

(11) Número de Publicação: **PT 1719507 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/135** (2007.10) **A61P 37/00** (2007.10)  
**A61P 37/06** (2007.10) **A61P 19/04** (2007.10)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2006.04.12</b>	(73) Titular(es): <b>ASTION DEVELOPMENT A/S</b> <b>FRUEBJERGVEJ 3 POSTBOX 115 2100</b> <b>COPENHAGEN</b> <b>DK</b>
(30) Prioridade(s): <b>2005.04.13 DK 200500529</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2006.11.08</b>	(72) Inventor(es): <b>MORTEN SLOTH WEIDNER</b> <b>DK</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2010.07.14</b> <b>204/2010</b>	(74) Mandatário: <b>MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA</b> <b>AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **AGONISTAS DO RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA-2 PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO DA PELE**

(57) Resumo:

**RESUMO****"AGONISTAS DO RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA-2 PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO DA PELE"**

A presente invenção proporciona medicamentos eficazes e seguros para o tratamento de doenças do tecido conjuntivo da pele, em particular com respeito ao tratamento de formas cutâneas de lúpus eritematoso. Os medicamentos compreendem como o ingrediente terapêuticamente activo um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub>. A invenção refere-se ainda a composições dermatológicas sem propriedades de sensibilização da pele e que contêm enantiómeros R enantiomericamente puros ou enriquecidos de um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub>.

## DESCRIÇÃO

### **"AGONISTAS DO RECEPTOR ADRENÉRGICO BETA-2 PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO DA PELE"**

#### **DOMÍNIO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se ao domínio da ciência farmacológica. É proporcionado um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> como ingrediente terapeuticamente activo para utilização como um medicamento dermatológico para o tratamento de doenças do tecido conjuntivo da pele, em particular de manifestações cutâneas de lúpus eritematoso num indivíduo por administrado de um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> às áreas de pele afectadas do indivíduo. Além disso, a invenção é dirigida para composições que podem ser administradas por via tópica que compreendem um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> em forma pura ou enriquecida enantiomericamente.

#### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

Não existe uma cura permanente para as doenças do tecido conjuntivo da pele tais como formas cutâneas de lúpus eritematoso. Hoje, o tratamento de doenças do tecido conjuntivo inclui tratamento tópico com esteróides fortes, por vezes em combinação com fármacos anti-maláricos ou imunossuppressores sistémicos. Infelizmente, o tratamento com estes agentes farmacológicos tem efeitos secundários graves e não pode ser aplicado durante períodos prolongados.

O presente inventor reconheceu que a forte necessidade para agentes terapêuticos pode aliviar de modo eficaz os sintomas de formas de lúpus eritematoso (LE) sem apresentar efeitos adversos significativos. De modo completamente surpreendente, o presente inventor verificou que a aplicação tópica de um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> alivia de modo eficaz as manifestações clínicas e formas cutâneas de lúpus eritematoso.

As formas cutâneas de lúpus eritematoso (lúpus eritematoso cutâneo) abrangem pelo menos 10 a 15 apresentações clínicas diferentes que normalmente podem ser divididas em 3 categorias, incluindo (1) lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA), (2) lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS), e (3) lúpus eritematoso cutâneo crónico (LECC). Alguns dos tipos comuns de LE cutâneo incluem lúpus eritematoso cutâneo crónico (LECC) e subtipos deste.

Existe actualmente evidência que indica que o lúpus eritematoso cutâneo é uma doença separada do lúpus eritematoso sistémico e não apenas uma variante benigna do LE sistémico uma vez que as duas doenças parecem ser doenças geneticamente diferentes (Rook, *Textbook of Dermatology*, capítulo 65, página 56.2, volume 3, 7.<sup>a</sup> edição, editado por Tony Burns *et al.*, Blackwell Science, 2004). O lúpus eritematoso sistémico (LES) é a doença mais comum do tecido conjuntivo e é caracterizado por inflamação multi-orgânica que afecta na maioria dos casos a pele, as articulações e a vasculatura. Quase todos os órgãos ou sistemas do corpo, incluindo os pulmões, os rins, o coração ou o cérebro podem ser afectados pela inflamação.

Os agonistas do receptor adrenérgico  $\beta_2$  são tradicionalmente utilizados no tratamento de doenças respiratórias tais como asma, bronquite crónica e lesões do sistema nervoso. Verificou-se também que os agonistas do receptor adrenérgico  $\beta_2$  interagem com receptores específicos sobre os linfócitos T a fim de mediar actividades antiinflamatórias Baramki D *et al.* Modulation of T-cell function by (R)- and (S)-isomers of albuterol: anti-inflammatory influences of (R)-isomers are negated in the presence of the (S)-isomer. *J Allergy Clin Immunol* Março de 2002; 109(3): 449-54) e Barnes PJ. Effect of beta-agonists on inflammatory cells. *J Allergy Clin Immunol* Agosto de 1999 ; 104(2 Parte 2):S10-S1)7.

Vários agentes farmacológicos e combinações farmacológicas destes fármacos têm sido propostos para o tratamento de várias doenças inflamatórias incluindo lúpus eritematoso discóide, em que foi proposto, entre outros fármacos, um agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  para ser administrado como agente farmacológico activo secundário.

A patente GB2255503 (Sandoz Ltd.) refere-se ao tratamento de doença inflamatória ou obstrutiva das vias respiratórias por administração tópica de fármacos selectivos broncodilatadores simpatomiméticos  $\beta_2$ .

As patentes US6068833 e US5919827 (Aberg *et al.*) referem-se ao tratamento de perturbações pulmonares por administração de R-isómeros de agonistas do receptor adrenérgico  $\beta_2$ .

A patente US6110974 (Barberich *et al.*) refere-se a um método para melhorar a saúde, a sobrevivência e a taxa de

crescimento muscular de animais por administração tópica de R-salmeterol.

A patente US5648386 (Resemann *et al.*) refere-se a uma composição para a criação de animais que compreende R-cimaterol.

A patente US6254882 (Jerussi *et al.*) refere-se a uma composição que induz broncodilatação que compreende S-salmeterol.

O pedido de patente US2005192261 refere-se a um tratamento tópico com combinações de um anti-histamínico ou de um análogo de anti-histamínico e um corticosteróide.

O pedido de patente WO05051293 refere-se a um tratamento tópico com Ibudikast ou com um composto relacionado.

O pedido de patente US2004220153 refere-se a um tratamento tópico com um inibidor selectivo da reabsorção de serotonina (ISRS).

Os pedidos de patente US2004224876 (Jost-Price Edward Royden *et al.* ) e WO2004073614 (Combinatorix Inc *et al.*) referem-se ao tratamento tópico com um imunossupressor não esteróide dependente de imunofilina (INeDI) e um intensificador de INeDI (IINeDI).

É de notar que nenhum dos pedidos de patente acima mencionados se refira ao tratamento directo de formas cutâneas de LE com um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub>, seja como agente terapêutico isolado seja como agente terapêutico primário.

Para além disso, foram propostos vários regimens de tratamento para o tratamento de LE sistémico. Nestes tratamentos, o agente farmacológico primário

terapeuticamente eficaz pode eventualmente ser co-administrado com um agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$ .

O pedido de patente WO2005079284 refere-se a combinações de um inibidor da reabsorção de serotonina norepinefrina (IRSN) ou de um inibidor da reabsorção da noradrenalina (IRNA) ou de um seu análogo, um corticosteróide e um agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  para o tratamento de doenças inflamatórias, incluindo o lúpus eritematoso sistémico.

O pedido de patente WO2006027579 refere-se ao tratamento de doenças inflamatórias, incluindo lúpus eritematoso sistémico, por administração de S-clenbuterol, S-mabuterol, SR-rimiterol e SS-procaterol.

O pedido de patente WO2003092617 refere-se ao tratamento de uma doença de pele inflamatória, tal como lúpus eritematoso sistémico, por administração tópica de um esteróide e de um ligando do receptor adrenérgico  $\beta$ .

O pedido de patente US2003236298A1 (Atherogenics Pharmaceuticals, Inc) refere-se a 1,3-bis-(fenil substituído)-2-propen-1-onasque são inibidores da expressão de VCAM-1 para o tratamento de doentes com uma doença mediada por VCAM-1, tal como lúpus eritematoso sistémico.

Os pedidos de patente US2005130935 e WO 2003097073 (Astion Development A/S) referem-se a combinações de um agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  e um açúcar aminado para o tratamento de doenças inflamatórias, incluindo lúpus eritematoso sistémico.

Os pedidos de patente US20050176714 e WO2003104204 referem-se a derivados da piridazina que actuam como

inibidores da fosfodiesterase IV para o tratamento de doenças autoimunes, tais como lúpus eritematoso sistémico.

Para além disso, manifestações respiratórias pouco usuais de lúpus eritematoso sistémico, "pulmão encolhido", têm sido tratadas com albuterol (Salbutamol) (Thompson PJ, Dhillon DP, Ledingham J, Turner- Warwick M. Shrinking lungs, diaphragmatic dysfunction, and systemic Lupus Erythematosus. *Am Rev Respir Dis.* 132(4), 926-8, 1985).

Verificou-se que a administração tópica de agonistas do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> tem como resultado a sensibilização da pele e reacções alérgicas. Por exemplo, foi relatado que o Salbutamol (albuterol) é um sensibilizador tópico que causa reacções de dermatite de contacto quando aplicado à superfície da pele de humanos (*in Biochemical Modulation of Skin Reactions*, página 10-11, editado por Agis K. Kydonieus and John J. Wille, CRC Press LCC 2000).

No entanto, o presente inventor ultrapassou este problema proporcionando composições administráveis por via tópica que compreendem apenas ou principalmente a forma enantiomérica R de um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub>.

As composições administráveis por via tópica que compreendem um agonistas do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> enantiomericamente puro foram divulgadas na especialidade:

O pedido de patente US2005192261 dá a conhecer composições tópicas que compreendem como constituinte primário um anti-histamínico ou um análogo anti-histamínico e um corticosteróide.

O pedido de patente WO05051293 (COMBINATORX, INCORPORATED) dá a conhecer composições tópicas que

compreendem como constituinte primário Ibudilast ou compostos relacionados.

O pedido de patente US2004220153 dá a conhecer composições tópicas que compreendem como constituintes primários inibidores selectivos da reabsorção da serotonina (ISRS).

O pedido de patente US2004224876 dá a conhecer composições tópicas que compreendem como constituintes primários um imunossupressor não esteróide dependente da imunofilina (INsDI) e um intensificador de INsDI (IINsDI).

O pedido de patente WO2003092617 (COMBINATORX, INCORPORATED) dá a conhecer composições tópicas que compreendem um esteróide e um ligando do receptor adrenérgico beta.

São propostas em vários documentos composições tópicas de um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub>, mas estes não enfatizam a importância da administração da forma enantiomérica pura: O pedido de patente US4574129 (BristolMyers Company) dá a conhecer composições tópicas que compreendem um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> e substâncias veiculares para o tratamento de efeitos antiinflamatório em mamíferos.

O pedido de patente WO2005089741 (Arakis Ltd *et al.*) refere-se ao tratamento de perturbações inflamatórias e da dor por utilização de aminoálcoois beta.

O R-salbutamol foi referido para terapia oral e por inalação no tratamento de doenças pulmonares. Os estudos clínicos foram inconclusivos no que se refere à recomendação de R-salbutamol em comparação com o racemato (Slattery D *et al.* Levalbuterol Hydrochloride. *Pediatric pulmonology* 2002; 33:151-157).

A patente US4699777 (Schering Corporation) dá a conhecer composições transdérmicas de albuterol que compreendem adicionalmente 5 a 50 % de 1-dodecil-azacicloheptan-2-ona e 5 a 50 % de ureia não aquosa.

A patente US4975466 (Ciba-Geigy Corporation) dá a conhecer composições tópicas com base em Formoterol e compostos relacionados para utilização no tratamento de doenças inflamatórias da pele.

A patente US4980159 (Bristol-Myers Squibb Company) dá a conhecer composições para depois do barbear (soluções aquosas) que compreendem um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> para efeitos pilomotores.

A patente US6267972 (Societe L'Oreal S.A) dá a conhecer composições cosméticas / farmacêuticas para o tratamento de doenças cutâneas e da pele sensível que compreendem uma quantidade eficaz de antagonista da substância P de pelo menos um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> em conjunto com um irritante dérmico.

O pedido de patente WO05102296 (HEPTAGEN LIMITED) dá a conhecer composições tópicas que compreendem uma combinação de vitamina D ou um seu análogo, uma pré-forma ou um derivado, um canabinóide ou um agonista do receptor de canabinóide e um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> para o tratamento de psoríase.

O pedido de patente WO03088997 (UNIVERSITEIT UTRECHT HOLDING B.V) dá a conhecer composições tópicas de um antigénio e um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> para a indução de tolerância para tratar doenças autoimunes, reacções de hipersensibilidade do tipo retardado e/ou rejeição de transplantes e/ou reacção hospedeiro-enxerto e/ou reacções alérgicas.

O pedido de patente US2003236298A1 (Atherogenics Pharmaceuticals, Inc) dá a conhecer composições tópicas de 1,3-bis-(fenil substituído)-2-propen-1-onas que inibem a expressão de VCAM-1.

O pedido de patente US2005130935A1 (Astion Development A/S) dá a conhecer combinações de agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> e4 um açúcar aminado para o tratamento de doenças inflamatórias.

O pedido de patente JP7304647 (KAO CORP) dá a conhecer composições para massagem que compreendem um ou mais compostos seleccionados de (A): (i) um derivado de xantina, (ii) um agente adrenérgico beta, (iii) um inibidor da actividade adrenérgica alfa-2 e (iv) um derivado de biperidina; e (B) um agente de escovagem.

O pedido de patente JP9110674 (KAO CORP) dá a conhecer uma composição para banho que compreende um composto da família da planta da pimenta (p.ex. *Piper nigrum* L, *Piper longum* L, *Piper angustifolium*), carbonato e um ácido orgânico.

O pedido de patente JP 61-154201 (TEIJIN LTD) dá a conhecer composições transdérmicas que compreendem um agente estimulante beta e um agente auxiliar de dissolução.

O pedido de patente JP 06-048497 (Kao Corp) dá a conhecer uma composição de um agente de banho que contém um estimulante adrenérgico beta, um sal inorgânico, um ácido orgânico e um componente oleoso.

O pedido de patente US4088756 (The Regents of the University of Michigan) refere-se a composições de aplicação tópica que compreendem pelo menos um composto activo seleccionado dos grupos de agentes adrenérgicos  $\alpha$ 1,  $\beta$ 1 e  $\beta$ 2 e agentes hipoglicémicos orais.

O pedido de patente W005102296A2 (HEPTAGEN LIMITED) refere-se a composições de aplicação tópica que compreendem vitamina D ou um seu análogo, canabinóide ou um agonista de receptor de canabinóide; e um agonistas do receptor adrenérgico beta para o tratamento de doenças da pele imuno-proliferativas.

O pedido de patente W02003092617 (COMBINATORX, INCORPORATED) refere-se a composições de aplicação tópica que compreendem um esteróide e um agonistas do receptor adrenérgico beta para o tratamento de uma doença de pele inflamatória.

O pedido de patente W09519336 (IOVIS BIOMEDICAL AND PHARMACEUTICAL CONSULTANTS) refere-se a éteres de feniletanolamina que actuam como agonistas adrenérgicos beta que podem ser aplicados à pele por via tópica.

É de notar que nenhum dos pedidos de patente nem das patentes acima mencionados refere composições administráveis por via tópica em que o agonistas do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> é o agente terapêutico primário ou o único agente terapêutico.

### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

Surpreendentemente, O presente inventor verificou que agonistas do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> (abreviadamente "agonistas beta<sub>2</sub>") possuem um elevado potencial terapêutico no tratamento de formas cutâneas de lúpus eritematoso, mesmo quando aplicado como único ingrediente terapêuticamente activo a um doente com LE cutâneo. Os dados clínicos aqui apresentados demonstram claramente a melhoria significativa de lesões inflamatórias após apenas

3 semanas de tratamento com Salbutamol tópico a um doente que sofra de lúpus eritematoso discóide. Noutro paciente a que tinha sido diagnosticado lúpus eritematoso cutâneo subagudo, observou-se remissão completa de sintomas após 8 semanas de tratamento com Salbutamol tópico. É de notar que estes doentes tinham tido as doenças durante vários anos em que o tratamento com corticosteróides fortes teve apenas um ligeiro efeito.

Por conseguinte, a presente invenção proporciona melhorias significativas no tratamento de formas cutâneas de LE mesmo em doentes que não respondem bem a glucocorticóides.

Os dados clínicos são muito surpreendentes, uma vez que o lúpus eritematoso cutâneo é muito difícil de tratar.

Contrariamente aos agnetes terapêuticos existentes aplicados no tratamento de lúpus eritematoso cutâneo, os agonistas do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> de acordo com a presente invenção têm a vantagem de não ser provável que estejam associados a quaisquer efeitos secundários graves, uma vez que estes agonistas são seguros e bem tolerados pelo organismo em doses farmacologicamente relevantes.

As formas cutâneas de lúpus eritematoso são caracterizadas por infiltrados linfocíticos dérmicos que formam manchas, em que a maioria de linfócitos infiltrados são linfócitos T que expressam antigénios. Sem ser limitado por uma teoria particular, as presentes descobertas da nova utilização de agonistas do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> pode ser estendida a todas as doenças de pele em que a patologia, pelo menos em parte, envolve a expressão de receptores beta<sub>2</sub> em leucócitos, tal como no linfócito T. De modo típico, estas doenças de pele que apresentam

infiltrados dérmicos linfocíticos incluindo todos os tipos de doenças do tecido conjuntivo.

Por conseguinte, a presente invenção refere-se num primeiro aspecto a um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub>, a uma seu estereoisómero, a um seu enantiómero e/ou a um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização como um medicamento na administração tópica à pele de um indivíduo no tratamento ou na prevenção de lúpus eritematoso cutâneo ou de outra doença do tecido conjuntivo que afecte a pele num indivíduo. Nestes medicamentos, o agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> é de preferência o único ingrediente terapêuticamente activo ou pelo menos o ingrediente terapêuticamente activo principal.

O inventor resolveu para além disso o problema com a sensibilização da pele causada pelo agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> seleccionando o enantiómero particular que é farmacologicamente activo e que não causa reacções de sensibilização na pele.

Por conseguinte, um segundo aspecto da invenção refere-se a uma composição farmacêutica de administração dermatológica formulada para a aplicação a áreas de pele afectadas para o tratamento local da pele que compreende:

- i) um ingrediente terapêuticamente activo sob a forma de R-enantiómero puro ou enantiomericamente enriquecido de um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> ou um seu sal farmacologicamente aceitável numa quantidade entre 0,05 e 5 % em peso; e
- ii) um ou mais excipientes ou substâncias veiculares dermatologicamente aceitáveis.

O ingrediente terapeuticamente activo é de preferência o único agente terapêutico ou, pelo menos, o ingrediente terapeuticamente activo primário incluído na composição administrável por via tópica.

Quando for desejável empregar adicionalmente ingredientes terapeuticamente activos nos métodos, nos medicamentos e nas composições da invenção administráveis por via tópica, os seguintes ingredientes terapeuticamente activos são considerados como menos relevantes ou adequados para o tratamento de doenças do tecido conjuntivo da pele e são antes excluídas destes métodos, medicamentos e composições. Um ingrediente terapeuticamente activo como os referidos pode ser seleccionado de um esteróide; Ibudilast ou um composto relacionado; um inibidor selectivo de reabsorção da serotonina (ISRS); um imunossupressor não esteróide dependente da imunofilina (INeDI), um anti-histamínico; ou um açúcar aminado).

As composições administráveis por via tópica da presente invenção possuem a vantagem significativa de serem desprovidas de atrofia cutânea associada com o tratamento com glucocorticóides tópicos, os quais têm até agora constituído o principal tratamento de lúpus eritematoso cutâneo.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

O autor da presente invenção reconheceu o efeito benéfico do agonista do beta<sub>2</sub> no tratamento de doenças do tecido conjuntivo, particularmente no tratamento das formas cutâneas do Lúpus eritematoso.

Assim, um primeiro aspecto da presente invenção refere-se a uma utilização de um agonista do  $\beta_2$ , um respectivo estereoisómero, um respectivo enantiómero, um respectivo derivado fisiologicamente aceitável e/ou um respectivo sal farmacologicamente aceitável para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento de uma doença do tecido conjuntivo da pele, tal como as formas cutâneas do lúpus eritematoso.

Assim, pretende-se que a invenção seja dirigida à prevenção, alívio e tratamento de manifestações cutâneas num indivíduo que sofre ou que foi diagnosticado com uma doença do tecido conjuntivo da pele, tal como as formas cutâneas do lúpus eritematoso.

Tal como presentemente utilizada, pretende-se que as frases "formas cutâneas do lúpus eritematoso" e "lúpus eritematoso cutâneo" sejam equivalentes, englobando vários tipos de LE com manifestações cutâneas da doença na pele ou mucosa de um indivíduo. Estas formas cutâneas do LE são caracterizadas tipicamente pela presença das imunoglobulinas IgG, IgA e IgM e complementos na união derme-epiderme das lesões da pele durante 6 semanas ou mais (Rook's, Textbook of Dermatology, capítulo 65, páginas 56.5 a 56.69, volume 3, 7ª edição, editado por Tony Burns et al, Blackwell Science, 2004). Alguns peritos tendem a categorizar as formas cutâneas do LE em três tipos principais (1) lúpus eritematoso cutâneo agudo (LECA), (2) lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS) e (3) lúpus eritematoso cutâneo crónico (LECC). Uma das mais importantes formas de LECC consiste no lúpus eritematoso discóide (LED) e coexiste com muitos subgrupos de LE cutâneo, tal como LE hipertrófico (uma forma de LED), LE verrucoso (uma forma de

LED), LE túbido, paniculite lúpica, LED disseminado, LES bolhoso, LE telangiectásico, lúpus chilblain, LED infantil, lúpus eritematoso profundo e LED mucosal. A frase "forma cutâneas de lúpus eritematoso" pretende também englobar manifestações cutâneas de LE sistémico. Por exemplo, associado ao tratamento de manifestações cutâneas num indivíduo a quem foi diagnosticado LES.

Por conseguinte, em formas de realização interessantes da presente invenção, o tratamento de formas cutâneas de lúpus eritematoso inclui o tratamento do lúpus eritematoso cutâneo subagudo, lúpus eritematoso cutâneo crónico, lúpus eritematoso discóide, paniculite lúpica e lúpus eritematoso profundo. Os termos "manifestações cutâneas" e "apresentações cutâneas" são termos equivalentes que designa, uma característica patológica ou clínica presente na pele ou na mucosa de um indivíduo em risco de, que sofre de ou a quem foi diagnosticado uma doença do tecido conjuntivo da pele.

Manifestações cutâneas típicas (seja patologicamente seja clinicamente) de formas cutâneas de lúpus eritematoso incluem a presença de infiltrados linfocíticos dérmicos, degeneração hidrópica das células basais da epiderme, edema do tecido conjuntivo subjacente à epiderme, degeneração fibrinóide do tecido conjuntivo subjacente à epiderme, atrofia da derme, obstrução queratótica, enfraquecimento e palidez da epiderme com hiperqueratose relativa e obstrução da abertura folicular, espessamento da membrana basal da epiderme e por vezes dos pequenos vasos, degeneração elastótica prematura do colagénio em áreas expostas à luz.

Um aspecto clínico típico consiste em eczema, lesões tipo pérnio, alopecia em lesões no couro cabeludo, manchas

eritematosas bem definidas que podem conter escamas, hiperqueratose, telangiectasias, lesões nodulares, lesões papuloescamosas sem formação de cicatriz e lesões policíclicas anulares.

As manifestações cutâneas podem ser limitadas à pele, tal como a pele do couro cabeludo, orelhas, nariz, lábios, braços, pernas, dedos, pés, dedos dos pés, peito e tronco. Além disso, as manifestações cutâneas podem ser encontradas na mucosa bucal, tal como lábios e língua e na mucosa da vulva e anus.

O termo "LED" define uma doença do tecido conjuntivo que afecta apenas a pele, mais frequentemente a pele no rosto, pescoço e couro cabeludo. LED é caracterizada por áreas escamosas vermelhas bem definidas, de tamanho variável (altos vermelhos circulares), que saram com atrofia, cicatrização e alterações de pigmentação. Quando as lesões LED saram deixam áreas da pele mais espessas, com cicatriz. Quando o couro cabeludo é gravemente afectado poderá haver queda de cabelo associada (alopecia). O LED é por vezes de signado lúpus eritematoso cutâneo crónico (LECC).

O termo "LECS" define um subconjunto específico de lúpus e pode ser caracterizado por uma dermatose fotossensível, que não deixa cicatrizes e não produz atrofia. O LECS pode ocorrer em doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren e em doentes com deficiência do segundo componente do complemento (C2d). Podem também ser induzido por fármacos. Alguns doentes podem ainda ter as lesões de LED e alguns podem desenvolver vasculite dos pequenos vasos. Por conseguinte, o LECS pode ser encarado como uma doença

cutânea, categorizada como um intermediário entre o lúpus eritematoso discóide e o lúpus eritematoso sistémico. O LECS pode acompanhar outras doenças ou o tratamento destas doenças, tal como acontece durante o tratamento PUVA da psoríase, radioterapia ou associado a cancro, tal como a doença de Hodgkin, cancros do pulmão, mama e fígado.

O termo "LECA" define um "eritema em asas de borboleta". O eritema em asas de borboleta tem um início abrupto e pode durar horas ou dias e normalmente sara sem formação de cicatriz. Tipicamente, encontra-se localizado na face, mas pode ocorrer em qualquer parte do corpo. Tipicamente, encontra-se presente em doentes a quem foi diagnosticado LES. Foram observadas variações deste eritema, incluindo formações bolhosas.

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é encarado como uma doença distinta das formas cutâneas do lúpus eritematoso. Os indivíduos a quem foi diagnosticado LES podem apresentar manifestações cutâneas, tal como as manifestações cutâneas tipicamente encontradas em LECA, LECS e LED. Alguns indivíduos podem sofrer de lúpus eritematoso sistémico bolhoso que apresenta manifestações cutâneas.

Por conseguinte, pretende-se que a expressão "manifestações cutâneas do lúpus eritematoso sistémico" englobe que alguns doentes a quem foi diagnosticado lúpus eritematoso sistémico apresentam também a forma cutânea da doença, tal como manifestações cutâneas semelhantes às encontradas em doentes a quem foi diagnosticado LECA, LECS e LED.

Como foi mencionado, o princípio farmacodinâmico subjacente da presente invenção refere-se à intensificação da actividade dos receptores adrenérgicos  $\beta_2$  na pele,

sendo estes receptores adrenérgicos  $\beta_2$  expressos pelo menos me leucócitos, tal como nos linfócitos T e em que a actividade agonista do agonista  $\beta_2$  reduz as lesões na pele.

Por conseguinte, um agonista  $\beta_2$  pode ser empregue no tratamento de todos os tipos de doenças cutâneas em que a infiltração linfocítica na epiderme, derme e/ou mucosa constitui uma característica patológica da doença cutânea.

Por conseguinte, de acordo com a presente invenção, outra doença cutânea do tecido conjuntivo pode ser tratada com um agonista  $\beta_2$ . A expressão "doenças do tecido conjuntivo" refere-se a um grupo heterogéneo de doenças, algumas hereditárias, outras adquiridas, caracterizadas por uma estrutura ou função anómala de um ou mais dos elementos do tecido conjuntivo, isto é, colagénio, elastina ou os mucopolissacáridos e em que a pele pode ser afectada. A expressão "doenças cutâneas do tecido conjuntivo" pretende definir uma doença do tecido conjuntivo que possui manifestações cutâneas. Assim, a doença do tecido conjuntivo pode ser uma doença sistémica em que a pele é afectada ou uma doença cutânea que afecta principalmente ou exclusivamente a pele. Exemplos de doenças cutâneas do tecido conjuntivo incluem pelo menos esclerodermia, morfeia, pseudoesclerodermia, esclerodermia ocupacional, doença enxerto-contrá-hospedeiro, fasciite eosinofílica, paniculite do tecido conjuntivo, esclerose sistémica, doenças do tecido conjuntivo mistas, líquen escleroso, esclerodermia, dermatomiosite, doença reumatóide, doença de Still, síndrome de Sjögrens e febre reumática.

Ainda outras doenças relacionadas, nas quais as infiltrações linfocíticas constituem uma característica

patológica da doença cutânea são o infiltrado linfocítico de Jessner, erupção polimórfica ligeira (PLE), linfoma linfocítico, linfocitoma cutis e pênfigo eritematoso.

O termo "um indivíduo necessitado deste" pretende definir um ser humano ou um animal, tal como um mamífero que necessita de tratamento de uma doença cutânea do tecido conjuntivo. O termo "um indivíduo" designa um animal e ainda mais tipicamente um mamífero. O termo "mamífero", tal como presentemente utilizado, refere-se a qualquer animal classificado como mamífero, incluindo seres humanos, animais domésticos e de criação, de jardins zoológicos, no desporto ou animais de companhia, tais como cães, cavalos, gatos, gado, etc. De preferência, o indivíduo é um ser humano, um gato, um cão ou um cavalo.

De acordo com a invenção, qualquer forma cutânea de LE ou outras doenças cutâneas do tecido conjuntivo que afectam tanto seres humanos como animais pode ser tratada com o agonista  $\beta_2$ . Por exemplo, o tratamento, utilizações e medicamentos presentemente descritos podem ser aplicados ao tratamento da dermatite lupóide no cão e hiperelastose cutis no cavalo.

*Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  (agonista  $\beta_2$ )*

De acordo com o princípio subjacente da presente invenção, qualquer agente medicamentoso ou ferramenta farmacológica que exiba as actividades agonistas do  $\beta_2$  mencionadas pode ser aplicado nas composições, métodos e utilizações tal como presentemente definido.

O termo "agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$ " ou "agonista  $\beta_2$ " pretende designar qualquer agente medicamentoso ou ferramenta farmacológica de natureza inorgânica, orgânica e biológica com capacidade para

estimular/activar selectivamente ou parcialmente os receptores adrenérgicos  $\beta_2$ . Estes receptores são os receptores acoplados à proteína G, amplamente distribuídos em animais e seres humanos e activados por catecolaminas endógenas e que desempenham papéis importantes na regulação de funções cardíacas, vasculares, pulmonares e metabólicas.

O agonista  $\beta_2$  é preferencialmente uma molécula orgânica.

Numa forma de realização da invenção, o agonista  $\beta_2$  da invenção é um parceiro de ligação selectivo ou pelo menos um parceiro de ligação predominante para um receptor adrenérgico  $\beta_2$ .

Noutra forma de realização da invenção, o agonista  $\beta_2$  da invenção pode ainda ter capacidade de ligação a outras famílias de receptores, tais como os receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  e  $\beta_3$ , desde que a actividade agonista relativamente aos receptores adrenérgicos  $\beta_2$  seja suficiente para obter o efeito desejado segundo a invenção. Deste modo, o agonista  $\beta_2$  pode exibir uma ligação inespecífica ao receptor adrenérgico  $\beta_2$ .

A actividade agonista  $\beta_2$  de um agente medicamentoso ou ferramenta farmacológica relativamente aos receptores adrenérgicos  $\beta_2$  é facilmente confirmada por métodos conhecidos dos especialistas na técnica. Um exemplo consiste no teste da actividade agonista num teste de ligação utilizando um ligando que representa os receptores adrenérgicos  $\beta_2$ , tal como o teste de ligação conduzido por MDS Pharma Services (ref<sup>a</sup> do catálogo 204110 MDS Pharma Services Discovery, 2004-2005). A actividade agonista é determinada pela medição da concentração (nM) do agonista  $\beta_2$  necessária para produzir o efeito semi-máximo ( $EC_{50}$ ).

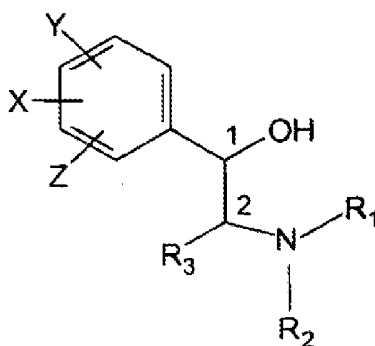
A concentração necessária deve ser em geral inferior a 10.000 nM, conforme medido pela análise baseada na ligação, conduzida pelos serviços da MDS Pharma ou de acordo com uma análise baseada na ligação semelhante. A concentração resultante em EC<sub>50</sub> é de preferência inferior a 7000 nM, mais preferencialmente 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 ou 10 nM.

De acordo com outra alternativa, a actividade agonista do agonista beta<sub>2</sub> da invenção pode ser determinada pela análise celular descrita por McCrea e Hill SJ. (McCrea e 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.) Numa forma de realização da invenção, o agonista beta<sub>2</sub> da invenção possui uma potência relativa para um agonista selectivo, tal como formoterol ou terbutalina, entre 0,01 e 1000, de preferência entre 0,1 e 500, tal como entre 1 e 200 quando analisado com a análise celular mencionada de McCrea e Hill SJ.

Ainda de acordo com outra alternativa, o agonista beta<sub>2</sub> da invenção possui uma potência relativa para o salbutamol de pelo menos 0,01 e até 1000 relativamente à acção como agonista beta<sub>2</sub> na análise baseada na ligação ou análise celular mencionada. De preferência, o agonista beta<sub>2</sub> possui uma potência relativa para salbutamol entre 0,02 e 500, mais preferencialmente entre 0,1 e 100 quando aplicada a análise celular mencionada de McCrea e Hill SJ.

Actualmente, existem vários agonistas beta<sub>2</sub>. A maioria destes possui uma estrutura relacionada com as catecolaminas. Por conseguinte, numa forma de realização da

invenção, o agonista beta<sub>2</sub> é seleccionado do grupo dos agonistas beta<sub>2</sub> que inclui, enquanto parte da sua estrutura nuclear, a seguinte fórmula estrutural I:



I

Pretende-se que os termos Z, Y e X designem substituintes dos anéis fenilo da fórmula estrutural I de forma a definir anéis fenilo insubstituídos, monossubstituídos, dissubstituídos ou trissubstituídos, em que Z, Y e X podem ser iguais ou diferentes.

De acordo com a invenção, os termos Z, X e Y podem designar independentemente resíduos seleccionados de entre hidreto (H), alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>4-6</sub>, alcenilo-C<sub>2-6</sub>, alcinilo-C<sub>2-6</sub>, alcoxilo-C<sub>1-6</sub>, fenilo, alcarilo-C<sub>7-14</sub>, alquilo-C<sub>7-14</sub>-heterociclilo, acilo, (OOR'), ciano (CN), ureia (NH-CO-NH<sub>2</sub>), formamida (NH-CO), tri-halogéneometilo opcionalmente substituído, halogénio (Br, Cl, F, I), hidroxilo (OH), derivado de hidroxilo (OR'), amino primário (NH<sub>2</sub>), amino secundário (NHR'), amino terciário (NR'R''), carboxilo (CO), derivado de carboxilo (CO-R'), sulfonilo (HSO<sub>2</sub>), derivado de sulfonilo (R'-SO<sub>2</sub>') e sulfonamida (NH-SO<sub>2</sub>-R'). Além disso, dois dos grupos seleccionados de Z, X e Y podem formar em conjunto um anel de carbono de 5 ou 6 membros ou um anel de carbono com um átomo de azoto (N) no anel,

por exemplo onde Z e X, Y e X ou Y e Z foram em conjunto um anel de carbono de 5 ou 6 membros ou um anel de carbono com um átomo de azoto no anel (um anel hetero).

Os termos "R<sup>1</sup>" e "R<sup>2</sup>" referem-se a substituintes do átomo amino que são ligados ao átomo de carbono 2 (C<sub>2</sub>) da fórmula estrutural I. R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> podem designar independentemente um resíduo seleccionado de de entre hidreto (H), alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>4-6</sub>, alcenilo-C<sub>2-6</sub>, alcinilo-C<sub>2-6</sub>, alcoxilo-C<sub>1-6</sub>, alcarilo-C<sub>7-14</sub>, alquilo-C<sub>7-14</sub>-heterociclilo e R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> podem conjuntamente formar um anel de carbono de 5 ou 6 membros ou um anel de carbono com um átomo de azoto (N) no anel.

O termo "R<sup>3</sup>" representa um radical seleccionado de entre hidreto (H), halogénio (Br, Cl, Fl, I), alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>4-6</sub>, alcenilo-C<sub>2-6</sub> e alcinilo-C<sub>2-6</sub>.

Os termos R' e R'' definem independentemente um resíduo seleccionado de entre alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>4-6</sub>, alcenilo-C<sub>2-6</sub>, alcinilo-C<sub>2-6</sub>, alcoxilo-C<sub>1-6</sub>, alcarilo-C<sub>7-14</sub>, alquilo-C<sub>7-14</sub>-heterociclilo, de preferência alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>4-6</sub>, alcenilo-C<sub>2-6</sub>, alcinilo-C<sub>2-6</sub>, alcoxilo-C<sub>1-6</sub>.

Pretende-se que o termo "alquilo-C<sub>1-6</sub>" defina um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada, saturado, contendo entre 1 e 6 átomos de carbono, por exemplo todos os radicais alquilo desde o metilo até ao hexilo, incluindo todos os respectivos isómeros, por exemplo iso-butenilo.

O termo "alcenilo-C<sub>2-6</sub>" define radicais alquilenos de cadeia linear ou ramificada, saturados, contendo 2 a 6 átomos de carbono, por exemplo 1-propenilo, 2-propenilo,

1-butenilo, 2-butenilo ou 3-butenilo e semelhantes e respectivos isómeros.

O termo "alcinilo-C<sub>2-6</sub>" define radicais alcinilo de cadeia linear ou ramificada, saturados, contendo 2 a 6 átomos de carbono, por exemplo etinilo, 1-propinilo ou 1-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo ou 3-butinilo e semelhantes e respectivos isómeros.

O termo "alcoxilo-C<sub>1-6</sub>" significa radicais alcoxilo contendo até 6 e de preferência até 4 átomos de carbono, por exemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.

O termo "cicloalquilo-C<sub>4-7</sub>" significa um cicloalcano com 4 a 7 átomos de carbono, tais como ciclobutano, ciclopentano e ciclo-hexano.

O termo "alcarilo-C<sub>7-14</sub>" engloba radicais alquilo substituídos por arilo, tais como difenilmetilo, fenetilo e difenetilo com 7 a 14 átomos de carbono.

O termo "alquilo-C<sub>7-14</sub>-heterocíclico" designa um grupo heterocíclico substituído por alquilo com entre 7 e 14 átomos de carbono para além de um ou mais heteroátomos N, S, P ou O (por exemplo, 3-furanilmetilo, 2-furanilmetilo, 3-tetra-hidrofuranilmetilo ou 2 tetra-hidrofuranilmetilo) Constituem exemplos não limitativos de heterocíclicos o pirrolidinilo, tetra-hidrofurilo, tetra-hidrofuranilo, piranilo, purinilo, tetra-hidropiranilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, tiomorfolino, tetra-hidropiranilo, imidazolilo, pirolinilo, pirazolinilo, indolinilo, dioxolanilo ou 1,4- dioxanil aziridinilo, furilo, furanilo, piridilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo.

Os grupos alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>4-6</sub>, alcenilo-C<sub>2-6</sub>, alcinilo-C<sub>2-6</sub>, alcoxilo-C<sub>1-6</sub>, alcarilo-C<sub>7-14</sub>, alquilo-C<sub>7-14</sub>-heterociclilo podem opcionalmente ser monossubstituídos ou

dissubstituídos por amino primário ( $\text{NH}_2$ ), amino secundário ( $\text{NHR}'$ ), amino terciário ( $\text{NR}'\text{R}''$ ), OH, ciano, nitro e halogénio, sendo  $\text{R}'$  e  $\text{R}''$  tal como presentemente definidos.

O termo "halogénio" significa bromo, cloro, flúor e iodo.

O termo "hidrido" designa um único átomo de hidrogénio (H).

Numa forma de realização, os termos Z, X e Y podem designar independentemente radicais seleccionados de entre hidrido (H), alquilo- $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo- $\text{C}_{4-6}$ , alcenilo- $\text{C}_{2-6}$ , alcinilo- $\text{C}_{2-6}$ , alcoxilo- $\text{C}_{1-6}$ , fenilo, alcarilo- $\text{C}_{7-14}$ , alquilo- $\text{C}_{7-14}$ -heterociclilo, acilo, ( $\text{OOR}'$ ), ciano (CN), ureia ( $\text{NH-CO-NH}_2$ ), formamida ( $\text{NH-CO}$ ), tri-halogéneometilo opcionalmente substituído, halogénio (Br, Cl, F, I), hidroxilo (OH), derivado de hidroxilo ( $\text{OR}'$ ), amino primário ( $\text{NH}_2$ ), amino secundário ( $\text{NHR}'$ ), amino terciário ( $\text{NR}'\text{R}''$ ), carboxilo (CO), derivado de carboxilo ( $\text{CO-R}'$ ), sulfonilo ( $\text{HSO}_2$ ), derivado de sulfonilo ( $\text{R}'\text{-SO}_2$ ) e sulfonamida ( $\text{NH-SO}_2\text{-R}'$ ), em que  $\text{R}'$  e  $\text{R}''$  designam de preferência alquilo- $\text{C}_{1-6}$ , alcenilo- $\text{C}_{2-6}$ , alcinilo- $\text{C}_{2-6}$  e alcoxilo- $\text{C}_{1-6}$ .

Numa outra forma de realização preferida, o anel fenilo da fórmula estrutural I define anel fenilo insubstituído, monossubstituído ou dissubstituído, em que Z e Y podem ser iguais ou diferentes e X é hidrido (H).

Além disso, ainda noutra forma de realização, os grupos alquilo- $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo- $\text{C}_{4-6}$ , alcenilo- $\text{C}_{2-6}$ , alcinilo- $\text{C}_{2-6}$ , alcoxilo- $\text{C}_{1-6}$ , alcarilo- $\text{C}_{7-14}$ , alquilo- $\text{C}_{7-14}$ -heterociclilo podem opcionalmente ser monossubstituídos por amino primário ( $\text{NH}_2$ ), amino secundário ( $\text{NHR}'$ ), OH, ciano, nitro e halogénio, sendo  $\text{R}'$  e  $\text{R}''$  tal como presentemente definidos, tal como preferencialmente em que  $\text{R}'$  e  $\text{R}''$

designam preferencialmente alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>4-6</sub>, alcenilo-C<sub>2-6</sub>, alcinilo-C<sub>2-6</sub>, alcoxilo-C<sub>1-6</sub>.

Os compostos da presente invenção contêm um ou mais átomos de carbono assimétricos. Por conseguinte, a presente invenção pode ainda incluir diastereómeros e enantiómeros individuais, que podem ser preparados ou isolados segundo métodos conhecidos do perito na especialidade. O átomo de carbono designado C<sub>1</sub> representa um átomo de carbono assimétrico e compostos da fórmula estrutural I são apresentados na forma "R" enantiomericamente pura ou enantiomericamente enriquecida.

Constituem exemplos de agonistas beta<sub>2</sub> com estrutura nuclear de acordo com a fórmula estrutural I:

Amiterol (4-Amino--[[ (1-metilpropil) amino] metil]-benzenometanol);

Bametano ((Butilamino) metil]-4-hidroxi-benzenometanol);

Bitolterol (4-[2-[(1,1-Dimetiletíl) amino]-1-hidroxi-etil]-1,2-fenilene 4-metilbenzoate);

Butaxamina (α-1-[[ (1,1-Dimetiletíl) amino] etil]-2,5-dimetoxi-benzenometanol);

Carbuterol ([5-[2-[(1,1-Dimetiletíl) amino]-1-hidroxi-etil]-2-hidroxifenil] ureia);

Clenbuterol (4-Amino-3,5-dicloro--[[ (1,1-Dimetiletíl) amino] metil]-benzenometanol);

Clorprenalina (2-Cloro--[[ (1-metiletíl) amino] metil]-benzenometanol);

Colterol (4-[2-[(1,1-Dimetiletíl) amino]-1-hidroxi-etil]-1,2-benzenodiol);

Deterenol (4-Hidroxi--[[ (1-metiletíl) amino]-metil] benzenometanol);

Dioxetetrina (4-[2-(Etilamino)-1-hidroxi-propil]-1,2-benzenodiol);

Etafedrina ([1-(Etilmetilamino)etil]benzenometanol);

Etilnorepinefrina (2-Amino-1-(3,4-di-hidroxi-fenil)-1-butanol);

Fenoterol (5-[1-Hidroxi-2-[[2-(4-hidroxi-fenil)-1-metiletetil]amino]etil]-1,3-benzenodiol);

Flerobuterol ( $\alpha$ -[[1,1-Dimetiletetil]amino]metil]-2-fluorobenzenometanol);

Formoterol (N-[2-Hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[[2-(4-metoxifenil)-1-metiletetil]amino]etil]fenil]formamida);

Hexoprenalina (4,4'-[1,6-Hexanediilbis[imino(1-hidroxi-2,1-etanediil)]]bis-1,2-benzenodiol);

Indacaterol (5-[2-[(5,6-Dietil-2,3-di-hidro-1H-inden-2-il)amino]-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-2(1H)-quinolinona);

Isoetarina (4-[1-Hidroxi-2-[(1-metiletetil)amino]butil]-1,2-benzenodiol);

Isoproterenol (Isoprenalina, 4-[1-Hidroxi-2-[(1-metiletetil)amino]etil]-1,2-benzenodiol);

Mabuterol (4-Amino-3-cloro-[(dimetiletetilamino)metil]-5-(trifluorometil)benzenometanol);

Medroxalol (5-[2-[[3-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-metilpropil]amino]hidroxi-etil]-2-hidroxi-benzamida);

Meluadrina (2-Cloro-[[1,1-dimetiletetil]amino]metil]-4-hidroxi-benzenometanol);

Nardeterol ( $\alpha$ -[[[3-(1H-Benzimidazol-1-il)-1,1-dimetilpropil]amino]metil]-2-fluoro-4-hidroxi-benzenometanol);

2-(Metilamino)-1-fenil-1-propanol;

Norbudrina (4-[2-(Ciclobutilamino)-1-hidroxietil]-1,2-benzenodiol);

Norepinefrina (Arterenol, 4-(2-Amino-1-hidroxietil)-1,2-benzenodiol);

Orciprenalina (Metaproterenol, 5-[1-Hidroxi-2-[(1-metiletil)amino]etil]-1,3-benzenodiol);

Picumeterol (4-Amino-3,5-dicloro--[[[6-[2-(2-piridinil)etoxi]hexil]amino]metil]-benzenometanol);

Pirbuterol (6-[[[1,1-Dimetiletil]amino]metil]-3-hidroxi-2,6-piridinodimetanol);

Procaterol (8-Hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[(1-metiletil)amino]butil]-2(1H)-quinolinona);

Protoquilol (4-[2-[2-(1,3-Benzodioxol-5-il)-1-metiletil]amino]-1-hidroxietil]-1,2-benzenodiol);

Quinprenalina (8-Hidroxi--[[[1-metiletil]amino]metil]-5-quinolinametanol);

Reproterol (7-[3-[[2-(3,5-Di-hidroxifenil)-2-hidroxietil]amino]propil]-3,7-di-hidro-1,3-dimetil-1H-purine-2,6-diona);

Rimiterol (4-(Hidroxi-2-piperidinilmetil)-1,2-benzenediol);

Salbutamol, (Albuterol (1-[[[1,1-Dimetiletil]amino]metil]-4-hidroxi-1,3-benzenodimetanol);

Salmefamol (4-Hidroxi-'-[[[2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]amino]metil]-1,3-benzenodimetanol);

Salmeterol (4-Hidroxi-'-[[[6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]metil]-1,3-benzenodimetanol);

Soterenol (N-[2-Hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[(metiletil)-amino]etil]fenil]-metanossulfonamida);

Sulfonterol ( $\alpha$ -[[[1,1-Dimetiletil]amino]metil]-4-hidroxi-3-[(metilsulfonil)metil]-benzenometanol);

Terbutalina (5-[2-[(1,1-Dimetiletíl)amino]-1-hidroxiétíl]-1,3-benzenodiol);

Tulobuterol (2-Cloro--[(1,dimetiletílamino)-metíl]benzenometanol);

Zilpaterol (4,5,6,7-Tetra-hidro-7-hidroxi-6-[(1-metiletíl)amino]imidazo[4,5,1-jk][1]benzazepin-2(1H)-ona);

Zinterol (N-[5-[2-[(1,1-Dimetíl-2-feniletíl)amino]-1-hidroxiétíl]-2-hidroxifenil]metanossulfonamida).

Por conseguinte, algumas formas de realização da invenção incluem um agonista  $\beta_2$  que é um derivado de catecolamina, seleccionado do grupo que compreende 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; Protoquilol; Quinprenalina; Repróterol; Rimiterol; Salbutamol (Albuterol); Salmefamol; Salmeterol; Soterenol; Sulfonterol; Terbutalina; Tulobuterol; Zilpaterol; Zinterol um respectivo estereoisómero desde que o átomo de carbono designado  $C_1$  da fórmula estrutural I designe um átomo de carbono assimétrico com configuração R, um respectivo derivado fisiologicamente aceitável, um respectivo sal farmacologicamente aceitável e misturas destes.

Em formas de realização interessantes da invenção, o agonista  $\beta_2$  possui um valor logP e um tamanho molecular que são muito adequados e adaptáveis a aplicação tópica

cutânea. Por conseguinte, o agonista beta<sub>2</sub> da presente invenção preferível possui um valor logP entre -4 e 4, de preferência entre -3,5 e 3,5, ainda mais preferível entre -3 e 3. A um nível óptimo, o valor logP oscila entre -3,5 e 3, tal como entre -3,5 e 2,5, tal como entre -3,5 e 2. Além disso, o peso molecular de um agonista beta<sub>2</sub> da presente invenção deve ser inferior a 800 Dalton, de preferência inferior a 700, 600 e 500 Dalton. Ainda mais preferencialmente inferior a 450 Dalton, tal como menos de 400 Dalton. E, formas de realização mais preferidas, o peso molecular é inferior a 300 Dalton, tal como entre 136 e cerca de 500, desde 136 a 450 Dalton, 136 a 400 Dalton. Em formas de realização ainda mais preferidas, o agonista beta<sub>2</sub> possui um peso molecular entre 136 e cerca de 350 Dalton, tal como a partir de 136 a 300 Dalton.

Por conseguinte, em formas de realização mais preferidas, o agonista beta<sub>2</sub> que é um derivado de catecolamina, seleccionado do grupo que compreende 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; um respectivo estereoisómero, um respectivo enantiómero, um respectivo derivado fisiologicamente aceitável e/ou um respectivo sal farmacologicamente aceitável.

Numa forma de realização actualmente interessante da invenção, o agonista beta<sub>2</sub> é salbutamol ou um respectivo

derivado fisiologicamente aceitável e/ou um respectivo sal farmacologicamente aceitável, por exemplo o sulfato ou cloridrato de salbutamol ou um sal de aminoácido de salbutamol, tal como um sal de salbutamol e um aminoácido.

Como mencionado, os agonistas  $\beta_2$  podem ser apresentados como o seu estereoisómero desde que o átomo de carbono designado  $C_1$  da fórmula estrutural I designe um átomo de carbono assimétrico com a configuração R, o respectivo enantiómero, o respectivo derivado fisiologicamente aceitável e/ou os respectivos sais farmacologicamente aceitáveis.

Será evidente para os peritos na especialidade que a lista anteriormente enunciada de agonistas  $\beta_2$  pode ser modificada em qualquer um dos grupos funcionais dos compostos para proporcionar os respectivos derivados fisiologicamente aceitáveis. Reveste-se de particular interesse os derivados formados por modificação dos grupos hidroxilo ou dos grupos amino. Será evidente para os peritos na especialidade que os derivados fisiologicamente aceitáveis podem ser derivatizados em mais do que uma posição.

O termo "respectivos derivados fisiologicamente aceitáveis" designa qualquer éster fisiologicamente aceitável ou sal desse éster de um agonista  $\beta_2$  da invenção que quando administrado a um ser humano ou animal é capaz de proporcionar (directa ou indirectamente) um agonista  $\beta_2$  da invenção ou um respectivo metabolito activo ou resíduo. Quer dizer que se pretende que o respectivo derivado fisiologicamente aceitável defina um pró-fármaco do agonista  $\beta_2$ . Constituem exemplos típicos

de ésteres adequados o formato, o acetato, o proprionato e bezoilato.

O termo "sais farmacologicamente aceitáveis" ou designa sais do agonista  $\beta_2$  que são derivados de ácidos e bases fisiologicamente aceitáveis, inorgânicos e orgânicos. Exemplos de ácidos adequados incluem os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico salicílico, p-toluenossulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanossulfónico, fórmico, benzóico, malónico, naftaleno-2-sulfónico e benzenossulfónico. Além disso, os sais podem ser derivados de aminoácidos naturais, tal como de um aminoácido essencial.

O agonista  $\beta_2$  pode ser fornecido sob a forma de um sal farmacologicamente activo, um pró-fármaco, um isómero, um tautómero ou em qualquer outra forma química ou respectiva combinação que, em condições fisiológicas, proporcione ainda actividade agonista relativamente ao receptor adrenérgico  $\beta_2$ . A presente invenção inclui todos os diastereómeros e enantiómeros possíveis, bem como as respectivas formas resolvidas, enantiomericamente puras, desde que o átomo de carbono  $C_1$  designe um átomo de carbono assimétrico com a configuração R.

Deste modo, o agonista  $\beta_2$  de acordo com a invenção pode ser enantiomericamente puro ou pode ser misturas estereoisoméricas ou diastereoméricas.

O termo "respectivos estereoisómeros" engloba quaisquer isómeros que possuam constituição idêntica, mas que diferem quanto à disposição dos seus átomos no espaço, tal como enantiómeros, enantiómeros e isómeros *cis-trans*. Em formas de realização interessantes da invenção, o

agonista  $\beta_2$  é fornecido sob forma enantiomericamente pura ou enantiomericamente enriquecida. O termo "forma enantiomericamente enriquecida" engloba misturas de enantiómeros R e S, nas quais o enantiómero R encontra-se presente em termos quantitativos em excesso relativamente ao enantiómero S. No caso dos diastereómeros, designa-se deastereosselectividade e é expressa em termos quantitativos pelo excesso diastereoisomérico. A forma enantiomericamente enriquecida engloba misturas de dois enantiómeros, em que a proporção de enantiómero R para enantiómero S oscila entre 70:30 a 100:0, tal como nos caso em que pelo menos 70% da mistura se encontra sob a forma do enantiómero R, tal como pelo menos 75%, 80%, 85% ou 90% ou 95% se encontra presente sob a forma do enantiómero R.

É bem conhecido na técnica que os enantiómeros R e S possuem frequentemente actividades biológicas distintas. Por conseguinte, em formas de realização interessantes da invenção, nas quais o agonista  $\beta_2$  é um derivado de catecolamina com um átomo de carbono assimétrico no  $C_1$  da fórmula estrutural I, o agonista  $\beta_2$  é apresentado na forma R-enantiomérica por que o inventor demonstrou que a aplicação tópica deste enantiómero não causa reacções adversas, tal como as descritas para a mistura racémica correspondente. Além disso, o inventor demonstrou também que este enantiómero é eficaz no tratamento tópico de doenças do tecido conjuntivo.

Por conseguinte, em formas de realização presentemente preferidas da invenção, o agonista  $\beta_2$  é apresentado como o enantiómero, que é farmacologicamente activo no tratamento de doenças do tecido conjuntivo e que também não provoca sensibilização da pele após a aplicação tópica cutânea. De

acordo com a presente invenção, estas formas de realização incluem pelo menos o enantiómero R enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido de agonistas beta<sub>2</sub>, compreendendo na sua estrutura a configuração espacial R em C<sub>1</sub> da fórmula estrutural I, como anteriormente descrito.

As formas de realização da invenção compreendem um agonista beta<sub>2</sub> de acordo com a fórmula I, no qual o átomo de carbono C<sub>1</sub> da fórmula estrutural I designa um átomo de carbono assimétrico com substituintes a formar a configuração R.

Assim, um agonista beta<sub>2</sub> da presente invenção pode ser apresentado na forma enantiomérica que possui a configuração espacial R em C<sub>1</sub> da fórmula estrutural I. Este agonista beta<sub>2</sub> pode ser o enantiómero R enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido do agonista beta<sub>2</sub> seleccionado do grupo que compreende Amiterol; Bametano; Bitolterol; Butaxamina, Carbuterol; Cimaterol; Colterol; Clenbuterol; Clorprenalina; Colterol; Deterenol; Dioxetadrina; Etafedrina; Etilnorepinefrina; Fenoterol; Indacaterol; Isoproterenol (Isoprenalina); Mabuterol; Meluadrina; Nardeterol; Norbudrina; Norepinefrina (Arterenol); Orciprenalina (Metaproterenol); Picumeterol; Pirbuterol; Quinprenalina; Reproterol; Salbutamol (Albuterol); Salmefamol; Salmeterol; Soterenol; Sulfonterol; Terbutalina; Tulobuterol; Zinterol um respectivo derivado fisiologicamente aceitável e/ou um respectivo sal farmacologicamente aceitável. In such embodiments R<sup>3</sup> of structural formula I designate hydrido only.

Noutras formas de realização, nas quais R<sup>3</sup> designa um radical seleccionado do grupo constituído por halogénio,

alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>4-6</sub>, alcenilo-C<sub>2-6</sub>, alcinilo-C<sub>2-6</sub>, o agonista beta<sub>2</sub> é apresentado em duas formas diastereoméricas, possuindo ambas a configuração espacial R em C<sub>1</sub>, tal como o diastereómero RR ou RS de Etilnorepinefrina, Flerobuterol, Formoterol, Hexoprenalina, Isoetarina, Medroxalol, 2-(Metilamino)-1-fenil-1-propanol, Procaterol, Protoquilol, Rimiterol, Salmefamol e Zilpaterol um respectivo derivado fisiologicamente aceitável e/ou um sal farmacologicamente aceitável, em que R em RS refere-se ao carbono assimétrico C<sub>1</sub> da fórmula estrutural I. Deve ficar claro que estes diastereómeros podem ser apresentados como o isómero RS ou RR diastereomericamente puro ou o isómero RS ou RR diastereomericamente enriquecido.

Por conseguinte, o termo "enantiómeros R do agonista beta<sub>2</sub>" pretende incluir quaisquer agonistas beta<sub>2</sub> compreendendo na sua estrutura a configuração do enantiómero R da fórmula estrutural I apesar deterem um centro quiral adicional. Assim, um enantiómero R de um agonista beta<sub>2</sub> engloba os enantiómeros RR e RS, nos quais o primeiro R mencionado designa o centro quiral do átomo de carbono C<sub>1</sub> da fórmula estrutural I, tal como Etilnorepinefrina, Flerobuterol, Formoterol, Hexoprenalina, Isoetarina, Medroxalol, 2-(metilamino)-1-fenil-1-propanol, Procaterol, Protoquilol, Rimiterol, Salmefamol, Zilpaterol e/ou sal farmacologicamente aceitável.

Numa forma de realização actualmente interessante da invenção, o agonista beta<sub>2</sub> é R salbutamol ou um respectivo derivado fisiologicamente aceitável e/ou um respectivo sal farmacologicamente aceitável, por exemplo o sulfato ou cloridrato de R salbutamol ou um sal de aminoácido de salbutamol, tal como um sal de salbutamol e um aminoácido.

R salbutamol é também conhecido como levo-salbutamol, R-albuterol ou levalbuterol.

Outros agonistas  $\beta_2$  preferidos são R-terbutalina e RR-formoterol.

#### *Forma de administração e doses*

Um agonista  $\beta_2$  da invenção pode ser administrado a um indivíduo através de administração tópica.

Pretende-se que a frase "presença local do agonista na pele ou mucosa" inclua a administração tópica dos agonistas  $\beta_2$  na pele ou mucosa, tal como a mucosa do olho, cavidade bucal, cavidade nasal ou tracto intestinal assumindo-se que a toma sistémica do agonista  $\beta_2$  é limitada ou nula. Assim, pretende-se que menos de 15% em peso, tal como menos de 10%, 8%, 5% e 3% em peso do agonista administrado topicamente de acordo com a invenção pode penetrar na corrente sanguínea ou ser recuperada na urina e fezes.

O agonista  $\beta_2$  destina-se ao tratamento da pele e deve ser administrado topicamente na pele de um indivíduo. O tratamento é conseguido mediante a aplicação tópica do agonista  $\beta_2$  tal como presentemente definido, nas áreas de pele afectadas para o tratamento local da pele. Nestas formas de realização, a absorção sistémica na sequência da aplicação tópica deve ser limitada ou nula.

A potência dos agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  varia significativamente, razão pela qual a dose clinicamente relevante a ser aplicada, bem como o regime de dosagem necessário a ser aplicado pode variar significativamente.

No caso da administração tópica, a dose diária do agonista adrenérgico  $\beta_2$  é definida de acordo com a

concentração do mesmo na composição administrável tópica. A concentração do agonista adrenérgico  $\beta_2$  situa-se tipicamente entre 0,0001 e 50,0 % (p/p), dependendo da duração do tratamento, do tipo de formulação e número de vezes que a composição tópica deve ser aplicada diariamente.

Como mencionado numa forma de realização interessante actual da invenção, o agonista  $\beta_2$  é R-salbutamol ou um respectivo sal farmacologicamente aceitável. Relativamente a R-salbutamol administrável topicamente ou um respectivo sal farmacologicamente aceitável, a concentração preferida, relativamente ao R-salbutamol situa-se entre 0,01 e 10,0 % (p/p), de preferência entre 0,05 e 5,0 % (p/p).

Considerando a administração de um agonista  $\beta_2$  como o enantiómero R topicamente na pele, uma composição de administração tópica deve incluir de preferência o agonista  $\beta_2$  numa quantidade entre 0,01 e 10% em peso, de preferência entre 0,05 e 7% em peso, tal como entre 0,05 e 6% em peso, 0,05 e 5,5% em peso, 0,05 e 5% em peso, 0,05 e 4,5% em peso, 0,05 e 4% em peso, 0,05 e 3,5% em peso, tal como 0,05 e 3% em peso. Em formas de realização mais preferidas da invenção, a formulação dermatológica deve incluir um agonista  $\beta_2$  numa quantidade entre 0,2 e 7% em peso, de preferência entre 0,2 e 6,5% em peso, tal como entre 0,2 e 6% em peso, 0,2 e 5,5% em peso, 0,2 e 5% em peso, 0,2 e 4,5% em peso, 0,2 e 4% em peso, 0,2 e 3,5% em peso, tal como 0,05 e 3% em peso. Noutras formas de realização preferíveis da invenção, a formulação dermatológica deve compreender um agonista  $\beta_2$  numa quantidade entre 0,2 e 2,5% em peso, tal como cerca de 0,5%, 1, 1,5 e 2% em peso.

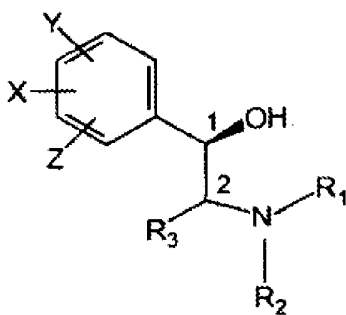
*Composições de administração tópica*

Como mencionado, a administração segura de um agonista  $\beta_2$  pode implicar a administração de um enantiómero ou um diastereómero que não provoca sensibilização da pele e possui ainda actividade agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$ . Por conseguinte, ainda outro aspecto da invenção refere-se a uma composição farmacêutica de administração dermatológica/tópica, compreendendo um enantiómero R de um agonista  $\beta_2$  derivado de catecolamina, seja fornecido sob a forma de um enantiómero enantiomericamente puro como de um enantiómero enriquecido, composição essa que inclui ainda um ou mais excipientes ou veículos dermatologicamente aceitáveis.

O termo "que não provoca sensibilização" pretende definir que um enantiómero do agonista  $\beta_2$  não produz sensibilização de contacto da pele ou inchaço do ouvido quando aplicado numa concentração correspondente à concentração terapêuticamente eficaz, tipicamente entre 0,5% e 5% p/p no teste de sensibilização por contacto ou desafio de inchaço do ouvido descrito por Kalish R et al (Kalish R et al. Sensitization of mice to topically applied drugs: albuterol, chlorpheniramine, clonidine and nadolol. Contact Dermatitis 1996 Agosto; 35(2): 76-82). Em alternativa, o ensaio de sensibilização cutânea pode ser efectuado de acordo com o método de Magnusson e Kligman (J. Invest. Dermatol. 1969. 52, 268-276) e de acordo com a directiva O.E.C.D. N° 406 de 17 de Julho de 1992e o método de ensaio B.6 da directiva CEE 96/54.

A frase "composição farmacêutica de administração tópica" engloba composições formuladas para aplicação cutânea e que estão prontas a ser aplicadas directamente ou ser serem sujeitas a mais diluição ou são o resultado da diluição de um concentrado de agonista beta<sub>2</sub> num veículo fisiologicamente aceitável antes da aplicação cutânea.

Por conseguinte, a invenção proporciona uma composição farmacêutica de administração tópica, compreendendo como ingrediente terapeuticamente activo um enantiómero R enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido do agonista beta<sub>2</sub> ou um respectivo derivado fisiologicamente aceitável ou um respectivo sal farmacêuticamente aceitável, em que o agonista beta<sub>2</sub> é definido de acordo com a fórmula estrutura II;



II

em que os termos Z, Y, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R', R" são tal como anteriormente definido relativamente à fórmula estrutural I e em que a composição inclui ainda um ou vários excipientes ou veículos dermatologicamente aceitáveis.

Especificamente, uma composição de administração tópica destas compreende como ingrediente terapeuticamente activo um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> de acordo com a fórmula II ou um respectivo derivado fisiologicamente aceitável ou um respectivo sal farmacêuticamente aceitável,

em que o átomo de carbono  $C_1$  designa um carbono assimétrico com configuração R e em que os termos Z, Y, X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R'$ ,  $R''$  são tal como anteriormente definido.

Este enantiómero R (desde que enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido) é preferencialmente seleccionado do grupo constituído por enantiómeros R enantiomericamente puros ou enantiomericamente enriquecidos de Amiterol, Bametano, Bitolterol, Butaxamina, Carbuterol, Cimaterol, Colterol, Clenbuterol, Clorprenalina, Colterol, Deterenol, Dioxetedrina, Etafedrina, Etilnorepinefrina, Fenoterol, Indacaterol, Isoproterenol, Mabuterol, Meluadrina, Nardeterol, Norbudrina, Norepinefrina, Orciprenalina, Picumeterol, Pirbuterol, Quinprenalina, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Soterenol, Sulfonterol, Terbutalina, Tulobuterol, Zinterol respectivos derivados fisiologicamente aceitáveis ou um respectivos sais farmacologicamente aceitáveis.

Quando o agonista  $\beta_2$  da fórmula estrutural II possui mais do que um carbono assimétrico, tal como dois átomos de carbono simétricos, o agonista  $\beta_2$  pode ser apresentado como o diastereómero quando o carbono assimétrico em  $C_1$  da fórmula estrutural II possui a configuração R. Estes agonistas  $\beta_2$  podem ser seleccionados de Flerobuterol, Formoterol, Hexoprenalina, Isoetarina, Medroxalol, Procaterol, Protoquilol, Rimiterol, Salmefamol, Zilpaterol respectivos derivados fisiologicamente aceitáveis e respectivos sais farmacologicamente aceitáveis.

Ainda noutras formas de realização, a composição de administração tópica compreende como agonista  $\beta_2$  as formas diastereoméricas RR ou RS dos agonistas  $\beta_2$

selecionados de Flerobuterol, Formoterol, Hexoprenalina, Isoetarina, Medroxalol, Procaterol, Protoquilol, Rimiterol, Salmefamol, Zilpaterol um derivado fisiologicamente aceitável e um sal farmacologicamente aceitável deste.

Como mencionado, o autor da presente invenção demonstrou que o enantiómero R de Salbutamol não provoca sensibilização cutânea na sequência de uma aplicação tópica. Por conseguinte, numa forma de realização actualmente interessante da invenção, a composição tópica compreende R-salbutamol ou outro agonista beta<sub>2</sub> próximo que também possua a configuração R no átomo de carbono C<sub>1</sub> da fórmula estrutural I.

Numa forma de realização actualmente interessante, a composição de administração tópica compreende:

- i) R-salbutamol, um respectivo derivado fisiologicamente aceitável ou um respectivo sal farmacologicamente aceitável e
- ii) um ou mais excipientes ou veículos dermatologicamente aceitáveis.

O sal encontra-se de preferência sob a forma do sulfato ou cloridrato de R-salbutamol ou um sal de aminoácido de salbutamol, tal como um sal de salbutamol com um aminoácido essencial.

Será evidente para um perito que as composições de administração tópica da invenção podem encontrar-se em qualquer forma adequada para aplicação tópica cutânea e com intenção de evitar ou pelo menos minimizar a absorção sistémica do agonista beta<sub>2</sub>.

Assim, a composição pode encontrar-se no forma de uma emulsão, tal como um creme ou uma loção, um gel, uma solução, um linimento, uma pomada, pasta, um spray, um aerossol, uma espuma, um líquido ou um pó, de preferência formulado de forma a limitar a absorção sistémica, por exemplo menos de 15% em peso, tal como menos de 10%, 8%, 5% e 3% em peso do agonista administrado topicamente de acordo com a invenção pode penetrar na corrente sanguínea na sequência da administração tópica na pele ou ser recuperada na urina e fezes.

Noutras formas de realização da invenção é tolerável uma absorção sistémica. Por conseguinte, as formulações transdérmicas referem-se igualmente a uma composição dermatológica da invenção.

A concentração do agonista  $\beta_2$  pode variar significativamente conforme a sua potência. A concentração nas composições situa-se entre 0,05 e 2,5% em peso. Em formas de realização ainda mais preferíveis da invenção, a formulação dermatológica deve compreender um agonista  $\beta_2$  numa quantidade entre 0,2 e 2,5% em peso, tal como cerca de 0,5%, 1, 1,5 e 2% em peso.

Quando a composição de administração tópica compreende R-salbutamol ou um respectivo derivado fisiologicamente aceitável ou um respectivo sal farmacêuticamente aceitável, a concentração preferida, relativamente ao R-salbutamol situa-se entre 0,05 e 2,0 % (p/p).

As composições farmacêuticas da invenção podem ser formuladas em forma sólida, semi-sólida ou fluida adequada à administração tópica de acordo com a prática farmacêutica convencional, vide por exemplo, "Remington: The science and practice of pharmacy" 20<sup>a</sup> ed. Mack Publishing, Easton

PA, 2000 ISBN 0-912734-04-3 e "Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology", editado por Swarbrick, J. & J. C. Boylan, Marcel Dekker, Inc., Nova Iorque, 1988 ISBN 0-8247-2800-9.

De modo geral, as composições dermatológicas podem ser apresentadas de várias formas, tal como sob a forma de uma emulsão (incluindo uma microemulsão e uma formulação de lipossomas), gel, solução, linimento, pomada, espuma, spray, aerossol, microesponja, penso ou pó.

Numa forma de realização a composição de administração tópica é um creme. Os cremes são tipicamente emulsões óleo-em-água que contêm mais de 30% de fase hidrófila, tal como tampões água ou aquosos.

Uma formulação dermatológica típica para utilização na presente invenção pode ser apresentada sob a forma de uma emulsão, tal como uma emulsão óleo-em-água constituída por: um enantiómero R do agonista  $\beta_2$  de acordo com a presente invenção, numa quantidade entre 0,01% e 20% em peso e os seguintes ingredientes dermatologicamente aceitáveis: um componente gordo numa quantidade entre 2 e 30% em peso da composição, um componente oleoso numa quantidade entre 2 e 30% em peso da composição; água numa quantidade entre 30% e 90% em peso da composição, um emulsionante numa quantidade entre 0,2 e 10% em peso da composição, um emoliente numa quantidade entre 1 e 20% em peso da composição, opcionalmente um solvente lipófilo numa quantidade entre 1 e 20% em peso da composição, opcionalmente um solvente lipófilo numa quantidade entre 1 e 20% em peso da composição, opcionalmente um espessante numa quantidade entre 0,2 e 10% em peso da composição, opcionalmente um co-emulsionante numa quantidade entre 0,2 e 10% em peso da

composição; opcionalmente um conservante numa quantidade entre 0,05 e 3% em peso da composição, opcionalmente um antioxidante numa quantidade entre 0,05 e 3% em peso da composição, opcionalmente um agente para ajuste do pH numa quantidade entre 0,05 e 3% em peso da composição, opcionalmente um agente quelante numa quantidade entre 0,05 e 3% em peso da composição, desde que todos os constituintes perfaçam 100% em peso da composição.

De acordo com outra forma de realização, a composição é formulada como uma pomada. As pomadas são tipicamente emulsões água-em-óleo que contêm até 70%, mas de preferência entre aproximadamente 20% e aproximadamente 50% de água ou fases aquosas. Os hidrocarbonetos são especialmente adequados como fase gorda, por exemplo vaselina, óleo de parafina e/ou parafinas duras, que contêm de preferência compostos hidroxilo adequados, tal como álcoois gordos ou respectivos ésteres, por exemplo álcool cetílico ou álcool lanolínico ou lanolina a fim de aperfeiçoar a sua capacidade de ligar a água. Emulsionantes são substâncias lipófilas correspondentes, tais como ésteres de ácido gordo sorbitano (spans), por exemplo oleato de sorbitano e/ou isoestearato de sorbitano. Os aditivos da fase aquosa são, entre outros, agentes de retenção da humidade, tais como poliálcoois, por exemplo glicerol, propilenoglicol, sorbitol e/ou polietilenoglicol e conservantes, perfumes, etc.

De acordo com outra forma de realização, a composição é formulada como pomada gorda, as quais são anidras e contêm especialmente como material de base hidrocarbonetos, por exemplo parafina, vaselina e/ou parafinas líquidas e gorduras naturais ou parcialmente sintéticas, por exemplo

triglicérido de ácido gordo de coco ou de preferência óleos endurecidos, por exemplo óleo de amendoim ou de rícino hidrogenados e ésteres parciais de ácidos gordos de glicerol, por exemplo monoestearato ou diestearato de glicerol e ainda, por exemplo os álcoois gordos que aumentas a capacidade de absorção de água e os emulsionantes e/ou aditivos mencionados no contexto das pomadas.

De acordo com outra forma de realização, a composição é formulada como uma pasta, que é um creme e pomada com constituintes em pó absorventes de secreções, tal como óxidos metálicos, por exemplo óxido de titânio ou óxido de zinco, também talco e/ou silicatos de alumínio, cuja função consiste em ligar qualquer humidade ou secreções presentes.

De acordo com outra forma de realização, a composição é formulada como um gel. No caso dos géis, é feita uma distinção entre os géis aquosos e anidros ou de baixo teor de água, que consistem em materiais expansíveis, formadores de gel. São especialmente utilizados hidrogéis transparentes à base de macromoléculas inorgânicas ou orgânicas. Componentes inorgânicos de elevado peso molecular, com propriedades de formação de gel são predominantemente silicatos contendo água, tal como silicatos de alumínio, por exemplo bentonite, alumíniossilicato de magnésio, por exemplo veegum ou sílica coloidal, por exemplo aerosil. Como substância orgânica de elevado peso molecular são utilizadas, por exemplo macromoléculas semi-sintéticas ou sintéticas. Polímeros naturais e semi-sintéticos são derivados de, por exemplo polissacáridos com vários componentes hidrato de carbono, tal como celulosas, amidos, goma de tragacanta, goma

arábica, agar-agar, gelatina, ácido alginico e respectivos sais, por exemplo alginato de sódio e respectivos derivados, tais como alquilceluloses inferiores, por exemplo, metilceluloses ou etilceluloses e carboxialquilceluloses ou hidroxialquilceluloses inferiores, carboximetilceluloses ou hidroxietilceluloses. Os componentes de macromoléculas de formação de gel sintéticas são, por exemplo compostos alifáticos insaturados substituídos, tal como álcool vinílico, vinilpirrolidina, ácido acrílico ou ácido metacrílico. Constituem exemplos destes polímeros os derivados de álcool polivinílico, tal como poliviól, polivinilpirrolidinas, tal como colidina, poliacrilatos e polimetacrilatos, tal como Rohagit S ou Eudispert. Os aditivos habituais, tais como conservantes ou perfumes podem ser adicionados aos géis.

De acordo com outra forma de realização, a composição é formulada como uma espuma. As espumas são administradas, por exemplo a partir de recipientes pressurizados e são emulsões óleo-em-água em forma de aerossol, utilizando-se como propelente hidrocarbonetos halogenados, tais como clorofluoro-alcanos de alcanos inferiores, por exemplo, diclorofluorometano ou diclorofluoroetano. São utilizados como fase oleosa por exemplo hidrocarbonetos, tais como óleo de parafina, álcoois gordos, por exemplo álcool cetílico, ésteres de ácidos gordos, tais como miristato de isopropilo e/ou outras ceras. As seguintes misturas são utilizadas como emulsionantes: por exemplo misturas de emulsionantes com propriedades predominantemente hidrófilas, tal como ésteres de ácido gordo polioxietileno sorbitano (Tweens) e os que possuem predominantemente propriedades lipófilas, tal como os ésteres de ácido gordo

sorbitano (Spans). São adicionados os aditivos habituais, tais como conservantes, etc.

Normalmente, um ingrediente dermatologicamente aceitável, a ser utilizado nas várias formulações, pode ser seleccionado a partir dos ingredientes que se seguem:

- Componentes oleosos, os quais são constituintes da fase hidrofóbica das várias formas de composições dermatológicas e os quais podem ser constituídos por um dos seguintes ingredientes dermatologicamente aceitáveis ou uma mistura de dois ou mais desses ingredientes: óleo de amêndoas, óleo de rícino, manteiga de cacau, óleo de coco, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de linhaça, azeite, óleo de palma, óleo de amendoim, óleo de semente de papoila, óleo de semente de colza, óleo de sésamo, óleo de soja, óleo de girassol e óleo de semente de chá, óleos minerais, óleos gordos, parafina líquida, óleo mineral, miristato de isopropilo, cera de abelha, óleo de semente de algodão, álcool de cetosteárico (incluindo misturas de álcool cetosteárico e lauril sulfato de sódio), lanolina, parafina branca mole, parafina amarela mole, óleo de canola, álcool cetílico (cetanol), óleo de amendoim, ácido oleico, palmitato de isopropilo, óleo de rícino, álcool estearílico, óleo de jojoba, ácido esteárico e óleos de silicone.
- Os componentes gordos, os quais são constituintes da fase hidrofóbica das várias formas de composições dermatológicas e que podem ser utilizados em combinação com, ou em vez da fase

oleosa incluem, normalmente, um ou mais ingredientes seleccionados a partir de cera de abelha, parafina, petrolato, triglicéridos, palmitato de cetilo, óleos vegetais, ésteres de sorbitano de ácidos gordos (Span), macrogóis sólidos (polietilenoglicol) e produtos de condensação entre ésteres de sorbitano de ácidos gordos e óxido de etileno, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano (Tween). Os componentes gordos típicos podem ser seleccionados a partir do grupo que inclui petrolato, parafinas, óleos vegetais, gorduras animais, glicéridos sintéticos, ceras, lanolina e polialquil siloxanos líquidos. Os componentes gordos típicos são, embora não se limitando a, macrogóis sólidos (polietilenoglicol).

- A fase aquosa, a qual constitui a fase hidrófila e a qual compreende principalmente água, solventes hidrófilos, surfactantes, emulsionantes, conservantes, ajustadores de pH, aromas, cores e outros ingredientes hidrófilos.
- Os solventes hidrófilos, os quais podem ser adicionados à fase aquosa, tais como, solventes polares sob a forma de água, propilenoglicol, glicerol, sorbitol, etanol, álcool desnaturado industrial, polietilenoglicol, propilenoglicol, carbonato de propileno, e triacetina.
- Os solventes lipófilos, tais como, solventes não polares sob a forma de álcool isopropílico e triglicéridos de cadeia média (MCT), os quais podem ser adicionados à fase lipófila.

- Os emolientes, tais como monoglicéridos, diglicéridos ou triglicéridos de ácidos gordos e ésteres de ácidos gordos, dodecano, esqualano, colesterol, iso-hexadecano, isononanoato de isononilo, éteres de PPG, petrolato, lanolina, óleo de açafrão, óleo de rícino, óleo de coco, óleo de semente de algodão, óleo de palmiste, óleo de palma, óleo de amendoim, óleo de soja, ésteres poliol de ácidos carboxílicos, derivados dos mesmos e misturas dos mesmos.
- Emulsionantes (agentes emulsionantes), os quais podem ser adicionados tanto à fase aquosa como à fase oleosa: As composições da presente invenção podem incluir um ou mais emulsionantes para emulsionar a composição. Tal como presentemente utilizado, o termo "emulsionante" designa uma molécula anfifílica que possui regiões polares e não polares, as quais são covalentemente ligadas e capazes de reduzir a tensão de superfície de água e a tensão interfacial existente entre água e um líquido imiscível. Pretende-se que o termo inclua sabões, detergentes, emulsionantes, agentes tensioactivos e semelhantes. O emulsionante pode ser catiónico, aniónico, não-iónico ou anforético. Este inclui uma grande variedade de emulsionantes convencionais;

Emulsionantes não-iónicos. Exemplos de emulsionantes não-iónicos incluem, mas não se limitam a, ésteres de poliol incluindo glicóis (por exemplo, etilenoglicol, dietilenoglicol, estearato de glicol e monoésteres de propilenoglicol de ácidos gordos (estearato de

propilenoglicol, oleato de propilenoglicol ou palmitoestearato de propilenoglicol) e ésteres de glicerol (por exemplo, estearato de glicerilo, monoleato de glicerilo, glicerilmonolaurato, ricinolato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo);

Os derivados de sorbitano, que consistem em ésteres de anidridos cíclicos de sorbitol com um ácido gordo ( $C_{12}$ - $C_{18}$ ). Os derivados de sorbitano são divididos em dois grupos i) ésteres de sorbitano de ácidos gordos (por exemplo, monolaurato de sorbitano, monoleato de sorbitano, monoestearato de sorbitano (SPAN 60™), monopalmitato de sorbitano, sesquiolato de sorbitano, trioleato de sorbitano ou tristearato de sorbitano) e ii) ésteres de sorbitano polioxietileno (por exemplo, monoestearato de sorbitano polioxietileno (TWEEN 60™), tristearato de sorbitano polioxietileno (TWEEN 65™), monoleato de sorbitano polioxietileno (TWEEN 80™); ésteres de polioxietileno (também denominados ésteres macrogol) são misturas de ésteres de monoácidos ou diácidos gordos (de  $C_{12}$  a  $C_{18}$ ) de polioxietilenoglicol (PEG), por exemplo, ésteres de estearato de PEG (PEG-40, PEG-50 e PEG-55), ésteres de laurato, oleato e miristato de PEG; Éteres de polioxietileno são éteres de macogol e alcoóis gordos, tais como, éteres dos alcoóis: estearílico (emulsionantes steareth), cetosterarílico (incluindo misturas de álcool cetoesterarílico e laurilsulfato de sódio, emulsionantes cetareth) e oleílico (emulsionantes oleth);

Poloxâmeros que são derivados de polioxietileno-polioxipropileno com grupos de polioxietileno (por exemplo, poloxâmeros-188),

Éteres de nonilfenilo (nonoxinóis) que são nonilfenóis etoxilados;

Diacetato de propilenoglicol;

Álcool polivinílico;

As alcanolamidas preparadas a partir da reacção de ácidos gordos com mono ou dietanolamina;

Álcoois gordos (por exemplo, álcool cetílico e álcool estearílico); glucosídeos de alquilo;

Poliglucosídeos de alquilo; polihidroxiamidas de ácidos gordos;

Ésteres de sacarose;

Alcanolamidas de ácido gordo;

Ácidos gordos etoxilados;

Ácidos alifáticos etoxilados;

Álcoois gordos etoxilados (por exemplo, octilfenoxi polietoxietanoal disponível com o nome comercial TRITON X-100 e nonilfenoxi poli(etileneoxi)etanol disponível com o nome comercial NONIDET P-40, ambos da Sigma, St. Louis, MO);

Álcoois alifáticos etoxilados e/ou propoxilados;

Glicéridos etoxilados;

Copolímeros em bloco etoxilados propoxilados tais como surfatantes PLURONIC e TETRONIC disponíveis pela BASF.

Emulsionantes catiónicos. Exemplos de emulsionantes catiónicos incluem, mas não se limitam a: sais de aminas gordas primários, secundárias e terciárias que podem opcionalmente ser sais de amónio quaternário polioxialquilénados, tais como tetraalquilamónio, alquilamidoalquiltrialquilamónio, trialquilbenzilamónio, trialquilhidroxialquiamónio, ou haletos de alquilpiridina (preferencialmente cloretos ou brometos) assim como outros

contra-íões aniónicos, tais como, mas não limitados a, sulfatos de alquilo, tais como, mas não limitados a, metossulfato e etossulfato; derivados da imidazolina; óxidos de amino de natureza catiónica (por exemplo, a um pH ácido). Exemplos de emulsionadores aminóxido incluem aqueles que são óxido laurildimetilamina, óxido laurilamido-propildimetilamina e óxido cetil amino.

Emulsionantes aniónicos. Exemplos de emulsionantes aniónicos incluem, mas não se limitam a, sarcosinatos, glutamatos, sulfatos de alquilo, alquiléter sulfatos de sódio ou de potássio, alquiléter sulfatos de amónio, lauriléter-n-sulfatos de amónio, lauriléter-n-sulfatos, isetionatos, sulfonatos de gliceril-éter, sulfossucinatos, sulfonato de alquilgliceril-éter, fosfatos de alquilo, fosfatos de aralquilo, alquilfosfonatos e aralquilfosfonatos. Estes emulsionantes aniónicos podem ter um contra-íão de metal ou de amónio orgânico.

Emulsionantes anforéticos. Os emulsionantes do tipo anforético incluem emulsionantes que possuem grupos de amino terciários, os quais podem ser protonados assim como amina quaternária que contém emulsionantes zwitteriónicos. Exemplos de emulsionantes anfotéricos incluem, mas não se limitam a: Determinadas betaínas como cocobetaína e betaína cocamidopropilo; monoacetatos, tais como, aluroanfoacetato de sódio; diacetatos, tais como, lauroanfoacetato de dissódio; amino- e alquilaminopropionatos, tais como, ácido lauraminopropiónico. Anfotéricos de Sulfonato de Amónio Esta classe de emulsionantes anfotéricos refere-se a "sultaínas" ou "sulfobetaínas", tais como cocamidopropilhidroxisultaína.

Emulsionantes preferidos são aqueles que possuem um HLB (isto é, equilíbrio hidrófilo a lipófilo) de, pelo menos, e mais preferencialmente de, pelo menos, 6. Os emulsionantes ainda mais preferidos são emulsionantes hidrófilos que possuem um HLB na proporção entre 8 e 20, tal como na proporção entre 10 e 20. Os emulsionantes mais preferidos possuem um HLB de, pelo menos, 12, tal como, pelo menos 15. Um ou mais emulsionantes pode ser utilizado nas composições da presente invenção a um nível adequado para produzir o resultado desejado. Numa realização preferida, um ou mais emulsionantes encontram-se presentes numa quantidade total de, pelo menos, 0,1% em peso, mais preferencialmente, pelo menos, 0,5% em peso e ainda mais preferencialmente, pelo menos, 1.0% em peso, com base no peso total da composição pronta a ser utilizada. De modo a evitar irritação causada por um emulsionante, numa realização preferida, o emulsionante encontra-se presente numa quantidade total não superior a 10% em peso, mais preferencialmente não superior a 5% em peso, ainda mais preferencialmente não superior a 3% em peso e ainda mais preferencialmente não superior a 2% em peso, com base no peso total da composição pronta a ser utilizada.

- Os espessantes poliméricos, os quais podem ser adicionados à fase hidrófila; por exemplo, gomas, tais como goma de acácia, alginatos, carrageninas, quitosano, colagénio, goma de tragacanta e goma de xantano; celulosas, tais como, carboximetilcelulose de sódio, hidroximetilcelulose de sódio, hidroxipropilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose, ácido acrílico, tais como ácidos carboxivinílico e

policarbófilo; sólidos coloidais, tais como, sílica, celulose de argila e microcristalina, hidrogéis, tais como, álcool polivinílico e polivinilpirrolidona; polímeros termorreversíveis, tais como poloxâmeros.

- O ajustador de pH (agente tampão) que pode ser adicionado à fase hidrófila, tal como dietanolamina, ácido láctico, monoetanolamina, trietanolamina, hidróxido de cálcio, fosfato de sódio, ácido cítrico, ácido acético, ácido tartárico, ácido hidrogenofosfórico, sais fosfatos e dietilamina.
- Os intensificadores de permeação, os quais podem ser adicionados não só à fase hidrófila como também à fase lipófila de modo a aumentar a penetração de oxaprozina no stratum corneum.
- Os conservantes, tais como agentes anti-microbianos como cloreto de benzalcónio, álcool benzílico, clorooxidina, ureia imidazolinidila, fenol, sorbato de potássio, ácido benzóico, bronopol, clorocresol, ésteres de parabenos, fenoxietanol e ácido sórbico e misturas dos mesmos.
- Os humectantes podem ser seleccionados a partir da glicerina, propilenoglicol, sorbitol, ácido láctico, ureia e misturas dos mesmos.
- Agentes quelantes, tais como ácido cítrico e ácido edético.

- Os antioxidantes, tais como, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisolo butilado, hidroxitolueno butilado, ascorbato de cisteína de sódio, metabissulfureto de sódio
- Os agentes de suspensão que podem ser seleccionados a partir do grupo que inclui celulosas e derivados de celulose, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carragenina, goma de acácia, goma-arábica, goma de tragacanta e misturas dos mesmos.
- Agentes de formação de gel (espessantes). As bases de gel adequadas e componentes que aumentam a viscosidade (espessantes) podem ser seleccionados a partir do grupo que inclui parafina líquida, polietileno, óleos gordos, sílica coloidal ou alumínio, sabão de zinco, glicerol, propilenoglicol, goma de tragacanta, Carbopol®, polímeros hidrófilos, tais como, por exemplo, amido ou derivados da celulose tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, hidroxietilcelulose e outros derivados da celulose, hidrocolóides de água expansíveis, carrageninas, hialuronatos (por exemplo, hialuronato de gel, opcionalmente, contendo cloreto de sódio), e os alginatos, incluindo alginato de propilenoglicol. Outros exemplos incluem gomas polissacarídeas de peso molecular elevado, tal como a goma de xantana.

Deste modo, em composições topicamente administráveis da invenção, o agonista beta<sub>2</sub> será normalmente distribuído num sistema de veículo líquido tal como água ou qualquer solução aquosa que contenha materiais orgânicos ou inorgânicos. Adicionalmente, as composições podem conter um ou mais ingredientes para modificar ou intensificar a respectiva textura, aparência, desempenho aromático ou estabilidade. Os aditivos ilustrativos para as composições incluem: Componentes oleosos, componentes gordos, bases de pomadas, solventes hidrófilos, solventes lipófilos, emolientes, água, agentes tampão, agentes de ajuste de pH, conservantes, humectantes, agentes quelantes, antioxidantes, estabilizadores, agentes emulsionantes, agentes de suspensão, agentes de formação de gel, perfumes, agentes protectores da pele, fragrâncias, anti-sépticos e conservantes.

As composições tópicas administráveis da invenção são física e quimicamente estáveis. Quando a fase-separação da fase lipófila e hidrófila se apresentam como um problema, é importante seleccionar um emulsionante que seja menos sensível aos electrólitos. Por conseguinte, em determinadas realizações preferidas da invenção, deverão ser seleccionados emulsionantes não-iónicos como o emulsionante. Emulsionantes não-iónicos exemplares incluem, mas não se limitam a, ésteres de poliol incluindo ésteres de glicol e glicerol; derivados de sorbitano incluindo ésteres de sorbitano de ácidos gordos e ésteres de sorbitano de polioxietileno; ésteres de polioxietileno; poloxâmeros; éteres de nonilfenilo. Os emulsionantes

preferidos são ésteres de sorbitano de ácidos gordos e ésteres de sorbitano polioxietileno.

A estabilidade física pode ser reconhecida ao se observar a tendência da fase de separação da emulsão após desafiar a emulsão a pressão física. Por exemplo, a emulsão pode ser exposta a ciclos repetidos de "congelamento e descongelamento", por exemplo, 6 vezes, seguidos de centrifugação. Alternativamente, a fase de separação pode ser observada após armazenamento prolongado da emulsão a 25°C, 40°C, ou 60°C durante 1 mês, 3 meses, 6 meses, 12 meses, opcionalmente após centrifugação da composição dermatológica.

Em determinadas realizações da invenção, a composição dermatológica é uma emulsão óleo em água, por exemplo, apresentada como um creme ou linimento. A variação entre a fase hidrófila e a fase lipófila pode ser adaptada numa forma de modo a modificar a difusão/solubilidade do agonista  $\beta_2$  no *stratum corneum*.

As preparações farmacêuticas de administração dermatológica são preparadas numa forma conhecida *per se* misturando-se com auxiliares farmacêuticos comuns para este efeito, por exemplo, dissolvendo-se ou suspendendo-se o ingrediente activo na matéria base ou numa porção da mesma, se necessário. Para se preparar emulsões, nas quais o ingrediente activo é dissolvido numa das fases líquidas, o ingrediente activo é, como uma regra, aí dissolvido antes da emulsificação; de forma a preparar suspensões nas quais o ingrediente activo é suspenso na emulsão, o ingrediente activo é misturado com uma porção da matéria base após emulsificação e depois adicionado ao remanescente da formulação.

#### Outros ingredientes

Outros ingredientes, sejam estes ingredientes terapeuticamente activos ou ingredientes dermatologicamente aceitáveis, podem ser administrados em conjunto com o agonista  $\beta_2$  ou adicionados a um medicamento ou a uma composição dermatológica da invenção de modo a fortalecer, melhorar, potenciar ou prolongar a acção terapêutica aqui demonstrada ou a facultar uma abordagem ao tratamento menos tóxica, mais segura, mais conveniente, melhor tolerada e menos dispendiosa.

Por conseguinte, em algumas realizações da invenção, o medicamento, métodos, utilizações e composições incluem ainda um ou mais ingredientes adicionais terapeuticamente activos. Por exemplo, os ingredientes terapeuticamente activos normalmente aplicados no tratamento de doenças do tecido conjuntivo da pele, tal como NSAID's e agentes imuno-supressores.

No entanto, em realizações preferidas da invenção, o agonista  $\beta_2$  pode ser o único ingrediente terapeuticamente activo ou o principal/primeiro ingrediente terapeuticamente activo administrado ou presente num medicamento por motivos de segurança. Do mesmo modo, as composições dermatológicas da invenção incluem preferencialmente, como único ingrediente terapeuticamente activo, ou como ingrediente primário terapeuticamente activo, um agonista  $\beta_2$  tal como presentemente definido.

Quando se pretende adicionar ingredientes adicionais terapeuticamente activos, um ou mais dos seguintes agentes podem ser excluídos de ou não aplicados em quantidades substanciais nas utilizações, métodos, medicamentos e

composições dermatológicas da invenção, por questões de segurança:

- Um anti-histamínico ou um análogo do mesmo, por exemplo, aqueles divulgados no pedido de patente US2005192261.
- Um corticosteróide, por exemplo, tal como divulgado no pedido de patente US2005192261.
  - O Ibudilast e compostos relacionados tal como definido pela fórmula estrutural I no pedido de patente WO05051293. (Co-administração com um corticosteróide ou um modulador receptor de glucocorticóide)
- Inibidores selectivos da reabsorção de serotonina (SSRI), por exemplo, como aqueles divulgados no pedido de patente US2004220153.
- Imunossuppressores não esteróides dependentes de imunofilina (NsIDI) ou um intensificador NsIDI (NsIDIE), por exemplo, tal como divulgado no pedido de patente US2004224876.
- Um esteróide, por exemplo, um esteróide tal como divulgado no pedido de patente WO2003092617.

Deste modo, numa realização da invenção, um medicamento ou uma composição topicamente administrada da invenção não contém quantidades substanciais de um esteróide, tal como um corticosteróide. Ainda em outras realizações, a composição não inclui Ibudilast ou um composto relacionado; um inibidor selectivo da reabsorção de serotonina (SSRI);

um imunossupressor não esteróidal dependente de imunofilina (NsIDI) e/ou um açúcar aminado.

Numa outra realização da invenção, um medicamento ou uma composição topicamente administráveis da invenção não contém quantidades substanciais de um anti-histamínico; Ibudilast ou de um composto relacionado; um inibidor selectivo da reabsorção de serotonina (SSRI); um imunossupressor dependente de imunofilina (NsIDI) e/ ou açúcar aminado. Semelhantemente, estes métodos de tratamento excluem a co-administração de quantidades substanciais de um ou mais ou todos os seguintes agentes medicamentosos: um esteróide, Ibudilast ou de um composto relacionado; um inibidor selectivo da reabsorção de serotonina (SSRI); um imunossupressor dependente de imunofilina (NsIDI) e um açúcar aminado; ou excluem a co-administração de um anti-histamínico; Ibudilast ou de um composto relacionado; um inibidor selectivo da reabsorção de serotonina (SSRI); um imunossupressor dependente de imunofilina (NsIDI) ou açúcar aminado.

O termo "não contém uma quantidade substancial" pretende-se definir que a quantidade não apresenta qualquer contribuição

Para o tratamento de uma doença de pele conjuntiva de acordo com esta invenção. Tipicamente, estas quantidades são inferiores a 5%, como inferiores a 1% ou ainda mais preferivelmente inferiores a 0,1% em peso. Em realizações ainda mais preferíveis, a quantidade é considerada nula, o que significa que os compostos acima mencionados são excluídos das composições, métodos e utilizações aqui descritas.

Pretende-se que o termo "esteróide" ou "corticosteróide" defina qualquer composto sintético ou que ocorra naturalmente caracterizado por um sistema de anel ciclopentanoperhidrofenantreno hidrogenado. Os corticosteróides que ocorrem naturalmente são normalmente produzidos pelo córtex adrenal. Corticosteróides sintéticos podem ser halogenados. Exemplos de corticosteróides são prednisolona, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, fluticasona, prednisona, triamcinolona e diflurasona.

Pretende-se que o termo "Ibudilast ou um composto relacionado" defina Ibudilast ou um derivado de uma pirazolopiridina tal como definido no pedido de patente WO 2005/051293:

Pretende-se que o termo "inibidor selectivo da reabsorção de serotonina (SSRI)" defina qualquer membro da classe de compostos que (i) iniba a absorção de serotonina pelos neurónios do sistema nervoso central, (ii) possua um inibidor constante ( $K_i$ ) de 10 nM ou menos, e (iii) uma selectividade para a serotonina sobre a norepinefrina (isto é, a proporção de  $K_i$  (norepinefrina) sobre  $K_i$  (serotonina)) superior a 100. Normalmente, os SSRIs são administrados em dosagens superiores a 10 mg por dia quando utilizados como antidepressivos. Exemplos de SSRIs para utilização na invenção são fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram e venlafaxina.

O termo "imunossupressor dependente de imunofilina ou (NsIDI)" inclui qualquer agente não esteróidal que reduza a produção ou secreção de citocina pró-inflamatória, que ligue uma imunofilina ou que cause uma subregulação da reacção pró-inflamatória. NsIDIs incluem inibidores da

calcineurina, tais como ciclosporina, tacrolimus, ascomicina, pimecrolimus, assim como outros agentes (peptídeos, fragmentos peptídicos, peptídeos quimicamente modificados ou miméticos de peptídeos) que inibem a actividade da fosfatase de calcineurina. Os NsIDIs incluem também rapamicina (sirolimus) e everolimus, que se liga a uma proteína de ligação FK506, FKBP-12 e bloqueia a proliferação induzida pelo antigénio de células brancas do sangue e a secreção da citocina.

O termo "anti-histamínico" define um composto que bloqueia a acção da histamina. As classes de anti-histamínicos incluem, mas não se limitam a, etanolaminas, etilenediamina, fenotiazina, alquilaminas, piperazinas e piperidinas. Exemplos de anti-histamínicos são bromodifenhidramina, clemizole, ciproheptadina, desloratadina, loratadina, maleato de tietilperazina e prometazina.

Para além disso, um ou mais dos seguintes agentes podem ser excluídos da co-administração com o agonista beta<sub>2</sub> ou podem ser incluídos num medicamento ou numa composição dermatológica da invenção:

- 1,3-bis-(fenil-substituído)-2-propen-1-onas tal como divulgado no pedido de patente US2003236298, por exemplo, 1,3-bis-(fenil-substituído)-2-propen-1-onas que possui, pelo menos, um substituinte de fenilo que é um arilo, heteroarilo ou uma fracção heterocíclica.
- Um açúcar aminado, tal como divulgado nos pedidos de patentes US2005130935 ou WO 2003097073, tal como um açúcar aminado seleccionado a partir do

grupo que consiste de glucosamina, galactosamina, manosamina, derivados e sais dos mesmos, por exemplo, no caso em que o açúcar aminado é N-acetilglucosamina, N-acetilgalactosamina ou N-acetilmanosamina é excluído das utilizações, métodos e composições da invenção.

- derivados da piridazina tal como descrito nos documentos US20050176714 ou WO2003104204.

O termo "1,3-bis-(fenil-substituído)-2-propen-1-onas" refere-se àqueles compostos definidos pela fórmula geral (I), no pedido de patente US2003236298, por exemplo, 1,3-bis-(fenil-substituído)-2-propen-1-onas que possui, pelo menos, um substituinte de fenilo que é um arilo, heteroarilo ou uma fracção heterocíclica.

Pretende-se que o termo "açúcar aminado" inclua aqueles definidos nos pedidos de patentes US2005130935 e WO2003097073, de modo a incluir um ou mais derivados de amino de um monossacarídeo (aldoses e cetoses) e seus alcoóis de açúcar correspondentes (alditóis) tais como trioses, tetroses, pentoses, hexoses, heptoses e octoses. A aldose, cetose ou alditol possuem um ou mais grupos hidroxilo substituídos por qualquer grupo amino em qualquer posição incluindo a posição anomérica. Um açúcar aminado é, assim, um derivado do deoxiamino de uma aldose, cetose ou alditol. Pretende-se igualmente que o termo inclua açúcares de poliamino, em que mais do que um grupo hidroxilo é substituído por um grupo amino (por exemplo, derivados do dideoxidiamino e trideoxitriamino). Mais ainda, pretende-se ainda que o termo "açúcar aminado" signifique derivados do amino de dissacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos que incluam, pelo menos, um dos referidos monossacarídeos.

Conseqüentemente, no caso de dissacarídeos, oligossacarídeos e polissacarídeos, o grupo amino pode ser a posição da glicosilação.

Pretende-se que o termo "derivado de piridazina" inclua aqueles compostos descritos pela fórmula (1) nos documentos US20050176714 ou WO2003104204. Estes derivados da piridazina são inibidores da fosfodiesterase IV.

Para além disso, um ou mais dos agentes que se seguem não são desejados nas composições dermatológicas: Um irritante da pele, um canabinóide ou agonista receptor de canabinóide (tal como divulgado no pedido de patente WO05102296), um antigénio (tal como divulgado e definido no documento WO03088997), um agente de exfoliante (tal como os definidos no pedido de patente JP7304647), um composto da planta da família da pimenta (por exemplo, *Piper nigrum L*, *Piper longum L*, *Piper angustifolium*), (tal como os compostos definidos e divulgados no pedido de patente JP9110674), um agente assistente de dissolução (tal como aqueles definidos e divulgados em JP 61-154201), um sal inorgânico ou um ácido orgânico (tal como aqueles divulgados e definidos no pedido de patente JP 06-048497), um agente hipoglicémico (tal como aqueles divulgados e definidos no pedido de patente US4088756).

#### EXEMPLOS

##### Exemplo 1.

Composição de administração tópica de um agonista do receptor adrenérgico beta-2.

Foi preparada uma composição farmacêutica de acordo com a invenção dissolvendo-se sulfato de R-salbutamol na fase

aquosa anterior à mistura da fase oleosa e fase aquosa da seguinte composição (p/p):

Fase hidrofóbica:

petrolato 5,0 %

Óleo de parafina 10,0%

Cetilano (mistura de 9 partes de álcool cetosteárico e 1 parte de laurilsulfato de sódio) 5,0%

Monoestearato de glicerilo 6,0 %

Monooleato de sorbitano polioxietileno (Tween 80) 0,5%

Fase hidrófila:

Sulfato de R-salbutamol 0,5%

Propilenoglicol 5,0%

Álcool benzílico 0,5%

Água: Ad 100%

A emulsão foi preparada dissolvendo-se primeiro o sulfato de R-salbutamol na fase aquosa, aquecendo as duas fases até 70°C e depois misturando as duas fases e finalmente deixando arrefecer a mistura por meio de agitação.

Exemplos 2 ao 5 referem-se ao tratamento de manifestação cutânea em doentes que sofrem de lúpus eritematoso discóide ou lúpus eritematoso subagudo com a composição tópica do Exemplo 1 sob o controlo de um médico doutorado do Bispebjerg Hospital, Dinamarca. A composição foi aplicada nas áreas afectadas uma ou duas vezes ao dia.

Exemplo 2.

Uma senhora de 50 anos sofria de lúpus Eritematoso discóide há 18 anos. Os seus braços encontravam-se de certa forma afectados e os dedos encontravam-se gravemente afectados com acroacianoses. Durante anos, esta senhora foi

regularmente tratada com esteróides tópicos fortes, mas com efeitos limitados.

Durante o agravamento da doença, o qual afectou principalmente os dedos, a senhora iniciou um tratamento com a emulsão de acordo com o exemplo 1 nos dedos. Após 6 semanas de tratamento, a senhora experimentou uma recuperação quase completa e os sintomas do lúpus eritematoso discóide tinham virtualmente desaparecido. O tratamento foi continuado durante mais 3 meses não se registando quaisquer sintomas nos dedos.

#### Exemplo 3.

Uma senhora de 59 anos sofria de lúpus Eritematoso discóide há 6 anos. Os sintomas tiveram início no queixo, mas espalharam-se por quase toda a cara. A senhora tinha sido periodicamente tratada com corticosteróides tópicos fortes, tacrolimus tópico e metotrexato sistémico, mas sem se registarem melhoramentos significativos da doença. Durante um agravamento dos sintomas, a senhora iniciou um tratamento duas vezes por dia com a emulsão de acordo com o exemplo 1. Após 4 semanas de tratamento, observou-se uma redução significativa do eritema facial. As manchas mais recentes e mais pequenas do eritema desapareceram completamente após 1 a 2 semanas de tratamento.

#### Exemplo 4

Uma senhora de 66 anos sofria de lúpus Eritematoso discóide há 32 anos. A doença apresentava-se como bastante grave, afectando bastante os braços e as costas e com elementos que se espalhavam a outras partes do corpo. A senhora tinha sido tratada com ercoquina e corticosteróides tópicos fortes, mas com efeitos limitados.

Durante um agravamento dos sintomas, a senhora iniciou um tratamento duas vezes ao dia com a emulsão do exemplo 1. Durante as primeiras 6 semanas de tratamento, a senhora experimentou um melhoramento significativo dos elementos maiores, enquanto os elementos pequenos e novos desapareceram completamente logo após alguns dias de ter iniciado o tratamento.

#### Exemplo 5.

Uma senhora de 81 anos sofria de lúpus Eritematoso subagudo há 16 anos. A senhora foi afectada em grandes zonas do corpo com elementos nas costas, peito e face.

A senhora tinha já sido previamente tratada com prednisolona oral, cloroquina, talidomida e esteróides tópicos fortes, mas todos estes com efeito limitado ou inexistente.

Durante um agravamento dos sintomas, a senhora iniciou um tratamento duas vezes por dia com a emulsão de acordo com o exemplo 1. Após 3 semanas de tratamento, observou-se uma redução significativa de todos os elementos. Após 7 semanas de tratamento, as costas não apresentavam já qualquer elemento.

#### Exemplo 6

Avaliação de características sensibilizantes de R-salbutamol. Foi desenvolvido um teste de sensibilização da pele de acordo com o método de Magnusson e Kligman (J. Invest. Dermatol. 1969. 52, 268-276) e de acordo com as Directivas da OCDE N° 406 de 17 de Julho de 1992, e o método de teste B.6 da Directiva 96/54 CEE.

Procedimento:

O item do teste (R-salbutamol como o sal sulfato) foi diluído com água destilada para se preparar a concentração de 0,5% (p/v).

Porquinhos-da-índia albinos da raça Dunkin-Hartley foram expostos à substância do teste após um período de aclimatação de, pelo menos, cinco dias

A Concentração Máxima Não Necrotizante (M.N.N.C.) foi determinada por meio de injeção por via intradérmica das seguintes concentrações da substância do teste 0,25%, 0,125%, 0,0625%, 0,0312% e 0,0156% diluídas em solução salina fisiológica.

A Concentração Pré-Máxima de Concentração Não Irritante (pré-M.N.I.C.) foi determinada por aplicação da substância do teste sob um penso oclusivo durante 24 horas, com as seguintes concentrações: 0,5%, 0,25%, 0,125% e 0,0625% diluídas em solução salina fisiológica.

A Concentração Máxima de Não Irritação (M.N.I.C.) foi determinada estabelecendo-se inicialmente uma fase de indução por meio de injeção intradérmica com uma solução salina fisiológica e por meio de uma aplicação tópica da água destilada seguindo-se uma fase de repouso de 18 dias. Na fase de desafio, em que a substância do teste se encontra sob penso oclusivo durante 24 horas, a substância do teste foi aplicada na pele dos porquinhos-da-índia albinos com as seguintes concentrações: 0,5%, 0,25%, 0,125% e 0,0625% diluídas em solução salina fisiológica. A fase de indução foi desempenhada por injeção intradérmica ao dia 0 da substância do teste a uma concentração de 0,5% e por aplicação tópica ao dia 7 da substância do teste a 0,5% após pincelar com uma solução de laurilsulfato de sódio.

Resultados

Não foram registadas quaisquer reacções cutâneas macroscópicas atribuíveis a alergia durante o exame efectuado após remoção do penso oclusivo (fase de desafio) dos animais tratados no teste. Não foi registada qualquer reacção de intolerância cutânea em animais do grupo de controlo negativo.

Exemplo 7.

A eficácia e segurança de um agonista  $\beta_2$  no tratamento de doentes com LE cutâneo podem ser determinadas de acordo com uma prova duplamente cega controlada com placebo do estudo do conceito.

São incluídos no estudo doentes (pelo menos 30 divididos em dois grupos) com diagnóstico clínico de LES ou LED que apresentam uma lesão discóide recentemente desenvolvida na pele.

Apenas lesões inflamatórias frescas serão examinadas no estudo. Os investigadores irão seleccionar uma lesão (lesão alvo) em cada doente e examinar esta lesão particular em cada consulta. A área tratada não deverá exceder 100 cm<sup>2</sup>.

Existirão dois grupos de tratamento: Metade dos doentes inscritos no estudo irão tratar a área lesionada seleccionada com o creme 0,5% do exemplo 1 e metade dos doentes irão tratar a área lesionada seleccionada com creme placebo. Os tratamentos serão realizados duas vezes por dia durante 8 semanas. O investigador irá avaliar sinais e sintomas (eritema, escamação/ hipertrofia, despigmentação, cicatrização/atrofia/paniculite e endurecimento), medir a área lesionada e o doente avaliará prurido e dor (limitado à lesão alvo) numa escala análoga visual a uma base de referência e após 2, 4, 6 e 8 semanas de tratamento.

O melhoramento geral (classificado pelo investigador) e avaliação do doente do melhoramento global da lesão tratada serão avaliados após 2, 4, 6 e 8 semanas de tratamento.

A avaliação do investigador relativamente ao eritema será efectuada de acordo com a seguinte classificação: 0 = ausente, 1 = rosa; eritema leve, 2 = vermelho, 3 = vermelho escuro, roxo / violácea / crostosa / hemorrágica.

A avaliação do investigador relativamente à escamação/hipertrofia será efectuada de acordo com a seguinte classificação: 0 = ausente, 1 = escama, 2 = verrucosa/hipertrófica.

A avaliação do investigador relativamente à despigmentação será efectuada de acordo com a seguinte classificação: 0 = ausente, 1 = despigmentação.

A avaliação do investigador relativamente à cicatrização/atrofia/paniculite será efectuada de acordo com a seguinte classificação: 0 = ausente, 1 = cicatrização, 2 = cicatrização severamente atrófica ou paniculite.

A avaliação do investigador relativamente ao endurecimento será efectuada de acordo com a seguinte classificação: 0 = ausente, 1 = endurecimento, 2 = endurecimento grave.

A avaliação do investigador relativamente ao melhoramento geral da lesão alvo será efectuada de acordo com a seguinte classificação: -1 = pior, 0 = sem alterações, 1 = melhoramento ligeiro, 2 = melhoramento moderado, 3 = cicatrização completa.

Será solicitado aos doentes que avaliem o melhoramento global da lesão alvo de acordo com a seguinte classificação: -1 = pior, 0 = sem alterações, 1 =

melhoramento ligeiro, 2 = melhoramento moderado, 3 = cicatrização completa. Os doentes irão avaliar a dor e o prurido na lesão alvo utilizando uma escala análoga visual de 0 a 10.

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista das referências citadas pelo requerente serve apenas para conveniência do leitor. Esta lista não faz parte do documento da patente europeia. Apesar da compilação cuidadosa das referências, os erros ou as omissões não podem ser excluídos e o EPO rejeita toda a responsabilidade a este respeito.*

Documentos de patente citados na descrição:

GB 2255503 A, Sandoz Ltd [0008]  
US 6068833 A[0009]  
US 5919827 A, Aberg [0009]  
US 6110974 A, Barberich [0010]  
US 5648386 A, Resemann [0011]  
US 6254882 B, Jerussi [0012]  
US 2005192261 A [0013] [0029] [0179]  
WO 05051293 A [0014] [0030] [0179]  
US 2004220153 A [0015] [0031] [0179]  
US 2004224876 A, Jost-Price Edward Royden [0016] [0032]  
[0179]  
WO 2004073614 A, Combinatorix Inc [0016]  
WO 2005079284 A [0019]  
WO 2006027579 A [0020]  
WO 2003092617 A [0021] [0033] [0051] [0179]  
US 2003236298 A1 [0022][0043]  
US 2005130935 A [0023] [0188] [0190]  
WO 2003097073 A [0023] [0188] [0190]  
US 20050176714 A [0024] [0188] [0191]  
WO 2003104204 A [0024] [0188] [0191]  
US 4574129 A [0034]  
WO 2005089741 A, Arakis Ltd [0035]

US 4699777 A [0037]  
US 4975466 A [0038]  
US 4980159 A [0039]  
US 6267972 B [0040]  
WO 05102296 A [0041] [0192]  
WO 03088997 A [0042] [0192]  
US 2005130935 A1 [0044]  
JP 7304647 B [0045] [0192]  
JP 9110674 B [0046] [0192]  
JP 61154201 A [0047] [0192]  
JP 6048497 A [0048] [0192]  
US 4088756 A [0049] [0192]  
WO 05102296 A2 [0050]  
WO 9519336 A [0052]  
WO 2005051293 A [0184]  
US 2003236298 A [0188] [0189]

Literatura, não relacionada com patentes, citada na descrição:

Rook's et al. Textbook of Dermatology. Blackwell Science, 2004, vol. 3, 56.2 [0005]

Baramki D et al. Modulation of T-cell function by (R)- and (S)-isomers of albuterol: anti-inflammatory influences of (R)-isomers are negated in the presence of the (S)-isomer. *J Allergy Clin Immunol*, March 2002, vol. 109 (3), 449-54 [0006]

Barnes PJ. Effect of beta-agonists on inflammatory cells. *J Allergy Clin Immunol*, August 1999, vol. 104, 10-17 [0006]

Thompson PJ ; Dhillon DP ; Ledingham J ; Turner-Warwick M. Shrinking lungs, diaphragmatic dysfunction, and systemic

Lupus Erythematosus. *Am Rev Respir Dis*, 1985, vol. 132 (4), 926-8 [0025]

Biochemical Modulation of Skin Reactions. CRC Press LCC, 2000, 10-11 [0026]

Slattery D et al. Levalbuterol Hydrochloride. *Pediatric pulmonology*, 2002, vol. 33, 151-157 [0036]

Rook's et al. Textbook of Dermatology. Blackwell Science, 2004, 56.5-56.69 [0068]

McCrea ; Hill SJ. McCrea and Hill SJ. Salmeterol, a long-acting beta2-adrenoceptor agonist mediating cyclic AMP accumulation in a neuronal cell line. *Br J Pharmacol*, 1993, vol. 110, 619-26 [0090]

Kalish R et al. Sensitization of mice to topically applied drugs: albuterol, chlorpheniramine, clonidine and nadolol. *Contact Dermatitis*, August 1996, vol. 35 (2), 76-82 [0142]

Magnusson ; Kligman. *J. Invest. Dermatol.*, 1969, vol. 52, 268-276 [0142]

Remington: The science and practice of pharmacy. Mack Publishing, 2000 [0157]

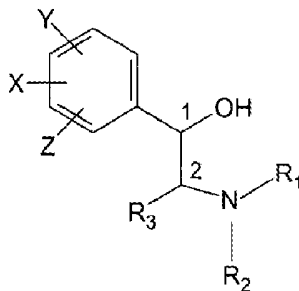
Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker, Inc, 1988 [0157]

*J. Invest. Dermatol*, 1969, vol. 52, 268-276 [0205]

Lisboa, 13/10/2010

**REIVINDICAÇÕES**

1. Agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> como ingrediente terapeuticamente activo, para utilização como medicamento dermatológico na administração tópica cutânea a um indivíduo, no tratamento local da pele de formas cutâneas de lúpus eritematoso seleccionado do grupo constituído por lúpus eritematoso cutâneo subagudo, lúpus eritematoso cutâneo crónico, lúpus eritematoso discóide, paniculite lúpica e lúpus eritematoso profundo num indivíduo, em que o agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> é definido pela fórmula estrutural I, incluindo um respectivo estereoisómero e um seu sal farmacologicamente aceitável,



I

em que os termos Z, X e Y designam independentemente radicais seleccionados de entre H, alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>4-6</sub>, alcenilo-C<sub>2-6</sub>, alcinilo-C<sub>2-6</sub>, alcoxilo-C<sub>1-6</sub>, fenilo, alcarilo-C<sub>7-14</sub>, alquilo-C<sub>7-14</sub>-heterociclilo substituídos; OOR', CN, NH-CO-NH<sub>2</sub>, NH-CO, tri-halogénio, halogénio, OH, OR', NH<sub>2</sub>, NHR', NR'R'', CO, CO-R', HSO<sub>2</sub>, R'-SO<sub>2</sub>' e NH-SO<sub>2</sub>-R', em que dois dos grupos seleccionados de Z, X e Y formam

conjuntamente um anel de carbono de 5 ou 6 membros ou um anel de carbono com um átomo de azoto (N) no anel; os termos  $R^1$  e  $R^2$  designam independentemente um radical seleccionado do grupo constituído por H, alquilo- $C_{1-6}$ , cicloalquilo- $C_{4-6}$ , alcenilo- $C_{2-6}$ , alcinilo- $C_{2-6}$ , alcoxilo- $C_{1-6}$ , alcarilo- $C_{7-14}$ , alquilo- $C_{7-14}$ -heterociclilo ou em que  $R^1$  e  $R^2$ , conjuntamente, formam um anel de carbono de 5 ou 6 membros ou um anel de carbono com um átomo de azoto (N) no anel;

o termo  $R^3$  designa um radical seleccionado do grupo constituído por H, halogénio, alquilo- $C_{1-6}$ , cicloalquilo- $C_{4-6}$ , alcenilo- $C_{2-6}$  e alcinilo- $C_{2-6}$ ;

os grupos alquilo- $C_{1-6}$ , cicloalquilo- $C_{4-6}$ , alcenilo- $C_{2-6}$ , alcinilo- $C_{2-6}$ , alcoxilo- $C_{1-6}$ , alcarilo- $C_{7-14}$ , alquilo- $C_{7-14}$ -heterociclilo são opcionalmente monossubstituídos ou dissubstituídos  $NH_2$ ,  $NHR'$ ,  $NR'R''$ , OH, ciano, nitro ou halogénio e.

os termos  $R'$  e  $R''$  designam independentemente um radical seleccionado do grupo constituído por alquilo- $C_{1-6}$ , cicloalquilo- $C_{4-6}$ , alcenilo- $C_{2-6}$ , alcinilo- $C_{2-6}$ , alcoxilo- $C_{1-6}$ , alcarilo- $C_{7-14}$ , alquilo- $C_{7-14}$ -heterociclilo e em que o átomo de carbono  $C_1$  da fórmula estrutural I designa um átomo de carbono assimétrico com a configuração R.

2. Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acordo com a reivindicação 1, em que o anel fenilo da fórmula estrutural I define um anel fenilo insubstituído, monossubstituído ou dissubstituído, em que Z e Y podem ser iguais ou diferentes e X é hidrido e em que Z e X são tal como definidos na reivindicação 1.

3. Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, em que R' e R'' designa um radical seleccionado do grupo constituído por alquilo-C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo-C<sub>4-6</sub>, alcenilo-C<sub>2-6</sub>, alcinilo-C<sub>2-6</sub> e alcoxilo-C<sub>1-6</sub>.
4. Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acordo com a reivindicação 1, em que o agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  é apresentado como o enantiómero R enantiomericamente puro ou enantiomericamente enriquecido do agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  seleccionado do grupo que compreende Amiterol; Bametano; Bitolterol; Butaxamina, Carbuterol; Cimaterol; Colterol; Clenbuterol; Clorprenalina; Colterol; Deterenol; Dioxetedrina; Etafedrina; Etilnorepinefrina; Fenoterol; Indacaterol; Isoproterenol; Mabuterol; Meluadrina; Nardeterol; Norbudrina; Norepinefrina; Orciprenalina; Picumeterol; Pirbuterol; Quinprenalina; Reproterol; Salbutamol; Salmeterol; Soterenol; Sulfonterol; Terbutalina; Tulobuterol; Zinterol; e um respectivo sal farmaceuticamente aceitável.
5. Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acordo com a reivindicação 1, em que o referido agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  é apresentado como o isómero RS ou RR diastereomericamente puro ou diastereomericamente enriquecido do agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  seleccionado do grupo constituído por Flerobuterol, Formoterol, Hexoprenalina, Isoetarina, Procaterol, Protoquilol,

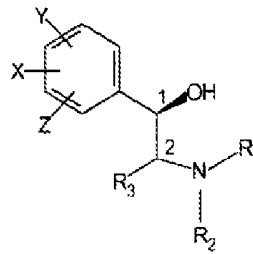
Rimiterol, Salmefamol e Zilpaterol e um respectivo sal farmacêuticamente aceitável.

6. Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acordo com a reivindicação 1, em que o referido agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  é R-salbutamol ou um respectivo sal farmacêuticamente aceitável.
7. Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o referido agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  é o principal agente terapêuticamente activo para uso na preparação do medicamento.
8. Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o referido agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  é o único agente terapêuticamente activo para uso na preparação do medicamento.
9. Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, desde que o medicamento não contenha adicionalmente um esteróide.
10. Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, desde que o medicamento não contenha adicionalmente um açúcar aminado.
11. Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acordo com a reivindicação 1, em que as formas cutâneas do lúpus

eritematoso consistem no lúpus eritematoso cutâneo subagudo.

12. Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acordo com a reivindicação 1, em que as formas cutâneas do lúpus eritematoso consistem no lúpus eritematoso discóide.
13. Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acordo com a reivindicação 1, em que o medicamento dermatológico compreende o agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  numa quantidade entre 0,01 e 10% em peso.
14. Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acordo com a reivindicação 1, em que o medicamento dermatológico compreende o agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  numa quantidade entre 0,05 e 5% em peso.
15. Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acordo com a reivindicação 1, em que o medicamento dermatológico compreende o agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  numa quantidade entre 0,2 e 5% em peso.
16. Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acordo com a reivindicação 1, em que o medicamento dermatológico compreende o agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  numa quantidade entre 0,2 e 2,5% em peso.
17. Agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  de acordo com a reivindicação 1, em que o medicamento dermatológico compreende o agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  numa quantidade entre 0,5 e 1% em peso.

18. Composição farmacêutica de administração dermatológica formulada para a aplicação nas áreas da pele afectadas para o tratamento local da pele, compreendendo como ingrediente terapeuticamente activo um agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> de acordo com a fórmula II ou um respectivo sal farmacêuticamente aceitável, em que o átomo de carbono em C<sub>1</sub> designa um carbono assimétrico com a configuração R,



II

em que os termos Z, Y, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R', R'' são tal como definido da reivindicação 1 e em que composição inclui ainda um ou mais excipientes ou veículos dermatologicamente aceitáveis e contém o agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> numa quantidade entre 0,05 e 2,5% em peso.

19. Composição de acordo com a reivindicação 18, em que o agonista do receptor adrenérgico beta<sub>2</sub> é seleccionado de entre o enantiómero R enantiomericamente puro ou enantiomericamente 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, Tulobuterol, Zinterol e um respectivo sal farmacologicamente aceitável.

20. Composição de acordo com a reivindicação 18, em que o agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  seleccionado de do isómero RS ou RR diastereomericamente puro ou diastereomericamente enriquecido do agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  seleccionado de Flerobuterol, Formoterol, Hexoprenalina, Isoetarina, Procaterol, Protoquilol, Rimiterol, Salmefamol, Zilpaterol e um respectivo sal farmacologicamente aceitável.
21. Composição de acordo com a reivindicação 18, em que o agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  é R-salbutamol ou um respectivo sal farmacologicamente aceitável.
22. Composição de acordo com a reivindicação 18, em que o agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  se encontra numa quantidade entre 0,2 e 2,5% em peso.
23. Composição de acordo com a reivindicação 18, em que o agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  se encontra numa quantidade entre 0,5%, 1,0%, 1,5%, 2,0% ou 2,5% em peso.

24. Composição de acordo com a reivindicação 18, em que a composição se encontra sob a forma de uma emulsão, um creme, uma loção, um gel, um linimento, uma pomada, uma pasta ou uma espuma.
25. Composição de acordo com a reivindicação 18, em que a composição é formulada como uma emulsão.
26. Composição de acordo com a reivindicação 18, em que a composição é formulada como uma emulsão óleo-em-água ou água-em-óleo.
27. Composição de acordo com a reivindicação 26, em que a emulsão é uma emulsão óleo-em-água, contendo mais de 30% de fase hidrófila.
28. Composição de acordo com a reivindicação 18, em que a composição é formulada como um gel.
29. Composição de acordo com a reivindicação 18, em que a composição é formulada como uma espuma.
30. Composição de acordo com a reivindicação 18, em que a composição é formulada como um spray tópico cutâneo.
31. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 30, desde que a composição não contenha adicionalmente uma quantidade substancial de um corticosteróide.

32. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 31, em que o agonista do receptor adrenérgico  $\beta_2$  é o único ingrediente terapêuticamente activo na composição.

Lisboa, 13/10/2010