



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 920**

51 Int. Cl.:
A61K 31/135 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 19/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06007632 .0**
96 Fecha de presentación : **12.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1719507**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.11.2006**

54 Título: **Agonistas de adrenoceptores β -2 para el tratamiento de enfermedades del tejido conectivo de la piel.**

30 Prioridad: **13.04.2005 DK 2005 00529**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.12.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.12.2010

73 Titular/es: **Astion Development A/S**
Fruebjergvej 3, Postbox 115
2100 Copenhagen, DK

72 Inventor/es: **Weidner, Morten Sloth**

74 Agente: **Illescas Taboada, Manuel**

ES 2 348 920 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

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención corresponde al campo de la ciencia farmacológica. Se suministran novedosos principios para tratar enfermedades del tejido conectivo de la piel, particularmente manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso en un individuo mediante la administración de un agonista del adrenoceptor beta₂ a las áreas afectadas de la piel del individuo. Además, la invención se refiere a composiciones que se pueden administrar en forma tópica que comprenden un agonista del adrenoceptor beta₂ en forma enantioméricamente enriquecida o pura.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

No hay cura permanente para las enfermedades del tejido conectivo de la piel, como las formas cutáneas del lupus eritematoso. Actualmente, el tratamiento de enfermedades del tejido conectivo incluye el tratamiento tópico con potentes corticoides, a veces en combinación con drogas antipalúdicas o con inmunosupresores sistémicos. Lamentablemente, el tratamiento con esta clase de agentes farmacológicos tiene efectos secundarios serios y no se puede aplicar durante períodos prolongados.

El inventor de la presente ha reconocido la gran necesidad que existe de contar con agentes terapéuticos que puedan aliviar eficazmente los síntomas de las formas cutáneas del lupus eritematoso (LE), sin exhibir efectos adversos significativos. En forma sorprendente, el inventor de la presente descubrió que la aplicación tópica de un agonista del adrenoceptor beta₂ alivia eficazmente las manifestaciones clínicas en las formas cutáneas del lupus eritematoso.

Las formas cutáneas del lupus eritematoso (lupus eritematoso cutáneo) comprenden por lo menos 10 a 15 presentaciones clínicas diferentes, que usualmente se pueden dividir en tres categorías, que incluyen (1) lupus eritematoso cutáneo agudo (ACLE), (2) lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE), y (3) lupus eritematoso cutáneo crónico (CCLE). Algunos de los tipos comunes de LE cutáneo incluyen el lupus eritematoso cutáneo crónico (CCLE) y diversos subtipos del mismo.

La evidencia actual indica que el lupus eritematoso cutáneo es un trastorno diferente del lupus eritematoso sistémico y no simplemente una variante benigna del LE sistémico, ya que parece haber diferencias genéticas entre ambos cuadros (*Rook's, Textbook of Dermatology, capítulo 65, página 56.2, volume 3, 7th edición, editado por Tony Burns et al, Blackwell Science, 2004*). El lupus eritematoso sistémico (SLE) es el trastorno más común del tejido conectivo y se caracteriza por una

inflamación de múltiples órganos, pero que afecta con mayor frecuencia piel, articulaciones y árbol vascular. La inflamación puede afectar prácticamente a todos los órganos o sistemas del cuerpo, incluyendo pulmones, riñones corazón o cerebro.

Tradicionalmente, los agonistas del adrenoceptor beta₂ se usan en el
5 tratamiento de enfermedades respiratorias, como el asma, la bronquitis crónica y en lesiones del sistema nervioso. También se encontró que los agonistas del adrenoceptor beta₂ interactúan con receptores específicos en los linfocitos T para mediar actividades antiinflamatorias (*Baramki D et al. Modulation of T-cell function by (R)- y (S)-isomers of albuterol: anti-inflammatory influences of (R)-isomers are negated*
10 *in the presence of the (S)-isomer. J Allergy Clin Immunol 2002 March;109(3):449-54*) y *Barnes PJ. Effect of beta-agonists on inflammatory cells. J Allergy Clin Immunol 1999 Agosto;104(2 Pt 2):S10-S11*).

Para el tratamiento de diversos trastornos inflamatorios, incluyendo el lupus eritematoso discoide, se han propuesto una serie de agentes farmacológicos y
15 combinaciones de los mismos, donde como ingrediente activo secundario, entre otros agentes, se propone administrar un agonista del adrenoceptor beta₂.

La patente GB2255503 (Sandoz Ltd) se refiere al tratamiento tópico selectivo con broncodilatadores simpatomiméticos beta₂ de enfermedades obstructivas o inflamatorias, de las vías respiratorias.

20 Las patentes Us6068833 y US5919827 (Aberg et al) se refieren al tratamiento de desórdenes pulmonares mediante la administración de isómeros R de agonistas del adrenoceptor beta₂.

La patente US61110974 (Barberich et al) se refiere a un método para mejorar la salud, la supervivencia y la tasa de crecimiento muscular de los animales mediante la
25 administración tópica de R-salmeterol.

La patente US5648386 (Resemann et al) se refiere a una composición para la cría de animales (ganadería) que comprende R-cimaterol.

La patente US6254882 (Jerussi et al) se refiere a una composición que induce broncodilatación que comprende S-salmeterol.

30 La solicitud de patente US2005192261 se refiere al tratamiento tópico con combinaciones de un antihistamínico o un análogo antihistamínico con un corticoide.

La solicitud de patente WO05051293 se refiere al tratamiento tópico con lbudilast o un compuesto relacionado.

35 La solicitud de patente US2004220153 se refiere al tratamiento tópico con un

inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI).

Las solicitudes de patente US2004224876 (Jost-Price Edward Royden et al.) y WO2004073614 (Combinatorix Inc et al.) se refieren al tratamiento tópico con un inmunosupresor no esteroide dependiente de inmunofilina (NsIDI) y un potenciador del NsIDI (NsIDIE).

Cabe señalar que ninguna de las solicitudes de patente antes mencionadas se refiere al tratamiento de formas cutáneas del LE directamente con un agonista del adrenoceptor beta₂, ni como único agente terapéutico ni como el agente terapéutico primario.

Además, se han propuesto una serie de regímenes terapéuticos para el tratamiento del LE sistémico. En estos tratamientos, el agente farmacológico primario eficaz para uso terapéutico puede eventualmente ser coadministrado con un agonista del adrenoceptor beta₂:

La solicitud de patente WO2005079284 se refiere a la combinación de un inhibidor de la recaptación de serotonina norepinefrina (ISRS) o un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (NARI) o un análogo del mismo, un corticosteroide y un agonista del adrenoceptor beta₂ para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo lupus eritematoso sistémico.

La solicitud de patente WO2006027579 se refiere al tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo el lupus eritematoso sistémico mediante la administración de S-clenbuterol, S-mabuterol, SR-rimiterol y SS-procaterol.

La solicitud de patente WO2003092617 se refiere al tratamiento de un trastorno inflamatorio de la piel, como el lupus eritematoso sistémico, mediante la administración tópica de un esteroide y un ligando del receptor beta-adrenérgico.

La solicitud de patente US2003236298A1 (Atherogenics Pharmaceuticals, Inc) se refiere a 1,3-bis-(fenilo-sustituido)-2-propen-1-onas que son inhibidoras de la expresión de la VCAM-1 para el tratamiento de pacientes con un trastorno mediado por la VCAM-1, como el lupus eritematoso sistémico.

Las solicitudes de patente US2005130935 y WO 2003097073 (Astion Development A/S) se refieren a combinaciones de un agonista del adrenoceptor beta₂ y un amino-azúcar para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluido el lupus eritematoso sistémico.

Las solicitudes de patente US20050176714 y WO2003104204 se refieren a derivados de piridazina que actúan como inhibidores de la fosfodiesterasa IV para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico.

Además, manifestaciones respiratorias no usuales del lupus eritematoso sistémico, el "pulmón encogido", han sido tratadas con albuterol (Salbutamol) (*Thompson PJ, Dhillon DP, Ledingham J, Turner-Warwick M. Shrinking lungs, diaphragmatic dysfunction, and systemic Lupus Eritematosus. Am Rev Respir Dis.* 5 *132(4), 926-8, 1985*).

Se comprobó que la administración tópica de agonistas del adrenoceptor beta₂ ha resultado en la sensibilización de la piel y en reacciones alérgicas. Por ejemplo, se informó que el salbutamol (albuterol) es un sensibilizante tópico que causa reacciones de dermatitis de contacto cuando se lo aplica a la superficie de la piel de seres 10 humanos (*en Biochemical Modulation of Skin Reactions, página 10-11, editado por Agis K. Kydonieus y John J. Wille, CRC Press LCC 2000*).

No obstante, el inventor de la presente ha superado este problema suministrando composiciones que se pueden administrar en forma tópica y que comprenden exclusiva o principalmente la forma R-enantiomérica de un agonista del 15 adrenoceptor beta₂.

Hay descritas en el arte composiciones que se pueden administrar en forma tópica y que comprenden una forma enantioméricamente pura de agonista del adrenoceptor beta₂: La solicitud de patente US2005192261 revela composiciones 20 tópicas que comprenden primariamente un antihistamínico o un análogo antihistamínico y un corticoesteroide.

La solicitud de patente WO05051293 (COMBINATORX, INCORPORATED) revela composiciones tópicas que comprenden primariamente Ibudilast o compuestos relacionados.

La solicitud de patente US2004220153 revela composiciones tópicas que 25 comprenden primariamente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI).

La solicitud de patente US2004224876 revela composiciones tópicas que comprenden primariamente un inmunosupresor no esteroide dependiente de inmunofilina (NsIDI) y un potenciador de NsIDI (NsIDIE).

30 La solicitud de patente WO2003092617 (COMBINATORX, INCORPORATED) revela composiciones tópicas que comprenden un esteroide y un ligando del receptor beta adrenérgico. Se proponen composiciones tópicas de un agonista del adrenoceptor beta₂ en varios documentos, pero no destacan la importancia de administrar la forma enantioméricamente pura:

35 La solicitud de patente US4574129 (Bristol-Myers Company) revela

composiciones tópicas que comprenden un agonista del adrenoceptor beta₂ y materiales de vehículo para el tratamiento tópico con efecto antiinflamatorio en mamíferos.

La solicitud de patente WO2005089741 (Arakis Ltd et al.) se refiere al
5 tratamiento de desórdenes inflamatorios y dolor mediante el uso de beta-aminoalcoholes.

R-salbutamol ha sido divulgado para el tratamiento de enfermedades pulmonares por vía oral e inhalatoria. Los estudios clínicos realizados no fueron
10 concluyentes con respecto a la recomendación del R-salbutamol frente al racemato (Slattery D et al. Levalbuterol Hydrochloride. Pediatric pulmonology 2002;33:151-157).

La patente US4699777 (Schering Corporation) revela composiciones transdérmicas de albuterol que comprenden además del 5 al 50% de 1-dodecil-azacicloheptan-2-ona y del 5 al 50% de urea anhidra.

La patente US4975466 (Ciba-Geigy Corporation) revela composiciones tópicas
15 basadas en Formoterol y compuestos relacionados para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel.

La patente US4980159 (Bristol-Myers Squibb Company) revela composiciones para después de afeitarse (soluciones acuosas) que comprenden un agonista del adrenoceptor beta₂ para los efectos pilomotores.

20 La patente US6267972 (Societe L'Oreal S.A) revela composiciones cosméticas/farmacéuticas para el tratamiento de trastornos cutáneos y piel sensible, que comprenden una cantidad eficaz de sustancia antagonista P de por lo menos un agonista del adrenoceptor beta₂ junto con un irritante de la piel.

La solicitud de patente WO05102296 (HEPTAGEN LIMITED) revela
25 composiciones tópicas que comprenden una combinación de vitamina D o un análogo, preforma o derivado de la misma, un canabinoide o un agonista del receptor canabinoide y un agonista del adrenoceptor beta₂ para el tratamiento de la psoriasis.

La solicitud de patente WO03088997 (UNIVERSITEIT UTRECHT HOLDING
30 B.V) revela composiciones tópicas de un antígeno y un agonista del adrenoceptor beta₂ para la inducción de tolerancia para tratar enfermedades autoinmunes, reacciones de hipersensibilidad retardada y/o rechazo de trasplante, y/o reacción injerto versus receptor y/o reacciones alérgicas.

La solicitud de patente US2003236298A1 (Atherogenics Pharmaceuticals, Inc)
35 revela composiciones tópicas de 1,3-bis-(fenilo sustituido)-2-propen-1-onas para inhibir

la expresión de la VCAM-1.

La solicitud de patente US2005130935A1 (Astion Development A/S) revela combinaciones de agonista del adrenoceptor beta₂ y un aminoazúcar para el tratamiento de trastornos inflamatorios.

5 La solicitud de patente JP7304647 (KAO CORP) revela composiciones para masaje que comprenden uno o más compuestos seleccionados de (A): (i) un derivado xantínico, (ii) un agente beta-adrenérgico, (iii) un inhibidor de la actividad alfa-2 adrenérgica, y (iv) un derivado biperidina; y (B) un agente para limpieza.

10 La solicitud de patente JP9110674 (KAO CORP) revela una composición para baño que comprende un compuesto de la familia vegetal de la pimienta (p. ej., Piper nigrum L, Piper longum L, Piper angustifolium), carbonato y un ácido orgánico.

La solicitud de patente JP 61-154201(TEIJIN LTD) revela composiciones transdérmicas que comprenden un agente β-estimulante y un agente ayudante de la disolución.

15 La solicitud de patente JP 06-048497 (Kao Corp) revela una composición para un agente para baño que contiene un estimulante β-adrenérgico, sal inorgánica, un ácido orgánico y un componente oleoso.

20 La solicitud de patente US4088756 (The Regents of the University of Michigan) se refiere a composiciones para aplicación tópica que comprenden por lo menos un compuesto activo seleccionado de los grupos de agentes α₁, β₁ y β₂-adrenérgicos y agentes hipoglucemiantes orales.

25 La solicitud de patente WO05102296A2 (HEPTAGEN LIMITED) se refiere a composiciones para aplicación tópica que comprenden vitamina D o su análogo, canabinoide o un agonista del receptor canabinoide; y un agonista del adrenoceptor beta para el tratamiento de trastornos inmunoproliferativos de la piel.

La solicitud de patente WO2003092617 (COMBINATORX, INCORPORATED) se refiere a composiciones para aplicación tópica que comprenden un esteroide y un agonista del receptor beta-adrenérgico para el tratamiento de un trastorno inflamatorio de la piel.

30 La solicitud de patente WO9519336 (IOVIS BIOMEDICAL AND PHARMACEUTICAL CONSULTANTS) se refiere a éteres de fenil etanol amina que actúan como agonistas beta adrenérgicos y que se pueden aplicar en forma tópica a la piel.

35 Corresponde señalar que ninguna de las patentes ni solicitudes de patente antes mencionadas revelan composiciones que se pueden administrar en forma

tópica, en las cuales el agonista del adrenoceptor beta₂ es el agente terapéutico primario o el único agente terapéutico.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 Sorprendentemente, el inventor de la presente encontró que los agonistas del adrenoceptor beta₂ (en forma breve, "agonistas beta₂") poseen un gran potencial terapéutico en el tratamiento de las formas cutáneas del lupus eritematoso, incluso cuando se los aplica como único ingrediente terapéuticamente activo a un paciente con LE cutáneo. Los datos clínicos que se exponen en la presente demuestran
10 claramente una significativa mejoría de las lesiones inflamadas al cabo de solamente 3 semanas de tratamiento con Salbutamol tópico a un paciente afectado por lupus eritematoso discoide. En otro paciente con diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo subagudo, se observó remisión completa de los síntomas cutáneos después de 8 semanas de tratamiento con Salbutamol tópico. Corresponde señalar que estos
15 pacientes habían tenido las enfermedades durante varios años, en los que el tratamiento con potentes corticoides produjo escasos efectos.

Por lo tanto, la presente invención suministra significativas mejoras en el tratamiento de formas cutáneas del LE, aún en pacientes que no responden bien a glucocorticoides.

20 Los datos clínicos son sumamente sorprendentes, ya que el lupus eritematoso cutáneo es muy difícil de tratar.

Contrariamente a los agentes terapéuticos existentes que se aplican en el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo, los agonistas del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con la presente invención tienen la ventaja de tener bajas probabilidades de
25 asociarse con efectos secundarios serios, ya que en dosis relevantes para uso farmacéutico estos agonistas son seguros y bien tolerados por el organismo.

Las formas cutáneas del lupus eritematoso se caracterizan por infiltrados linfocitarios dérmicos en placas, donde la mayoría de los linfocitos del infiltrado son linfocitos T que expresan antígenos. Sin quedar limitados por una teoría, los presentes
30 hallazgos del uso novedoso de agonistas del adrenoceptor beta₂ se pueden extender a todas las enfermedades de la piel en las cuales la patología, al menos en parte, involucra la expresión de receptores beta₂ en leucocitos, por ejemplo, en el linfocito T. Típicamente, esta clase de enfermedades de la piel que presentan infiltrados linfocitarios dérmicos incluyen todo tipo de trastornos del tejido conectivo.

35 Por lo tanto, la presente invención se refiere en un primer aspecto al uso de un

agonista del adrenoceptor beta₂, un estereoisómero del mismo, un enantiómero del mismo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como medicamento de administración tópica en la piel de un individuo para el tratamiento o la prevención del lupus eritematoso cutáneo u otro trastorno del tejido conectivo que afecte a la piel de dicho individuo. En dichos medicamentos, el agonista del adrenoceptor beta₂ es preferiblemente el único ingrediente terapéuticamente activo o, al menos, el principal ingrediente terapéuticamente activo.

Además, el inventor ha resuelto el problema de la sensibilización de la piel causada por el uso tópico del agonista del adrenoceptor beta₂ seleccionando el enantiómero particular que tiene actividad farmacológica y no causa reacciones de sensibilización en la piel.

Por lo tanto, un segundo aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que se puede administrar dermatológicamente, formulada para su aplicación en las zonas afectadas de la piel para el tratamiento local de dicha piel que comprende:

- i) un ingrediente terapéuticamente activo en forma de un enantiómero R, enantioméricamente enriquecido o enantioméricamente puro, de un agonista del adrenoceptor beta₂, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad entre 0,05 y 5% en peso; y
- ii) uno o más excipientes o vehículos dermatológicamente aceptables.

El ingrediente terapéuticamente activo es preferiblemente el único agente terapéutico, o por lo menos el principal ingrediente terapéuticamente activo incluido en la composición que se puede administrar en forma tópica. Cuando sea deseable emplear ingredientes terapéuticamente activos adicionales en los métodos, medicamentos y composiciones que se pueden administrar en forma tópica de la invención, los siguientes principios terapéuticamente activos se consideran menos relevantes o adecuados para el tratamiento de enfermedades del tejido conectivo de la piel y se prefiere queden excluidos de dichos métodos, medicamentos y composiciones. Dicho ingrediente terapéuticamente activo se puede seleccionar entre un esteroide; Ibudilast o un compuesto relacionado; un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI); un inmunosupresor no esteroide dependiente de inmunofilina (NsIDI), un antihistamínico; o un aminoazúcar. Las composiciones que se pueden administrar en forma tópica de la presente invención tienen la ventaja significativa de estar desprovistas de la atrofia cutánea asociada al tratamiento con glucocorticoides tópicos, que hasta ahora han sido el pilar del tratamiento del lupus

eritematoso cutáneo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El inventor de la presente ha reconocido el efecto beneficioso que tiene un agonista beta₂ en el tratamiento de enfermedades del tejido conectivo, particularmente en el tratamiento de las formas cutáneas del lupus eritematoso. En consecuencia, un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de un agonista beta₂, un estereoisómero del mismo, un enantiómero del mismo fisiológicamente aceptable y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad del tejido conectivo de la piel, tales como las formas cutáneas del lupus eritematoso.

Es decir, la invención está destinada a la prevención, el alivio y el tratamiento de manifestaciones cutáneas en un individuo afectado o diagnosticado con una enfermedad del tejido conectivo de la piel, tales como las formas cutáneas del lupus eritematoso.

Como se usan en la presente, las frases “las formas cutáneas del lupus eritematoso” y “lupus eritematoso cutáneo” son frases intercambiables que abarcan diversos tipos de LE que tienen manifestaciones de la enfermedad en la piel o mucosa de un individuo. Dichas formas cutáneas de LE se caracterizan típicamente por la presencia en lesiones cutáneas durante 6 semanas o más de las inmunoglobulinas IgG, IgA y IgM y de complementos en la unión entre dermis y epidermis (*Rook's, Textbook of Dermatology, capítulo 65, páginas 56.5 a 56.69, volumen 3, 7ª edición, editado por Tony Burns et al, Blackwell Science, 2004*). Algunos expertos tienden a clasificar las formas cutáneas del LE en tres tipos principales; (1) Lupus eritematoso cutáneo agudo (ACLE), (2) Lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE), y (3) Lupus eritematoso cutáneo crónico (CCLE). Una forma importante del CCLE es el lupus eritematoso discoide (DLE) que existe junto con muchos subgrupos de LE cutáneo, tales como el LE hipertrófico (una forma de DLE), LE verrugoso (una forma de DLE), LE túmido, paniculitis lúpica, DLE diseminado, SLE ampolloso, LE telangiectásico, lupus sabañón, DLE de la infancia, lupus eritematoso profundo y DLE mucoso. La frase “las formas cutáneas del lupus eritematoso” también comprende las manifestaciones cutáneas del LE sistémico. Por ejemplo, en conexión con el tratamiento de manifestaciones cutáneas en un sujeto con diagnóstico de SLE.

Por lo tanto, las realizaciones de interés de la presente invención para el tratamiento de las formas cutáneas del lupus eritematoso incluyen el tratamiento del

lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso cutáneo crónico, lupus eritematoso discoide, paniculitis lúpica, y lupus eritematoso profundo.

Los términos “manifestaciones cutáneas” y “presentaciones cutáneas” son términos intercambiables, que se refieren a un rasgo anatomopatológico o clínico presente en la piel o en la mucosa de un individuo con riesgo de una enfermedad del tejido conectivo de la piel o que esté afectado o diagnosticado con una enfermedad del tejido conectivo de la piel.

Manifestaciones cutáneas típicas (tanto anatomopatológicas como clínicas) de las formas cutáneas del lupus eritematoso incluyen la presencia de placas dérmicas de infiltrados linfocitarios; degeneración por licuefacción de la capa de células basales de la epidermis; edema del tejido conectivo debajo de la epidermis; degeneración fibrinoide del tejido conectivo debajo de la epidermis; atrofia de la dermis, taponamiento por queratosis: adelgazamiento y palidez de la epidermis con relativa hiperqueratosis y taponamiento del orificio folicular; engrosamiento de la membrana basal de la epidermis y en ocasiones de los pequeños vasos; degeneración del colágeno por elastosis prematura en las áreas expuestas a la luz.

Rasgos clínicos típicos son el exantema cutáneo, lesiones tipo sabañones, alopecia en las lesiones del cuero cabelludo, placas eritematosas bien delimitadas que pueden tener escamas, hiperqueratosis, telangiectasias, lesiones nodulares, lesiones papuloescamosas no cicatriciales y lesiones anulares policíclicas.

Las manifestaciones cutáneas pueden estar limitadas a la piel, por ejemplo la piel del cuero cabelludo, pabellones auriculares, nariz, labios, brazos, piernas, dedos, pies, dedos de los pies, mamas y tronco. Además, las manifestaciones cutáneas se pueden encontrar en la mucosa bucal, como en labios y lengua, y en la mucosa de la vulva y el ano.

El término “DLE” define una enfermedad del tejido conectivo que afecta solamente a la piel, con mayor frecuencia la piel de la cara, cuello y cuero cabelludo. El DLE se caracteriza por placas escamosas rojas bien delimitadas, de tamaño fluctuante (pápulas rojas en forma de moneda), que curan con atrofia, cicatrización y cambios pigmentarios. Cuando curan las lesiones del DLE, dejan áreas cicatriciales engrosadas en la piel. Cuando se afecta severamente el cuero cabelludo, pueden asociarse con pérdida del pelo (alopecia). El DLE se llama a veces lupus eritematoso cutáneo crónico (CCLE).

El término “SCLE” define un subconjunto específico de lupus que se puede caracterizar como una dermatosis fotosensible no cicatrizal y que no produce atrofia.

El SCLE puede presentarse en pacientes con lupus eritematoso sistémico (SLE), con síndrome de Sjögren y en pacientes con déficit del segundo componente del complemento (C2d). También puede ser inducido por drogas. Algunos pacientes también tienen las lesiones del DLE, y algunos pueden desarrollar vasculitis de pequeños vasos. Por lo tanto, el SCLE se puede considerar como una enfermedad cutánea intermedia entre el lupus eritematoso discoide y el lupus eritematoso sistémico. El SCLE puede acompañar a otras enfermedades o al tratamiento de dichas enfermedades, como en el curso del tratamiento de la psoriasis con PUVA, la radioterapia o en conexión con cáncer, como por ejemplo, la enfermedad de Hodgkin, cáncer de pulmón, de mama y de hígado.

El término "ACLE" define una erupción "en alas de mariposa". La erupción en alas de mariposa tiene un comienzo brusco y puede durar de horas a días, y usualmente cura sin dejar cicatriz. Típicamente se localiza en la cara, pero puede aparecer en cualquier parte del cuerpo. Típicamente aparece en pacientes diagnosticados con SLE. Se han observado variaciones de esta erupción, incluyendo formaciones ampollosas.

El lupus eritematoso sistémico (SLE) se considera una enfermedad diferente de las formas cutáneas del lupus eritematoso. Los individuos con diagnóstico de SLE pueden tener manifestaciones cutáneas, tales como las manifestaciones cutáneas que se encuentran típicamente en el ACLE, SCLE y DLE. Algunos individuos pueden estar afectados por lupus eritematoso sistémico ampolloso, que presenta manifestaciones cutáneas.

Por lo tanto, en la presente el significado la frase "manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso sistémico" comprende a algunos pacientes con lupus eritematoso sistémico que también tienen enfermedad cutánea, como manifestaciones cutáneas similares a las halladas en pacientes con diagnóstico de ACLE, SCLE y DLE.

Como se mencionó, el principio farmacodinámico que está en la base de la presente invención se refiere a aumentar la actividad de los receptores beta₂ adrenérgicos en la piel, donde dichos receptores beta₂ adrenérgicos están expresados por lo menos en leucocitos, como el linfocito T, y donde la actividad agonista de un agonista beta₂ reduce las lesiones de la piel.

Por lo tanto, se puede usar un agonista beta₂ en el tratamiento de todo tipo de enfermedades de la piel en las que el infiltrado linfocitario en la epidermis, dermis, y/o mucosa es un rasgo anatomopatológico de la enfermedad de la piel.

Por lo tanto, de acuerdo con esta invención, con un agonista beta₂ se puede

tratar otra enfermedad del tejido conectivo de la piel. El término “enfermedades del tejido conectivo” se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos, algunos hereditarios, otros adquiridos, que se caracterizan por una anomalía en la estructura o la función de uno o más de los elementos del tejido conectivo, es decir, colágeno, elastina o los mucopolisacáridos, y donde puede estar afectada la piel. La frase “enfermedades del tejido conectivo de la piel” define en la presente una enfermedad del tejido conectivo que tiene manifestaciones cutáneas. Por lo tanto, la enfermedad del tejido conectivo puede ser una enfermedad sistémica en la cual está afectada la piel, o una enfermedad cutánea que afecta principal o exclusivamente a la piel. Los ejemplos de enfermedades del tejido conectivo de la piel incluyen por lo menos esclerodermia, morfea, pseudoesclerodermia, esclerodermia ocupacional, enfermedad injerto versus receptor, fascitis eosinofílica, paniculitis del tejido conectivo, esclerosis sistémica; enfermedad mixta del tejido conectivo; liquen escleroso; escleroderma; dermatomiositis; enfermedad reumatoide; enfermedad de Still; síndrome de Sjögrens y fiebre reumática.

Otras enfermedades relacionadas adicionales en las que los infiltrados linfocitarios son una característica anatomopatológica de la enfermedad de la piel son: infiltrado linfocitario de Jessner, erupción lumínica polimórfica (PLE), linfoma linfocítico, linfocitoma cutis y pémfigo eritematoso.

El término “un individuo que lo necesita” define en la presente un humano o un animal, como un mamífero, que tiene necesidad de tratamiento de una enfermedad del tejido conectivo de la piel. El término “un individuo” se refiere a un animal y, más típicamente, un mamífero. El término “mamífero”, como se usa en la presente, se refiere a todo animal clasificado como mamífero, incluyendo seres humanos, animales domésticos y de granja, animales de zoológico, animales para deportes o mascotas, tales como perros, caballos, gatos, ganado, etc. Preferiblemente, el individuo es un ser humano, un gato, un perro o un caballo.

De acuerdo con la invención, toda forma cutánea de LE u otras enfermedades del tejido conectivo de la piel que afecte tanto a humanos como animales se puede tratar con un agonista β_2 . Por ejemplo, el tratamiento, los usos y los medicamentos descritos en la presente se pueden aplicar en el tratamiento de la dermatitis lúpica en el perro y de la hiperelastosis cutis en el caballo.

Agonista del adrenoceptor β_2 (β_2 agonista)

De acuerdo con el principio de base de la presente invención, toda droga o herramienta farmacológica que exhiba las actividades β_2 agonistas antes

mencionadas se puede aplicar en composiciones, métodos y usos tal como se definen en la presente.

En la presente, el término “agonista del adrenoceptor beta₂” o “agonista beta₂” significa todo agente o herramienta farmacológica de naturaleza inorgánica, orgánica y biológica con capacidad de estimular/activar en forma selectiva o parcial receptores beta₂-adrenérgicos. Estos receptores son receptores acoplados a la proteína G, están ampliamente distribuidos en animales y humanos, son activados por catecolaminas endógenas y desempeñan importantes papeles en la regulación de funciones cardíacas, vasculares, pulmonares y metabólicas.

El agonista beta₂ es preferiblemente una molécula orgánica.

En una realización de la invención, el agonista beta₂ de la invención es una pareja de ligadura selectiva o por lo menos una pareja de ligadura predominante para un receptor beta₂-adrenérgico.

En otra realización de la invención, el agonista beta₂ de la invención pueden tener también capacidad de ligarse con otras familias de receptores, tales como receptores α₁, α₂ β₁ y β₃-adrenérgicos, siempre y cuando la actividad agonista hacia los receptores β₂-adrenérgicos sea suficiente para obtener los efectos deseados de acuerdo con la invención. Por lo tanto, el agonista beta₂ puede exhibir ligadura inespecífica a un receptor beta₂-adrenérgico.

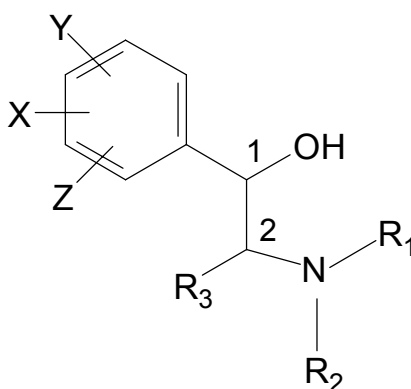
La actividad beta₂-agonista de un agente o de una herramienta farmacológica sobre los receptores beta₂-adrenérgicos se confirma fácilmente mediante métodos conocidos para el experto en la técnica. Un ejemplo es ensayar la actividad agonista en un ensayo de unión usando un ligando que representa los receptores beta₂-adrenérgicos, como el ensayo de unión realizado por MDS Pharma Services (N° de catálogo 204110 MDS Pharma Services Discovery, 2004-2005). La actividad agonista se determina midiendo la concentración (nM) del agonista beta₂ que se requiere para producir la mitad del efecto máximo (EC₅₀). En general, la concentración requerida deberá ser inferior a 10.000 nM, medida con el ensayo basado en unión realizado por MDS Pharma Services o con un ensayo similar basado en unión. La concentración que tiene como resultado la EC₅₀ es preferiblemente inferior a 7000 nM, más preferiblemente inferior a 5000 nM, tal como inferior a 4000, 3000, 2000, 1000, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 250, 200, 150, 100, 80, 60, 40, 20 o 10 nM.

De acuerdo con otra alternativa, la actividad agonista del agonista beta₂ de la invención se puede determinar mediante un ensayo celular descrito por McCrea y Hill SJ. (McCrea y Hill SJ. *Salmeterol, a long-acting beta₂-adrenoceptor agonist mediating*

cyclic AMP accumulation in a neuronal cell line. Br J Pharmacol. 1993;110:619-26.) En una realización de la invención, el agonista beta₂ de la invención tiene una potencia relativa en comparación con un agonista selectivo, tal como formoterol o terbutalina, entre 0,01 y 1000, preferiblemente entre 0,1 y 500, tal como entre 1 y 200 medida con el ensayo celular de McCrea y Hill SJ antes mencionado.

De acuerdo con otra alternativa, el agonista beta₂ de la invención tiene una potencia relativa comparado con el salbutamol de por lo menos 0,01 y hasta 1000 con respecto a la acción como agonista beta₂ en el ensayo de unión antes mencionado o el ensayo celular. Preferiblemente, el agonista beta₂ tiene una potencia relativa comparado con el salbutamol entre 0,02 y 500, más preferiblemente entre 0,1 y 100 en el ensayo celular antes mencionado de McCrea y Hill SJ.

Hay actualmente una serie de agonistas beta₂. La mayoría tiene una estructura relacionada con la de las catecolaminas. Por lo tanto, en una realización de la invención el agonista beta₂ se selecciona del grupo de beta₂ agonistas que comprende, como parte de la estructura de su esqueleto, la siguiente fórmula estructural I:



I

Los términos, Z, Y y X definen en la presente sustituyentes de los anillos fenilo de la fórmula estructural I tales como anillos fenilo no-sustituidos, monosustituidos, disustituidos o trisustituidos, donde Z, Y y X pueden ser iguales o diferentes.

De acuerdo con la invención, los términos Z, X e Y pueden designar independientemente radicales seleccionados entre hidruro (H), optativamente sustituido con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, fenilo, alcarilo C₇₋₁₄, alcaheterociclilo C₇₋₁₄, acilo (OOR'), ciano (CN), urea (NH-CO-NH₂), formamida (NH-CO), trihalógeno metilo, halógeno (Br, Cl, F, I), hidroxilo (OH), derivado hidroxilo (OR'), amina primaria (NH₂), amina secundaria (NHR'), amina terciaria (NR'R"), carboxi (CO), derivado carboxi (CO- R'), sulfonilo (HSO₂), derivado sulfonilo

(R'-SO₂), y sulfonamida (NH-SO₂-R'). Además, dos de los grupos seleccionados entre Z, X e Y pueden formar juntos un anillo de 5 ó 6 carbonos o un anillo de carbonos con un átomo de nitrógeno (N) en el anillo, p.ej., donde Z y X, Y y X o Y y Z juntos forman un anillo de 5 ó 6 carbonos o un anillo de carbonos con un átomo de nitrógeno en el anillo (anillo hetero).

Los términos "R₁" y "R₂" se refieren a sustituyentes del átomo de la amina que está fijado al átomo de carbono 2 (C₂) de la fórmula estructural I. R₁ y R₂ pueden designar independientemente un radical seleccionado entre hidruro (H), alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcarilo C₇₋₁₄, alcaheterociclilo C₇₋₁₄, y R₁ y R₂ pueden formar juntos un anillo de 5 ó 6 carbonos o un anillo de carbonos con un átomo de nitrógeno (N) en el anillo.

El término "R₃" representa un radical seleccionado entre hidruro (H), halógeno (Br, Cl, Fl, I), alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆.

Los términos R' y R'' definen independientemente un radical seleccionado entre alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcarilo C₇₋₁₄, alcaheterociclilo C₇₋₁₄, preferiblemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alcoxilo C₁₋₆.

El término "alquilo C₁₋₆" define un radical alquilo saturado, de cadena recta o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, p. ej., todos los radicales alquilo desde metilo hasta hexilo, incluyendo todos sus isómeros, p. ej., iso-butenilo.

El término "alquenilo C₂₋₆" define radicales alquilenos insaturados de cadena recta o ramificada, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, p. ej., 1- o 2-propenilo, 1-, 2- o 3-butenilo y semejantes, y sus isómeros.

"alquinilo C₂₋₆" define radicales alquinilos insaturados de cadena recta o ramificada, que contienen de 2 a 6 átomos de carbono, p. ej., etinilo, 1- o 1-propinilo, 1-, 2- o 3-butinilo y semejantes, y sus isómeros.

El término "alcoxilo C₁₋₆" significa radicales alcoxi que contienen hasta 6 y preferiblemente hasta 4 átomos de carbono, p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, etcétera.

El término "cicloalquilo C₄₋₇" significa un cicloalcano que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, tal como ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

El término "alcarilo C₇₋₁₄" abarca radicales alquilo sustituidos con arilo, tales como bencilo, difenilmetilo, fenetilo y difenetilo, que tienen de 7 a 14 átomos de carbono.

El término "alcaheterociclilo C₇₋₁₄" designa un grupo heterocíclico sustituido con alquilo que tiene de 7 a 14 átomos de carbono además de uno o más heteroátomos,

N, S, P, u O (p.ej., 3-furanilmetilo, 2-furanilmetilo, 3- tetrahidrofuranilmetilo, o 2 tetrahidrofuranilmetilo). Los ejemplos no limitativos de radicales heterocíclicos son pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrofuranilo, piranilo, purinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirolinilo, 5 pirazolinilo, indolinilo, dioxolanilo, o 1,4-dioxanilo, aziridinilo, furilo, furanilo, piridilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo. Los grupos, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcarilo C₇₋₁₄, y alcaheterociclilo C₇₋₁₄ optativamente pueden estar mono o di sustituidos con amina primaria (NH₂), amina secundaria (NHR'), amina terciaria (NR'R''), OH, ciano, nitro y halógeno, donde R' y R'' son como se define en la presente. El término "halógeno" define bromo, cloro, flúor y 10 yodo. El término "hidruro" designa un único átomo de hidrógeno (H).

En una realización, los términos Z, X e Y pueden designar independientemente radicales seleccionados entre hidruro (H), optativamente sustituido con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, fenilo, alcarilo C₇₋₁₄, 15 alcaheterociclilo C₇₋₁₄, (OOR'), ciano (CN), urea (NH-CO-NH₂), formamida (NH-CO), trihalógeno metilo, halógeno (Br, Cl, F, I), hidroxilo (OH), derivado hidroxilo (OR'), amina primaria (NH₂), amina secundaria (NHR'), amina terciaria (NR'R''), carboxi (CO), derivado carboxi (CO- R'), sulfonilo (HSO₂), derivado sulfonilo (R'-SO₂), y sulfonamida (NH-SO₂- R'), donde R' y R'' preferiblemente designan alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, 20 alquinilo C₂₋₆ y alcoxilo C₁₋₆.

En otra realización preferida, el anillo fenilo de la fórmula estructural I define un anillo fenilo no sustituido, monosustituido o disustituido, donde Z e Y pueden ser iguales o diferentes y X es hidruro (H).

Además, en otras realizaciones, los grupos alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, 25 alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcarilo C₇₋₁₄, y alcaheterociclilo C₇₋₁₄ pueden optativamente estar monosustituidos con amina primaria (NH₂), amina secundaria (NHR'), OH, ciano, nitro y halógeno, donde R' y R'' son como se definen en la presente, tal como, preferiblemente, donde R' y R'' preferiblemente designan alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alcoxilo C₁₋₆.

30 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos. Por lo tanto, la presente invención también puede incluir los diastereómeros y enantiómeros individuales, que se pueden preparar o aislar mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el átomo de carbono designado C₁ representa un átomo de carbono asimétrico y los compuestos de la 35 fórmula estructural I se pueden proveer como forma "R" enantioméricamente pura o

enantioméricamente enriquecida.

Ejemplos de beta₂ agonistas con una estructura del esqueleto de acuerdo con la fórmula estructural I son los siguientes:

- 5 Amiterol (4-Amino--[[[(1-metilpropil) amino] metil] bencenometanol);
 Bametano ((Butilamino)metil]-4-hidroxibencenometanol); Bitolterol (4-metilbenzoato de 4-[2-[(1,1-Dimetiletil)amino]-1-hidroxietil]-1,2-fenileno);
 Butaxamina (α -1-[[[(1,1-Dimetiletil)amino]etil]-2,5-dimetoxi bencenometanol);
 Carbuterol ([5-[2-[(1,1-Dimetiletil)amino]-1-hidroxietil]-2-hidroxifenil]urea);
 Clenbuterol (4-Amino-3,5-dicloro--[[[(1,1-Dimetiletil) amino] metil]-
 10 bencenometanol);
 Clorprenalina (2-Cloro--[[[(1-metiletil) amino] metil] bencenometanol);
 Colterol (4-[2-[(1,1-Dimetiletil)amino]-1-hidroxietil]-1,2-bencenodiol);
 Deterenol (4-Hidroxi--[[[(1-metiletil) amino] metil] bencenometanol);
 Dioxetedrina (4-[2-(Etilamino)-1-hidroxiopropil]-1,2-bencenodiol);
 15 Etafedrina ([1-(Etilmetilamino)etil]bencenometanol);
 Etilnorepinefrina (2-Amino-1-(3,4-dihidroxifenil)-1-butanol);
 Fenoterol (5-[1-Hidroxi-2-[[2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil] amino]etil]-1,3-bencenodiol);
 Flerobuterol (α -[[[(1,1-Dimetiletil)amino]metil]-2-fluorobencenometanol);
 20 Formoterol (N-[2-Hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxifenilo) -1-metiletil]amino]etil]fenil]formamida);
 Hexoprenalina (4,4'-[1,6-Hexanodiil bis[imino(1-hidroxi-2,1-etanodiil)]]bis-1,2-bencenodiol);
 Indacaterol (5-[2-[(5,6-Dietil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino]-1-hidroxietil]-8-
 25 hidroxi-2(1H)-quinolinona);
 Isoetarina (4-[1-Hidroxi-2-[(1-metiletil)amino]butil]-1,2-bencenodiol);
 Isoproterenol (Isoprenalina, (4-[1-Hidroxi-2-[(1-metiletil) amino]etil]-1,2-bencenodiol);
 Medroxalol (5-[2-[[3-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-metilpropil] amino]hidroxietil]-2-
 30 hidroxibenzamida);
 Meluadrina (2-Cloro[[[(1,1-dimetiletil)amino]metil]-4-hidroxibencenometanol);
 Nardeterol (α -[[[3-(1H-Benzimidazol-1-il)-1,1-dimetilpropil] amino]metil]-2-fluoro-4-hidroxibencenometanol);
 2-(Metilamino)-1-fenilo-1-propanol;
 35 Norbudrina (4-[2-(Ciclobutilamino)-1-hidroxietil]-1,2-bencenodiol);

- Norepinefrina (Arterenol, 4-(2-Amino-1-hidroxietil)-1,2-bencenodiol);
 Orciprenalina (Metaproterenol, 5-[1-Hidroxi-2-[(1-metiletil) amino]etil]-1,3-bencenodiol);
 Picumeterol (4-Amino-3,5-dicloro--[[[6-[2-(2piridinil) etoxi]hexil]amino]metil]bencenometanol);
 5 Pirbuterol (6-[[[1,1-Dimetiletil]amino]metil]-3-hidroxi-2,6-piridinedimetanol);
 Procaterol (8-Hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[(1-metiletil)amino] butil]-2(1H)-quinolinona);
 Protokilol (4-[[2-[2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-metiletil] amino]-1-hidroxietil]-1,2-
 10 bencenodiol);
 Quinprenalina (8-Hidroxi--[[[1-metiletil]amino]metil]-5-quinolinametanol);
 Reproterol (7-[3-[[2-(3,5-Dihidroxifenil)-2-hidroxietil] amino]propil]-3,7-dihidro-
 1,3-dimetil-1H-purina-2,6-diona);-
 Rimiterol (4-(Hidroxi-2-piperidinilmetil)-1,2-bencenodiol);-
 15 Salbutamol, (Albuterol (1-[[[1,1-Dimetiletil]amino]metil]-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol);
 Salmefamol (4-Hidroxi-1-[[[2-(4-metoxifenil)-1-metiletil] amino]metil]-1,3-bencenodimetanol);
 Salmeterol (4-Hidroxi-1-[[[6-(4-fenilobutoxi)hexil] amino] metil]-1,3-
 20 bencenodimetanol);
 Soterenol (N-[2-Hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[(metiletil)amino] etil] fenilo]-metansulfonamida);
 Sulfonterol (α -[[[1,1-Dimetiletil]amino]metil]-4-hidroxi-3-[(metilsulfonilo)metil]-bencenometanol);
 25 Terbutalina (5-[2-[(1,1-Dimetiletil)amino]-1-hidroxietil]-1,3-bencenodiol);
 Tulobuterol (2-Cloro--[(1,1-dimetiletilamino)metil] bencenometanol);
 Zilpaterol (4,5,6,7-Tetrahidro-7-hidroxi-6-[(1-metiletil) amino]imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-ona); Zinterol (N-[5-[2-[(1,1-Dimetil-2-feniloetil)amino]-1-hidroxi-2-hidroxifenil]metansulfonamida).
 30 Por lo tanto, algunas realizaciones de la invención incluyen un beta₂ agonista que es un derivado catecolamínico seleccionado entre el grupo que comprende Amiterol; Bametano; Bitolterol; Butaxamina; Carbuterol; Cimaterol; Colterol; Clenbuterol; Clorprenalina; Colterol; Deterenol; Dioxetedrina; Etafedrina; Etilnorepinefrina; Fenoterol; Flerobuterol; Formoterol; Hexoprenalina; Indacaterol; Isoetarina; Isoproterenol (Isoprenalina); Mabuterol; Medroxalol; Meluadrina; Nardeterol;

Norbudrina; Norepinefrina (Arterenol); Orciprenalina (Metaproterenol); Picumeterol; Pirbuterol; Procaterol; Protokilol; Quinprenalina; Reproterol; Rimiterol; Salbutamol (Albuterol); Salmefamol; Salmeterol; Soterenol; Sulfonterol; Terbutalina; Tulobuterol; Zilpaterol; Zinterol; un estereoisómero de los mismos siempre que el átomo de carbono de la fórmula estructural I, designado como C₁ represente un átomo de carbono asimétrico que tenga configuración R; un derivado fisiológicamente aceptable del mismo; una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y mezclas de los mismos.

En realizaciones de interés de la invención, el agonista beta₂ tiene un valor log P adecuado y un tamaño molecular que resultan muy apropiados y adaptables para la aplicación tópica a la piel. Por lo tanto, un agonista beta₂ de la presente invención preferiblemente tiene un valor log P entre -4 y 4, preferiblemente entre -3,5 y 3,5, más preferiblemente aún entre -3 y 3. Óptimamente el valor log P está entre -3,5 y 3, tal como entre -3,5 y 2,5, tal como entre -3,5 y 2. Además, el peso molecular de un agonista beta₂ de la invención debe ser inferior a 800 Dalton, preferiblemente inferior a 700, 600 y 500 Dalton. Más preferiblemente aún inferior a 450 Dalton, tal como inferior a 400 Dalton. En realizaciones más preferentes, el peso molecular es inferior a 300 Dalton, tal como entre aproximadamente 136 y aproximadamente 500 Dalton, entre aproximadamente 136 y 450 Dalton, 136 y 400 Dalton. En realizaciones aún más preferentes, el agonista beta₂ tiene un peso molecular entre 136 y aproximadamente 350 Dalton, tal como entre 136 y 300 Dalton.

Por lo tanto, en realizaciones más preferidas de la invención, el agonista beta₂ es un derivado catecolamínico seleccionado entre el grupo que comprende Amiterol; Bametano; Butaxamina; Carbuterol; Cimaterol; Colterol; Clenbuterol; Clorprenalina; Colterol; Deterenol; Dioxetedrina; Etafedrina; Etilnorepinefrina; Isoetarina; Isoproterenol (Isoprenalina); Mabuterol; Medroxalol; Meluadrina; Norbudrina; Norepinefrina (Arterenol); Orciprenalina (Metaproterenol); Procaterol; Rimiterol; Salbutamol (Albuterol); Salmefamol; Salmeterol; Soterenol; Sulfonterol; Terbutalina; Tulobuterol; un estereoisómero de los mismos, un enantiómero de los mismos, un derivado fisiológicamente aceptable de los mismos, y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización de interés de la invención, el agonista beta₂ es salbutamol o un derivado fisiológicamente aceptable del mismo, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, p. ej., la sal sulfato o clorhidrato de salbutamol, o una sal aminoácido de salbutamol, tal como una sal de salbutamol y un aminoácido.

Como se mencionó, los beta₂ agonistas se pueden suministrar como sus

estereoisómeros, siempre que el átomo de carbono de la fórmula estructural I designado como C₁ sea un átomo de carbono asimétrico tenga configuración R, el enantiómero del mismo, el derivado fisiológicamente aceptable del mismo, y/o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 Los expertos en la técnica podrán apreciar que la lista antes mencionada de beta₂ agonistas se puede modificar en cualquiera de los grupos funcionales de los compuestos para suministrar derivados de los mismos adecuados para uso fisiológico. Tienen particular interés los derivados formados por la modificación de los grupos hidroxilo o en los grupos amina. Los expertos en la técnica podrán apreciar que los
10 derivados adecuados para uso fisiológico se pueden derivatizar en más de una posición.

El término "derivados fisiológicamente aceptables de los mismos" significa en la presente cualquier éster o sal de dicho éster adecuada para uso fisiológico de un beta₂ agonista de la invención que, al ser administrado a un humano o animal, es capaz de
15 proveer (directa o indirectamente) un agonista beta₂ de la invención o un metabolito o residuo activo del mismo. Esto significa que el derivado del mismo adecuado para uso fisiológico define una prodroga del agonista beta₂. Los ejemplos típicos de ésteres adecuados son los ésteres formato, acetato, propionato y benzoilato.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" designa sales de un agonista
20 beta₂ que se derivan de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados para uso fisiológico. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metansulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y bencensulfónico. Además, se
25 pueden derivar sales de aminoácidos naturales, como de un aminoácido esencial.

El agonista beta₂ se puede suministrar en forma de una sal con actividad farmacéutica, una prodroga, un isómero, un tautómero, una mezcla racémica o en cualquier otra forma química o combinaciones de las mismas que, bajo condiciones fisiológicas, suministra actividad agonista del receptor beta₂-adrenérgico. La presente
30 invención incluye todos los posibles diasterómeros y enantiómeros, así como sus formas racémicas y resueltas, enantioméricamente puras siempre que el átomo de carbono C₁ designe un átomo de carbono asimétrico que tenga una configuración R.

Por lo tanto, el agonista beta₂ de acuerdo con la invención puede ser enantioméricamente puro o ser una mezcla estereoisomérica o diasteromérica.

35 El término "estereoisómeros de los mismos" abarca cualquier isómero que posea

idéntica constitución pero difiera en la configuración espacial de sus átomos, como los enantiómeros, diastereómeros e isómeros cis y trans.

En realizaciones de interés de la invención, el agonista β_2 se suministra como forma enantioméricamente pura o enantioméricamente enriquecida. El término
5 “forma enantioméricamente enriquecida” abarca mezclas de enantiómeros R y S, en las que el enantiómero R está presente cuantitativamente en exceso del enantiómero S. Cuando hay diastereoisómeros, se denomina diastereoselectividad y está expresada cuantitativamente por el exceso de diastereoisómero. La forma enantioméricamente enriquecida abarca mezclas de los dos enantiómeros, en las que
10 la relación entre el enantiómero R y el enantiómero S está entre 70:30 y 100:0, tal como donde al menos el 70% de la mezcla está en forma de enantiómero R, tal como al menos el 75%, 80%, 85%, 90; o el 95% está presente en forma de enantiómero R.

Es bien conocido en la técnica que los enantiómeros R y S a menudo poseen actividades biológicas con características que los distinguen. Por lo tanto, en
15 realizaciones de interés de la invención, cuando el agonista β_2 es un derivado catecolamínico con un átomo de carbono asimétrico en C_1 de la fórmula estructural I, el agonista β_2 se provee en la forma R-enantiomérica porque el inventor ha mostrado que la aplicación tópica de este enantiómero no causa reacciones adversas, como las reportadas para la correspondiente mezcla racémica. Además, el inventor
20 también ha demostrado que este enantiómero es eficaz en el tratamiento tópico de enfermedades del tejido conectivo.

Por lo tanto, en realizaciones preferentes de la invención, el agonista β_2 se suministra como el enantiómero que tiene actividad farmacológica en el tratamiento de enfermedades del tejido conectivo y que además no causa sensibilización de la piel
25 después de su aplicación tópica en la piel. De acuerdo con esta invención, dichas realizaciones incluyen por lo menos enantiómeros R de agonistas β_2 , enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos, que comprenden en su esqueleto la configuración espacial R en C_1 de la fórmula estructural I como se describió anteriormente.

30 Dichas realizaciones preferentes de la invención comprenden un agonista β_2 de acuerdo con la fórmula I, donde el átomo de carbono C_1 de la fórmula estructural I designa un átomo de carbono asimétrico con sustituyentes que forman una configuración R.

Por lo tanto, un agonista β_2 de la presente invención se puede suministrar
35 como la forma enantiomérica que tiene la configuración espacial R en C_1 de la fórmula

estructural I. Dicho agonista β_2 puede ser un R enantiómero de un agonista β_2 enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido seleccionado entre Amiterol; Bametano; Bitolterol; Butaxamina; Carbuterol; Cimaterol; Colterol; Clenbuterol; Clorprenalina; Colterol; Deterenol; Dioxetedrina; Etafedrina; 5 Etilnorepinefrina; Fenoterol; Indacaterol; Isoproterenol (Isoprenalina); Mabuterol; Meluadrina; Nardeterol; Norbudrina; Norepinefrina (Arterenol); Orciprenalina (Metaproterenol); Picumeterol; Pirbuterol; Quinprenalina; Reproterol; Salbutamol (Albuterol); Salmeterol; Soterenol; Sulfonterol; Terbutalina; Tulobuterol; Zinterol; un derivado fisiológicamente aceptable del mismo y/o una sal farmacéuticamente 10 aceptable del mismo. En dichas realizaciones, R_3 de la fórmula estructural I designa únicamente hidruro.

En otras realizaciones, donde R_3 designa un radical seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{4-6} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} , el agonista β_2 se puede suministrar en dos formas diastereoméricas que tienen la 15 configuración espacial R en C_1 , tal como el diasteroómero RR o RS de Etilnorepinefrina, Flerobuterol, Formoterol, Hexoprenalina, Isoetarina, Medroxalol, 2-(Metilamino)-1-fenilo-1-propanol, Procaterol, Protokilol, Rimiterol, Salmefamol y Zilpaterol, un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y/o una sal farmacéuticamente aceptable, donde la R en RS se refiere al carbono asimétrico C_1 de la fórmula estructural I. Queda 20 entendido que dichos diasteroómeros se pueden suministrar como el isómero RS o RR diastereoméricamente puro o como el isómero RS o RR diastereoméricamente enriquecido.

Por lo tanto, el término “enantiómeros R de agonista β_2 ” incluye en la presente todos los β_2 agonistas que comprenden en su esqueleto al configuración 25 enantiomérica R de la fórmula estructural I, a pesar de que tienen un centro quiral adicional. Por lo tanto, los R enantiómeros de un agonista β_2 comprenden los enantiómeros RR y RS, donde la primera R mencionada se refiere al centro quiral del átomo de carbono C_1 de la fórmula estructural I, tal como Etilnorepinefrina, Flerobuterol, Formoterol, Hexoprenalina, Isoetarina, Medroxalol, 2-(Metilamino)-1- 30 fenilo-1-propanol, Procaterol, Protokilol, Rimiterol, Salmefamol, Zilpaterol y/o una sal farmacéuticamente aceptable .

En una realización de interés de la invención, el agonista β_2 es R-salbutamol o un derivado fisiológicamente aceptable, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como la sal sulfato o clorhidrato de R-salbutamol o una sal aminoácido de 35 salbutamol, tal como una sal de salbutamol con un aminoácido. R-salbutamol se

conoce también como levo-salbutamol, R-albuterol o levalbuterol.

Otros beta₂ agonistas preferidos son R-terbutalina y RR-Formoterol.

Forma de administración y dosis

Un agonista beta₂ de la invención se puede administrar a un individuo mediante
5 administración tópica.

La frase “presencia local del agonista en piel o mucosas” incluye en la presente la administración tópica de los beta₂ agonistas en la piel o mucosa, tal como en la mucosa del ojo, cavidad bucal, cavidad nasal o tracto intestinal, con el supuesto de que la absorción sistémica de los beta₂ agonistas es limitada o nula. Por lo tanto, se
10 pretende que menos del 15% en peso, tal como menos del 10%, 8%, 5% y 3% en peso, del agonista de acuerdo con la invención administrado tópicamente pueda ingresar al torrente sanguíneo o se pueda recuperar en orina y heces.

El agonista beta₂ está destinado al tratamiento local de la piel y debe ser administrado en forma tópica, tal como en la piel de un individuo. El tratamiento se
15 realiza preferentemente mediante la aplicación tópica de un agonista beta₂ como se define en la presente en las áreas afectadas de la piel para el tratamiento local de la piel. En dichas realizaciones, la absorción sistémica después de la aplicación tópica deberá ser limitada o nula.

La potencia de los agonistas beta₂-adrenérgicos varía significativamente, por lo cual también puede variar significativamente la dosis clínicamente relevante a aplicar, así como el régimen de administración a utilizar.
20

En el caso de la administración tópica, la dosis diaria del agonista beta₂-adrenérgico se define según la concentración del agonista beta₂-adrenérgico en la composición que se puede administrar en forma tópica. La concentración del agonista
25 beta₂-adrenérgico está típicamente entre el 0,0001–50,0% (p/p), dependiendo de la duración del tratamiento, el tipo de formulación y el número de veces diarias que se aplique la composición tópica.

Como se mencionó en una realización de interés de la presente invención, el agonista beta₂ es R-salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Con
30 respecto al R-salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se puede administrar tópicamente, la concentración preferida con respecto al R-salbutamol está entre el 0,01–10,0% (p/p), preferiblemente entre el 0,05–5,0% (p/p).

Al considerar la administración tópica en la piel de un agonista beta₂, como el R
35 enantiómero, una composición que se puede administrar en forma tópica

preferiblemente deberá incluir el agonista beta₂ en una cantidad entre el 0,01 y el 10% en peso, preferiblemente entre el 0,05 y el 7% en peso, tal como entre el 0,05 y el 6% en peso, el 0,05 y el 5,5% en peso, el 0,05 y el 5% en peso, el 0,05 y el 4,5% en peso, el 0,05 y el 4% en peso, el 0,05 y el 3,5% en peso, tal como el 0,05 y el 3% en peso.

5 En realizaciones más preferentes de la invención, la formulación dermatológica deberá incluir un agonista beta₂ en una cantidad entre el 0,2 y el 7% en peso, preferiblemente entre el 0,2 y el 6,5% en peso, tal como entre el 0,2 y el 6% en peso, el 0,2 y el 5,5% en peso, el 0,2 y el 5% en peso, el 0,2 y el 4,5% en peso, el 0,2 y el 4% en peso, el 0,2 y el 3,5% en peso, tal como el 0,2 y el 3% en peso. En otras realizaciones preferentes
10 de la invención, la formulación dermatológica deberá incluir un agonista beta₂ en una cantidad entre el 0,2 y el 2,5% en peso, tal como alrededor del 0,5%; 1; 1,5; y del 2% en peso.

Composiciones que se pueden administrar en forma tópica

Como se mencionó, la administración segura de un agonista beta₂ puede
15 requerir la administración de un enantiómero o un diasterómero que no cause sensibilización de la piel y que posea igualmente actividad agonista sobre el receptor beta₂-adrenérgico.

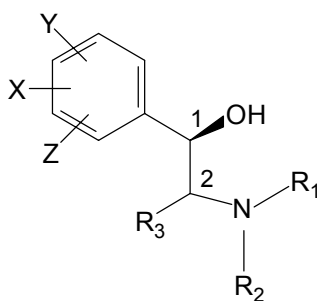
Por lo tanto, en otro aspecto más, la invención se refiere a una composición dermatológica/farmacéutica administrable por vía tópica que comprende un R
20 enantiómero de un derivado catecolamínico agonista beta₂ suministrado en forma de un enantiómero enantioméricamente puro o como enantiómero enriquecido; y donde dicha composición comprende además uno o más excipientes o vehículos adecuados para uso dermatológico.

El término “que no causa sensibilización” define en la presente un enantiómero
25 de un agonista beta₂ que no produce sensibilización por contacto de la piel o edema auricular cuando se lo aplica en una concentración que corresponde a su concentración terapéuticamente eficaz, típicamente entre el 0,5% y el 5% p/p en la prueba de sensibilización por contacto o en la prueba de estimulación de edema auricular descrita por Kalish R et al (*Kalish R et al. sensitization of mice to topically
30 applied drugs: albuterol, chlorpheniramine, clonidine y nadolol. Contact Dermatitis 1996 Agosto; 35(2):76-82*). Como alternativa, la prueba de sensibilización cutánea se puede realizar de acuerdo con el método de Magnusson y Kligman (J. Invest. Dermatol. 1969. 52, 268-276) y de acuerdo con la Pauta O.E.C.D. N° 406 del 17 de julio de 1992, y el método de prueba B.6 de la Directiva 96/54 E.E.C.

35 La frase “composición farmacéutica que se puede administrar tópicamente”

comprende composiciones formuladas para su aplicación en la piel y que están listas para ser aplicadas directamente a la piel sin dilución o son el resultado de diluir un concentrado del agonista beta₂ en un vehículo fisiológicamente aceptable antes de ser aplicada a la piel.

- 5 Por lo tanto, la invención provee una composición farmacéutica que se puede administrar tópicamente que comprende como ingrediente terapéuticamente activo un R enantiómero enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido de un agonista beta₂, o un derivado fisiológicamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el agonista beta₂ se define de acuerdo con la siguiente fórmula estructural II;
- 10



II

- 15 donde los términos Z, Y, X, R₁, R₂, R₃, R', R'' son como se definió anteriormente con respecto a la fórmula estructural I; y donde la composición comprende además uno o más excipientes o vehículos adecuados para uso dermatológico.

- Específicamente, una composición de esta clase que se puede administrar en forma tópica comprende como principio terapéuticamente activo un agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con la fórmula II o un derivado fisiológicamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el átomo de carbono en C₁ designa un carbono asimétrico que tiene una configuración R y donde los términos Z, Y, X, R₁, R₂, R₃, R', R'' son como se definió anteriormente.
- 20

- Dicho enantiómero R (suministrado como enantioméricamente puro o como enantioméricamente enriquecido) se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en R enantiómero enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido de Amiterol, Bametano, Bitolterol, Butaxamina, Carbuterol, Cimaterol, Colterol, Clenbuterol, Clorprenalina, Colterol, Deterenol, Dioxetetrina, Etafedrina, Etilnorepinefrina, Fenoterol, Indacaterol, Isoproterenol, Mabuterol, Meluadrina, Nardeterol, Norbudrina, Norepinefrina, Orciprenalina, Picumeterol, Pirbuterol, Quinprenalina, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Soterenol, Sulfonterol, Terbutalina,
- 25
- 30

Tulobuterol, Zinterol, derivados fisiológicamente aceptables de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando el agonista β_2 de la fórmula estructural II tiene más de un carbono asimétrico, tal como dos átomos de carbono asimétricos, el agonista β_2 se puede
5 proveer como el diasterómero, donde el carbono asimétrico en C_1 de la fórmula estructural II tiene la configuración R. Dichos β_2 agonistas se pueden seleccionar entre Flerobuterol, Formoterol, Hexoprenalina, Isoetarina, Medroxalol, Procaterol, Protokilol, Rimiterol, Salmefamol, Zilpaterol, derivados de los mismos fisiológicamente aceptables, y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

10 En otras realizaciones, la composición que se puede administrar en forma tópica comprende como agonista β_2 la forma diasteromérica RR o RS de β_2 agonistas seleccionados entre Flerobuterol, Formoterol, Hexoprenalina, Isoetarina, Medroxalol, Procaterol, Protokilol, Rimiterol, Salmefamol, Zilpaterol, un derivado fisiológicamente aceptable del mismo, y una sal farmacéuticamente aceptable del
15 mismo.

Como se mencionó, el inventor de la presente ha mostrado que el R enantiómero del Salbutamol no produce sensibilización de la piel cuando se lo aplica en forma tópica. Por lo tanto, en una realización de interés de la presente invención, la composición tópica comprende R-salbutamol u otro agonista β_2 estrechamente
20 relacionado, que también tiene la configuración R en el átomo de carbono C_1 de la fórmula estructural I.

En una realización de interés de la presente, la composición que se puede administrar en forma tópica comprende:

- 25 i) R-salbutamol, un derivado fisiológicamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
ii) uno o más excipientes o vehículos adecuados para uso dermatológico.

La sal está preferiblemente en forma de sal sulfato o clorhidrato de R-salbutamol o una sal aminoácido de salbutamol, tal como una sal de salbutamol con
30 un aminoácido esencial.

El experto en la técnica podrá apreciar que las composiciones de la invención que se pueden administrar en forma tópica pueden estar en cualquier forma adecuada para ser aplicada tópicamente a la piel y con la intención de evitar, o al menos minimizar, la absorción sistémica del agonista β_2 .

35 En consecuencia, la composición puede estar en forma de una emulsión, tal

como una crema o una loción, un gel, una solución, un linimento, un ungüento, pasta, un spray, un aerosol, una espuma, un líquido o u polvo, preferiblemente formulado en forma que limite la absorción sistémica, p. ej., de modo que menos del 15% en peso, tal como menos del 10%, 8%, 5% y 3% en peso, del agonista de la invención administrado tópicamente ingrese al torrente sanguíneo después de la administración tópica a la piel o se recupere en orina y heces.

En otras realizaciones de la invención, es tolerable la absorción sistémica. Por lo tanto, las formulaciones transdérmicas también pueden referirse a una composición dermatológica de la invención.

La concentración del agonista beta₂ puede variar significativamente, de acuerdo con su potencia. La concentración en las composiciones típicamente estará entre el 0,05 y 2,5% en peso. En realizaciones aún más preferidas de la invención, la formulación dermatológica deberá comprender un agonista beta₂ en una cantidad entre el 0,2 y el 2,5% en peso, tal como alrededor del 0,5%; 1; 1,5 y del 2% en peso.

Cuando la composición que se puede administrar en forma tópica comprende R-salbutamol o un derivado fisiológicamente aceptable del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la concentración preferida con respecto al R-salbutamol está entre 0,05 y el 2,0% (p/p).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden formular en cualquier forma sólida, semisólida o fluida adecuada para ser administrada tópicamente de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional, ver p. ej., "Remington: The science and practice of pharmacy" 20th ed. Mack Publishing, Easton PA, 2000 ISBN 0-912734-04-3 y "Enciclopedia of Pharmaceutical Technology", editado por Swarbrick, J. & J. C. Boilan, Marcel Dekker, Inc., New York, 1988 ISBN 0-8247-2800-9.

En términos generales, las composiciones dermatológicas se pueden suministrar en varios diseños, tales como en forma de una emulsión (incluyendo una formulación en microemulsión y en liposoma), gel, solución, linimento, ungüento, espuma, spray, aerosol, microesponja, parche o polvo.

En una realización, la composición que se puede administrar en forma tópica es una crema. Las cremas típicamente son emulsiones aceite en agua que contienen más del 30% de fase hidrófila, tal como agua o soluciones tampón acuosas.

Una típica formulación dermatológica para usar en la presente invención se puede proveer en forma de una emulsión, tal como una emulsión aceite en agua que consiste en: un R enantiómero de un agonista beta₂ de acuerdo con esta invención en

una cantidad entre el 0,01% y el 20% en peso y los siguientes ingredientes adecuados para uso dermatológico: un componente graso en una cantidad entre el 2 y el 30% en peso de la composición; un componente oleoso en una cantidad entre el 2 y el 30% en peso de la composición; agua en una cantidad entre el 30% y el 90% en peso de la composición; un emulsionante en una cantidad entre el 0,2 y el 10% en peso de la composición; un emoliente en una cantidad entre el 1 y el 20% en peso de la composición; optativamente, un solvente lipófilo en una cantidad entre el 1 y el 20% en peso de la composición; optativamente un solvente hidrófilo en una cantidad entre el 1 y el 20% en peso de la composición; optativamente un espesante en una cantidad entre el 0,2 y el 10% en peso de la composición; optativamente un co-emulsionante en una cantidad entre el 0,2 y el 10% en peso de la composición; optativamente un conservante en una cantidad entre el 0,05 y el 3% en peso de la composición; optativamente un antioxidante en una cantidad entre el 0,05 y el 3% en peso de la composición; optativamente un regulador del pH en una cantidad entre el 0,05 y el 3% en peso de la composición; optativamente un agente quelante en una cantidad entre el 0,05 y el 3% en peso de la composición, con la condición de que todos los constituyentes sumen el 100% en peso de la composición.

De acuerdo con otra realización, la composición está formulada como un ungüento. Los ungüentos son típicamente emulsiones agua en aceite que contienen hasta el 70%, pero preferiblemente aproximadamente entre el 20% y aproximadamente el 50% de agua o fases acuosas. Los hidrocarburos son especialmente aptos como fase grasa; p. ej., vaselina, parafina líquida y/o parafinas sólidas, que preferiblemente contienen compuestos hidroxilados adecuados, tales como alcoholes grasos o ésteres de los mismos, por ejemplo alcohol cetílico o alcohol de lanolina o lanolina, con el fin de aumentar su capacidad de unirse al agua. Los emulsionantes son las correspondientes sustancias lipófilas, tales como ésteres de ácidos grasos con sorbitán (Spans), por ejemplo sorbitán oleato y/o sorbitán isostearato. Aditivos para la fase acuosa son, entre otros, agentes para retención de humedad, tales como polialcoholes, p.ej. glicerol, propilenglicol, sorbitol y/o polietilenglicol, y conservantes, perfumes, etc.

De acuerdo con otra realización, la composición está formulada como un ungüento graso anhidro y que contiene como material de base especialmente hidrocarburos, por ejemplo parafina, vaselina y/o parafinas líquidas, y grasas naturales o parcialmente sintéticas, por ejemplo triglicérido de ácidos grasos de coco, o preferiblemente aceites endurecidos, por ejemplo aceite hidrogenado de maní o aceite

de castor y ésteres parciales de ácidos grasos con glicerol, por ejemplo mono o diestearato de glicerilo y, también, por ejemplo, los alcoholes grasos que aumentan la capacidad de absorción de agua y los emulsionantes y/o aditivos mencionados en relación con los ungüentos.

5 De acuerdo con otra realización, la composición está formulada como pasta, que es una crema y ungüento con constituyentes en polvo que absorben secreciones, tales como óxidos metálicos, por ejemplo óxido de titanio u óxido de zinc, también talco y/o silicatos de aluminio, cuya función es ligar cualquier humedad o secreción presente.

10 De acuerdo con otra realización, la composición está formulada como un gel. En el caso de los geles, se hace una distinción entre geles acuosos y anhidros o con bajo contenido de agua, que consisten en materiales expansibles que forman un gel. Se usan especialmente hidrogeles transparentes basados en macromoléculas inorgánicas u orgánicas. Los componentes inorgánicos de alto peso molecular que
15 tienen propiedades de formar gel son predominantemente silicatos que contienen agua, tales como silicatos de aluminio, por ejemplo bentonita, silicato de aluminio y magnesio, por ejemplo Veegum, o sílice coloidal, por ejemplo Aerosil. Como sustancias orgánicas de alto peso molecular se usan, p. ej., macromoléculas naturales, semisintéticas o sintéticas. Los polímeros naturales y semisintéticos de
20 derivan, p. ej., de polisacáridos que tienen bloques variados de carbohidratos, tales como celulosas, almidones, tragacanto, goma arábiga, agar-agar, gelatina, ácido algínico y sus sales, por ejemplo alginato de sodio, y derivados de los mismos, tales como alquilcelulosas inferiores, por ejemplo metil o etilcelulosas, y carboxi o hidroxil alquilcelulosas inferiores, por ejemplo carboximetil o hidroxietil celulosas. Los bloques
25 de las macromoléculas sintéticas formadoras de gel son, p. ej., los correspondientes compuestos alifáticos insaturados sustituidos, tales como alcohol vinílico, vinilpirrolidina, ácido acrílico o ácido metaacrílico. Los ejemplos de dichos polímeros son derivados del alcohol polivinílico, tales como polivirol, polivinil pirrolidinas, tales como colidina, poliacrilatos y polimetacrilatos, tales como Rohagit S o Eudispert. Se
30 pueden añadir a los geles aditivos comunes, tales como conservantes o perfumes.

De acuerdo con otra realización, la composición está formulada como una espuma. Las espumas se administran, p. ej., usando recipientes presurizados y son emulsiones aceite en agua en forma de aerosol, utilizándose como propelentes hidrocarburos halogenados, tales como clorofluoro alcanos inferiores, p. ej.,
35 diclorodifluorometano o diclorotetrafluoroetano. Como fase oleosa se usan, p.ej.,

hidrocarburos, tales como parafina líquida, alcoholes grasos, p.ej. alcohol cetílico, ésteres de ácidos grasos, como el miristato de isopropilo, y/u otras ceras. Como emulsionantes se usan las siguientes mezclas: p.ej.,mezclas de compuestos que tienen propiedades predominantemente hidrófilas,tales como ésteres de ácidos grados de polioxietilén sorbitán (Tweens), y de los que tienen propiedades predominantemente lipófilas, tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitán (Spans). Se agregan aditivos comunes, tales como conservantes, etc.

Típicamente, un ingrediente adecuado para uso dermatológico a ser usado en las diversas formulaciones se puede seleccionar entre los siguientes ingredientes:

- 10 • Componentes oleosos, que son constituyentes de la fase hidrófoba de las diversas formas de composiciones dermatológicas y que se pueden preparar con uno de los siguientes ingredientes adecuados para uso dermatológico o con una mezcla de dos o más de los mismos: aceite de almendra, aceite de castor, manteca de cacao, aceite de coco, aceite de maíz, 15 aceite de algodón, aceite de lino, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de maní, aceite de semilla de amapola, aceite de colza, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de girasol, y aceite de semilla de te, aceites minerales, aceites grasos, parafina líquida, aceite mineral, miristato de isopropilo, cera de abeja, aceite de algodón, alcohol cetosteárico cetosteáril (incluyendo mezclas de alcohol cetosteárico y laurilsulfato de sodio), lanolina, parafina blanda blanca, 20 parafina blanda amarilla, aceite de canola, alcohol cetílico (cetanol), aceite de maní, ácido oleico, palmitato de isopropilo, aceite de castor, alcohol estearílico, aceite de jojoba, ácido esteárico y aceites de silicona.
- 25 • Componentes grasos, que son constituyentes de la fase hidrófoba de las diversas formas de composiciones dermatológicas y se pueden usar en combinación con la fase oleosa o en lugar de la misma, y típicamente incluyen uno o más ingredientes seleccionados entre cera de abeja,parafina, vaselina, triglicéridos, palmitato de cetilo, aceites vegetales, ésteres de ácidos grasos con sorbitán (Span), macrogoles sólidos (polietilenglicoles),y productos de condensación entre ésteres de ácidos grasos con sorbitán y óxido de etileno, 30 p.ej.,monooleato de polioxietilen sorbitán (Tween). Los componentes grasos típicos se pueden seleccionar entre el grupo que comprende vaselina, parafinas, aceites vegetales, grasas animales,glicéridos sintéticos, ceras, lanolina y polialquilsiloxanos líquidos. Componentes grasos típicos son, sin 35 limitación,los macrogoles sólidos (polietilenglicoles).

- Fase acuosa, que constituye la fase hidrófila y que comprende principalmente agua, solventes hidrófilos, tensioactivos, emulsionantes, conservantes, reguladores del pH, saborizantes, colorantes y otros ingredientes hidrófilos.
- 5
- Solventes hidrófilos que se pueden agregar a la fase acuosa, tales como solventes polares en forma de agua, propilenglicol, glicerol, sorbitol, etanol, alcohol desnaturalizado, polietilenglicoles, propilenglicoles, propileno carbonato, y triacetina.
 - Solventes lipófilos, tales como solventes no polares en forma de alcohol isopropílico y triglicéridos de cadena media (MCT) que se pueden
- 10
- Emolientes, tales como mono, di o triglicéridos de ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, dodecano, escualano, colesterol, isohexadecano, isononil isononanoato, éteres PPG, vaselina, lanolina, aceite de cártamo, aceite
- 15
- Emulsionantes (agentes emulsificantes), que se pueden agregar a la fase acuosa o a la fase oleosa: Composiciones de la presente invención pueden incluir uno o más emulsionantes para emulsionar la composición. Como se usa en la presente, el término "emulsionante" significa una molécula anfifílica que posee regiones polares y no polares que están unidas en forma covalente y tiene capacidad de reducir la tensión superficial del agua y la tensión de la interfase entre agua y un líquido no miscible. El término incluye jabones, detergentes, emulsionantes, agentes tensioactivos y semejantes. El emulsionante puede ser catiónico, aniónico, no iónico, o anfótero. Se incluye una amplia variedad de emulsionantes convencionales;
- 20
- 25
- 30
- 35
- Emulsionantes no iónicos. Los ejemplos de emulsionantes no iónicos incluyen, sin limitación ésteres polioles incluyendo glicoles (p. ej., etilenglicol, dietilenglicol, estearato de glicerilo y monoésteres de ácidos grasos y propilenglicol (estearato de propilenglicol, oleato de propilenglicol o palmitolestearato de propilenglicol)) y ésteres de glicerol (p. ej., estearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monolaurato de glicerilo, ricinolato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo);
- Derivados de sorbitán, que consisten en ésteres de anhídridos cíclicos del

sorbitol con un ácido graso (C12-C18). Los derivados del sorbitán se dividen en dos grupos: i) ésteres de ácidos grasos con sorbitán (p. ej., monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán (SPAN 60™), monopalmitato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán o triestearato de sorbitán) y ii) 5 ésteres de polioxietileno y sorbitán (p. ej., monoestearato de polioxietileno sorbitán (TWEEN 60™), triestearato de polioxietileno sorbitán (TWEEN 65™), monooleato de polioxietileno sorbitán (TWEEN 80™);

Los ésteres de polioxietileno (llamados también ésteres macrogol) son mezclas de ésteres de mono o di ácidos grasos (de C12 a C18) de polioxietilenglicol (PEG), p. 10 ej., ésteres estearato de PEG (PEG-40, PEG-50 y PEG-55), ésteres laurato, oleato, y miristato de PEG;

Los éteres de polioxietileno son éteres de macrogol y alcoholes grasos, tales como éteres de los alcoholes: estearílico (emulsionantes steareth), cetosteárico (incluyendo mezclas de alcohol cetosteárico y laurilsulfato de sodio, emulsionantes 15 cetareth) y oleílico (emulsionantes oleth);

Poloxámeros que son derivados de polioxietileno-polioxipropileno con grupos polioxietileno (p. ej., poloxámeros-188);

Éteres nonilfenilo (nonoxinoles) que son nonilfenoles etoxilados;

Diacetato de propilenglicol;

20 Alcohol polivinílico;

Alcanolamidas preparadas por reacción de ácidos grasos con mono o dietanolamina;

Alcoholes grasos (p. ej., alcohol cetílico y alcohol estearílico); alquil glucósidos; alquil poliglucósidos; polihidroxi amidas de ácidos grasos;

25 ésteres de sacarosa;

alcanolamidas de ácidos grasos;

ácidos grasos etoxilados;

ácidos alifáticos etoxilados;

alcoholes grasos etoxilados (p. ej., octil fenoxi polietoxietanol, disponible bajo el 30 nombre comercial TRITON X-100 y nonil fenoxi poli(etileno) etanol, disponible bajo el nombre comercial NONIDET P-40, ambos de Sigma, St. Louis, MO); alcoholes alifáticos etoxilados y/o propoxilados;

glicéridos etoxilados;

35 copolímeros de bloque etoxilados propoxilados, tales como los tensioactivos PLURONIC y TETRONIC disponibles en BASF.

Emulsionantes catiónicos. Los ejemplos de emulsionantes catiónicos incluyen, sin limitación: sales de aminas grasas primarias, secundarias o terciarias que optativamente pueden estar polioxialquiladas; sales de amonio cuaternario, tales como tetraalquilamonio, alquilamido-alquiltrialquilamonio, trialquil-benzilamonio, trialquil-hidroxi alquilamonio, o halogenuros de alquilpiridinio (preferiblemente cloruros o bromuros), así como otros contraiones aniónicos, tales como, sin limitación, alquil sulfatos, tales como, sin limitación, metosulfato y etosulfato; derivados imidazólicos; óxidos de amina de naturaleza catiónica (p. ej., en un pH ácido). Los ejemplos de emulsionantes óxido de amina incluyen los que son óxido de laurildimetilamina, óxido de laurilamido propil dimetilamina, y óxido de cetilamina.

Emulsionantes aniónicos. Los ejemplos de emulsionantes aniónicos incluyen, sin limitación, sarcosinatos, glutamatos, alquil sulfatos, alquileth sulfatos de sodio o potasio, alquileth sulfatos de amonio, laureth-n-sulfatos de amonio, laureth-n-sulfatos, isotionatos, gliceriléter sulfonatos, sulfosuccinatos, alquilgliceril éter sulfonatos, fosfatos de alquilo, aralquil fosfatos, alquilfosfonatos, y aralquilfosfonatos. Estos emulsionantes aniónicos pueden tener un contraión metálico o de amonio orgánico.

Emulsionantes anfóteros. Los emulsionantes del tipo anfótero incluyen emulsionantes que tienen grupos de aminas terciarias, que pueden estar protonados, así como aminas cuaternarias que contienen emulsionantes zwitteriónicos. Los ejemplos de dichos emulsionantes anfóteros incluyen, sin limitación: ciertas betaínas tales como cocobetaína y cocamidopropil betaína; monoacetatos, tal como el lauroanfoacetato sódico; diacetatos, tal como el lauroanfoacetato disódico; amino y alquilamino propionatos, tal como el ácido lauraminopropiónico.

Anfóteros sulfonatos de amonio. Esta clase de emulsionantes anfóteros se refiere a "sultaínas" o "sulfobetaínas", tal como la cocamidopropil-hidroxisultaína.

Emulsionantes preferidos son los que tienen un HLB (es decir, balance hidrófilo a lipófilo) de por lo menos 4, y más preferiblemente de por lo menos 6. Se prefieren más los emulsionantes que son emulsionantes hidrófilos con un HLB entre 8 y 20, tal como entre 10 y 20. Se prefieren más aún los emulsionantes que tienen un HLB de por lo menos 12, tal como por lo menos 15. En las composiciones de la presente invención se pueden usar uno o más emulsionantes para producir el resultado deseado. En una realización preferente, el uno o más emulsionante está presente en una cantidad total de por lo menos el 0,1% en peso, más preferiblemente por lo menos el 0,5% en peso, y aún más preferiblemente por lo menos el 1,0% en peso, calculado sobre el peso total de la composición lista para usar. Con el fin de evitar la irritación causada por un

emulsionante, en una realización preferente el emulsionante está presente en una cantidad total de no más del 10% en peso, más preferiblemente de no más del 5% en peso, aún más preferiblemente de no más del 3% en peso, y aún más preferiblemente de no más del 2% en peso, calculado sobre el peso total de la composición lista para
5 usar.

- Espesantes poliméricos que se pueden agregar a la fase hidrófila; p. ej., gomas tales como acacia, alginatos, carragenano, quitosano, colágeno, tragacanto y xantano; celulosas, tales como carboximetil, hidroximetil, hidroxipropil e hidroxipropilmetil celulosa sódica; ácidos acrílicos, tales como carbómeros y polycarbofil; sólidos coloidales, tales como sílice, arcillas y celulosa microcristalina; hidrogeles tales como alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona; polímeros termorreversibles tales como poloxámeros.

- Reguladores del pH (agentes tampón) que se pueden agregar a la fase hidrófila, tales como dietanolamina, ácido láctico, monoetanolamina, trietanolamina, hidróxido de sodio, fosfato de sodio, ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico, ácido ortofosfórico, sales fosfato y dietilamina.

- Aumentadores de la permeación, que se pueden agregar a la fase hidrófila o lipófila para aumentar la penetración de Oxaprozin en el estrato córneo.

- Conservantes, tales como agentes antimicrobianos, como cloruro de benzalconio, alcohol bencílico, clorhexidina, imidazolidinil urea, fenol, sorbato de potasio, ácido benzoico, bronopol, clorocresol, ésteres parabenos, fenoxietanol y ácido sórbico y mezclas de los mismos.

- Humectantes se pueden seleccionar entre glicerina, propilenglicol, sorbitol, ácido láctico, urea, y mezclas de los mismos.

- Agentes quelantes, como ácido cítrico y ácido edético.

- Antioxidantes, como alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ascorbato cisteínsódico, metabisulfito de sodio

- Agentes de suspensión que se pueden seleccionar entre el grupo que comprende celulosas y derivados celulósicos como, p. ej., carboximetil celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carragenano, goma acacia, goma arábica, tragacanto, y mezclas de las mismas.

- Agentes formadores de gel (Espesantes). Bases de gel y componentes que aumentan la viscosidad (espesantes) adecuados se pueden seleccionar entre el grupo que comprende parafina líquida, polietileno, aceites grasos, sílice o alúmina coloidal,
35

jabones de zinc, glicerol, propilenglicol, tragacanto, polímeros carboxivinilo, silicatos de magnesio y aluminio, Carbopol®, polímeros hidrófilos como, p. ej., almidón, o derivados celulósicos tales como, p. ej., carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y otros derivados celulósicos, hidrocoloides expansibles con agua, carragenanos, hialuronatos (p. ej., gel hialuronato, optativamente con cloruro de sodio), y alginatos incluyendo alginato de propilenglicol. Otros ejemplos son gomas de polisacáridos de alto peso molecular, como la goma xántica.

Por lo tanto, en composiciones de la invención que se pueden administrar en forma tópica, el agonista beta₂ usualmente estará distribuido en un sistema de vehículo líquido, como agua o cualquier solución acuosa que contiene materiales orgánicos o inorgánicos. Adicionalmente, las composiciones pueden contener uno o más ingredientes para modificar o mejorar su textura, aspecto, aroma o estabilidad. Aditivos ilustrativos para las composiciones incluyen: componentes oleosos, componentes grasos, bases de ungüento, solventes hidrófilos, solventes lipófilos, emolientes, agua, agentes amortiguadores, agentes reguladores del pH, conservantes, humectantes, agentes quelantes, antioxidantes, estabilizantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes formadores de gel, perfumes, agentes protectores de la piel, fragancias, antisépticos y conservantes.

Las composiciones de la invención que se pueden administrar en forma tópica son física y químicamente estables. Cuando la separación de fases entre la fase lipófila y la fase hidrófila de una emulsión represente un problema, se ha encontrado que resulta importante elegir un emulsionante que sea menos sensible a los electrolitos. Por lo tanto, en ciertas realizaciones preferentes de la invención, se seleccionarán emulsionantes no iónicos como el emulsionante. Los ejemplos de emulsionantes no iónicos incluyen, sin limitación, ésteres polioles, incluyendo glicoles y ésteres de glicerol; derivados de sorbitán, incluyendo ésteres de ácidos grasos con sorbitán y ésteres de polioxietileno con sorbitán; ésteres de polioxietileno; éteres de polioxietileno; poloxámeros; éteres nonilfenilo. Se prefieren los ésteres de ácidos grasos con sorbitán y los ésteres de polioxietileno con sorbitán.

La estabilidad física se puede reconocer observando la tendencia a la separación de fases de la emulsión después de someter la emulsión a estrés físico. Por ejemplo, la emulsión se puede exponer a ciclos repetidos de “congelamiento y descongelamiento”, p.ej. 6 veces, seguido por centrifugado. Como alternativa, la separación de fases se puede observar después de almacenamiento prolongado de la emulsión a 25°C, 40°C, o 60°C durante 1 mes, 3 meses, 6 meses, 12 meses, optati-

vamente después de centrifugar la composición dermatológica.

En una cierta realización de la invención, la composición dermatológica es una emulsión aceite en agua, p.ej., suministrada como una crema o linimento. La relación entre la fase hidrófila y la lipófila se puede adaptar para modificar la difusión/solubilidad del agonista beta₂ dentro del estrato córneo.

Las preparaciones farmacológicas que se pueden administrar por vía dermatológica se elaboran en la forma conocida mezclando con aditivos farmacéuticos que son comunes para este fin, por ejemplo disolviendo u suspendiendo el ingrediente activo en el material de base o en una porción del mismo, cuando sea necesario. Para preparar emulsiones en las que el principio activo está disuelto en una de las fases líquidas, como regla, el principio activo se disuelve en la misma antes de la emulsificación; para preparar suspensiones en las que el principio activo está suspendido en la emulsión, el principio activo se mezcla con una porción del material de base después de la emulsificación y después se lo agrega al resto de la formulación.

Otros ingredientes

Otros ingredientes, tanto ingredientes con acción terapéutica como ingredientes adecuados para uso dermatológico, se pueden coadministrar junto con el agonista beta₂ o agregarse a un medicamento o composición dermatológica de la invención con el fin de reforzar, mejorar, potencia o prolongar la acción terapéutica demostrada en la presente o con el fin de proveer una estrategia de tratamiento menos tóxica, más segura, más cómoda, mejor tolerada o menos costosa.

Por lo tanto, en algunas realizaciones de la invención, el medicamento, los métodos, usos y composiciones dermatológicas comprenden además uno o más ingredientes con acción terapéutica. Por ejemplo, ingredientes con acción terapéutica que se aplican generalmente en el tratamiento de enfermedades del tejido conectivo de la piel, como AINES y agentes inmunosupresores.

No obstante, en realizaciones preferentes de la invención, el agonista beta₂ puede ser el único ingrediente terapéuticamente activo o el principal/primer ingrediente terapéuticamente activo que se administra o que está presente en un medicamento debido a problemas de seguridad. Del mismo modo, las composiciones dermatológicas de la invención preferiblemente comprenden como el único ingrediente terapéuticamente activo o como el principal ingrediente terapéuticamente activo, un agonista beta₂ como se lo define en la presente.

Cuando resulte deseable agregar ingredientes terapéuticamente activos adicionales, uno o más de los siguientes agente puede excluirse o no aplicarse en cantidades sustanciales en los usos, métodos, medicamentos y composiciones dermatológicas de la invención debido a problemas de seguridad:

- 5 ▪ Un antihistamínico o un análogo del mismo, por ejemplo los descritos en la solicitud de patente US2005192261.
- Un corticoide, p. ej., como se describe en la solicitud de patente US2005192261.
- Ibudilast y compuestos relacionados, como se definen según la fórmula
10 estructural I en la solicitud de patente WO05051293. (Co-administración con un corticoide o un modulador del receptor de glucocorticoide)
- Inhibidores selectivos de la captación de serotonina (SSRI), p. ej., los descritos en la solicitud de patente US2004220153.
- Inmunosupresor no esteroide dependiente de inmunofilina (NsIDI) o un
15 potenciador de NsIDI (NsIDIE), p. ej., como se describe en la solicitud de patente US2004224876.
- Un esteroide, p. ej., un esteroide como se describe en la solicitud de patente WO2003092617.

20 Por lo tanto, en una realización de la invención, un medicamento o una composición de la invención que se puede administrar en forma tópica no contiene cantidades sustanciales de un esteroide, tal como un corticoesteroide. En otras realizaciones, la composición no comprende Ibudilast o un compuesto relacionado; un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI); un inmunosupresor no esteroide dependiente de inmunofilina (NsIDI) y/o un aminoazúcar.

25 En otra realización de la invención, un medicamento o una composición de la invención que se puede administrar en forma tópica no contiene cantidades sustanciales de un antihistamínico; de Ibudilast o un compuesto relacionado; de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI); de un inmunosupresor no esteroide dependiente de inmunofilina (NsIDI) ni de un aminoazúcar. De igual modo,
30 estos métodos de tratamiento excluyen la coadministración de cantidades sustanciales de uno o más de los siguientes agentes farmacológicos: un esteroide; Ibudilast o un compuesto relacionado; un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI); un inmunosupresor no esteroide dependiente de inmunofilina (NsIDI) o un aminoazúcar, o excluyen la coadministración de un antihistamínico; de Ibudilast o un
35 compuesto relacionado; de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

(SSRI); de un inmunosupresor no esteroide dependiente de inmunofilina (NsIDI) o de un aminoazúcar.

El término “no contiene una cantidad sustancial” define en la presente que la cantidad no aporta ninguna contribución al tratamiento de una enfermedad del tejido conectivo de la piel de acuerdo con esta invención. Típicamente, tales cantidades son inferiores al 5%, tales como inferiores al 1% o más preferiblemente aún, inferiores al 0,1% en peso. En realizaciones aún más preferentes, la cantidad es nula, lo que significa que los compuestos antes mencionados están excluidos de las composiciones, métodos y usos descritos en la presente.

El término “esteroide” o “corticoesteroide” define en la presente cualquier compuesto natural o sintético caracterizado por un sistema con un anillo ciclopentano perhidrofenantreno hidrogenado. Los corticoesteroides naturales son sintetizados generalmente en la corteza suprarrenal. Los corticoesteroides de síntesis pueden estar halogenados. Los ejemplos de corticoesteroides son prednisolona, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, fluticasona, prednisona, triamcinolona y diflorasona.

El término “Ibudilast o un compuesto relacionado” define en la presente a Ibudilast o un derivado de una pirazolopiridina, como se define en la solicitud de patente WO 2005/051293:

El término “inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI)” define en la presente cualquier miembro de la clase de compuestos que (i) inhibe la recaptación de serotonina por parte de neuronas del sistema nervioso central, (ii) tiene una constante de inhibición (K_i) de 10 nM o menos, y (iii) tiene una selectividad para la serotonina por sobre la norepinefrina (es decir, relación entre $K_i(\text{norepinefrina})$ sobre $K_i(\text{serotonina})$) superior a 100. Típicamente, cuando se usan como antidepresivos, los SSRIs se administran en dosis superiores a 10mg por día. Los ejemplos de SSRIs para usar en la invención son fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram y venlafaxina.

El término “inmunosupresor no esteroide dependiente de inmunofilina o (NsIDI)” incluye cualquier agente no esteroide que reduce la producción o secreción de citoquina proinflamatoria, se une a una inmunofilina o causa una regulación hacia abajo de la reacción proinflamatoria. Los NsIDIs incluyen inhibidores de la calcineurina, tales como ciclosporina, tacrolimus, ascomicina, pimecrolimus, así como otros agentes (péptidos, fragmentos peptídicos, péptidos químicamente modificados o péptidos miméticos) que inhiben la actividad de fosfatasa de la calcineurina. Los

NsIDIs incluyen también rapamicina (sirolimus) y everolimus, que se une a una proteína que liga el FK506, FKBP-12, y bloquea la proliferación de leucocitos y la secreción de citoquinas inducidas por antígeno.

El término “antihistamínico” define un compuesto que bloquea la acción de la histamina. Clases de antihistamínicos incluyen, sin limitación, etanolaminas, etilendiamina, fenotiacina, alquilaminas, piperazinas, y piperidinas. Los ejemplos de antihistamínicos son bromodifenhidramina, clemizol, ciproheptadina, desloratadina, loratadina, tietilperazina maleato, y prometacina.

Además, dos o más de los siguientes agentes pueden estar excluidos de la coadministración con el agonista beta₂ o de ser incluidos en un medicamento o una composición dermatológica de la invención:

- 1,3-bis-(fenilo sustituido)-2-propen-1-onas, según se describen en la solicitud de patente US2003236298, p. ej., 1,3-bis-(fenilo sustituido)-2-propen-1-onas que tienen por lo menos un sustituyente fenilo que es un arilo, heteroarilo o una fracción heterocíclica.

- Un aminoazúcar, según se describe en la solicitudes de patente US2005130935 o WO 2003097073, tal como un aminoazúcar seleccionado entre el grupo que consiste en glucosamina, galactosamina, manosamina, derivados y sales de las mismas, p. ej., donde el aminoazúcar es N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina o N-acetilmanosamina, se excluye de los usos, métodos y composiciones de la invención.

- Derivados piridazínicos, según se describen en las US20050176714 o WO2003104204

El término “1,3-bis-(fenilo sustituido)-2-propen-1-onas” se refiere a los compuestos definidos por la fórmula general (1) en La solicitud de patente US2003236298, p. ej., 1,3-bis-(fenilo sustituido)-2-propen-1-onas que tienen por lo menos un sustituyente fenilo que es un arilo, heteroarilo o una fracción heterocíclica.

El término un “aminoazúcar” incluye en la presente los definidos en las solicitudes de patente US2005130935 y WO2003097073, que abarcan uno o más derivados amina de un monosacárido (aldosas y cetosas) y sus correspondientes alcoholes azúcar (alditoles), tales como triosas, tetrasas, pentosas, hexosas, heptosas y octosas. La aldosa, cetosa o alditol tiene uno o más grupos hidroxilo reemplazados por un grupo amino en cualquier posición, incluyendo la posición anomérica. Un aminoazúcar es, entonces, un derivado desoxiamina de una aldosa, cetosa o alditol. El

término también significa poliamina azúcares, donde más de un grupo hidroxilo ha sido reemplazado por un grupo amina (p.ej., derivados didesoxidiamina, tridesoxitriamina). Además, el término "aminoazúcar" también significa derivados de di, oligo y polisacáridos que comprenden por lo menos uno de dichos monosacáridos. En consecuencia, en el caso de di, oligo y polisacáridos, el grupo amina puede ser la posición de la glicosidación.

El término "derivado piridazínico" incluye en la presente los compuestos descritos por la fórmula (1) en la US20050176714 o la WO2003104204. Dichos derivados piridazínicos son inhibidores de la fosfodiesterasa IV.

Además, uno o más de los siguientes agentes no son deseables en las composiciones dermatológicas: un irritante de la piel, un canabinoide o un agonista del receptor canabinoide (como se revela y define en la solicitud de patente WO05102296), un antígeno (como se revela y define en la WO03088997), un agente de frotado (como se revelan y definen en la solicitud de patente JP7304647), un compuesto de la planta de la familia de la pimienta (p. ej., Piper nigrum L, Piper longum L, Piper angustifolium), (tales como compuestos que se definen y revelan en la solicitud de patente JP9110674), un agente para ayudar a la disolución (tales como los que se definen y revelan en la JP 61-154201), una sal inorgánica o un ácido orgánico (tales como los que se revelan y definen en la solicitud de patente JP 06-048497), un agente hipoglucemiante (como los que se revelan y definen en la patente US4088756).

EJEMPLOS

Ejemplo 1.

Composición que se puede administrar en forma tópica de un agonista del adrenoceptor beta-2.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la invención se preparó disolviendo R-salbutamol sulfato en la fase acuosa antes de mezclar la fase oleosa y la fase acuosa de la siguiente composición (p/p):

Fase hidrófoba:

30	Vaselina	5,0 %
	Aceite de parafina	10,0 %
	Cetilan (mezcla de 9 partes de alcohol cetosteárico y 1 parte de laurilsulfato de sodio)	5,0 %
	Monoesterato de glicerilo	6,0 %
35	Monooleato de polioxietileno sorbitán (Tween 80)	0,5 %

Fase hidrófila:

	R-Salbutamol sulfato	0,5 %
	Propilenglicol	5,0 %
	Alcohol bencílico	0,5 %
5	Agua: hasta	100%

La emulsión se preparó disolviendo primero R-salbutamol sulfato en la fase acuosa, calentando las dos fases a 70°C, mezclando después las dos fases, y finalmente enfriando la mezcla bajo agitación.

10 Los Ejemplos 2 a 5 se refieren al tratamiento de manifestaciones cutáneas en pacientes afectados por lupus eritematoso discoide o lupus eritematoso subagudo con la composición tópica del Ejemplo 1 bajo el control de un médico del Hospital Bispebjerg, Dinamarca. La composición se aplicó una o dos veces por día en las áreas afectadas.

15

Ejemplo 2.

Una mujer de 50 años sufría de lupus eritematoso discoide desde hacía 18 años. Sus brazos estaban algo afectados y los dedos de la mano presentaban afección severa con acrocianosis. A lo largo del tiempo, la mujer había sido tratada en forma regular con potentes esteroides tópicos, pero con efectos limitados.

20 Durante una exacerbación de la enfermedad, que afectó especialmente a los dedos, la mujer inició un tratamiento con la emulsión de acuerdo con el Ejemplo 1 en los dedos. Al cabo de 6 semanas de tratamiento, la sujeto experimentó una recuperación casi completa, con la virtual desaparición de los síntomas de lupus eritematoso discoide. El tratamiento se continuó durante 3 meses, manteniéndose los dedos libres de síntomas.

25

Ejemplo 3.

Una mujer de 59 años sufría de lupus eritematoso discoide desde hacía 6 años. Los síntomas comenzaron en el mentón, pero se extendieron a la mayor parte del rostro. La mujer había sido tratada periódicamente con potentes corticoesteroides tópicos, tacrolimus tópico y metotrexato sistémica, pero sin que hubiera mejoría significativa de la enfermedad. Durante una exacerbación de los síntomas, la sujeto inició un tratamiento de dos veces diarias con la emulsión de acuerdo con el Ejemplo

30 1. Al cabo de 4 semanas de tratamiento hubo una reducción significativa del eritema

35

facial. Placas de eritema nuevas y más pequeñas desaparecieron por completo después de 1 a 2 semanas de tratamiento.

Ejemplo 4.

5 Una mujer de 66 años sufría de lupus eritematoso discoide desde hacía 32 años. La enfermedad era muy severa, con intenso compromiso en brazos y espalda y lesiones diseminadas en otras partes del cuerpo. La mujer había sido tratada con Ercoquin y potentes corticoesteroides tópicos, pero los efectos fueron limitados.

10 Durante una exacerbación de los síntomas, la mujer inició un tratamiento dos veces diarias con la emulsión del Ejemplo 1. Durante las primeras 6 semanas de tratamiento la sujeto experimentó una significativa mejoría en las lesiones de mayor tamaño, en tanto que las lesiones pequeñas y más nuevas desaparecieron por completo a los pocos días de tratamiento.

Ejemplo 5.

15 Una mujer de 81 años sufría de lupus eritematoso subagudo desde hacía 16 años. La sujeto estaba afectada en grandes áreas del cuerpo, con lesiones en la espalda, mamas y cara.

20 La mujer había sido tratada previamente con prednisolona oral, cloroquina, talidomida y potentes esteroides tópicos, pero en todos los casos los efectos fueron limitados o nulos.

25 Durante una exacerbación de los síntomas, la mujer inició un tratamiento dos veces diarias con la emulsión de acuerdo con el Ejemplo 1. Al cabo de 3 semanas de tratamiento, se observó una significativa reducción de todas las lesiones. Después de 7 semanas de tratamiento, la espalda estaba completamente libre de lesiones.

Ejemplo 6.

30 Evaluación de las propiedades sensibilizantes del R-salbutamol. La prueba de sensibilización cutánea se realiza de acuerdo con el método de Magnusson y Kligman (J. Invest. Dermatol. 1969. 52, 268-276) y de conformidad con la Pauta O.E.C.D. N° 406 del 17 de julio de 1992 y el método de ensayo B.6 de la Directiva 96/54 E.E.C.

Procedimiento:

La sustancia a ensayar (R-salbutamol como sal sulfato) se diluyó con agua destilada para preparar una concentración al 0,5% (p/v).

35 Se expusieron cerdos albinos de la cepa Dunkin-Hartley a la sustancia a

ensayar después de un período de aclimatación de por lo menos cinco días.

Se determinó la Concentración Máxima No Necrotizante (M.N.N.C.) inyectando por vía intradérmica las siguientes concentraciones de la sustancia a ensayar: 0,25%; 0,125%; 0,0625%; 0,0312% y 0,0156%, diluida en solución fisiológica salina.

5 La Concentración pre-Máxima No Irritante (pre-M.N.I.C.) se determinó aplicando la sustancia a ensayar bajo un vendaje oclusivo durante 24 horas, en las siguientes concentraciones: 0,5%; 0,25%; 0,125% y 0,0625%, diluida en solución fisiológica salina.

10 La Concentración Máxima No Irritante (M.N.I.C.) se determinó estableciendo inicialmente una fase de inducción mediante la inyección intradérmica con una solución fisiológica salina y con la aplicación tópica de destilada, seguido de una fase de reposo de 18 días. En la fase de estimulación, en la que la sustancia a ensayar se mantiene bajo vendaje oclusivo durante 24 horas, se aplicó la sustancia a ensayar a los cobayos albinos en las siguientes concentraciones: 0,5%; 0,25%; 0,125% y
15 0,0625%, diluida en solución fisiológica salina. La fase de inducción se llevó a cabo mediante inyección intradérmica en el día 0 con la sustancia a ensayar en una concentración del 0,5% y mediante aplicación tópica el día 7 de la sustancia a ensayar al 0,5% después de cepillado con una solución de laurilsulfato sódico.

Resultados:

20 No se observaron reacciones cutáneas macroscópicas atribuibles a alergia en el examen que siguió a la remoción del vendaje oclusivo (fase de estimulación) de los animales de ensayo tratados. No se registró reacción cutánea de intolerancia en los animales del grupo negativo de control.

25 **Ejemplo 7.**

La eficacia y seguridad de un agonista beta₂ en el tratamiento de pacientes con LE cutáneo se puede determinar de acuerdo con un estudio de prueba de concepto controlado con placebo y a doble ciego.

30 Se enrolaron pacientes (al menos 30, divididos en dos grupos) con diagnóstico clínico de SLE o DLE que presenten una lesión discoide de reciente aparición en la piel.

En el estudio se examinarán únicamente las lesiones inflamatorias nuevas. Los investigadores seleccionarán una lesión (lesión blanco) en cada paciente y examinarán esa misma lesión en cada visita. La superficie tratada no debe superar los
35 100 cm².

Habrá dos grupos de tratamiento. En la mitad de los pacientes enrolados en el estudio se tratar  el área lesional seleccionada con la crema al 0,5% del Ejemplo 1 y en la mitad de los pacientes se tratar  el área lesional seleccionada con crema placebo. Los tratamientos se aplicarán dos veces diarias durante 8 semanas. El
5 investigador evaluar  signos y síntomas (Eritema, Escamas/Hipertrofia, Despigmentación, Cicatrización/ Atrofia/Paniculitis e Induración), medir  la superficie de la lesión, y el paciente evaluar  prurito y dolor (limitados a la lesión blanco) en una escala analógica visual en la línea de base y a las 2, 4, 6 y 8 semanas de tratamiento.

Las evaluaciones de mejoría general (evaluada por el investigador) y la
10 evaluación del paciente de la mejoría global de la lesión tratada se realizarán a las 2, 4, 6 y 8 semanas de tratamiento.

La evaluación del eritema por el investigador se realizará de acuerdo con la siguiente escala: 0 = ausente, 1 = rosado; eritema leve, 2 = rojo, 3 = rojo oscuro; púrpura / violáceo/ formación de costra / hemorrágico.

15 La evaluación de escamas/hipertrofia por el investigador se realizará de acuerdo con la siguiente escala: 0 = ausente, 1 = escamas, 2 = verrugoso / hipertrófico.

La evaluación de la despigmentación por el investigador se realizará de acuerdo con la siguiente escala: 0 = ausente, 1 = despigmentación.

20 La evaluación de cicatrización/atrofia/paniculitis por el investigador se realizará de acuerdo con la siguiente escala: 0 = ausente, 1 = cicatrización, 2 = cicatrización severamente atrófica o paniculitis.

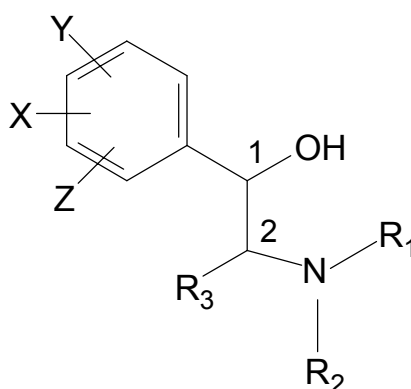
La evaluación de la induración por el investigador se realizará de acuerdo con la siguiente escala: 0 = ausente, 1 = induración, 2 = induración severa.

25 La evaluación por el investigador de la mejoría general de la lesión blanco se realizará de acuerdo con la siguiente escala: -1 = empeoramiento, 0 = sin cambio, 1 = mejoría leve, 2 = mejoría moderada, 3 = curación completa. Se pedir  a los pacientes que evalúen la mejoría global de la lesión blanco, de acuerdo con la siguiente escala: -
1 = empeoramiento, 0 = sin cambio, 1 = mejoría leve, 2 = mejoría moderada, 3 =
30 curación completa.

Los pacientes deberán evaluar dolor y prurito en la lesión blanco usando una escala analógica visual entre 0 y 10.

REIVINDICACIONES

1. Agonista del adrenoceptor beta₂ como ingrediente terapéuticamente activo para su uso como medicamento dermatológico para administración tópica en la piel de un individuo para el tratamiento local de formas cutáneas de lupus eritematoso presentes en dicha piel de dicho individuo seleccionadas del grupo que consiste en lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso cutáneo crónico, lupus eritematoso discoide, Paniculitis lúpica y lupus eritematoso profundo, donde el agonista beta₂ está definido por la fórmula estructural I, incluyendo un estereoisómero del mismo, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



I

10

en donde los términos Z, X e Y designan independientemente radicales seleccionados del grupo que consiste en H; alquilos C₁₋₆ sustituidos, cicloalquilo C₄₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, fenilo, alcarilo C₇₋₁₄ y alcaheterociclilo C₇₋₁₄; OOR', CN, NH-CO-NH₂, NH-CO, trihalógeno metilo, halógeno, OH, OR', NH₂, NHR', NR'R'', CO, CO- R', HSO₂, R'-SO₂, NH-SO₂- R' y en donde dos de los grupos seleccionados entre Z, X e Y forman juntos un anillo de carbono de 5 ó 6 miembros o un anillo de carbonos con un átomo de nitrógeno (N) en el anillo;

15

los términos R₁ y R₂ designan independientemente un radical seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcarilo C₇₋₁₄, alcaheterociclilo C₇₋₁₄, y en donde R₁ y R₂ forman juntos un anillo de carbonos de 5 ó 6 miembros o un anillo de carbonos con un átomo de nitrógeno (N) en el anillo;

20

el término R₃ designa un radical seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, alqueno C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

los grupos alquilo C₁₋₆, C₄₋₆-cicloalquilo, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcarilo C₇₋₁₄, y alcaheterociclilo C₇₋₁₄ están opcionalmente mono o disustituidos con NH₂, NHR', NR'R'', OH, ciano, nitro y halógeno; y

los términos R' y R'' designan independientemente un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxilo C₁₋₆, alcarilo C₇₋₁₄ y alcaheterociclilo C₇₋₁₄; y donde el átomo de carbono C₁ de la fórmula estructural I designa un átomo de carbono asimétrico con una configuración R.

2. El agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo fenilo de la fórmula estructural I define un anillo fenilo no sustituido, monosustituido o disustituido, en donde Z e Y pueden ser iguales o diferentes y X es hidruro y en donde Z y X son como se define en la reivindicación 1.

3. El agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R' y R'' designan un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ y alcoxilo C₁₋₆.

4. El agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agonista del adrenoceptor beta₂ se suministra como el enantiómero R, enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido, del agonista del adrenoceptor beta₂ seleccionado del grupo formado por Amiterol; Bametano; Bitolterol; Butaxamina; Carbuterol; Cimaterol; Colterol; Clenbuterol; Clorprenalina; Colterol; Deterenol; Dioxet-hedrina; Etafedrina; Etilnorepinefrina; Fenoterol; Indacaterol; Isoproterenol; Mabuterol; Meluadrina; Nardeterol; Norbudrina; Norepinefrina; Orciprenalina; Picumeterol; Pirbuterol; Quinprenalina; Reproterol; Salbutamol; Salmeterol; Soterenol; Sulfonterol; Terbutalina; Tulobuterol; Zinterol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agonista del adrenoceptor beta₂ se suministra como el isómero RS o RR, diasteroméricamente puro o diasteroméricamente enriquecido, del agonista del adrenoceptor beta₂ seleccionado del grupo formado por Flerobuterol, Formoterol, Hexoprenalina, Isoetarina, Procateterol, Protokilol, Rimiterol, Salmefamol y Zilpaterol, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6.- El agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el agonista del adrenoceptor beta₂ es R-salbutamol o una sal aceptable farmacéuticamente aceptable del mismo.

7.- El agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agonista del adrenoceptor beta₂ es el agente terapéuticamente activo principal para usar en la preparación del medicamento.

8.- El agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agonista del adrenoceptor beta₂ es el único agente terapéuticamente activo para usar en la preparación del medicamento.

5 9.- El agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, con la salvedad de que el medicamento no contiene además un esteroide.

10 10. El agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, con la salvedad de que el medicamento no contiene además un aminoazúcar.

11.- El agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cutánea de lupus eritematoso es lupus eritematoso cutáneo subagudo

12.- El agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma cutánea de lupus eritematoso es lupus eritematoso discoide.

15 13.- El agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el medicamento dermatológico comprende el agonista del adrenoceptor beta₂ en una cantidad que varía en un rango entre 0,01 y 10% en peso.

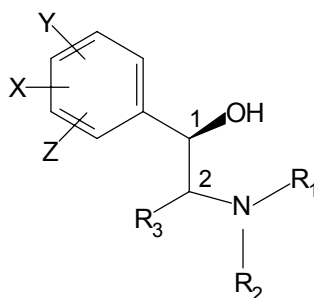
14.- El agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el medicamento dermatológico comprende el agonista del adrenoceptor beta₂ en una cantidad que varía en un rango entre 0,05 y 5% en peso.

20 15. El agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el medicamento dermatológico comprende el agonista del adrenoceptor beta₂ en una cantidad que varía en un rango entre 0,2 y 5% en peso.

25 16. El agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el medicamento dermatológico comprende el agonista del adrenoceptor beta₂ en una cantidad que varía en un rango entre 0,2 y 2,5% en peso.

17. El agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el medicamento dermatológico comprende el agonista del adrenoceptor beta₂ en una cantidad que varía en un rango entre 0,5 y 1% en peso.

30 18. Una composición farmacéutica que se puede administrar dermatológicamente formulada para la aplicación a las áreas de piel afectadas para un tratamiento local de la piel, que comprende como ingrediente terapéuticamente activo un agonista del adrenoceptor beta₂ de acuerdo con la fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el átomo de carbono en C₁ designa un carbono asimétrico con una configuración R



II

5 y los términos Z, Y, X, R₁, R₂, R₃, R', R'' son como se definieron en la reivindicación 1; y en donde la composición además comprende uno o más excipientes o vehículos aceptables para uso dermatológico y contiene una cantidad entre 0,05 y 2,5% en peso del agonista del adrenoceptor beta₂.

10 19. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el agonista del adrenoceptor beta₂ se selecciona entre un enantiómero R enantioméricamente puro o enantioméricamente enriquecido de Amiterol, Bametano, Bitolterol, Butaxamina, Carbuterol, Cimaterol, Colterol, Clenbuterol, Clorprenalina, Colterol, Deterenol, Dioxet-
hedrina, Etafedrina, Etilnorepinefrina, Fenoterol, Indacaterol, Isoproterenol, Mabuterol, Meluadrina, Nardeterol, Norbudrina, Norepinefrina, Orciprenalina, Picumeterol, Pirbuterol, Quinprenalina, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Soterenol, Sulfonterol, Terbutalina, Tulobuterol, Zinterol, y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 20. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el agonista del adrenoceptor beta₂ se selecciona entre un isómero RR o RS diastereoméricamente puro o diastereoméricamente enriquecido de un agonista del adrenoceptor beta₂ seleccionado entre Flerobuterol, Formoterol, Hexoprenalina, Isoetarina, Procateterol, Protokilol, Rimiterol, Salmefamol, Zilpaterol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 21. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el agonista del adrenoceptor beta₂ es R-salbutamol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el agonista del adrenoceptor beta₂ está en una cantidad entre 0,2 y 2,5% en peso.

25 23. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el agonista del adrenoceptor beta₂ está en una cantidad de 0,5%, 1%, 1,5%, 2,0% o 2,5% en peso.

24. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la composición se formula como una emulsión, una crema, una loción, un gel, un linimento, un ungüento, una pasta o una espuma.

5 25. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la composición se formula como una emulsión.

26. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la composición es una emulsión de aceite-en-agua o una emulsión de agua-en-aceite.

10 27. La composición de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la emulsión es una emulsión de aceite-en-agua que contiene más de un 30% de fase hidrofílica.

28. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la composición se formula como un gel.

29. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la composición se formula como una espuma.

15 30. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la composición se formula como un aerosol tópico para la piel.

31. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 30, con la salvedad de que la composición no contiene además una cantidad sustancial de un corticosteroide.

20 32.- La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 31, en donde el agonista del adrenoceptor beta₂ es el único ingrediente terapéuticamente activo en la composición.