



No. 14-122923- -00000-0000

Fecha: 2014-06-06 17:07:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46 47



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN 7-(1H-IMIDAZOL-4-ILMETIL)-
5,6,7,8-TETRAHIDRO-QUINOLINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES Y
DOLENCIAS DE LA PIEL

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE ALLERGAN, INC.

DOMICILIO 2525 Dupont Drive Irvine California 92612
Estados Unidos de America

74. APODERADO JERONIMO CASTILLO BONILLA

22. BOGOTA D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-122923- -00000-0000 Fecha: 2014-06-06 17:07:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 48 <i>42</i>
--	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD DE FASE NACIONAL - PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II	
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)			
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/064075	Fecha	Noviembre 8,2012
Publicación Internacional No.		WO /2013/070861 A1	Fecha	Mayo 16, 2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)			
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN 7-(1H-IMIDAZOL-4-ILMETIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO- QUINOLINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES Y DOLENCIAS DE LA PIEL				
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)			
A61K 31/4709 (2006.01); A61P 17/00 (2006.01)				
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1 ALLERGAN, INC.				
6	DATOS DEL SOLICITANTE			
DIRECCIÓN		2525 Dupont Drive	No. TELÉFONO	
CIUDAD		Irvine	CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		California 92612	NACIONALIDAD O	
PAÍS DE RESIDENCIA		Estados Unidos de América	LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS		NOMBRES		NACIONALIDAD
1. DIBAS		- Mohammed I.		- Estadounidense
2. HSIA		- Edward C.		- Estadounidense
3. DONELLO		- John E.		- Estadounidense
4. GIL		- Daniel W.		- Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:				
8	DATOS INVENTOR (ES)			
PAÍS RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Estados Unidos		- California	- Laguna Niguel	- 28871 Niguel Vista
2. Estados Unidos		- California	- Irvine	- 21 Ensueno West
3. Estados Unidos		- California	- Dana Point	- 34041 Pequito Drive
4. Estados Unidos		- California	- Corona del Mar	- 2541 Point del Mar
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)				
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.				
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
CASTILLO BONILLA		JERONIMO	C.C. 79.462.057 T.P. 104167	
DIRECCIÓN		Calle 93ª No. 14 – 17 Oficina 311	No. TELÉFONO 236 34 93 / 236 34 09	
CIUDAD		Bogotá D.C.	CORREO ELECTRÓNICO info@pcastillopineda.com	
PAÍS		Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN 1. Estados Unidos		CÓDIGO PAÍS US	(31) NÚMERO 61/558.104	(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 2011/11/10
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 13 de anexos				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
				
16	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios:		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones:		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
Otro: Documento cambio solicitante e inventores para "todos los estados designados" para inventores solamente		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

✓



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0060701

Bogotá D.C., Junio 06 de 2014 - 16:21:57

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS

NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	636204973	06/06/2014	6.258.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LUNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTF

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-122923- -00000-0000

Fecha: 2014-06-06 17:07:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Junio 6 de 2014 - 16:22:00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0060711

Bogotá D.C., Junio 06 de 2014 - 16:21:57

RECIBIDO DE : CASTILLO PINEDA SAS

NI 860.046.502

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	636204973	06/06/2014	6.258.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
5 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	155.000.00
				\$155.000.00

SON: **CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-122923- 00000-0000

Fecha: 2014-06-06 17:07:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46 **47**

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Junio 6 de 2014 - 16:22:00

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 7-(1H-IMIDAZOL-4-ILMETIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-QUINOLINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES Y DOLENCIAS DE LA PIEL

5 SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos con número de serie 61/558.104, presentada el 10 de noviembre de 2011, cuya divulgación se ha incorporado mediante la presente por
10 referencia en el presente documento en su totalidad.

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un método para tratar las enfermedades de la piel y las dolencias de la piel en un paciente que lo necesita que comprende administrar una
15 composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina o sus enantiómeros, o sus tautómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

SUMARIO DE LA TÉCNICA RELACIONADA

20 Se han caracterizado tres receptores adrenérgicos alfa 1 y tres receptores adrenérgicos alfa 2 mediante métodos moleculares y farmacológicos. La activación de estos receptores alfa evoca respuestas fisiológicas que tienen acciones terapéuticas útiles. Los agonistas alfa adrenérgicos
25 actúan sobre la vasculatura periférica para producir vasoconstricción y mejorar por tanto los síntomas de los trastornos inflamatorios de la piel, que incluyen eritema o enrojecimiento. Los agonistas alfa adrenérgicos son útiles para el tejido mucosal ocular para tratar el enrojecimiento

de la conjuntiva (hiperemia), para la mucosa nasal, como descongestivo para el tratamiento de la rinitis alérgica, y para la administración mucosal rectal adecuada para tratar y curar las hemorroides.

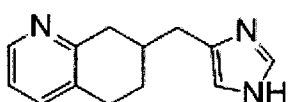
- 5 H. E. Baldwin describe el diagnóstico y los tratamientos actuales de la rosácea y las enfermedades de la piel relacionadas, en el Journal of Drugs in Dermatology 2012, Vol. 11(6) páginas 725-730.

La patente de los Estados Unidos N° 6.680.062 describe
10 composiciones cosméticas y farmacéuticas tópicas para el tratamiento de la piel.

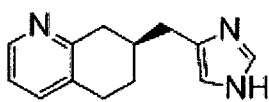
La publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos N°. 2012/0035123 describe combinaciones de compuestos para el tratamiento de enfermedades de la piel.

- 15 La patente de los Estados Unidos N° 7.812.049 describe un método para tratar el eritema resultante de rosácea que comprende oximetazolina. Oximetazolina es un agonista alfa-1 selectivo y un agonista alfa-2 parcial descongestivo tópico.

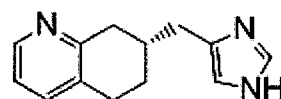
El compuesto 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-
20 tetrahidro-quinolina se conoce como un potente pan agonista del receptor alfa 1 y alfa 2 adrenérgico. La mezcla racémica y los dos enantiómeros de la 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina se describen en la patente de los Estados Unidos Número 7.323.477 B2. La patente de los
25 Estados Unidos número 7.943.641 describe una composición que comprende (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular.



7-((1H-imidazol-4-il)
metil)-
5,6,7,8-tetrahidroquinolina



(R)-(-)-7-((1H-imidazol-4-il)
metil)-
5,6,7,8-tetrahidroquinolina



(S)-(+)-7-((1H-imidazol-4-il)
metil)-
5,6,7,8-tetrahidroquinolina

5 BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha descubierto ahora que las composiciones farmacéuticas de la (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina son útiles para el tratamiento de las enfermedades de la piel y de las dolencias de la piel.

10 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina para el tratamiento de las enfermedades de la piel y las dolencias de la piel.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina para el tratamiento de enfermedades de la piel y dolencias de la piel.

20 En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo (R)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina para el tratamiento de enfermedades de la piel y dolencias de la piel.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar las enfermedades de la piel en un paciente que lo necesita que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-

quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar enfermedades de la piel en un paciente que lo necesita que comprende administrar una composición
5 farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-(+)-7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un
10 método para tratar enfermedades de la piel en un paciente que lo necesita que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-(-)-7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina o una de sus sales farmacéuticamente
15 aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para mejorar enfermedades de la piel en un paciente que lo necesita que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente
20 eficaz de 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para mejorar enfermedades de la piel en un paciente que lo necesita que comprende administrar una composición
25 farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-(+)-7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un

método para mejorar enfermedades de la piel en un paciente que lo necesita que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-(-)-7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto se puede administrar a través de diferentes rutas, incluyendo pero sin limitarse a, aplicación dermatológica tópica de una dosis eficaz, inyección directa, o formulaciones que pueden potenciar además la duración prolongada de la acción tales como aglomerados de liberación lenta, suspensiones, geles, disoluciones, cremas, pomadas, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, parches, sueros, aerosoles, pulverizadores, dispersiones, microcápsulas, vesículas, micropartículas, toallitas húmedas, toallitas secas, toallitas faciales, o dispositivos de liberación sostenida tal como cualquier sistema de liberación del fármaco adecuado conocido en la materia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** muestra que la administración tópica de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina inhibe la dilatación de los vasos cutáneos inducida a 37°C en patas de ratas durante al menos 4 horas después del tratamiento tras una única aplicación y durante al menos 6 horas después del tratamiento tras 4 aplicaciones diarias.

La **Figura 2** muestra la tasa de absorción percutánea como el flujo de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina que aparece en la disolución del receptor bajo la piel en un preparación de tronco humano ex

vivo

La **Figura 3** muestra la distribución de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina tras una exposición a una dosis de 48 horas a una piel de tronco humano ex vivo como una masa recuperada

La **Figura 4** muestra la inhibición de la inflamación en piel de ratón inducida por LL-37 tras el tratamiento tópico con (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina

La **Figura 5** muestra la reducción de eritema en piel de ratón inducido por UVB (enrojecimiento) durante al menos 48 horas tras el tratamiento con (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina.

La **Figura 6** muestra la reducción de la dilatación de vasos cutáneos inducida por UVB en orejas de ratón durante al menos 48 horas tras el tratamiento con (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina.

La **Figura 7** muestra la reducción de hipersensibilidad táctil en piel de ratón expuesta a UVB 4 horas tras el tratamiento con (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En un aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar enfermedades de la piel y dolencias de la piel en un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-

tetrahidro-quinolina, o sus enantiómeros, o sus tautómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar enfermedades de la piel y dolencias de la piel en un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, o sus tautómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar enfermedades de la piel y dolencias de la piel en un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, o sus tautómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por "enfermedades de la piel" debería entenderse cualquier dolencia, queja o padecimiento asociado con las enfermedades relacionadas.

Las enfermedades de la piel y las dolencias de la piel que se pueden tratar con las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina o cualquiera de sus enantiómeros: (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina o (R)-(-)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-

- 5,6,7,8-tetrahidro-quinolina incluye, pero no se limitan a: rosácea, rosacea fulminans, quemadura solar, psoriasis, sofocos asociados a menopausia, rubor y enrojecimiento asociados con sofocos, eritema asociado con sofocos, sofocos
- 5 resultantes de dermatitis orquitectomiatópica, tratamiento del enrojecimiento y prurito producidos por picaduras de insectos, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, acné, dermatitis alérgica, telangiectasia (dilataciones de vasos sanguíneos pequeños anteriormente existentes) de la cara,
- 10 angioectasias, rinofima (hipertrofia de la nariz con dilatación folicular), erupciones en la piel de tipo acné (pueden supurar o formar una costra), sensación de quemadura o pinchazo, eritema de la piel, hiperactividad cutánea con dilatación de los vasos sanguíneos de la piel, Síndrome de
- 15 Lyell, Síndrome de Stevens-Johnson, prurito e incomodidad local asociados con hemorroides, hemorroides, eritema multiforme menor, eritema multiforme mayor, eritema nudoso, bolsas oculares, urticaria, pruritis, púrpura, venas varicosas, dermatitis de contacto, dermatitis atópica,
- 20 dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, neurodermatitis localizada, dermatitis perioral, pseudofoliculitis en la barba, granuloma anular, queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma espinocelular, eczema.
- 25 Dolencias de la piel que dan como resultado rosácea que se puede inducir por ingestión de comida especiada, de alcohol, de chocolate, de bebidas calientes o alcohólicas, variaciones de temperatura, calor, exposición a radiación ultravioleta o infrarroja, exposición a humedad relativa

baja, exposición de la piel a vientos o corrientes de aire fuertes, exposición de la piel a tensioactivos, irritantes, agentes irritantes dermatológicos tópicos, y estés cosmético o psicológico.

- 5 La cantidad real del compuesto que se va a administrar en cualquier caso dado la determinará un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, tales como la gravedad de la dolencia, la edad y el peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa de la dolencia, y la
- 10 ruta de administración.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar las enfermedades de la piel donde la composición farmacéutica comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de 4-bromo-N-

15 (imidazolidin-2-ilideno)-1H-benzimidazol-5-amina, se selecciona entre aplicaciones tópicas en la piel que comprenden, geles, disoluciones, cremas, lociones, pomadas, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizadores, dispersiones, microcápsulas,

20 vesículas, micropartículas, toallitas húmedas, toallitas secas, toallitas faciales, aplicaciones y formulaciones que pueden potenciar además la duración prolongada de acciones tales como aglomerados de liberación lenta, inyección directa, o dispositivos de liberación sostenida tales como

25 cualquier sistema de liberación del fármaco adecuado conocido en la materia. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que se pueden usar para la administración tópica incluyen disoluciones, geles, cremas lociones, pomadas, espumas, mousses, emulsiones, microemulsiones, leches,

sueros, aerosoles, pulverizadores, dispersiones, parches, micelas, liposomas, microcápsulas, vesículas y micropartículas de las mismas.

Emulsiones, tales como cremas y lociones que se pueden
5 usar como portadores tópicos y su preparación se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 282-291 (Alfonso R. Gennaro Ed. 19^a ed. 1995) incorporado por tanto en el presente documento por referencia.

Los geles adecuados para uso en la invención se describen
10 en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro Ed. 19^a ed. 1995) incorporado por tanto en el presente documento por referencia. Los geles adecuados para uso en la invención se describen en la Patente de los Estados Unidos. N° 6.387.383, la Patente de los Estados
15 Unidos N° 6.517.847 y la Patente de los Estados Unidos N° 6.468.989.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para mejorar las enfermedades de la piel, administrando a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que
20 contiene como principio activo 7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, incluyendo, pero sin limitarse a: rosácea, rosacea fulminans, quemadura solar, psoriasis, sofocos asociados a menopausia, rubor y enrojecimiento asociados con sofocos, eritema asociado con sofocos, sofocos
25 resultantes de dermatitis orquiectomiatópica, tratamiento del enrojecimiento y prurito producidos por picaduras de insectos, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, acné, dermatitis alérgica, telangiectasia (dilataciones de vasos sanguíneos pequeños anteriormente existentes) de la cara,

angioectasias, rinofima (hipertrofia de la nariz con dilatación folicular), erupciones en la piel de tipo acné (pueden supurar o formar una costra), sensación de quemadura o pinchazo, eritema de la piel, hiperactividad cutánea con dilatación de los vasos sanguíneos de la piel, Síndrome de Lyell, Síndrome de Stevens-Johnson, prurito e incomodidad local asociados con hemorroides, hemorroides, eritema multiforme menor, eritema multiforme mayor, eritema nudoso, bolsas oculares, urticaria, pruritis, púrpura, venas varicosas, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, neurodermatitis localizada, dermatitis perioral, pseudofoliculitis en la barba, granuloma anular, queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma espinocelular, eczema.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para mejorar las enfermedades de la piel, administrando a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que contiene como principio activo (S)-(+)-7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, incluyendo, pero sin limitarse a: rosácea, rosacea fulminans, quemadura solar, psoriasis, sofocos asociados a menopausia, rubor y enrojecimiento asociados con sofocos, eritema asociado con sofocos, sofocos resultantes de dermatitis orquiectomiatópica, tratamiento del enrojecimiento y prurito producidos por picaduras de insectos, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, acné, dermatitis alérgica, telangiectasia (dilataciones de vasos sanguíneos pequeños anteriormente existentes) de la cara, angioectasias,

rinofima (hipertrofia de la nariz con dilatación folicular),
 erupciones en la piel de tipo acné (pueden supurar o formar
 una costra), sensación de quemadura o pinchazo, eritema de la
 piel, hiperactividad cutánea con dilatación de los vasos
 5 sanguíneos de la piel, Síndrome de Lyell, Síndrome de
 Stevens-Johnson, prurito e incomodidad local asociados con
 hemorroides, hemorroides, eritema multiforme menor, eritema
 multiforme mayor, eritema nudoso, bolsas oculares, urticaria,
 pruritis, púrpura, venas varicosas, dermatitis de contacto,
 10 dermatitis atópica, dermatitis numular, dermatitis
 exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis,
 neurodermatitis localizada, dermatitis perioral,
 pseudofoliculitis en la barba, granuloma anular, queratosis
 actínica, carcinoma de células basales, carcinoma
 15 espinocelular, eczema.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método
 para mejorar las enfermedades de la piel, administrando a un
 paciente que lo necesita una composición farmacéutica que
 contiene como principio activo (R)-(-)-7-(1H-Imidazol-4-
 20 ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, incluyendo, pero sin
 limitarse a: rosácea, rosacea fulminans, quemadura solar,
 psoriasis, sofocos asociados a menopausia, rubor y
 enrojecimiento asociados con sofocos, eritema asociado con
 sofocos, sofocos resultantes de dermatitis
 25 orquiectomiatópica, tratamiento del enrojecimiento y prurito
 producidos por picaduras de insectos, fotoenvejecimiento,
 dermatitis seborreica, acné, dermatitis alérgica,
 telangiectasia (dilataciones de vasos sanguíneos pequeños
 anteriormente existentes) de la cara, angioectasias,

rinofima (hipertrofia de la nariz con dilatación folicular),
 erupciones en la piel de tipo acné (pueden supurar o formar
 una costra), sensación de quemadura o pinchazo, eritema de la
 piel, hiperactividad cutánea con dilatación de los vasos
 5 sanguíneos de la piel, Síndrome de Lyell, Síndrome de
 Stevens-Johnson, prurito e incomodidad local asociados con
 hemorroides, hemorroides, eritema multiforme menor, eritema
 multiforme mayor, eritema nudoso, bolsas oculares, urticaria,
 pruritis, púrpura, venas varicosas, dermatitis de contacto,
 10 dermatitis atópica, dermatitis numular, dermatitis
 exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis,
 neurodermatitis localizada, dermatitis perioral,
 pseudofoliculitis en la barba, granuloma anular, queratosis
 actínica, carcinoma de células basales, carcinoma
 15 espinocelular, eczema.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método
 de disminuir la irritación de la piel asociada con un régimen
 de tratamiento para la rosácea aplicando por vía tópica una
 cantidad terapéuticamente eficaz de 7-(1H-Imidazol-4-
 20 ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, el método de tratar
 telangiectasia o angioectasias con una cantidad
 terapéuticamente eficaz de 7-(1H-Imidazol-4-ilmethyl)-
 5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, y por tanto, esto incluye
 también el método de reducir el enrojecimiento asociado con
 25 la aparición de rosácea.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método
 de disminuir la irritación de la piel asociado con un régimen
 de tratamiento de la rosácea aplicando por vía tópica una
 cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-(+)-7-(1H-Imidazol-4-

ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, el método de tratar la telangiectasia o angioectasias con una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-(+)-7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, y por tanto, esto incluye
5 también el método de reducir el enrojecimiento asociado con la aparición de rosácea.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método de disminuir la irritación de la piel asociado con un régimen de tratamiento de la rosácea aplicando por vía tópica una
10 cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-(-)-7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, el método de tratar la telangiectasia o angioectasias con una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-(+)-7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, y por tanto, esto incluye
15 también el método de reducir el enrojecimiento asociado con la aparición de rosácea.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar las enfermedades de la piel que incluye, pero no se limita a: rosácea inducida por ingestión de alimentos
20 especiados, chocolate, alcohol, bebidas calientes o alcohólicas, variaciones de temperatura, calor, exposición a radiación ultravioleta o infrarroja, exposición a humedad relativa baja, exposición de la piel a vientos o corrientes de aire fuertes, exposición de la piel a tensioactivos,
25 irritantes, agentes irritantes dermatológicos tópicos, y estés cosmético o psicológico.

(S)-(+)-7-(1H-Imidazol-4-ylmethyl)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina se puede formular con componentes potenciadores de la eficacia como se describe en la Patente de los estados

Unidos Número 7.491.383 B2.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un artículo de fabricación que comprende material de envase y un agente farmacéutico contenido en el interior de dicho material de envase, donde el agente farmacéutico es terapéuticamente eficaz para tratar una enfermedad de la piel y donde el material de envase comprende una etiqueta que indica que el agente farmacéutico se puede usar para tratar una enfermedad de la piel y donde dicho agente farmacéutico comprende una cantidad eficaz de 7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina o una de sus sales.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un artículo de fabricación que comprende material de envase y un agente farmacéutico contenido en el interior de dicho material de envase, donde el agente farmacéutico es terapéuticamente eficaz para tratar una enfermedad de la piel y donde el material de envase comprende una etiqueta que indica que el agente farmacéutico se puede usar para tratar una enfermedad de la piel y donde dicho agente farmacéutico comprende una cantidad eficaz de (S)-(+)-7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina o una de sus sales.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un artículo de fabricación que comprende material de envase y un agente farmacéutico contenido en el interior de dicho material de envase, donde el agente farmacéutico es terapéuticamente eficaz para tratar una enfermedad de la piel y donde el material de envase comprende una etiqueta que indica que el agente farmacéutico se puede usar para tratar una enfermedad de la piel y donde dicho agente farmacéutico

comprende una cantidad eficaz de (R)-(-)-7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina o una de sus sales.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar enfermedades y dolencias oculares en un paciente
5 que lo necesita que comprende, consiste esencialmente o consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-
10 quinolina, o sus enantiómeros, o sus tautómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar enfermedades y dolencias oculares en un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente o
15 consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, o sus tautómeros, o sus sales
20 farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar enfermedades y dolencias oculares en un paciente que lo necesita que comprende, consiste esencialmente o
25 consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de (R)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, o sus tautómeros, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Por "enfermedades oculares" debería entenderse cualquier dolencia, queja o padecimiento asociado con las enfermedades relacionadas.

Las enfermedades y las dolencias oculares que se pueden
5 tratar con composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo 7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina o cualquiera de sus enantiómeros: (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina o (R)-(-)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-
10 quinolina incluye, pero no se limitan a: rosácea ocular, pterigión, enrojecimiento, hiperemia, hiperemia de la conjuntiva, neovascularización de la córnea, pénfigo cicatricial ocular y síndrome de Stevens-Johnson.

El compuesto (S)-(+)-7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-
15 tetrahidro-quinolina tiene propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas que son beneficiosas para la actividad sostenida, particularmente cuando el fármaco se libera de forma continua (por ejemplo, a la piel mediante un parche dérmico).

20 "Composición farmacéutica", tal como se usa aquí, significa una composición que es adecuada para administrar a pacientes humanos para el tratamiento de la enfermedad. En una realización, el compuesto de la invención se formula como una sal farmacéuticamente aceptable que incluye además uno o
25 más portadores o excipientes orgánicos o inorgánicos adecuados para las aplicaciones dermatológicas. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir uno o más agentes penetrantes de la piel, hidratantes, conservantes, agentes gelificantes, agentes protectores,

emulsiones de aceite en agua, agua en aceite, agua en aceite en agua, y aceite en agua en silicio. La composición farmacéutica puede comprender excipientes, aglutinantes, lubricantes, disolventes, desintegrantes, o potenciadores de la penetración cutánea y se administrarán preferentemente por vía tópica. El principio activo se usa en una cantidad de aproximadamente 0,01% hasta aproximadamente 20% y preferentemente aproximadamente 0,1% hasta aproximadamente 10% en peso basado en el peso total de la composición.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de la base libre y que se obtienen mediante reacción con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, o un ácido orgánico tal como por ejemplo, ácido acético, ácido hidroxiacético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido cítrico, ácido metilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido fórmico y, ácido salicílico y similares (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar las enfermedades de la piel y las dolencias de la piel donde la composición farmacéutica comprende, consiste esencialmente de, o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de 7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-

quinolina que se selecciona para la aplicación tópica en la piel, inyección directa, aplicaciones y formulaciones que pueden potenciar además la duración prolongada de acciones tales como aglomerados de liberación lenta, suspensión, gel, disolución, crema, pomada, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizadores, dispersiones, microcápsulas, vesículas, micropartículas, toallitas húmedas, toallitas secas, toallitas faciales.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar las enfermedades de la piel y las dolencias de la piel donde la composición farmacéutica comprende, consiste esencialmente de, o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de (R) $-(-) - 7 - (1H - \text{Imidazol} - 4 - \text{ilmetil}) - 5, 6, 7, 8 - \text{tetrahydro-quinolina}$ que se selecciona para la aplicación tópica en la piel, inyección directa, aplicaciones y formulaciones que pueden potenciar además la duración prolongada de acciones tales como aglomerados de liberación lenta, suspensión, gel, disolución, crema, pomada, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizadores, dispersiones, microcápsulas, vesículas, micropartículas, toallitas húmedas, toallitas secas, toallitas faciales.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar las enfermedades de la piel y las dolencias de la piel donde la composición farmacéutica comprende, consiste esencialmente de, o consiste en una cantidad terapéuticamente eficaz de (S) $-(+) - 7 - (1H - \text{Imidazol} - 4 - \text{ilmetil}) - 5, 6, 7, 8 - \text{tetrahydro-quinolina}$ que se selecciona para la aplicación tópica en la piel, inyección directa, aplicaciones y

formulaciones que pueden potenciar además la duración prolongada de acciones tales como aglomerados de liberación lenta, suspensión, gel, disolución, loción, crema, pomada, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizadores, dispersiones, microcápsulas, vesículas, micropartículas, toallitas húmedas, jabones, barritas limpiadoras, toallitas secas, toallitas faciales.

La presente invención se puede usar junto con los tratamientos para la rosácea de agentes aplicados por vía tópica tales como lactonas macrocíclicas de la familia de la avermectina, macrólidos conocidos como milbemicinas, otros agonistas del receptor alfa 1 o alfa 2, retinoides, fitoesfingosina, extracto de té verde, ácido azelaico.

La presente invención se puede usar también junto con otras clases de compuestos tales como:

antimicrobianos (tales como antiparasíticos, antibacterianos, antifúngicos, antivíricos);

metronidazol, ivermectina, clindamicina, eritromicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina;

Agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos (tales como corticoesteroides, tacrolimus, pimecrolimus, ciclosporina A);

Agentes antiangiogénesis;

Agentes antimicobacterianos (tales como dapsona);

Protectores solares bloqueantes o cualquier agente que funcione de manera similar a los protectores solares bloqueantes (tal como dióxido de titanio, óxido de cinc, avobenzona);

Antioxidantes (tales como vitaminas C, E, quercetina,

resveratrol);

Otros alfa agonistas (tales como brimonidina, oximetazolina, clonidina);

Beta bloqueantes (tales como nadolol, propanolol, 5 carvedilol);

Antihistaminas;

Retinoides (tales como tretinoína, adapaleno, tazaroteno, isotretinoína, retinaldehído)

peróxido de benzoílo;

10 Mentol y otros agentes "refrigerantes";

Sulfacetamida de sodio y derivados;

Agentes antifúngicos (tales como derivados de imidazol, compuestos de polieno, compuestos de alilamina);

Inhibidores de la serina proteasa (calicreína) (tales 15 como ácido aminocaproico);

La presente invención no debe limitarse en su alcance a las realizaciones ejemplificadas, que solamente están previstas como ilustraciones de aspectos específicos de la invención. Diversas modificaciones de la invención, además de 20 las descritas en el presente documento, serán evidentes para los expertos en la materia mediante una lectura cuidadosa de la memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones, como se han presentado originalmente. Se pretende que las mencionadas modificaciones estén comprendidas en el alcance 25 de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

Ensayo de flujo de sangre en rata

Antecedente

Se puede estimular la rosácea mediante exposición al

calor. La respuesta fisiológica mediada por el sistema nervioso simpático al enfriamiento corporal es una vasoconstricción cutánea y la respuesta al calentamiento del cuerpo es una vasodilatación cutánea. α -los agonistas adrenérgicos que actúan sobre el flujo de salida del sistema nervioso simpático pueden regular el flujo sanguíneo cutáneo en respuesta a cambios de temperatura.

Método

Se usó un monitor de perfusión microvascular Doppler mediante laser (técnica de flujometría Doppler mediante laser, LDP) para vigilar la perfusión de células de la sangre en la microvasculatura de la almohadilla de la pata trasera. La flujometría Doppler mediante laser (LDP) es un Monitor de Perfusión microvascular OxyFlo, de Oxford Optronix LTd. Reino Unido.

Brevemente, 15 μ l de los artículos de ensayo se aplicaron por vía tópica una vez, o de forma repetida (una vez al día durante 4 días consecutivos) a una almohadilla de la pata trasera de ratas CD sin pelo anestesiadas y 15 μ l del vehículo se aplicaron a otra almohadilla plantar.

En diversos puntos temporales hasta 8 horas después de la última administración del artículo de ensayos, se midieron los cambios dinámicos en el flujo de sangre y se registraron cada 15 segundos durante 4 minutos por intervalo de temperatura durante 5 intervalos ($22^{\circ}\text{C} \rightarrow 37^{\circ}\text{C} \rightarrow 4^{\circ}\text{C} \rightarrow 37^{\circ}\text{C} \rightarrow 22^{\circ}\text{C}$). Las ratas se colocaron sobre una manta térmica a 37°C para aumentar su temperatura y sobre una manta helada para disminuir su temperatura a 4°C . Se

compararon los niveles del flujo de sangre en las dos patas.

La **Figura 1** muestra que la administración tópica de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina inhibe significativamente la dilatación de los vasos inducida a 37°C durante hasta 4 horas tras la dosificación tópica única a la piel a una concentración del 0,1%. Después de 4 días de dosificación tópica (una vez al día), la duración de la inhibición estadísticamente significativa aumentó en al menos 6 horas. El % de inhibición del flujo sanguíneo se calcula como la diferencia en % en la ABC del pico 1 (calentando en primer lugar 8 min y con un intervalo de enfriamiento) de los registros doppler mediante laser entre las patas tratadas con fármaco y las patas tratadas con vehículo. Los datos son los valores de inhibición promedio en % de 8-10 ratas por grupo.

Estos datos demuestran que la administración tópica de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina puede inhibir la dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos inducida por calor (o el flujo global de sangre cutánea) en ratas, y el efecto de una aplicación tópica (15 µl de un gel al 0,1%) que dura al menos 4 horas. Existe una duración extendida de al menos 6 horas tras una repetición de la dosificación después de 4 días.

Ejemplo 2

25 Ensayo *in vitro* de permeabilidad de la piel humana

Se cortó piel del tronco humano, *ex vivo*, en múltiples secciones más pequeñas suficientemente grandes para ajustarse a celdas de difusión de Franz estáticas de 2 cm². El compartimento del receptor dérmico se rellenó hasta su

capacidad con disolución del receptor consistente en disolución tamponada con fosfato 0,1 X con Oleth-20 al 0,1%, y la cámara epidérmica (chimenea) se mantuvo abierta al entorno ambiental del laboratorio. Las celdas se colocaron en un aparato de difusión en la que la disolución del receptor en contacto con la lado inferior de la dermis se agitó magnéticamente a ~600 RPM y se mantuvo su temperatura para conseguir una temperatura de la superficie de la piel de $32,0 \pm 1,0$ °C.

Para garantizar la integridad de cada sección de piel, se determinó su permeabilidad al agua tritiada antes de la aplicación de los productos de ensayo. Los especímenes de piel en los cuales la absorción de $^3\text{H}_2\text{O}$ fue menor de 1,56 $\mu\text{l} \square \text{equ}/\text{cm}^2$ se consideraron aceptables.

Se aplicó (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina a tres (3) secciones replicadas de la misma piel donante de cada donante, evaluando tres (3) donantes para la duración de la dosis designada. Una dosis de 5 mg de formulación/ cm^2 /sección de piel se dispensó uniformemente y se frotó en la superficie de la piel utilizando una varilla de vidrio.

En los puntos temporales designados y al final de la duración de la dosis del estudio, la disolución del receptor se eliminó en su totalidad, y se guardó una alícuota de volumen predeterminado para su posterior análisis. Después de recoger la muestra del último receptor, se retiró el compartimento del donante (chimenea), y la superficie de la piel se limpió dos veces para recoger cualquier formulación no absorbida procedente de la superficie de la piel. Tras la

limpieza de la superficie, la piel se trató con una cinta adhesiva para eliminar el estrato córneo. Las tiras de cinta adhesiva se extrajeron durante la noche en acetonitrilo y se analizaron para determinar el contenido del compuesto de
5 interés. A continuación se retiró la piel de la celda de difusión, se dividió en epidermis y dermis, y cada muestra de piel se extrajo durante la noche en etanol/agua 50%:50% (v/v) o metanol/agua 50%:50% (v/v) para la epidermis y la dermis, respectivamente. Las muestras de las secciones de piel se
10 analizaron para determinar el contenido de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina. Todas las muestras se almacenaron a $\sim -20^{\circ}\text{C}$ ($\pm 15^{\circ}\text{C}$) durante el análisis. La cuantificación de la (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina se analizó mediante
15 cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (PLC/MS).

Se promediaron las réplicas en donantes y se calculó la desviación estándar para cada parámetro clave. A continuación se cotejaron los promedios de donantes y se calculó la media
20 en la población de donantes con el error estándar de la media.

La **Figura 2** muestra la tasa de absorción percutánea como el flujo de (S)-(+)-7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina que aparece en la disolución del
25 receptor bajo la piel después de una dosis del 0,58% (p/p).

La **Figura 3** muestra la distribución de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina en cada capa de piel tras una exposición a una dosis de 48 horas de una dosis del 0,58% (p/p) a una piel de tronco humano ex vivo

como una masa recuperada.

Los datos indican que (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina penetra en y a través de la piel de tronco humano ex vivo utilizando la celda de difusión de Franz *in vitro* Franz. La tasa aumentada de flujo en los puntos temporales de 18 y 36 horas (Figura 2) y la concentración mayor en la epidermis (Figura 3) sugieren que el fármaco se deposita en la piel, lo que es consistente con una larga duración de la acción y una duración extendida tras una dosificación repetida.

Ejemplo 3

Modelo de inflamación de la piel inducida por LL-37 en ratón

Antecedente

La piel con rosácea está asociada con niveles aumentados de catelicidina LL-37 en comparación con la piel normal. La inyección intradérmica de LL-37 en ratones induce una inflamación de la piel que es similar a la observada en la piel con rosácea (Yamasaki 2007).

Método

Se aplicó gel de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina gel o su vehículo correspondiente a la superficie dorsal de las orejas de ratones BALB/c. Una hora después de la aplicación, la oreja izquierda recibió una inyección intradérmica con péptido LL-37 y la oreja derecha recibió una inyección de suero salino tamponado con fosfato (PBS). Las medidas del grosor de la oreja se realizaron con un calibre digital (Mitutoyo) en diversos puntos temporales hasta 8 horas tras la inyección de LL-37. La hinchazón de la oreja es indicadora de la

inflamación.

La **Figura 4** muestra la inhibición estadísticamente significativa de la inflamación en piel a las 6 y 9 horas inducida por LL-37 tras el tratamiento tópico con (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina. Los datos son los valores promedio de 9-10 ratones por grupo.

Los datos indican que la administración tópica de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina tiene un efecto antiinflamatorio que es relevante para el tratamiento de rosácea.

Ejemplo 4

Modelo de quemadura solar inducida por ultravioleta B en ratón

Antecedente

Se puede estimular la rosácea mediante exposición a luz ultravioleta (UV). La exposición de ratones sin pelo a la irradiación UVB da como resultado una respuesta de tipo quemadura solar caracterizada por eritema, dilatación de vasos sanguíneos cutáneos, hipersensibilidad e inflamación táctiles que persisten durante al menos 48 horas.

Método

Ratones sin pelo SKH1, reposando sobre sus estómagos con sus lados izquierdos cubiertos, se expusieron a UVB a una intensidad de 120 mJ/cm² durante 91 s. Aproximadamente 30 min después de la irradiación, se aplicó gel de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina gel o su vehículo correspondiente de forma tópica a una región de la espalda y de la superficie dorsal de las orejas. En diversos puntos temporales hasta las 48 horas después de la

irradiación UVB, se realizaron las siguientes evaluaciones:

1. Área de la vasculatura en las orejas expuestas y sin exponer mediante análisis de imágenes de fotos digitales utilizando el software ImagePro Premier (Media Cybernetics).
- 5 Las imágenes se convirtieron a escala de grises, se ampliaron y se formaron los umbrales, basándose en los valores de píxeles de los valores iniciales de cada oreja, se aplicaron a las imágenes. La formación de umbrales diferencia las características del "objeto" deseado (es decir, la red de la
- 10 vasculatura) del fondo (es decir, el tejido de la piel). A continuación se cuantifican los píxeles del "objeto" y se notifican como el área de la vasculatura.

2. Eritema en la espalda expuesta y sin exponer utilizando un cromámetro (Konica Minolta).

- 15 3. Evaluación de la hipersensibilidad táctil utilizando un ensayo de brocha. Se evaluó la hipersensibilidad mediante masaje suave del flanco de los ratones con una pequeña brocha cada 5 min durante 35 min. Se puntuó la respuesta conductual como sigue: 0, sin respuesta; 1, chillido suave intentando
- 20 alejarse de la brocha; 2, chillido vigoroso evocado por la brocha, mordisco a la brocha y grandes esfuerzos para escapar. Las puntuaciones en los ocho puntos temporales se sumaron de tal manera que la puntuación máxima de hipersensibilidad de cada ratón puede ser de 16. Los flancos
- 25 expuestos (derecha) y no expuestos (izquierda) se puntuaron independientemente.

La **Figura 5** muestra que la dosificación tópica de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina en la espalda 30 min después de la exposición a UVB da como

resultado una reducción estadísticamente significativa del eritema medida con un cromámetro) hasta cerca de los niveles de los valores iniciales que duran durante al menos 48 horas. Los datos son el promedio de los valores de 6 ratones por grupo.

La **Figura 6** muestra que la dosificación tópica de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina en la oreja 30 min después de la exposición a UVB da como resultado una vasoconstricción cutánea estadísticamente significativa (medida como una reducción del área de la vasculatura cutánea) hasta cerca de los niveles de los valores iniciales que duran durante al menos 48 horas. Los datos son el promedio de los valores de 6 ratones por grupo.

La **Figura 7** muestra que la dosificación tópica de la (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina en la espalda 30 min tras la exposición a UVB da como resultado una reducción estadísticamente significativa de la hipersensibilidad táctil (puntuada por la respuesta a un masaje con una brocha) evaluada 4 horas después de la irradiación UVB. Se produjo una reducción en la hipersensibilidad en los lados expuestos al UV y los lados del control. Los datos son los valores promedio de 6 ratones por grupo.

Los datos indican que la administración tópica de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina tiene un efecto beneficioso de larga duración sobre la inflamación, el eritema (enrojecimiento) y la hipersensibilidad, que son signos y síntomas de muchas enfermedades y dolencias de la piel. Los hallazgos tienen

relevancia concreta para el tratamiento de las quemaduras solares, la rosácea y la psoriasis.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar dolencias de la piel en un sujeto que las padece, que comprende tratar a dicho paciente con una
5 composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, o sus enantiómeros individuales, o sus tautómeros individuales, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición farmacéutica comprende (R)-(-)-7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina.
- 15 3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la composición farmacéutica comprende (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina.
- 20 4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la dolencia tratada se selecciona entre: rosácea, rosacea fulminans, quemadura solar, psoriasis, sofocos asociados a menopausia, rubor y enrojecimiento asociados con sofocos, eritema asociado con sofocos, sofocos resultantes de dermatitis orquitectomiatópica, tratamiento del enrojecimiento
25 y prurito producidos por picaduras de insectos, fotoenvejecimiento, dermatitis seborreica, acné, dermatitis alérgica, telangiectasia (dilataciones de vasos sanguíneos pequeños anteriormente existentes) de la cara, angioectasias, rinofima (hipertrofia de la nariz con

dilatación folicular), erupciones en la piel de tipo acné (pueden supurar o formar una costra), sensación de quemadura o pinchazo, eritema de la piel, hiperactividad cutánea con dilatación de los vasos sanguíneos de la piel, Síndrome de
 5 Lyell, Síndrome de Stevens-Johnson, prurito e incomodidad local asociados con hemorroides, hemorroides, eritema multiforme menor, eritema multiforme mayor, eritema nudoso, bolsas oculares, urticaria, pruritis, púrpura, venas varicosas, dermatitis de contacto, dermatitis atópica,
 10 dermatitis numular, dermatitis exfoliativa generalizada, dermatitis por estasis, neurodermatitis localizada, dermatitis perioral, pseudofoliculitis en la barba, granuloma anular, queratosis actínica, carcinoma de células basales, carcinoma espinocelular, y eczema.

15

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la dolencia es rosácea.

20

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la dolencia es psoriasis.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la dolencia es rosacea fulminans.

25

8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la dolencia es telangiectasia de la cara.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la dolencia es eritema de la piel.

10. El método de la reivindicación 1, donde dicha composición farmacéutica es una formulación adecuada para la administración dermatológica tópica, suspensiones, geles, disoluciones, cremas, lociones, pomadas, espumas, emulsiones, microemulsiones, leches, sueros, aerosoles, pulverizadores, dispersiones, microcápsulas, vesículas, micropartículas, toallitas húmedas, toallitas secas, toallitas faciales o inyección directa.
- 10 11. Un artículo de fabricación que comprende material de envase y un agente farmacéutico contenido en el interior de dicho material de envase, donde el agente farmacéutico es terapéuticamente eficaz para tratar una enfermedad de la piel y donde el material de envase comprende una etiqueta que indica que el agente farmacéutico se puede usar para tratar una enfermedad de la piel y donde dicho agente farmacéutico comprende una cantidad eficaz de 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina o uno de sus enantiómeros.
- 20 12. El artículo de fabricación de acuerdo con la reivindicación 11, donde dicho agente farmacéutico comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina.
- 25 13. Un método para tratar la rosácea ocular, pterigión o hiperemia de la conjuntiva en un paciente que padece de la misma, que comprende tratar a dicho paciente con una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-

tetrahidro-quinolina, o sus enantiómeros individuales, o sus tautómeros individuales, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde la composición farmacéutica comprende (R)-(-)-7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina.

10 15. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde la composición farmacéutica comprende (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina.

35
RESUMEN

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 7-(1H-IMIDAZOL-4-ILMETIL)-5,6,7,8-TETRAHIDRO-QUINOLINA PARA EL TRATAMIENTO DE
5 ENFERMEDADES Y DOLENCIAS DE LA PIEL

La presente invención se refiere a un método para tratar las enfermedades de la piel y las dolencias de la piel en un paciente que lo necesita que comprende administrar una
10 cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de 7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, o sus enantiómeros o los tautómeros individuales de la misma, o una sal farmacéuticamente aceptable de los
15 mismos.

Figura 1

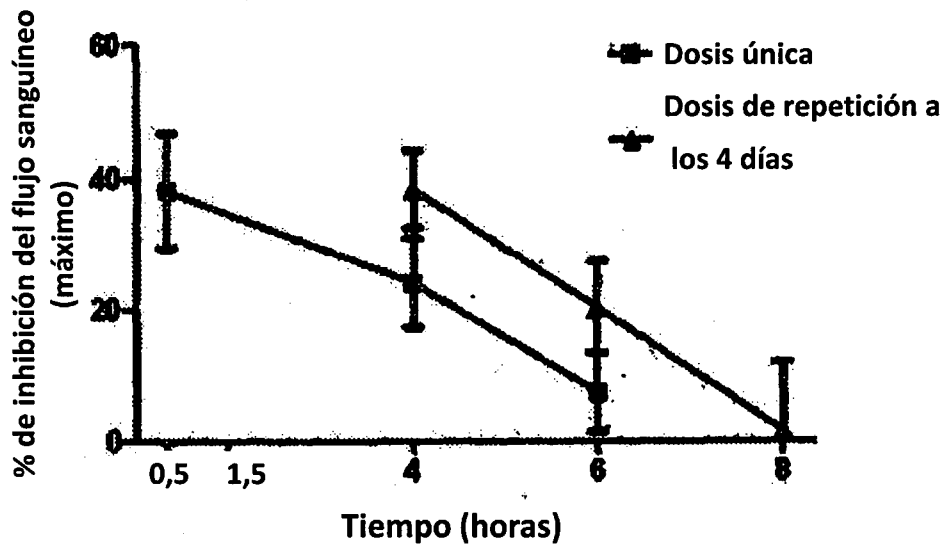


FIGURA 2

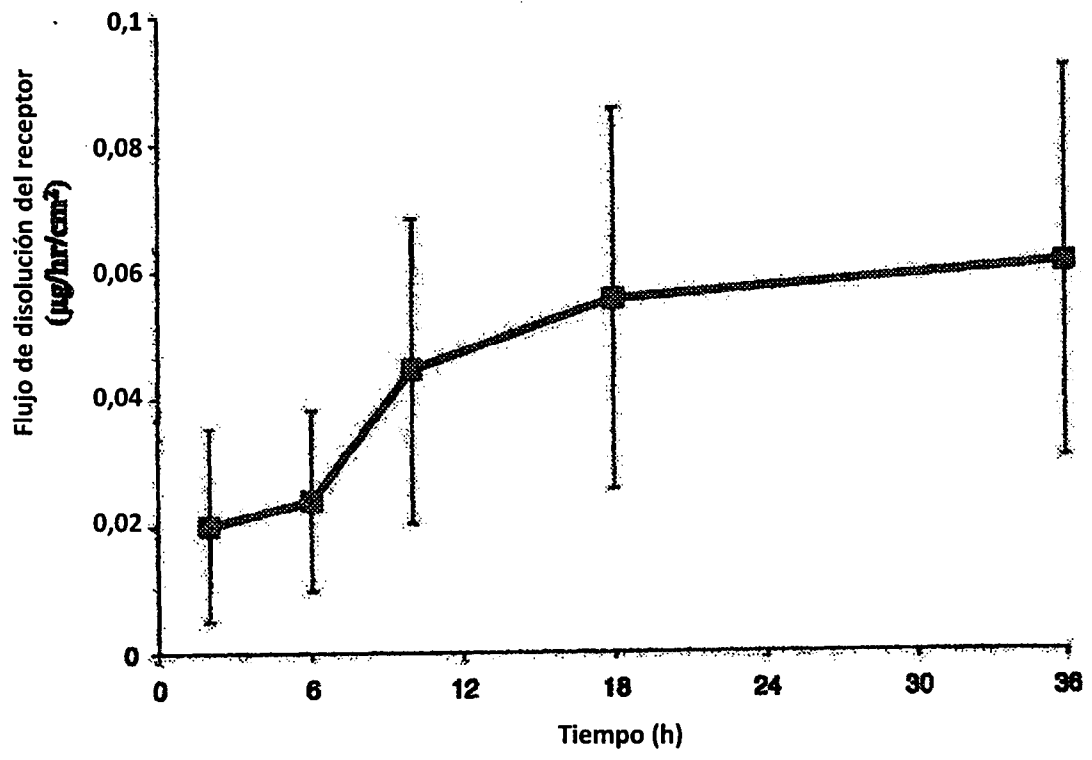


FIGURA 3

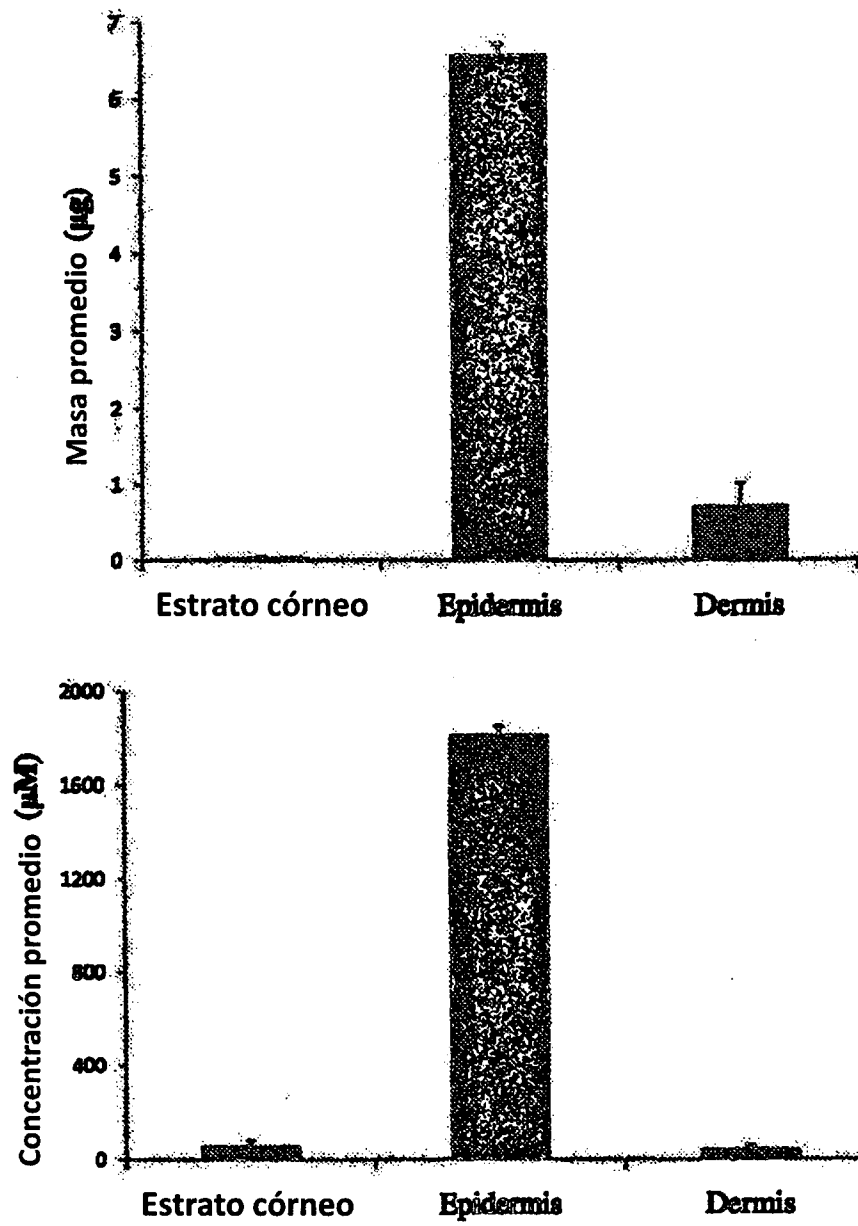


FIGURA 4

Inhibición de la inflamación de la piel inducida por LL-37 tras el tratamiento tópico con (S)-(+)-7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro quinolina

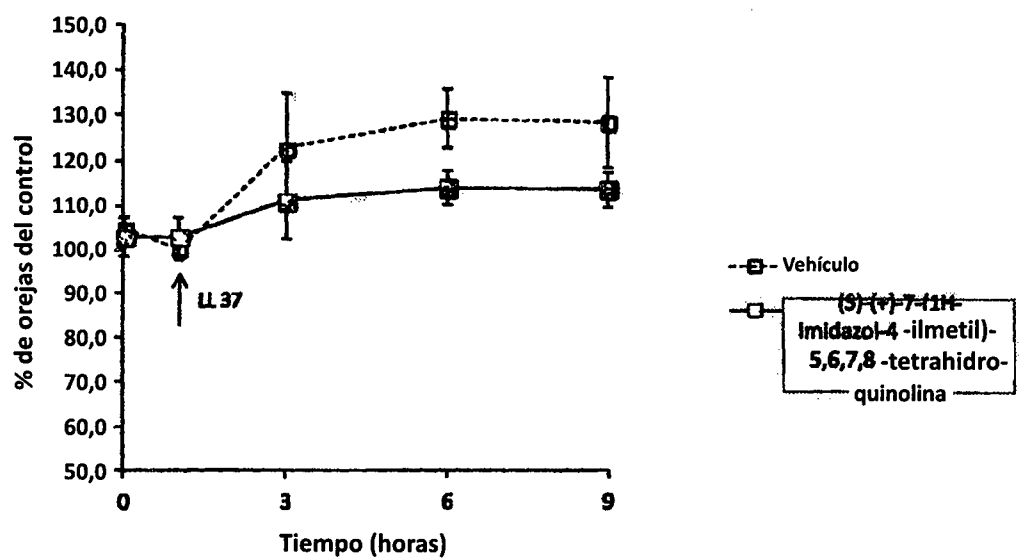
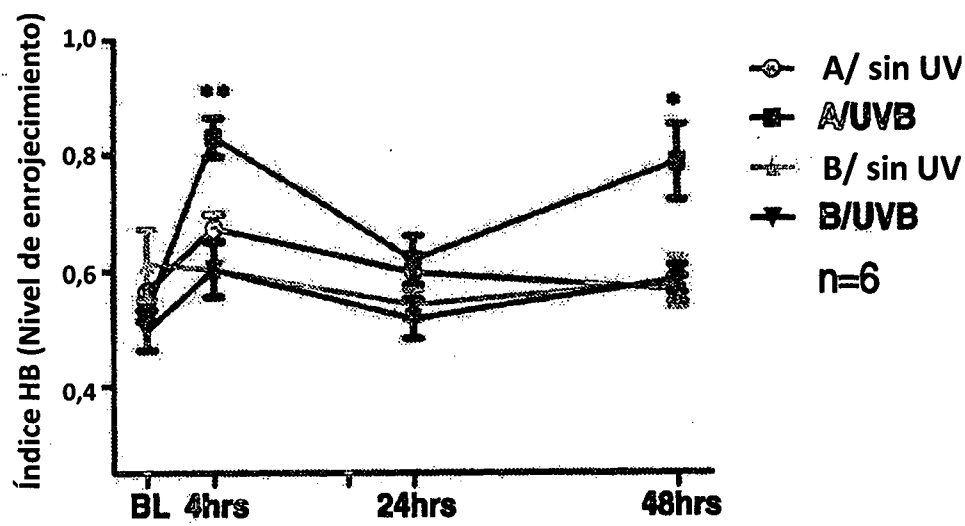


FIGURA 5



A = Vehículo

B (S)-(+)-7-(1H-Imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ frente a tratados

FIGURA 6

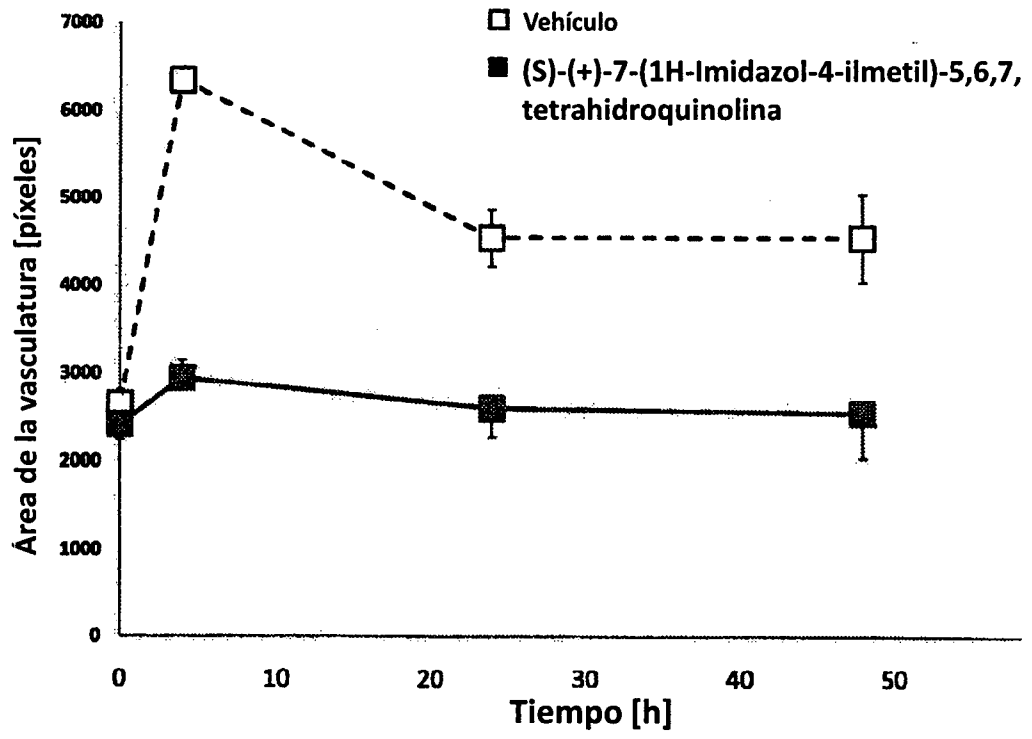
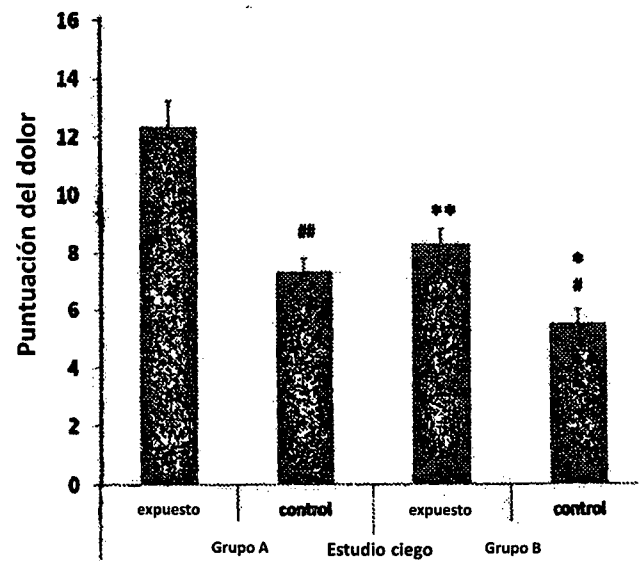


FIGURA 7

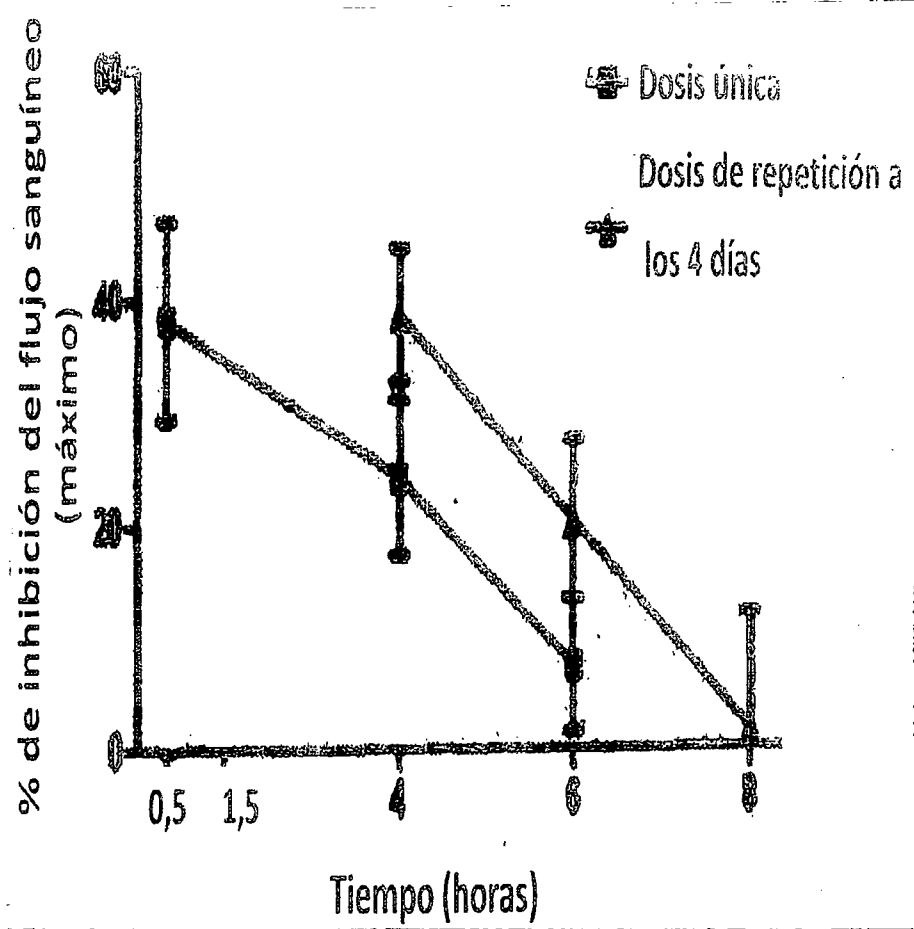


Grupo A = Vehículo

Grupo B = (S)-(+)-7-(1H-imidazol-4-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin

$p < 0,05$, ## $p < 0,01$ frente a control expuestos

$p < 0,05$, ** $p < 0,01$ frente al grupo A





No. 14-122923-00000-0000

Fecha: 2014-06-06 17:07:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☐MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	