicó cuánta dermis se expuso como resultado del fallo de la piel para o bien evitar la pérdida epidérmica y/o bien para reemplazar la epidermis perdida mediante proliferación epidérmica. La aplicación de clorhidrato de oximetazolina al 0,5% a los 20 minutos, las 4 horas u 8 horas tras la exposición a UVB redujo la aparición y/o la gravedad de la separación epidérmica observada a las 48 horas tras la exposición a UVB para la mayoría de individuos. Tamaño de grupo: n=5 para el grupo de vehículo y n=6 para todos los grupos de clorhidrato de oximetazolina al 0,5%.

30

35

#### Ejemplo 4

La figura 3 muestra el porcentaje de cada grupo que recibe cada puntuación para la hiperplasia epidérmica. Los sujetos se trataron con vehículo o clorhidrato de oximetazolina al 0,5% en vehículo a los 20 minutos, las 4 horas u 8 horas tras el traumatismo.

45

Tras una lesión en la piel lo suficientemente grave como para potencialmente dar como resultado una pérdida epidérmica, la epidermis de curación empieza a proliferar y en primer lugar se extiende en una delgada capa atenuada para cubrir cualquier defecto, después se vuelve hiperplásica a medida que progresa la curación. Por tanto, en este caso, a las 48 horas tras la lesión, la presencia de hiperplasia epidérmica indicó una progresión más avanzada y eficaz de la respuesta de curación adaptativa. La aplicación de clorhidrato de oximetazolina al 0,5%, especialmente cuando se aplicó a las 8 horas tras la lesión, dio como resultado más individuos que habían progresado a una curación avanzada a las 48 horas tras la lesión. Tamaño de grupo: n=5 para el grupo de vehículo y n=6 para todos los grupos de clorhidrato de oximetazolina al 0,5%.

50

#### Ejemplo 5

La figura 4 muestra las secciones histológicas de ratones tratados con vehículo (izquierda) y tratados con clorhidrato

55

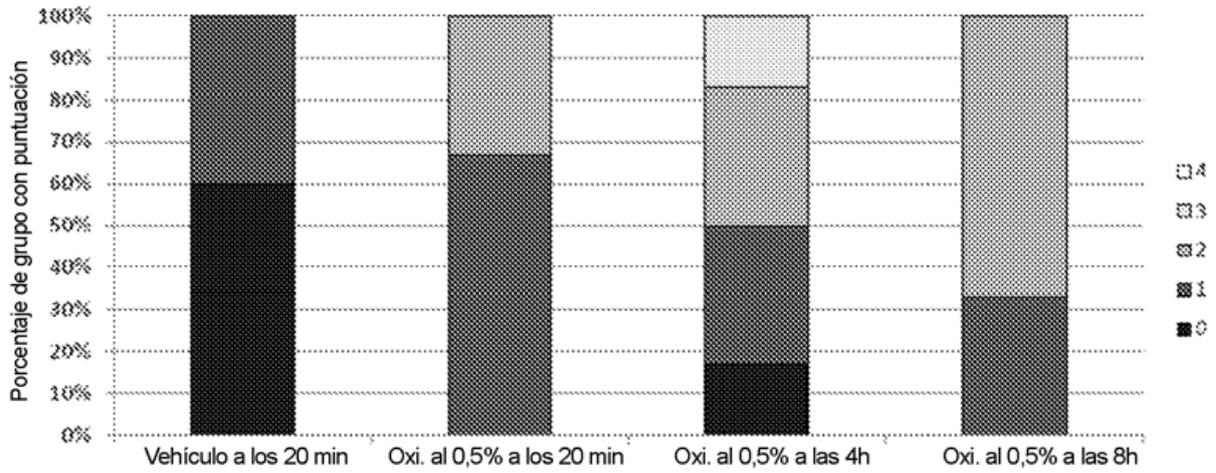
de oximetazolina al 0,5% a las 8 h (derecha); piel recogida a las 48 horas tras la lesión. ↓ = epidermis necrótica, \* muestra separación de la epidermis con dermis expuesta, ↑ = proliferación epidérmica por debajo de la epidermis necrótica para cubrir el defecto, ↑↑ = hiperplasia epidérmica adaptativa. En la piel que se trató sólo con vehículo, este grado de exposición a UVB había sido una lesión demasiado grande para la piel como para responder adecuadamente, dando como resultado un fallo epidérmico a las 48 horas tras la lesión en todos los sujetos, con exposición de la dermis subyacente debida a necrosis (↓) y separación (\*) epidérmica. Por el contrario, la piel tratada con clorhidrato de oximetazolina al 0,5% a las 8 horas tras la lesión mostró un grado mayor de una respuesta adaptativa positiva a las 48 horas tras la lesión, con más proliferación epidérmica (↑) que cubre cualquier defecto e incluso hiperplasia adaptativa (↑↑) bien progresada.

Las descripciones anteriores detallan métodos y composiciones específicos que pueden emplearse para poner en práctica la presente invención, y representan el mejor modo contemplado. No deben interpretarse como limitativos del alcance global de la misma; más bien, el ámbito de la presente invención debe regirse únicamente por la construcción legal de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

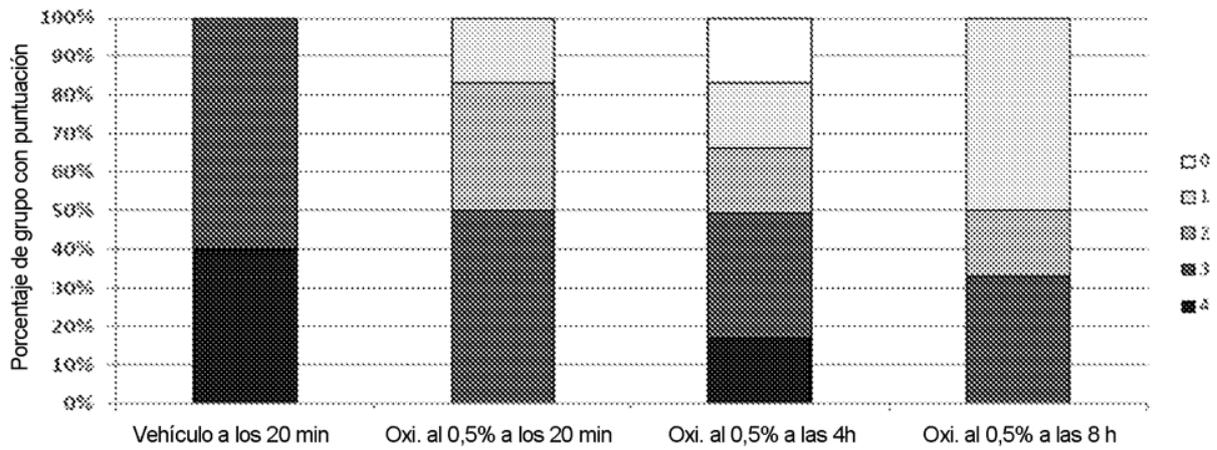
- 5 1. Composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agonista alfa-adrenérgico, para su uso en un método de tratamiento de traumatismo tisular en un sujeto, comprendiendo el método administrar por vía tópica dicha composición al área tisular del sujeto afectado por dicho traumatismo, en la que el traumatismo tisular es una quemadura que es lo suficientemente grave como para dar como resultado daño tisular posterior caracterizado por al menos un estado seleccionado del grupo que consiste en necrosis epidérmica, separación de la epidermis de la dermis y respuesta de curación adaptativa, en la que la respuesta de curación adaptativa se selecciona de proliferación epidérmica e hiperplasia, en la que el agonista alfa-adrenérgico comprende un compuesto con una estructura de imidazolina, en la que el compuesto con la estructura de imidazolina se selecciona del grupo que consiste en oximetazolina, xilometazolina, nafazolina, mivazerol y dexmedetomidina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la quemadura está provocada por un producto químico, calor o radiación solar.
- 15 3. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el tratamiento da como resultado (a) la reducción de la gravedad, (b) prevención del desarrollo o (c) reepitelización más rápida y cierre de heridas abiertas, ampollas, excoriaciones, erosiones o úlceras.
- 20 4. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el tratamiento da como resultado la prevención o formación minimizada de cicatrices de línea fina, cicatrices hipertróficas y queloides.
- 25 5. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el tratamiento da como resultado el potenciamiento de la curación del traumatismo tisular.
- 30 6. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el área tisular se selecciona del grupo que consiste en epitelio corneal, piel y membranas mucosas.
- 35 7. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el compuesto es clorhidrato de oximetazolina.
8. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición se selecciona del grupo que consiste en disoluciones, geles, lociones, cremas, pomadas, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizaciones, dispersiones, microcápsulas, vesículas y micropartículas de los mismos.
- 40 9. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el área tisular es piel, y la administración tópica implica frotar la composición sobre el área tisular, aplicar la composición al área tisular a través de un parche dérmico o inyectar la composición en la epidermis mediante un microinyector.
- 45 10. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición comprende de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 30% del agonista alfa-adrenérgico.
- 50 11. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición comprende además de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 99,999% de un portador farmacéuticamente aceptable.
12. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el agonista alfa-adrenérgico es el único principio activo en la composición.
13. Composición para su uso según la reivindicación 1, en la que el agonista alfa-adrenérgico es dexmedetomidina.

FIG. 1



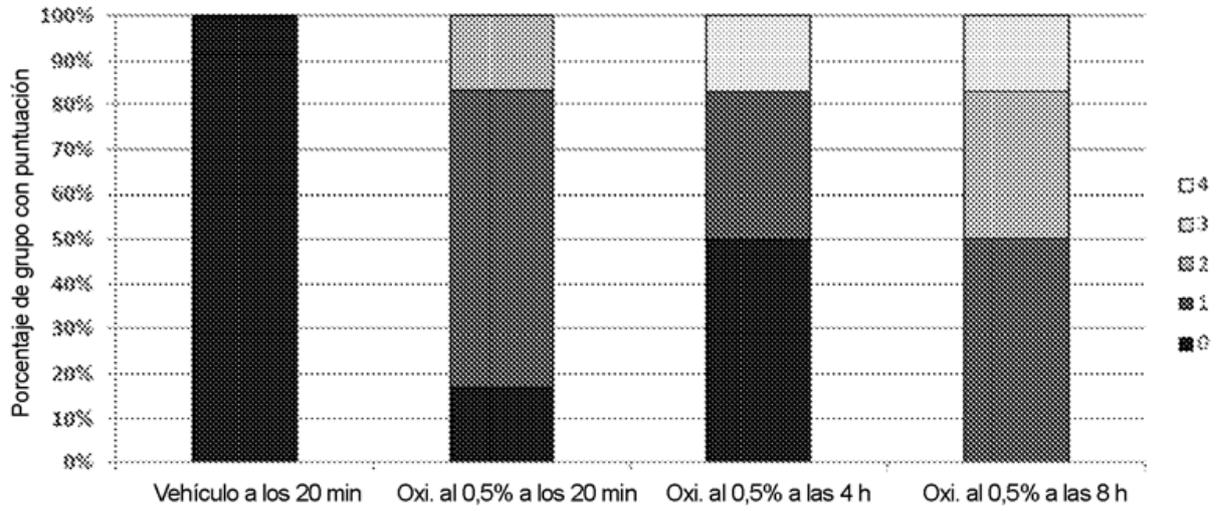
Puntuación	Definición / Criterio
Muy mala	Resultado de curación muy malo; la mayoría de la epidermis sin curar
Mala	Resultado de curación malo; grandes cantidades de epidermis sin curar
Regular	Resultado de curación regular; pequeñas áreas multifocales de epidermis sin curar; la mayoría de la dermis cubierta por al menos una capa fina o epidermis
Buena	Resultado de curación bueno; todas las áreas curadas pero con áreas focales de menor calidad de curación
Excelente	Resultado de curación excelente; todas las áreas bien curadas

FIG. 2



Puntuación	Definición / Criterios
Muy mala	La mayoría de la epidermis separada de la dermis
Mala	Grandes áreas de separación confluentes
Regular	Numerosos focos de separación pequeños
Buena	Unos pocos focos de separación pequeños
Excelente	Sin separación

FIG. 3



Puntuación	Definición / Criterios
Muy mala	Sin curación; sin hiperplasia adaptativa
Mala	Unos pocos focos dispersados donde la epidermis se engrosa ligeramente
Regular	Numerosos focos, o un gran área donde la epidermis al menos duplicó su grosor
Buena	Áreas confluentes con epidermis engrosada
Excelente	La mayoría de secciones tenía epidermis engrosada

**FIG. 4**

