



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 319 699**

51 Int. Cl.:
A61K 31/473 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **97922088 .6**
96 Fecha de presentación : **19.05.1997**
97 Número de publicación de la solicitud: **0908181**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.1999**

54 Título: **Remedio para la rosácea.**

30 Prioridad: **20.05.1996 JP 8-124531**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2009

73 Titular/es: **OTSUKA PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
9, Kandatsukasa-cho 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 101-0048, JP

72 Inventor/es: **Hittel, Norbert**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 319 699 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

Remedio para la rosácea.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente que trata la rosácea.

10 **Antecedentes de la técnica**

10 Aunque la rosácea es rara en la raza de color, es habitual en la raza que presenta una piel de color claro, especialmente la raza blanca, encontrándose muchos casos entre ellas. Se divide, según sus síntomas, en de primer grado, (rosácea telangiectásica en la frente, mejillas, dorso de la nariz), de segundo grado (acné rosáceo, coexistencia de pápulas foliculares y pústulas), y de tercer grado (rinofimo, tumor rojo oscuro y poro dilatado en la punta de la nariz).
15 Empieza con rubor facial (enrojecimiento) y eventualmente, implica una alteración de la apariencia, dando lugar a pápulas, pústulas, rinofimo y tumor en la punta de la nariz. Asimismo, se acompaña de seborrea o de una potenciación de la sensación de calor en la cara, debido al estrés emocional o al cambio de la temperatura ambiente. De este modo, estos síntomas dan lugar a un paciente que sufre mental y físicamente.

20 Actualmente, la causa real de la rosácea es desconocida (*Hifuka Chiryō Handbook*, páginas 380-381, Nanzando (1987) y Gerd Plewing, Albert M. Kligman, *ACNE and ROSACEA*, 2ª edición completamente ampliada y revisada, páginas 431-454, Springer-Verlag (1993)). La rosácea es susceptible de confundirse con el acné, que se denomina "pápula", clasificacionalmente. La rosácea, que puede coexistir con el acné, difiere esencialmente de éste. Se caracteriza por rubor facial, debido a la vascularización y cursa con acné rosáceo y tumor en la punta de la nariz. Una enfermedad
25 digestiva, hipertensión, *Demodex folliculorum*, estrés emocional, una predisposición hereditaria, etc., se han apuntado como posible causa de la rosácea, que todavía no se ha aclarado.

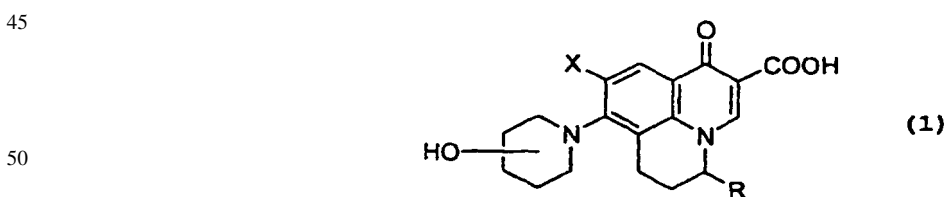
Por tanto, no existe un medicamento establecido como remedio para la rosácea, y el único procedimiento que está disponible actualmente es el tratamiento sintomático, tal como la administración de los antibióticos minociclina o tetraciclina para el tratamiento de enfermedades tardías de la piel, la utilización de metronidazol (antihelmíntico), la
30 eliminación del estrés mental, y la utilización concomitante suplementaria de vitaminas B₂ o B₆.

De acuerdo con esto, se ha solicitado estudiar intensamente y desarrollar agentes más útiles para el tratamiento de la rosácea.

35 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente útil para el tratamiento de la rosácea.

40 **Exposición de la invención**

El inventor de la presente invención ha llevado a cabo un extenso estudio para desarrollar un agente para tratar la rosácea teniendo en cuenta las circunstancias anteriormente mencionadas, y encontró como resultado que, por lo menos, un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por derivados benzoheterocíclicos representados por la fórmula siguiente (1):



en la que R representa un grupo alquilo inferior; y X representa un átomo de halógeno,

55 y sus sales, es apropiado como principio activo de un agente para tratar la rosácea. La presente invención se ha llevado a cabo basándose en este hallazgo.

60 Es decir, la presente invención se refiere a la utilización de, por lo menos, un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por los derivados benzoheterocíclicos representados por la fórmula (1) y sus sales, para la preparación de un agente destinado al tratamiento de la rosácea.

65 Los derivados benzoheterocíclicos representados por la fórmula (1) o sus sales, son conocidos mediante, por ejemplo, la Publicación de Patente Japonesa nº 41127/89, que da a conocer detalles de un procedimiento para preparar estos compuestos y la utilidad de éstos como agentes antimicrobianos, y de JP 2275820 que da a conocer su utilización para tratar el acné.

ES 2 319 699 T3

Sin embargo, es impredecible incluso para el experto en la materia si estos derivados benzoheterocíclicos y sus sales son o no efectivos para el tratamiento de la rosácea que se ha considerado desconcertante y difícil de curar.

5 El agente que trata la rosácea según la presente invención es efectivo incluso para el tratamiento de la rosácea intratable, sobre la cual no actúan antibióticos convencionales tales como la minociclina, curando las pápulas activas de la rosácea, las pústulas activas, el eritema, la eflorescencia (erupción cutánea) activa y suprimiendo la telangiectasia. Tiene baja toxicidad, provocando efectos secundarios escasos, y es de larga duración.

Mejores formas de realización para llevar a cabo la invención

10

El agente que trata la rosácea, que se utiliza según la presente invención como un principio activo, comprende como mínimo uno que se selecciona de entre el grupo constituido por los derivados benzoheterocíclicos anteriormente mencionados, que se representan por la fórmula (1) y sus sales.

15

En la fórmula (1), el grupo alquilo inferior que se representa por R, incluye unos grupos alquilos de cadena sencilla o ramificada que poseen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tert-butilo, pentilo y hexilo. El átomo de halógeno representado por X incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

20

De los compuestos representados por la fórmula (1), es particularmente preferido el ácido (\pm)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxi-1-piperidil)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]-quinolizina-2-carboxílico.

25

El compuesto que se representa por la fórmula (1) puede convertirse fácilmente en sus sales ácidas de adición, mediante la reacción con un ácido farmacéuticamente aceptable. El ácido incluye ácidos inorgánicos, tales como el clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y bromhídrico; y ácidos orgánicos, tales como el oxálico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico y benzoico. Los compuestos que se representan por la (1) pueden convertirse fácilmente en sus sales, mediante la reacción con un compuesto alcalino farmacéuticamente aceptable. El compuesto alcalino incluye hidróxido sódico, hidróxido cálcico, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico.

30

El compuesto que se representa mediante la fórmula (1) y sus sales puede aislarse y purificarse fácilmente mediante medios de separación habituales, tales como extracción mediante disolvente, dilución, recristalización, cromatografía de columna, cromatografía preparativa de capa fina, y similares.

35

Para utilizar el compuesto que se representa por la fórmula (1) y sus sales como un agente para el tratamiento de la rosácea, se preparan composiciones farmacéuticas, conjuntamente con transportadores farmacéuticamente aceptables que se utilizan habitualmente en la preparación de medicamentos con formas dosificantes que están de acuerdo con el procedimiento de administración. Transportadores apropiados que pueden utilizarse incluyen diluyentes o excipientes, tales como renellantes extensores, aglutinantes, agentes humectantes, desintegrantes, surfactantes, lubricantes, etc.

40

El agente que trata la rosácea puede tener varias formas de dosificación, de acuerdo con la finalidad terapéutica. Formas típicas de dosificación incluyen comprimidos, píldoras, polvos, preparaciones líquidas, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, preparaciones inyectables (soluciones, suspensiones, etc.); rociadores, tales como inhalaciones y aerosoles para uso externo; líquidos para aplicación tópica, lociones, geles, pomadas oleosas; pomadas emulsificadas, tales como pomadas hidrofílicas O/W (aceite/agua) y pomadas W/O (agua/aceite) absorbentes acuosas; pomadas solubles en agua, cremas, linimentos, cataplasmas, pastas, yesos, preparaciones externas tales como emulsiones, y "sábanas".

45

Si la composición farmacéutica se formula en comprimidos, pueden utilizarse una amplia variedad de transportadores que se conocen en la técnica. Ejemplos de transportadores apropiados incluyen excipientes tales como lactosa, azúcar blanco, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa cristalina, y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe único, una solución de glucosa, una solución de almidón, una solución de gelatina, carboximetil celulosa, shellac, metil celulosa, fosfato potásico, y polivinilpirrolidona; desintegrantes, tales como almidón seco, alginato sódico, polvo de agar, polvo de laminaria, hidrogenocarbonato sódico, carbonato cálcico, ésteres polioxietilén sorbitano de ácidos grasos, laurilsulfato sódico, monostearato de glicerol, almidón, y lactosa; inhibidores de la desintegración tales como azúcar blanco, estearina, manteca de cacao, y aceites deshidrogenados; promotores de absorción, tales como bases de amonio cuaternario y laurilsulfato sódico; humectantes tales como glicerol y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita, y ácido silícico coloidal; y lubricantes tales como talco purificado, sales del ácido esteárico, polvo de ácido bórico, y polietilenglicol. Los comprimidos, si se desea, pueden ser comprimidos recubiertos con un recubrimiento general, tales como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina, comprimidos recubiertos entéricos, comprimidos recubiertos con una película, comprimidos recubiertos con una doble capa, o comprimidos recubiertos con múltiples capas. Al formular las píldoras, pueden utilizarse ampliamente transportadores bien conocidos en la técnica. Ejemplos de transportadores apropiados son excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales endurecidos, caolín, y talco; aglutinantes tales como polvo de goma arábiga, polvo de tragacanto, gelatina y etanol; y desintegrantes tales como laminaria y agar. Al formular supositorios, pueden utilizarse ampliamente los transportadores bien conocidos en la técnica. Ejemplos son polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina y glicéridos semisintéticos. Las cápsulas se preparan generalmente mezclando el principio activo con los diversos transportadores anteriormente enumerados y empaquetando la mezcla en cápsulas

65

ES 2 319 699 T3

duras de gelatina o en cápsulas blandas. Soluciones, emulsiones o suspensiones como preparaciones inyectables, son esterilizadas preferentemente y convertidas en isotónicas con la sangre. Al llevar a cabo estas preparaciones, pueden utilizarse todos los diluyentes que se utilizan habitualmente en la técnica, tales como agua, etanol, Macrogol, propilenglicol, alcohol etoxilado isostearílico, alcohol polioxilado isostearílico, y ésteres poliexoetilén sorbitano de ácidos grasos. Cloruro sódico, glucosa o glicerol pueden incorporarse a la preparación inyectable en una cantidad suficiente para convertirla en isotónica. Las preparaciones inyectables pueden contener (substancias) generales disolventes, taponos, agentes que alivien el dolor, y similares. Las composiciones farmacéuticas pueden contener agentes colorantes, conservantes, perfumes, aromas, edulcorantes y otras substancias. Al formular la composición farmacéutica en pastas, cremas o geles, pueden utilizarse una gran variedad de diluyentes conocidos en la técnica. Ejemplos son la vaselina blanca, parafina, glicerol, derivados de la celulosa, polietilenglicol, silicona, bentonita.

Las bases que pueden utilizarse para una preparación externa, comprenden una base oleosa o una mezcla de dos o más bases oleosas o una base soluble en agua o una mezcla de dos o más bases solubles en agua. Ejemplos de bases apropiadas son grasas y aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de aguacate, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de semilla de colza, aceite de semilla de algodón, aceite de castor, aceite de camelia, aceite de palma, aceite de oliva, aceite de semilla de amapola, aceite de coco, sebo de ternera, grasa de cerdo, y lanolina; grasas y aceites modificados preparados sometiendo las grasas y aceites anteriormente descritos a un cambio químico tal como la hidrogenación; aceites minerales tales como vaselina, parafina, aceite de silicona, y escualeno; ésteres de ácidos grasos superiores, alcoholes de ácidos grasos superiores, y ceras tales como miristato de isopropilo, miristato de N-butilo, linolato isopropílico, ricinoleato de propilo, ricinoleato de isopropilo, ricinoleato de isobutilo, ricinoleato de heptilo, sebacato de dietilo, adipato de diisopropilo, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cera blanca de abejas, cera de Japón, lanolina, cera de carnauba, y cera de shellac; ácidos grasos superiores tales como ácido esteárico, ácido oleico y ácido palmítico; mezclas mono-, di- y triglicéridas de ácidos grasos saturados o insaturados con 12 a 18 átomos de carbono; alcoholes polihídricos tales como etilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, polipropilenglicol, glicerol, alcohol butílico, pentaeritritol, sorbitol, y manitol; gomas, tales como goma arábiga, goma benzoína, resina de guayaco, y goma de tragacanto; polímeros solubles naturalmente que se encuentren naturalmente, tales como gelatina, almidón, caseína, dextrina, pectina, pectina sódica, alginato sódico, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, nitrocelulosa, y celulosa cristalina; polímeros sintéticos solubles en agua, tales como alcohol polivinílico, éter metilpolivinílico, polivinilpirrolidona, poliácido acrílico sódico, polímeros carboxivinílicos, y polietileneimina; surfactantes no iónicos, aniónicos, anfóteros o catiónicos; etanol, alcohol isopropílico y similares.

Estas preparaciones externas, si se desea, pueden contener varias bases conocidas tales como excipientes, aglutinantes, lubricantes, y desintegrantes. Si se desea, pueden contener también materiales oleicos tales como diversas grasas y aceites, ceras, hidrocarburos, ácidos grasos, alcoholes superiores, aceites éster jabones metálicos, extractos vegetales o animales, componentes farmacéuticamente efectivos tales como vitaminas, hormonas, y aminoácidos, surfactantes, materiales colorantes, colorantes, pigmentos, perfumes, antisépticos, agentes antimicrobianos, humectantes, engrosantes, antioxidantes, agentes secuestrantes, absorbentes ultravioleta, agentes de dispersión ultravioleta, o cualesquiera otros componentes conocidos y aditivos, siempre que los efectos de la presente invención no se vean impedidos.

La cantidad del principio activo que debe incorporarse en el agente para el tratamiento de la rosácea que se utiliza en la presente invención, no está particularmente limitada y puede variar en un amplio margen. Una cantidad efectiva apropiada es habitualmente de entre 1 y 70% en peso, que se basa en la composición total.

No existe ninguna restricción particular con respecto a la forma de utilizar el agente que trata la rosácea, pudiendo administrarse éste por vías apropiadas para las formas particulares de la preparación, la edad, el sexo u otras situaciones de los pacientes, los síntomas, y similares. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras, preparaciones líquidas, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran oralmente. Las preparaciones inyectables se administran intravenosamente, bien solas o conjuntamente con agentes auxiliares habituales tales como glucosa o aminoácidos. Si es necesario, las preparaciones inyectables pueden administrarse intramuscular, intrasubcutánea, subcutánea o intraperitonealmente de forma única. Los supositorios se administran intrarrectalmente, y las preparaciones externas se aplican sobre la piel.

La dosis del agente para tratar la rosácea que se utiliza en la presente invención se selecciona apropiadamente según la vía de administración, la edad, el sexo, u otras situaciones de un paciente, los síntomas, etc. Habitualmente, una dosis preferida del principio activo es de 0,2 a 100 mg/kg de peso corporal en 3 ó 4 dosis divididas al día. Como preparación externa se aplica una o dos veces al día a una dosis de alrededor de 10 mg del principio activo por día.

Ejemplos

La presente invención se ilustrará a continuación con mayor detalle mediante unos ejemplos de formulación y un ejemplo de ensayo farmacológico.

ES 2 319 699 T3

Ejemplo 1 de formulación

5	Compuesto de fórmula (1)	200 mg	
	Glucosa	250 mg	
	Agua destilada inyectable	cantidad apropiada	
10	<hr style="border: 0.5px solid black;"/>	<hr style="border: 0.5px solid black;"/>	5 ml

15 El compuesto de fórmula (1) y la glucosa se disolvieron en agua destilada inyectable, disponiéndose la solución en una ampolla de un volumen de 5 ml. Después de sustitución con nitrógeno, se esterilizó la solución empleando el autoclave a 121°C durante 15 minutos, para obtener una inyección que muestra la composición anterior.

Ejemplo 2 de formulación

20	Compuesto de fórmula (1)	100 g	
	Avicel (nombre comercial, un producto de Asahi Chemical Industry Co., Ltd)	40 g	
25	Almidón de maíz	30 g	
	Estearato de magnesio	2 g	
30	Hidroxipropilmetilcelulosa	10 g	
	Polietilenglicol-6000	3 g	
	Aceite de castor	40 g	
35	Etanol	40 g	

40 El compuesto de la invención, Avicel, el almidón de maíz, y el estearato de magnesio se mezclaron, trituraron y molieron utilizando un mortero, con un recubrimiento de azúcar de R=10 mm. Los comprimidos resultantes se recubrieron con un agente pelicular que comprendía hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol-6000, aceite de castor y etanol, para obtener comprimidos recubiertos con una película.

Ejemplo 3 de formulación

45	ácido (±)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxi-1-piperidil)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]-quinolizina-2-carboxílico	2 g	
50	Lanolina purificada	5 g	
	Cera blanca de abejas	5 g	
	Vaselina blanca	88 g	
55	<hr style="border: 0.5px solid black;"/>	<hr style="border: 0.5px solid black;"/>	100 g

60 La cera blanca de abejas se sometió a licuefacción mediante calentamiento, añadiéndose el compuesto de la invención, la lanolina purificada y la vaselina blanca. Una vez se hubo calentado para someter a licuefacción, la mezcla se agitó hasta que empezó a solidificarse, para obtener la pomada de la composición anteriormente citada.

65

ES 2 319 699 T3

Ejemplo 4 de formulación

Crema

5	ácido (±)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxi-1-piperidil)-5-metil- 1-oxo-1H, 5H-benzo[i,j]-quinolizina-2-carboxílico	1,0 g
	Vaselina blanca	10,0 g
10	Parafina líquida ligera	9,0 g
	Alcohol estearílico	4,0 g
15	Éter polioxietilencetílico	3,0 g
	Glicerina concentrada	10,0 g
	Agua purificada y similares	cantidad apropiada
20	Total	100,0 g

25 Ejemplo 5 de formulación

Componente I

30	Vaselina blanca	10,0 g
	Parafina líquida ligera	9,0 g
	Alcohol estearílico	4,0 g
35	Cetanol	4,0 g
	Éter polioxietilencetílico	3,0 g

40

Componente II

45	ácido (±)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxi-1-piperidil)-5-metil-1-oxo- 1H,5H-benzo[i,j]-quinolizina-2-carboxílico	1,0 g
	Glicerina	10,0 g
50	Di(β-hidroxietil amina)	0,1 g
	Agua purificada	58,9 g

55

Se obtuvo una preparación externa en forma de crema, de igual forma que en el Ejemplo 4 de formulación.

60

65

ES 2 319 699 T3

Ejemplo 6 de formulación

Pomada

5	Vaselina blanca	73,54 g
	Parafina líquida ligera	10,9 g
	Cetanol	5,0 g
10	Colesterol	4,0 g
	ácido (\pm)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxi-1-piperidil)-5-metil-1-oxo-	1,0 g
15	1H,5H-benzo[i,j]-quinolizina-2-carboxílico	
	Hidróxido sódico	0,112 g
	Propilenglicol	5,00 g
20	Di (β -hidroxietil)amina	0,2 g
	Edetato disódico	0,1 g
25	Agua purificada	1,048 g

Ejemplo 7 de formulación

30 *Componente I*

35	Vaselina blanca	6,5 g
	Parafina líquida ligera	6,0 g
	Alcohol estearílico	2,5 g
	Cetanol	2,5 g
40	Éter polioxietilencetílico	2,0 g

45 *Componente II*

50	ácido (\pm)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxi-1-piperidil)-5-metil-1-oxo-	1,0 g
	1H,5H-benzo[i,j]-quinolizina-2-carboxílico	
	Hidróxido sódico	0,112 g
	Di (β -hidroxietil)amina	0,36 g
55	Agua purificada	79,028 g

60 El Componente I se calentó hasta alrededor de 80°C para fundirse. Separadamente, el Componente II se mezcló, disolvió y calentó hasta aproximadamente 80°C. Los Componentes I y II calentados se mezclaron y enfriaron para obtener una preparación externa en forma de emulsión.

65

ES 2 319 699 T3

Ejemplo 8 de formulación

Loción

5	ácido (\pm)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxi-1-piperidil)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]-quinolizina-2-carboxílico	1,0 g
10	Alcohol isopropílico	62,4 g
	Propilenglicol	2,5 g
	Hidróxido sódico	0,2 g
15	Tri (β -hidroxietil)amina	0,4 g
	Agua purificada	cantidad apropiada
20	<hr/> Total	<hr/> 1.000 ml

Ejemplo del ensayo

25 Una crema preparada según el Ejemplo 4 de Formulación, que contenía un 1% del ácido (\pm)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxi-1-piperidil)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]-quinolizina-2-carboxílico, se aplicó dos veces al día a 13 pacientes afectados de rosácea que presentaban facialmente rubor y 15 o más pústulas o pápulas activas. De los 13 casos, 11 habían recibido tratamiento médico con minociclina (6 casos), metronidazol (5 casos), oxitetraciclina (2 casos), eritromicina (2 casos), tetraciclina (1 caso), peróxido de benzoílo (1 caso), acetato de zinc (1 caso), doxiciclina (1 caso), fluocinónido (1 caso), nistatina (1 caso) o vaselina blanca (1 caso).

30 Después de 12 semanas del comienzo del tratamiento con la crema, el médico encargado juzgó el grado de mejoría total de los pacientes que recibían la terapia con la crema, basándose en una escala de 5 grados: curación, mejoría indudable, mejoría, sin cambios, agravamiento. Como resultado, de 13 casos, 2 casos (15,4% del total) se consideraron curados y 9 casos (69,2% del total) se consideraron de mejoría indudable, demostrando que la proporción de mejoría alcanzaba el 84,6%. Sólo 2 casos (15,4%) se consideraron "sin cambio".

35 Se deduce de estos resultados que el agente que trata la rosácea según la presente invención mejora sus síntomas, siendo efectivo aún en los pacientes que no se habían curado completamente con la terapia anterior.

40

Aplicabilidad industrial

45 Los derivados benzoheterocíclicos de fórmula (1) y sus sales resultan útiles como agentes que tratan la rosácea, que son efectivos aún en la rosácea desconcertante e intratable que no puede curarse completamente mediante los antibióticos convencionales tales como la minociclina, poseen una baja toxicidad, causan efectos secundarios escasos, y son de larga duración.

50

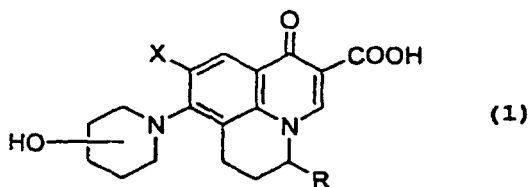
55

60

65

REIVINDICACIONES

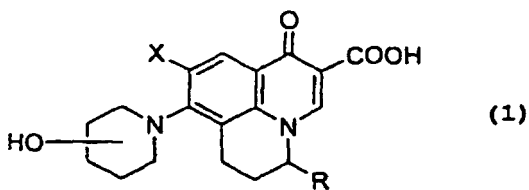
1. Utilización de por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por derivados benzoheterocíclicos representados por la fórmula siguiente (1) y sus sales, para la preparación de un agente que trate la rosácea:



en la que R representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y X representa un átomo de halógeno.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que el compuesto es, por lo menos, uno seleccionado de entre el grupo constituido por el ácido (±)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxi-1-piperidil)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]-quinolizina-2-carboxílico y sus sales.

3. Compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por derivados benzoheterocíclicos representados por la fórmula (1) siguiente y sus sales, para su utilización en el tratamiento de la rosácea:



en la que R representa un grupo alquilo de cadena recta o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y X representa un átomo de halógeno.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que el compuesto es, por lo menos, uno seleccionado de entre el grupo constituido por el ácido (±)-9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxi-1-piperidil)-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[i,j]-quinolizina-2-carboxílico y sus sales.