



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 760**

51 Int. Cl.:
C07D 279/28 (2006.01)
C09B 5/60 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05782564 .8**
96 Fecha de presentación : **14.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1797053**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2007**

54 Título: **Compuesto de fenotiazinio para curación de las heridas.**

30 Prioridad: **20.09.2004 GB 0420888**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.05.2011

73 Titular/es: **PHOTOPHARMICA LIMITED**
Leeds Innovation Centre, 103 Clarendon Road
Leeds LS2 9DF, GB

72 Inventor/es: **Brown, Stanley Beames y**
O'Grady, Cassandra Clare

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 358 760 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuesto de fenotiazinio para curación de las heridas.

Esta invención se refiere a la curación de las heridas, el uso de ciertos compuestos heterocíclicos y composiciones y medicamentos que contienen los mismos en un proceso de curación de las heridas y para usos cosméticos.

5 La tasa de curación crónica y aguda de las heridas puede retardarse o deteriorarse por cierto número de factores (exógenos y endógenos) y una diversidad de condiciones médicas. Ejemplos incluyen infección, ulceración, particularmente por diabetes, problemas de circulación asociados con enfermedad vascular, desnutrición, estrés, radioterapia y/o quimioterapia del cáncer, compromiso del sistema inmune, o debido simplemente al proceso normal de envejecimiento. En el momento actual existe una clara necesidad de enfoques terapéuticos y cosméticos que promuevan los procesos de curación de las heridas.

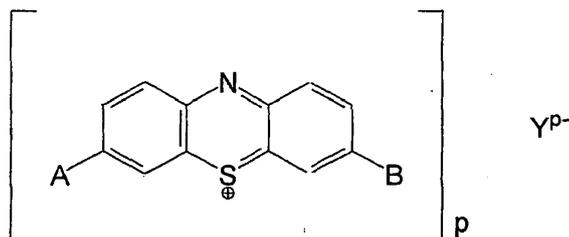
Se han identificado ahora compuestos, métodos y composiciones/medicamentos que abordan estos problemas y proporcionan una base para estimulación del proceso de curación de las heridas.

US 2002/0187935 describe el uso de diversos fotosensibilizadores en la unión fotoquímica de los tejidos. Se describe el azul de metileno, pero se dice que tiene una baja eficiencia de unión tisular.

15 J. VASC. SURG., vol. 31, N°. 6, 2000, páginas 1168-1176 (Heckenkamp) describe la acción fotodinámica local del azul de metileno en la respuesta vascular post-quirúrgica para curación de las heridas.

KHIRURGIJA vol. 42, N°. 1, 1989, páginas 38-40, describe el tratamiento de quemaduras en la piel *sub crustam* utilizando una solución alcohólica de clorhexidina y azul de metileno.

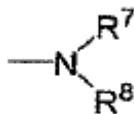
20 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fenotiazinio de Fórmula (I) para uso en la estimulación de la curación de las heridas, en el cual el compuesto de fenotiazinio tiene la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

A y B representan cada uno:



25

en el cual

R⁷ y R⁸ representan cada uno butilo;

Y es un anión de carga opuesta; y

p es 1, 2 ó 3.

30 Y puede ser un anión de carga opuesta orgánico o inorgánico y preferiblemente se selecciona de F⁻, Br⁻, Cl⁻, I⁻, NO₃⁻, SCN⁻, ClO₃⁻, ClO₄⁻, IO₃⁻, BF₄⁻, HSO₄⁻, H₂PO₄⁻, CH₃SO₄⁻, N₃⁻, SO₄²⁻, HPO₄²⁻, PO₄³⁻, acetato, lactato, citrato, tartrato, glicolato, glicerato, glutamato, β-hidroxiglutamato, glucouronato, gluconato, malato y aspartato.

De acuerdo con una característica de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) para uso como agente de curación de las heridas.

De acuerdo con una característica de la presente invención, se proporciona un agente de curación de las heridas que comprende un compuesto de Fórmula (1) y un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona también una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, para uso en la estimulación de la curación de las heridas, que comprende un compuesto de fenotiazinio de Fórmula (1) junto con un diluyente o excipiente.

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (1) en la fabricación de un medicamento para estimulación de la curación de las heridas.

El medicamento puede encontrarse en una forma para uso tópico o sistémico, y preferiblemente se encuentra en una forma para uso tópico.

Los medicamentos se administran de modo preferible tópicamente, y más preferiblemente se administran como una crema, suspensión, emulsión, gel, ungüento, pomada, barra, jabón, pasta, o por un apósito antimicrobiano tal como un vendaje impregnado con un compuesto de Fórmula (1) o una composición o medicamento que comprende un compuesto de Fórmula (1).

Los agentes, composiciones y medicamentos de curación de las heridas proporcionados por la presente invención pueden comprender uno o más agentes terapéuticos o activos diferentes.

Se describe un método para estimulación de la curación de las heridas en heridas tanto crónicas como agudas por aplicación o administración de un compuesto de fenotiazinio de Fórmula (I) a un sitio de herida, y exposición opcional del sitio de herida a la luz.

Más específicamente, el método para estimulación de la curación de las heridas incluye los pasos siguientes:

- a) preparar una composición o medicamento que comprende un compuesto de Fórmula (I);
- b) aplicar o administrar una cantidad eficaz de la composición o medicamento a un área de herida a tratar; y
- c) opcionalmente, exponer el área de herida a la luz.

Los compuestos, composiciones, agentes de curación de las heridas y medicamentos de la presente invención pueden utilizarse para tratar cualquier condición en la cual la integridad del tejido está deteriorada, y abarca por tanto heridas crónicas y agudas, heridas en tejido conectivo y heridas en tejido muscular, óseo y nervioso.

Las heridas pueden incluir, pero sin carácter limitante, las siguientes: heridas quirúrgicas; mordeduras; quemaduras; quemaduras por ácido y alcali; quemaduras por frío (necrosis por congelación), quemaduras solares, cortes pequeños, cortes grandes, abrasiones, laceraciones, heridas causadas por disparo o lesión por cuchillo; heridas causadas por trastornos congénitos; heridas subsiguientes a cirugía dental; enfermedad periodontal; heridas subsiguientes a traumatismos; heridas asociadas a tumores, que pueden clasificarse como úlceras malignas cutáneas relacionadas con el tumor primario o metástasis; úlceras, úlceras de las piernas, úlceras de los pies; llagas por presión y heridas en la córnea.

Las heridas pueden clasificarse por tener una etiología aguda o crónica. Las heridas agudas están causadas por lesión externa a la piel intacta e incluyen heridas quirúrgicas, mordeduras, quemaduras, cortes y abrasiones, así como heridas más traumáticas tales como laceraciones y las causadas por lesiones por aplastamiento o disparo. Las heridas crónicas están causadas muy frecuentemente por mecanismos endógenos asociados con una condición de predisposición que pone finalmente en peligro la integridad del tejido dérmico o epitelial. Anormalidades patofisiológicas que pueden predisponer a la formación de heridas crónicas tales como úlceras de las piernas, úlceras de los pies, y llagas por presión incluyen perfusión del tejido en peligro como consecuencia del suministro arterial deteriorado (enfermedad vascular periférica) o drenaje venoso deteriorado (hipertensión venosa) y enfermedades tales como diabetes mellitus. Edad avanzada, obesidad, hábito de fumar, nutrición deficiente e inmunosupresión asociada con enfermedad (v.g. SIDA) o fármacos (v.g. quimioterapia o terapia de radiación) pueden exacerbar también la ulceración crónica. Las úlceras de presión o por decúbito tienen una etiología diferente de otras heridas crónicas en el sentido que están causadas por presión sostenida sobre la piel externa, muy frecuentemente en las nalgas, el sacro y los talones. Todas las heridas crónicas se curan lentamente y de manera impredecible (Bowler, et al., *Clinical Microbiology Reviews*, 14 (2) 244). Por ejemplo, en un estudio de úlceras diabéticas en los pies, con 20 semanas de cuidado adecuado de las heridas, solamente se curaron el 31% de las úlceras (Margolis, et al. *Diabetes Care*, 22 (5) 692).

Los presentes compuestos, composiciones, agentes y medicamentos de curación de las heridas, y método para estimulación de la curación de las heridas pueden utilizarse en cualquier momento a partir de la identificación de la herida para tratar heridas crónicas y agudas, para heridas que se tratan quirúrgicamente, y dichos momentos incluyen pre- o post-cirugía o durante la misma, antes de reparación quirúrgica, y después de reparación quirúrgica, a fin de ayudar a la curación de la herida, preferiblemente en un tiempo de 0 a 7 días después, más preferiblemente de 2 a 6 días después de la aplicación o administración del compuesto de Fórmula (1). Después de la aplicación o administración del compuesto, composición, agente de curación de las heridas o medicamento al área a tratar, el área a tratar se expo-

ne opcionalmente a la luz, y en el caso de exponerse a la luz, el tiempo entre la aplicación o administración del compuesto y la exposición a la luz es como se define más adelante. Aquéllos pueden utilizarse también en cualquier momento con anterioridad o posterioridad a los procedimientos quirúrgicos o durante los mismos, por ejemplo: soldadura de tejido, injerto de piel e injerto de tejido con inclusión del injerto utilizado en cirugía de trasplantes. Aquéllos pueden utilizarse para curar trastornos inflamatorios en la piel que dan como resultado picor, formación de costra, formación de escamas o ampollas, tales como eccema, psoriasis y acné. El método de la invención puede utilizarse también para tratar formas de eccema que están debilitadas por la respuesta inmunitaria (alergia) tales como la dermatitis atópica.

La aplicación y administración de los compuestos, composiciones, agentes de curación de las heridas y medicamentos puede precisar repetición, y típicamente pueden aplicarse de 1 a 20 tratamientos, más preferiblemente de 1 a 5 tratamientos para estimular la curación de la herida.

Los compuestos, composiciones, agentes de curación de las heridas, medicamentos y métodos descritos en esta memoria se utilizan preferiblemente para el tratamiento de heridas epiteliales, más preferiblemente para el tratamiento de heridas en la piel.

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, se proporciona un agente cosmético, por ejemplo para usos en rejuvenecimiento y engrosamiento de la piel, reducción de la formación de escaras y eliminación de marcas de nacimiento.

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, se proporciona un método que puede utilizarse para propósitos cosméticos, con inclusión, pero sin carácter limitante, de rejuvenecimiento y engrosamiento de la piel, reducción de la formación de escaras y eliminación de marcas de nacimiento. El método cosmético incluye los pasos siguientes:

- a) preparar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (1);
- b) aplicar o administrar una cantidad eficaz de la composición a un área a tratar; y
- c) opcionalmente, exponer el área de herida a la luz.

En los casos en que la herida es una herida interna, tal como una úlcera de estómago, el compuesto, la composición, el agente de curación de la herida o el medicamento puede aplicarse por medio de un endoscopio y, en caso de que sea deseable, exponer el sitio de la herida a la luz, esto puede hacerse por el uso de una fuente de luz endoscópica.

El compuesto de Fórmula (1) puede aplicarse directamente al sitio de la herida o en una composición, agente de curación de la herida o medicamento farmacéuticamente aceptable. El compuesto, composición, agente de curación de la herida o medicamento puede administrarse local o tópicamente y suministrarse por una diversidad de medios, por ejemplo por una pulverización, inyección local, infusión local, crema, loción, suspensión, emulsión, gel, ungüento, pomada, barra, jabón, aerosol líquido, aerosol en polvo, gotas, pasta, endoscópicamente o por apósitos antimicrobianos tales como vendajes. Preferiblemente, la administración es tópica, más preferiblemente en forma de una crema, suspensión, emulsión, gel, ungüento, pomada, barra, jabón, pasta, o por un apósito antimicrobiano, y especialmente como una crema, suspensión, emulsión, gel o ungüento.

Los compuestos de Fórmula (1) pueden formularse en una diversidad de composiciones farmacéuticas, agentes de curación de heridas o medicamentos, que contienen los compuestos y vehículos farmacéuticamente aceptables, excipientes, adyuvantes (seleccionados cada uno para ciertas características que permiten la formulación óptima); éstos pueden incluir liposomas, nanopartículas, suspensiones coloidales, micelas, microemulsiones, vesículas y nanosferas.

Las composiciones, agentes de curación de las heridas o medicamentos pueden comprender también componentes adicionales tales como vehículos de suministro y excipientes convencionales con inclusión de líquidos orgánicos tales como alcoholes (por ejemplo etanol, propanol e isopropanol), dimetil-sulfóxido, glicoles tales como propilenglicol y polietilenglicol, parafinas líquidas, semisólidas y sólidas, agua, solución salina, solubilizadores tales como derivados de aceite de ricino, por ejemplo aceites de ricino etoxilados como los tipos Cremophor EL (marca comercial BASF AG) o Tween (marca comercial, ICI Americas Inc.), Ungüento (marca comercial, Merck KGaA), Solutol (marca comercial, BASF AG), agentes isotonzantes (tales como urea, glicerol, aminoetanol, propilenglicol, reguladores de pH, tintes, agentes gelificantes, espesantes, tampones, ceras hidrocarbonadas y combinaciones de los mismos.

La composición, los agentes de curación de las heridas o medicamentos pueden comprender también un agente reductor moderado, por ejemplo un azúcar tal como glucosa o dextrosa; ácido ascórbico; metabisulfito de sodio y nicotinamida-adenina-dinucleótido (NADH).

Típicamente, las composiciones, agentes de curación de las heridas o medicamentos se preparan mezclando un compuesto de Fórmula (1) con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables a una temperatura apropiada, típicamente desde 15° a 40°C a un pH apropiado, típicamente desde pH 3 a 9 y con preferencia a un pH fisiológicamente aceptable tal como desde pH 6,5 a 7,5.

La concentración de los compuestos de Fórmula (1) en las composiciones, agentes de curación de las heridas o medicamentos depende de la aptitud fotosensibilizadora del compuesto, y típicamente está comprendida en el intervalo de 0,001 a 20%.

Se proporcionan también en la presente invención composiciones, agentes de curación de las heridas o medicamentos secos que pueden reconstituirse antes de su utilización. Éstos pueden prepararse por mezclado en seco de componentes sólidos o preparación de una composición líquida que se evapora a sequedad generalmente en condiciones moderadas a vacío o en hornos de baja temperatura, siendo la liofilización una técnica de secado adecuada.

Los compuestos de Fórmula (1) se pueden administrar también sistémicamente por cualquier medio conveniente, por ejemplo por vía intravenosa, oral, subcutánea, intramuscular, directamente en los tejidos y órganos afectados o por vía intraperitoneal. La aplicación o administración por cualquiera de los medios arriba descritos puede precisar repetición, y típicamente pueden aplicarse de 1 a 20 tratamientos, más preferiblemente de 1 a 5 tratamientos para estimular la curación de las heridas.

La tasa de dosificación de los compuestos de Fórmula (1) para administración tópica, directa o sistémica está comprendida preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 2000 μmol , preferiblemente en el intervalo de 10 a 1000 μmol , más preferiblemente de 50 a 500 μmol . Para la administración sistémica, por ejemplo por inyección, volúmenes de inyección típicos están comprendidos en el intervalo de 0,1 a 100 ml, con preferencia de 5 a 50 ml.

En los casos en que la curación de las heridas se estimula por exposición a la luz, la luz es preferiblemente de longitudes de onda de 600-800 nm, más preferiblemente a longitudes de onda de 630 nm a 700 nm.

La fuente de luz puede ser cualquier fuente de luz apropiada tal como un diodo emisor de luz (LED), un láser o diodo láser, una lámpara halógena de amplio espectro, o una lámpara con filtro.

La dosis de luz administrada durante la PDT puede variar, pero preferiblemente es de 1 a 200 J/cm^2 , más preferiblemente de 5 a 100 J/cm^2 , especialmente de 5 a 75, e idealmente de 5 a 25 J/cm^2 .

La estimulación de la curación de las heridas puede realizarse por aplicación o administración del fármaco solo o por aplicación o administración del fármaco y exposición a la luz. Por regla general, en los casos en que se incluye exposición a la luz, esto puede hacerse en el momento de administración del fármaco o hasta 12 horas después de la administración del fármaco, y el tiempo puede modificarse de acuerdo con la herida a tratar, el método de suministro del fármaco y el compuesto específico de Fórmula (1) utilizado. La exposición a la luz se hace preferiblemente en cualquier momento a partir del momento de administración del fármaco hasta 3 horas, más preferiblemente a partir del momento de administración del fármaco hasta 1 hora después. En los casos en que el compuesto de fenotiazinio se administra tópicamente, la herida se deja preferiblemente al abrigo de la luz durante hasta una hora, más preferiblemente desde 1 a 20 minutos, y especialmente desde 8 a 12 minutos antes de la exposición a la luz.

El aumento de la intensidad (tasa de fluencia) de la dosis de luz reduce por regla general los tiempos de exposición a la luz.

Se prefiere que la exposición a la luz esté localizada en el área/región a tratar, y en los casos en que se están tratando las heridas localizada más preferiblemente en la herida propiamente dicha.

El compuesto de Fórmula (1), y las composiciones, agentes de curación de la herida y medicamentos que comprenden compuestos de Fórmula (1) puede(n) utilizarse en la oscuridad o por exposición a la luz a fin de estimular la curación de la herida. En la oscuridad, es el compuesto de Fórmula (1) por sí solo el que estimula la curación de la herida.

Las sales de fenotiazinio de Fórmula (1) pueden sintetizarse como sigue:

1) compuestos de fenotiazinio simétricos en los que $A = B$

a) la fenotiazina se somete primeramente a bromación con bromo en ácido acético glacial para dar bromuro de 3,7-dibromofenotiazin-5-io, y la suspensión formada se recoge por filtración;

b) el bromuro de 3,7-dibromofenotiazin-5-io se añade a una amina representada por $R^7R^8\text{NH}$ (en la cual R^7 y R^8 son como se define arriba). El sólido formado se recoge por filtración y se purifica por cualquier medio adecuado, por ejemplo por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice 60, utilizando cloroformo, cloroformo/metanol (98/2) y luego cloroformo/metanol (90/10). El producto puede purificarse ulteriormente por precipitación en cloroformo con éter de petróleo (p.e. 60-80°C).

Ejemplo 1

Un estudio para investigar el efecto del bromuro de 3,7-bis(N,N-dibutilamino)fenotiazin-5-io PDT sobre la curación de las heridas en ratones con la mutación diabética espontánea (variedad c57BLKs/Bom db/db, obtenible de Taconic, Dinamarca)

Antecedentes

5 Cuando se producen heridas en ratones no diabéticos (db/+) las mismas se curan rápidamente. Cuando se producen heridas en ratones diabéticos (db/db) las heridas se curan más lentamente en comparación con los ratones no diabéticos. Esta curación retardada puede estar causada por una falta de vasculatura y una cantidad limitada de células para alimentar la herida. El modelo de curación retardada es representativo de una herida crónica, y los efectos de los fármacos sobre la curación de las heridas pueden monitorizarse más de cerca y medirse más fácilmente.

10 Materiales y Métodos

Se incluyeron en este estudio 18 animales. 6 animales de control no diabéticos (db/+), 6 animales de control diabéticos (db/db) y 6 ratones diabéticos (db/db) tratados con PDT.

El bromuro de 3,7-bis(N,N-dibutilamino)-fenotiazin-5-io se formuló en etanol y Ungüento M como se describe en el Ejemplo 2 siguiente a una concentración de 0,266 mg/ml.

15 Procedimiento

20 El día 0, se anestesiaron los animales y se produjo una herida simple normalizada de espesor total (7,5 mm x 7,5 mm en la piel del ijar de cada animal experimental. Las heridas se vendaron luego con una compresa de 1,5 x 1,5 cm de gasa encapsulada humedecida con un volumen fijo de solución salina estéril. Se dejaron curar las heridas sin intervención durante un periodo de 4 días, excepto por la reposición de la gasa humedecida en solución salina y los apósitos de película en caso requerido.

El día 4 se retiraron los apósitos. Para el grupo tratado con PDT, se aplicaron a la herida 100 mg de crema de bromuro de 3,7-bis(N,N-dibutilamino)-fenotiazin-5-io de 0,266 mg/ml. La herida se cubrió luego y se dejó durante 6 minutos y 40 segundos. Después de esto, la herida se iluminó con luz de 688 nm, a una tasa de fluencia de 125 mW/cm² para dar una dosis de luz de 25 J/cm².

25 Se aplicaron de nuevo los apósitos inmediatamente después del tratamiento y subsiguientemente durante los días 7 & 10 después de la producción de la herida.

Inmediatamente después de la herida (día 0) y subsiguientemente los días 4 y 7, se fotografiaron digitalmente todas las heridas junto con una placa de calibración/identidad.

30 Se utilizó software de análisis de imágenes Image Pro (versión 4.1.0.0, obtenida de Media Cybernetics, EE.UU.) para calcular el cierre de la herida a partir de las imágenes de las heridas en cada uno de los grupos experimentales a lo largo del tiempo. Para cada herida y en cada momento - se midió el área abierta de la herida y se expresó en términos de % de área de la herida con relación al día 4 (día del tratamiento).

Resultados

	% Área de la herida	
	Día del tratamiento	3 Días después del tratamiento
Ratones de control no diabéticos	100	48
Ratones de control diabéticos	100	71
Ratones diabéticos tratados con PDT (500 µM PPA904 en Unguentum M y 25J/cm ²)	100	46
Ratones diabéticos tratados con vehículo y luz (Unguentum M y 50J/cm ²)	100	67

Se incluyeron 6 animales en cada grupo.

Así pues, en combinación con la luz el bromuro de 3,7-bis(N,N-dibutilamino)-fenotiazin-5-io proporciona un aumento significativo en la tasa de curación de las heridas cuando se comparan ratones diabéticos de control y ratones diabéticos tratados - 67% de área de herida remanente frente a 46% remanente, respectivamente. Adicionalmente, los ratones diabéticos tratados exhibían un pequeño aumento en la curación de la herida cuando se comparaban con los ratones no diabéticos de control (46% de área remanente frente a 48% remanente, respectivamente).

Ejemplo 2

Un estudio para investigar el efecto de bromuro de 3,7-bis(N,N-dibutilamino)-fenotiazin-5-io, PDT, sobre la curación de las heridas en la rata Wistar

Se solubilizó bromuro de 3,7-bis(N,N-dibutilamino)-fenotiazin-5-io en etanol para dar una concentración de 10 mg/ml. Se diluyó ésta en Unguentum M: 80% agua, para dar cremas con concentraciones finales de 100 µM o 500 µM de bromuro de 3,7-bis(N,N-dibutilamino)-fenotiazin-5-io.

Método de tratamiento

Se utilizaron las cremas anteriores en el cierre de heridas por escisión de espesor total en ratas Wistar con exposición a luz. Se investigó el efecto de la aplicación tópica de 50 mg de bromuro de 3,7-bis(N,N-dibutilamino)-fenotiazin-5-io (a concentraciones de 100 µM y 500 µM) seguido por fotoactivación con luz láser de 688 nm y se comparó con el de la aplicación del vehículo de suministro de fármaco (Unguentum M) seguido por foto-activación a 688 nm. La dosis de luz utilizada era 50 J/cm². La reparación de la herida se midió en términos del cierre de heridas por escisión normalizadas de espesor total producidas en la piel de ijar de ratas Wistar adultas.

A la dosis menor (100 µM), las heridas en el caso de la recepción del tratamiento por luz se cerraban más rápidamente que heridas similares en el caso de la recepción del bromuro de 3,7-bis(N,N-dibutilamino)-fenotiazin-5-io solo.

A la dosis mayor de bromuro de 3,7-bis(N,N-dibutilamino)-fenotiazin-5-io (es decir 500 µM) las heridas se cerraban más rápidamente que con heridas similares en el caso de la recepción de la dosis más baja. De un examen grosero de la herida y del tejido marginal de la herida - no pudo deducirse respuesta tisular desfavorable alguna subsiguiente a ningún régimen de tratamiento seguido en este estudio.

Ejemplo 3

Un estudio clínico para investigar el efecto del bromuro de 3,7-bis(N,N-dibutilamino)-fenotiazin-5-io, PDT, sobre la curación de las heridas de úlceras crónicas

Materiales y Métodos

Después de obtener de un consejo de revisión ética los consentimientos aprobados y escritos de los participantes informados, se reclutaron los pacientes, con la condición de que los mismos satisficieran los criterios de inclusión aprobados éticamente. Se había obtenido la aprobación MHRA.

Se reclutaron pacientes que tenían úlceras incurables en las piernas o úlceras diabéticas en los pies. Estos pacientes habían acusado poca o ninguna curación de sus heridas durante varias semanas antes del tratamiento.

Procedimiento

Para el tratamiento, se formuló bromuro de 3,7-bis(N,N-dibutilamino)-fenotiazin-5-io en etanol y se aplicó tópicamente Unguentum M como se describe en el Ejemplo 2 anterior a 500 µM a la superficie de la úlcera y el borde circundante de la úlcera (5 mm) dando un espesor de crema de 5 mm. La úlcera se dejó luego, no ocluida, pero con iluminación mínima, durante 15 minutos. Después de este tiempo de preincubación, se aplicó la crema por frotamiento en la úlcera de tal modo que la piel/tejido subyacente podía verse a través de la crema. Si no era posible esto, se eliminó el exceso de crema. La úlcera se iluminó luego utilizando una lámpara CureLight de banda ancha (obtenible de PhotoCure) a una tasa de fluencia de 20-50 mW/cm² dando una dosis total de luz de 50 J/cm².

El área de la úlcera se midió antes del tratamiento y después de una semana y un mes.

Resultados

Se produjo una reducción en el área de las úlceras tratadas después del tratamiento fotodinámico. Esto se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1 - Porcentaje de reducción en el área de la úlcera después de 1 semana y 1 mes en comparación con la situación antes del tratamiento.

Paciente	Porcentaje de reducción al cabo de 1 semana	Porcentaje de reducción al cabo de 1 mes
1	0	10
2	No determinado	50
3	23	34
4	8	13
5	14	8

Ejemplo 4

5 Un estudio para investigar el efecto de bromuro de 3,7-bis(N,N-dibutilamino)-fenotiazin-5-ilo 100 μ M y 500 μ M sobre la curación de las heridas en la rata Wistar

Materiales y Métodos

10 El día 0, se anestesiaron los animales, y se produjo una herida simple normalizada de espesor total (7,5 mm x 7,5 mm) en la piel del ijar de cada animal experimental. Las heridas se vendaron con una compresa de 1,5 x 1,5 cm de gasa encapsulada humedecida con un volumen fijo de solución salina estéril. Se dejaron curar las heridas sin intervención durante un periodo de 4 días, aparte de la reposición de la gasa humedecida con solución salina y los apósitos de película, en caso requerido.

15 El día 4 se retiraron los apósitos secundarios estándar. Se aplicaron a la herida 100 mg de bromuro de 3,7-bis(N,N-dibutilamino)-fenotiazin-5-ilo 100 μ M o 500 μ M. Las heridas no se iluminaron. El área de las heridas se midió antes del tratamiento (día 4) y los días 6, 8 y 10.

Resultados

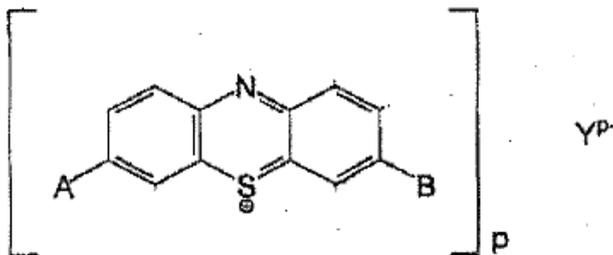
	% Restante de la herida aplicada, sin luz		
	2 días después del tratamiento	4 días después del tratamiento	6 días después del tratamiento
100 μ M	62	33	25
500 μ M	62	30	19

En los tests de control, el vehículo de crema utilizado por sí solo no tenía efecto alguno sobre la curación de la herida.

En términos generales, las heridas se curan más rápidamente a una concentración de 500 μ M que a 100 μ M.

REIVINDICACIONES

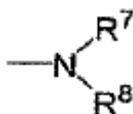
1. Un compuesto de fenotiazinio para uso en la estimulación de la curación de las heridas en el cual el compuesto de fenotiazinio tiene la Fórmula (1):



Fórmula (1)

5 en donde:

A y B representan cada uno:



en el cual:

R⁷ y R⁸ representan cada uno butilo;

10 Y es un anión de carga opuesta; y

p es 1, 2 ó 3.

2. Un compuesto de Fórmula (1) como se define en la reivindicación 1 para uso como agente de curación de las heridas.

15 3. Un agente de curación de las heridas que comprende un compuesto de Fórmula (1) como se define en la reivindicación 1 y un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. Uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (1) como se define en la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para estimular la curación de las heridas.

5. Una composición para uso en la estimulación de la curación de las heridas que comprende un compuesto de fenotiazinio de Fórmula (1) como se define en la reivindicación 1, junto con un diluyente o excipiente.

6. Un compuesto de fenotiazinio para propósitos cosméticos para rejuvenecimiento y engrosamiento de la piel, reducción de la formación de escaras y eliminación de marcas de nacimiento, teniendo dicho compuesto la Fórmula (1) como se define en la reivindicación 1.