



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 900**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/10** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

**A61K 31/618** (2006.01)

**A61K 31/60** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07788431 .0**

96 Fecha de presentación : **15.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2054045**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2009**

54

Título: **Uso de derivados de 2,5-dihidroxibenceno para el tratamiento de artritis y dolor.**

30

Prioridad: **16.08.2006 ES 200602217**  
**02.07.2007 ES 200701855**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.10.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.10.2011**

73

Titular/es: **ACTION MEDICINES, S.L.**  
**Costa Brava, 14-B - Portal 2, 7-A**  
**28034 Madrid, ES**

72

Inventor/es: **Cuevas Sánchez, Pedro;**  
**Giménez Gallego, Guillermo;**  
**Sáenz de Tejada Gorman, Iñigo;**  
**Angulo Frutos, Javier;**  
**Lozano Puerto, Rosa María;**  
**Romero Garrido, Antonio y**  
**Valverde López, Serafín**

74

Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 366 900 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**

Uso de derivados de 2,5-dihidroxibenceno para el tratamiento de artritis y dolor.

**SOLICITUDES RELACIONADAS**

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud ES nº P200602217, presentada el 16 de agosto de 2006 y de la solicitud ES nº P200701855, presentada el 2 de julio de 2007.

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

10 La invención se refiere al uso de derivados de 2,5-dihidroxibenceno y a sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de ciertas enfermedades, específicamente, para el tratamiento de dolor y artritis, mediante la administración de un compuesto que incluye al menos un compuesto de 2,5-dihidroxibenceno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, al menos un agente terapéutico.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

La artritis es una afección habitualmente crónica que causa rigidez, dolor y, a veces, inflamación de articulaciones (incluye osteoartritis, artritis reumatoide, artritis gotosa, artritis relacionada con lupus y similares).

15 El dolor es una experiencia desagradable emocional (subjetiva) y sensorial (objetiva) asociada a una lesión. Es la razón principal por la que los pacientes solicitan atención médica.

WO2005/023305 A (Inpharamtica LTD; Allen J.M; overington J.P) (2005.03.17) describe el uso de ácido sultosílico para el tratamiento de artritis y dolor.

WO2005/013949 A (Allergan Inc; Jiang G.L, Yuang Y.) 2005.02.17) se refiere al uso de mezclas que comprenden ácido sultosílico para el tratamiento de caquexia.

20 Composiciones y métodos para tratar y prevenir enfermedades inflamatorias tales como artritis se describen en la base de datos CA de Chemical Abstracts, Columbus Ohio. US Hunter, W.L.: "Methods and pharmaceutical compositions using antimicrotubule agents for treating multiple sclerosis and other inflammatory diseases"; XP002456582 derivado de la base de datos de STN, nº de acceso 2002.960660. Según esta base de datos, se describe el uso del 3-(2,5-dihidroxifenil)metil éster del ácido propenoico.

25 La actividad in vitro del sultosilato de piperazina y compuestos tales como las sales de dobesilato se describen por Dayrens P. et al: "Antiinflammatory and immunostimulant activities of six sulphur compounds-four benzenesulphonates levamisole, and pyritinol hydrochloride-Assayed in mouse cell activation studies"; Arzneimittel Forschung. Drug Reasearc, ECV Editio Cantor Verlag, Aulendorf, DE, vol. 33(I), nº 3, 1983, pages 372-377, XP001208316 ISSN: 0004-4172.

30 WO90/11759 A (Stuker G., 1990.10.18) and US-A-4513007 (De Courtner A. et al.), (1985.04.23) describen el tratamiento de arthritis y dolor utilizando compuestos tales como el dobesilato de calico u otras sales del mismo.

Por lo tanto, y a pesar de los recientes avances científicos y de conocimiento sobre la etiología de las enfermedades descritas en esta invención, no hay tratamientos realmente eficaces para esas enfermedades.

**RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

35 Los inventores han encontrado sorprendentemente que los derivados de 2,5-dihidroxibenceno y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para fabricar medicamentos para tratar dolor y artritis.

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto selccionado del grupo que consiste en:

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;

40 ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico;

45 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad seleccionada de artritis y dolor.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS****Figura 1. Enfermedad inflamatoria intestinal**

5 Efecto del 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio sobre la pérdida de peso corporal en ratones con enfermedad inflamatoria intestinal inducida experimentalmente en un modelo aplicable a la evaluación de tratamientos para colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se sometieron los ratones a dos ciclos de 7 días de exposición a dextrano sulfato de sodio (DSS) (del día 1 al 7 y del día 14 al 21) en el agua de bebida separados por 7 días en los que se proporcionó agua normal (del 7 al 14). Se trató un grupo con vehículo (NaCl al 0,9%), otro con Solu-Medrol (10 mg/kg/día i.m.), y los otros dos grupos con 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS), uno de ellos con 100 mg/kg/día i.p. y los otros con 125 mg/kg/día por vía oral (p.o.). Se normalizó el peso corporal al día 0. Los datos se expresan como media  $\pm$  DE del porcentaje del peso basal (día 0) de 10 ratones por grupo. Todos los tratamientos tuvieron un efecto significativo sobre el peso corporal comparados con el grupo tratado con vehículo.

**Figura 2. Enfermedad inflamatoria intestinal**

15 Efecto del 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio sobre la puntuación clínica de la enfermedad en ratones con enfermedad inflamatoria intestinal inducida experimentalmente en un modelo aplicable para la evaluación de tratamientos para colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se sometieron los ratones a dos ciclos de 7 días de exposición a dextrano sulfato de sodio (DSS) (del día 1 al 7 y del día 14 al 21) en el agua de bebida separados por 7 días en los que se proporcionó agua normal (del 7 al 14). Se trató un grupo con vehículo (NaCl al 0,9%), otro con Solu-Medrol (10 mg/kg/día i.m.), y los otros dos grupos con 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS), uno de ellos con 100 mg/kg/día i.p. y el otro con 125 mg/kg/día por vía oral (p.o.). Los datos se expresan como media  $\pm$  DE de la puntuación clínica de la enfermedad obtenida continuamente de 10 ratones por cada grupo.

20 **Figura 3.** Inhibición de la mitogénesis inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos 1 en cultivos quiescentes de fibroblastos de Balb/c 3T3 por 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfonato de calcio (2A-5HBS) y 2,5-dihidroxibencenosulfonato de potasio (DHBS).

25 **Figura 4.** Inhibición de la mitogénesis inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos 1 en cultivos quiescentes de fibroblastos de Balb/c 3T3 por 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfonato de potasio (5A-2HBS) y 2,5-dihidroxibencenosulfonato de potasio (DHBS).

30 **Figura 5.** Inhibición de la mitogénesis inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos 1 en cultivos quiescentes de fibroblastos de Balb/c 3T3 por 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS) y 2,5-dihidroxibencenosulfonato de potasio (DHBS).

35 **Figura 6.** Ácido 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfónico cocristalizado con factor de crecimiento de fibroblastos 1. La densidad electrónica del compuesto, con contornos a  $1\sigma$  (panel C), permite la localización y determinación de la orientación del compuesto con respecto a la proteína (paneles A y B), así como afirmar que el compuesto conserva el grupo acetoxilo en la posición 2 cuando se une a la proteína. El compuesto ocupa un lugar que está muy cercano al que se describe ocupado por ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace catión- $\pi$  con el grupo N<sup>o</sup> de la lisina 132, que está marcado en el panel A como referencia. El panel B muestra, en forma de una malla, el volumen de Van der Waals del ácido 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfónico, sobreimpuesto con su representación en forma de barras. En los paneles A y B, la superficie de la proteína está coloreada según su potencial electrostático (gris claro: carga negativa; gris oscuro: carga positiva; blanco: falta de carga).

40 **Figura 7.** Ácido 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfónico cocristalizado con factor de crecimiento de fibroblastos 1. La densidad electrónica del compuesto, con contornos a  $1\sigma$  (panel C), permite la localización y determinación de la orientación del compuesto con respecto a la proteína (paneles A y B), así como afirmar que el compuesto conserva el grupo acetoxilo en la posición 5 cuando se une a la proteína. El compuesto ocupa un lugar que está muy cercano al que se describe ocupado por ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace cation- $\pi$  con el grupo N<sup>o</sup> de la lisina 132, que está marcado en el panel A como referencia. El panel B muestra, en forma de una malla, el volumen de Van der Waals del ácido 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfónico sobreimpuesto con su representación en forma de barras. En los paneles A y B, la superficie de la proteína está coloreada según su potencial electrostático (gris claro: carga negativa; gris oscuro: carga positiva; blanco: falta de carga).

45 **Figura 8.** Ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico cocristalizado con factor de crecimiento de fibroblastos 1. La densidad electrónica del compuesto, con contornos a  $1\sigma$  (panel C), permite la localización y determinación de la orientación del compuesto con respecto a la proteína (paneles A y B), así como afirmar que el compuesto conserva los grupos acetoxilo en las posiciones 2 y 5 cuando se une a la proteína. El compuesto ocupa un lugar que está muy cercano al que se describe ocupado por ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace cation- $\pi$  con el grupo N<sup>o</sup> de la lisina 132, que está marcado en el panel A como referencia. El panel B muestra, en forma de una malla, el volumen de Van der Waals del ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico sobreimpuesto con su representación en forma de barras. En los paneles A y B, la superficie de la proteína está coloreada según su potencial electrostático (gris claro: carga negativa; gris oscuro: carga positiva; blanco: falta de carga).

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

Como se utiliza en la memoria descriptiva, debe entenderse que, a menos que se especifique otra cosa, los siguientes términos tendrán los significados expuestos a continuación:

5 El término "paciente" se refiere a animales, preferiblemente mamíferos, y más preferiblemente seres humanos, e incluyen hombres y mujeres, niños y adultos.

La expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto y/o composición eficaz para conseguir el fin deseado.

10 Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren al uso de los compuestos o composiciones de la presente invención, profilácticamente para evitar los síntomas de enfermedad o trastorno, o terapéuticamente para mejorar una afección existente.

15 El término "agente terapéutico" incluye cualquier agente activo que pueda utilizarse para tratar o prevenir una enfermedad descrita en la presente memoria. "Agentes terapéuticos" incluye, pero sin limitación, corticosteroides, antibióticos, analgésicos, bloqueantes alfa-adrenérgicos, agonistas beta-adrenérgicos, anticolinérgicos, inhibidores de 5-alfa-reductasa, antiandrógenos, anticonceptivos orales, inmunomoduladores, inmunodepresores, antiangiogénicos, broncodilatadores, modificadores de leucotrieno, aminosalicilatos, anestésicos, antiinflamatorios no esteroideos, antiparasitarios, antioxidantes, inhibidores de bomba de protones, antagonistas del receptor H2, terapia de receptor de interleucina solubilizado, oro intramuscular, citotóxicos, agentes quimioterapéuticos y combinaciones de dos o más de los mismos.

20 Un agente terapéutico incluye sales, profármacos y derivados farmacéuticos farmacéuticamente aceptables del mismo.

El término "dolor" se refiere a una experiencia desagradable emocional (subjetiva) o sensorial (objetiva) asociada a una lesión.

25 El término "artritis" se refiere a una afección, habitualmente crónica, que causa rigidez, dolor y, a veces, inflamación de articulaciones; incluye osteoartritis, artritis reumatoide, poliartritis, artritis gotosa, artritis relacionada con lupus, artritis relacionada con psoriasis y similares).

El término "tópico" se refiere a la administración de un compuesto administrándolo sobre la superficie del cuerpo e incluye, pero sin limitación, la administración transdérmica y la administración a través de la mucosa.

El término "transdérmico" se refiere a la administración de un compuesto que entra en la corriente sanguínea a través de la piel.

30 La expresión "a través de la mucosa" se refiere a la administración de un compuesto que entra en la corriente sanguínea a través del tejido de mucosa.

El término "parenteral" se refiere a la administración de un compuesto mediante una inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, intratecal o intrasternal; e incluye también técnicas de infusión local o sistémica.

35 Las expresiones "potenciación de la penetración" o "potenciación de la permeación" se refieren a un aumento de la permeabilidad de la piel o tejido de mucosa para un compuesto farmacológicamente activo de tal modo que se aumente la velocidad y/o cantidad de dicho compuesto que penetra en, o a través de, la piel o tejido de mucosa.

40 "Excipientes" o "vehículos" se refiere a los materiales de vehículo adecuados para administración de compuesto, e incluye cualquier material conocido en la técnica tal como, por ejemplo, cualquier líquido, gel, disolvente, diluyente líquido, solubilizante o similar que sea no tóxico y que no interaccione perjudicialmente con cualquier componente de la composición.

45 La expresión "liberación sostenida" se refiere a la liberación de un compuesto activo y/o composición de tal modo que los niveles en sangre del compuesto activo se mantengan dentro de un intervalo terapéutico deseable durante un periodo de tiempo. La formulación de liberación sostenida puede prepararse utilizando cualquier procedimiento convencional conocido por un experto en la materia para obtener las características de liberación deseadas.

La presente invención se refiere al uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;

50 ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad seleccionada de artritis y dolor.

5 Los compuestos preferidos son aquellos seleccionados de ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico, ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico y ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico.

En una forma de realización particular, la artritis se selecciona de osteoartritis, artritis reumatoide, poliartritis, artritis gotosa, artritis relacionada con lupus, artritis relacionada con psoriasis, artritis infecciosa incluyendo artritis vírica, parasitaria y bacteriana.

10 La invención proporciona composiciones que comprenden al menos un compuesto de aquellos definidos más arriba y al menos un agente terapéutico adicional incluyendo, pero sin limitación, un agente quimioterapéutico, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un bloqueante alfa-adrenérgico, un agonista beta-adrenérgico, un anticolinérgico, un inhibidor de 5-alfa-reductasa, un antiandrógeno, un inmunomodulador, un inmunodepresor, un antiangiogénico tal como anti-VEGF, anti-FGF, anti-HGF y anti-EFG; un modificador de leucotrieno, un  
15 aminosalicilato, un anestésico, un antiinflamatorio no esteroideo, un antiparasitario, una terapia de receptor de interleucina solubilizado, oro intramuscular, un citotóxico, un antioxidante y combinaciones de dos o más de los mismos.

Los compuestos usados en la invención pueden utilizarse opcionalmente junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales tales como un agente quimioterapéutico, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un  
20 bloqueante alfa-adrenérgico, un agonista beta-adrenérgico, un anticolinérgico, un inhibidor de 5-alfa-reductasa, un antiandrógeno, un inmunomodulador, un inmunodepresor, un antiangiogénico tal como anti-VEGF, anti-FGF, anti-HGF y anti-EFG; un modificador de leucotrieno, un aminosalicilato, un anestésico, un antiinflamatorio no esteroideo, un antiparasitario, una terapia de receptor de interleucina solubilizado, oro intramuscular, un citotóxico, un antioxidante y combinaciones de dos o más de los mismos.

25 Los compuestos usados en la invención pueden sintetizarse por un experto en la materia utilizando procedimientos convencionales o comercialmente disponibles. La síntesis de estos compuestos se da a conocer, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 5.082.941; y en "The Merck Index" 13ª edición, Merck & Co., R. Railway, NJ., EE.UU., 2001; las patentes de EE.UU. n° 5.082.841, 4.814.110, 4.613.332 y 4.115.648.

El ámbito de la presente invención cubre cualquier sal de los mismos, especialmente cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. La frase "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales metálicas o las sales de adición que pueden utilizarse en formas farmacéuticas. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente  
30 aceptables de los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser sales de adición de ácido, sales de adición de base o sales metálicas, y pueden sintetizarse a partir de los compuestos originales que contienen un residuo básico o ácido utilizando procedimientos químicos convencionales. Generalmente, esas sales se preparan, por ejemplo, mediante la reacción de formas de bases o ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por  
35 ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. Los ejemplos de sales de adición de base incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de amonio y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, *N,N*-dialquiletanolamina, trietanolamina, glutamina y sales de aminoácidos básicos. Los ejemplos de sales metálicas incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio.

40 El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones fisiológicamente tolerables que no producen típicamente una reacción adversa alérgica o similar, tal como malestar gástrico, vértigo y similares, cuando se administran a un ser humano. Preferiblemente, como se utiliza en la presente memoria, el término "farmacéuticamente aceptable" significa que está aprobado por un agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerada en la Farmacopea de EE.UU., u otra farmacopea reconocida generalmente, como adecuado para uso en animales y, más particularmente, en seres humanos.

45 Resultará obvio para los expertos en la materia que el alcance de la presente invención comprende también sales que no son farmacéuticamente aceptables como posibles medios para obtener sales farmacéuticamente aceptables.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos empelados en la invención pueden prepararse a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos mediante procedimientos convencionales mediante la reacción de un  
50 ácido o base apropiado con el compuesto.

En una forma de realización particular de la invención, los derivados de 2,5-dihidroxibenceno de la invención pueden

utilizarse opcionalmente en combinaciones entre sí. Dichas combinaciones pueden estar en la misma formulación o en formulaciones que se utilizarían secuencialmente.

Los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno se formulan preferiblemente en forma de sales de potasio, calcio, magnesio y etilamina. El alcance de la presente invención comprende cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. La frase "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales metálicas o las sales de adición que pueden utilizarse en formas farmacéuticas. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de 2,5-dihidroxibenceno pueden prepararse a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos mediante procedimientos convencionales mediante la reacción del ácido o base apropiado con el compuesto.

Los compuestos empleados en la invención pueden utilizarse a un nivel de aproximadamente 1 mg/kg de peso a aproximadamente 200 mg/kg de peso sin evidenciar toxicidad.

Los corticosteroides incluyen, pero sin limitación, tanto corticoides tópicos (en cremas, ungüentos, pomadas o geles) como intraarticulares e inhalados sistémicos tales como acetato de triamcinolona y similares, corticoides sistémicos tales como, por ejemplo, prednisona y similares.

Los inmunodepresores y agentes quimioterapéuticos incluyen, pero sin limitación, tópicos o sistémicos tales como ciclosporina, metotrexato, azatioprina, leflunomida y vincristina.

Los inmunomoduladores incluyen, pero sin limitación, interferón alfa.

Los modificadores de leucotrieno incluyen, pero sin limitación, por ejemplo montelukast, zafirlukast, zileutón, cromolín, nedocromilo.

Los aminosalicilatos incluyen, pero sin limitación, sulfasalazina, sulfapiridina, olsalazina, mesalamina, balsalazida; antihistamínicos tales como difenhidramina, hidroxizina y similares.

Antiangiogénicos tales como bevacizumab.

Sales de bismuto.

Los inhibidores de bomba de protones incluyen, pero sin limitación, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol.

Los antagonistas de receptor H2 incluyen, pero sin limitación, cimetidina, ranitidina.

Antiparasitarios tales como hidrocloroquina.

Analgésicos tales como codeína, dihidrocodeína, morfina, oxidocona.

Los compuestos antimicrobianos incluyen, pero sin limitación, macrólidos tales como, por ejemplo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, milbemicina, troleandomicina y similares; monobactamas tales como, por ejemplo, aztreonam y similares; tetraciclinas tales como, por ejemplo, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina y similares; aminoglicósidos tales como, por ejemplo, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, estreptomina, tobramicina y similares; carbacefemos tales como, por ejemplo, loracarbef y similares; carbapenemos tales como, por ejemplo, ertapenem, imipenem, meropenem y similares; penicilinas tales como, por ejemplo, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, nafcilina, penicilina, piperacilina, ticarcilina y similares; polipéptidos tales como, por ejemplo, bacitracina, colistina, polimixina B y similares; inhibidores de beta-lactamasa; cefalosporinas tales como, por ejemplo, cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozilo, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefepodoxima, cefadroxilo, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefazolina, cefixima, cefalexina, cefepima y similares; quinolonas tales como, por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina y similares; estreptograminas; sulfonamidas tales como, por ejemplo, mefanida, prontosil, sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilamida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprima, trimetoprima-sulfametoxazol y similares; y medicamentos de combinación tales como, por ejemplo, sulfametoxazol y trimetoprima y similares. Los compuestos antimicrobianos adecuados de la invención se describen más completamente en la bibliografía, tal como en Goodman y Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" (9ª edición), McGraw-Hill, (1996); Merck Index en CD-ROM, 13ª edición; STN Express, fichero phar y fichero registry, cuyas descripciones se incorporan como referencia a la presente memoria en su totalidad.

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos adecuados (AINE) incluyen, pero sin limitación, acetaminofeno, acemetacina, aceclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, bendazaco, benoxaprofeno, bromfenaco, ácido buclórico, butibufeno, carprofeno, cinmetacina, clopiraco, diclofenaco, etodolaco, felbinaco, ácido fenclórico, fenbufeno, fenoprofeno, fentiazaco, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibufenaco, ibuprofeno, indometacina, isofezolaco, isoxepaco, indoprofeno, ketoprofeno, lonazolaco, loxoprofeno, ácido metiazínico, mofezolaco, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirozolaco, piroprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, salicilamida, sulindaco, suprofen, suxibuzona, ácido tiaprofénico, tolmetina, xenbucina, ximoprofeno, zaltoprofeno, zomepiraco, aspirina, acemetacina, bumadizona, clidanaco, diflunisal, ácido enfenámico, fendosal, ácido flufenámico, flunixina, ácido gentísico, ketorolaco, ácido

- 5 meclofenámico, ácido mefenámico, mesalamina, profármacos de los mismos y similares. Se describen AINE adecuados más completamente en la bibliografía tal como en Goodman y Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics" (9ª edición), McGraw-Hill, 1995, páginas 617-657; the Merck Index en CD-ROM, (13ª edición); y en las patentes de EE.UU. nº 6.057.347 y 6.297.260 asignadas a NitroMed Inc., cuyas descripciones se incorporan a la presente memoria como referencia en su totalidad.
- En algunas formas de realización, los AINE son acetaminofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, naproxeno o aspirina.
- Los anestésicos tópicos adecuados incluyen, pero sin limitación, lidocaína.
- 10 Cuando se administran separadamente, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno empleados en la invención pueden administrarse aproximadamente en el mismo momento como parte de un régimen de tratamiento completo, es decir, en forma de terapia de combinación. La expresión "aproximadamente en el mismo momento" incluye la administración del compuesto de 2,5-dihidroxibenceno simultánea, secuencialmente, en el mismo momento, en diferentes momentos durante el mismo día o en días diferentes, a condición de que se administre como parte de un régimen de tratamiento completo, es decir, una terapia de combinación o un cóctel terapéutico.
- 15 Cuando se administran solos, los compuestos empleados en la presente invención pueden administrarse en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptados y en las dosificaciones descritas en la presente memoria. Cuando los compuestos se administran en forma de una combinación de, al menos, un compuesto de 2,5-dihidroxibenceno y/o, al menos, un agente terapéutico adicional, puede utilizarse una combinación con uno o más compuestos adicionales conocidos por ser eficaces para la patología específica establecida como objetivo para el
- 20 tratamiento. Pueden administrarse diferentes agentes terapéuticos y/o compuestos adicionales simultáneamente a, después, o antes de administrar el compuesto de 2,5-dihidroxibenceno.
- Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención pueden presentarse en cualquier forma de administración adecuada, por ejemplo, para administración sistémica, transdérmica, oral, bucal, parenteral, tópica, rectal, intravaginal o mediante inhalación; por lo tanto, incluirán los excipientes farmacéuticos aceptables
- 25 necesarios para formular la forma de administración deseada.
- Las composiciones comprenden una cantidad eficaz de compuestos de 2,5-dihidroxibenceno de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 30%. Además, la composición comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. Generalmente, el vehículo es orgánico y puede contener los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno diluidos o dispersados. Lociones, cremas, disoluciones, geles y sólidos son las formas físicas habituales de la composición.
- 30 El sujeto tratado con el medicamento de la invención es un animal, preferiblemente un mamífero y más preferiblemente un ser humano. El objeto principal de la presente invención está dirigido al tratamiento o la prevención de las enfermedades descritas, principalmente en seres humanos. En segundo lugar, la presente invención puede utilizarse para el tratamiento o la prevención de dichas enfermedades en mascotas y animales de granja, sin limitación, bovinos, equinos y porcinos.
- 35 El medicamento de la presente invención puede administrarse mediante cualquiera de las vías utilizadas habitualmente para administrar medicamentos. Dichas vías incluyen, pero sin limitación, administración tópica, transdérmica, oral, bucal, parenteral, inhalatoria, rectal, intravaginal, intraocular, ótica o intraarticular para el tratamiento de artritis o dolor.
- La vía parenteral de administración puede ser intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, perioral, subcutánea, intramuscular, etc.
- 40 Las composiciones pueden administrarse en formas de dosificación convencionales preparadas mediante la combinación de "vehículos" estandarizados farmacológicamente. Estas combinaciones implican procedimientos tales como mezclado, granulación, compresión y disolución en ingredientes adecuados. La forma y naturaleza del vehículo farmacológicamente aceptable están relacionadas con el ingrediente activo con el que se mezclan y con la vía de administración.
- 45 El término "vehículo", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a los diluyentes y excipientes utilizados para preparar la composición farmacéutica. El término "farmacológicamente aceptable" se refiere a los requisitos descritos en la Farmacopea relacionados con la fabricación y uso de medicamentos en animales, y especialmente en seres humanos.
- 50 Los vehículos farmacológicamente aceptables pueden ser líquidos o sólidos. Las composiciones de la invención pueden administrarse por vía oral. Con este fin, la composición farmacéutica puede prepararse en forma líquida tal como disoluciones, jarabes o suspensiones, o puede formularse en forma de producto para reconstituir con agua u otros vehículos antes de la administración. Las formulaciones líquidas pueden prepararse utilizando medios convencionales con aditivos farmacológicamente aceptables tales como agentes de suspensión (sorbitol), vehículos no acuosos (aceite o éter), agentes emulsionantes (lecitina) y conservantes (ácido sórbico). La composición farmacéutica puede estar en forma de comprimidos, cápsulas o agregados preparados utilizando procedimientos convencionales con excipientes farmacológicamente aceptables tales como agentes aglutinantes (polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa), extensores (lactosa o celulosa microcristalina), lubricantes (estearato de magnesio o talco), disgregantes (almidón de patata) o
- 55 agentes humectantes (laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse utilizando procedimientos

farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones para administración oral o bucal pueden formularse de tal modo que tengan una liberación controlada del compuesto activo. Dichas formulaciones pueden incluir uno o varios agentes de liberación continua tales como monoestearato de glicerol, diestearato de glicerol y cera.

5 Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo de la invención pueden administrarse también por vía tópica sobre la epidermis, a la cavidad oral, al ojo, al oído, a la cavidad nasal o a la mucosa uretral, vaginal o rectal. Las composiciones para uso en administración tópica incluyen preparaciones líquidas o en gel para administración sobre la piel tales como cremas, pomadas, linimentos o pastas y gotas adecuadas para suministro al ojo, oído o nariz. Según la  
10 invención, las cremas, gotas, linimentos, lociones, pomadas y pastas son composiciones líquidas o semisólidas para administración externa. Estas formulaciones pueden prepararse mezclando el principio activo en forma de polvo, solo o en disolución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso con una base grasa o no grasa. La base puede comprender carbohidratos complejos tales como glicerol, diversas formas de parafina, cera de abeja, un mucílago, un aceite mineral o comestible o ácidos grasos, o un macrogel. Las formulaciones pueden comprender adicionalmente agentes emulsionantes adecuados tales como tensioactivos, y agentes de suspensión tales como agar, gomas vegetales,  
15 derivados de celulosa y otros ingredientes tales como conservantes, antioxidantes, etc.

Las lociones y gotas incluyen aquellas adecuadas para administrar sobre la piel o suministrar al ojo. Las lociones y gotas oculares pueden formularse en disolución acuosa estéril; pueden prepararse disoluciones o suspensiones oleosas diluyendo el principio activo en una disolución acuosa adecuada. Dichas disoluciones pueden contener opcionalmente un bactericida, fungicida, conservante y tensioactivo adecuado. Las lociones y linimentos para administración sobre la piel  
20 pueden contener también agentes deshidratantes tales como alcohol y/o agentes humectantes tales como glicerol, un aceite o un ácido graso.

Las formulaciones pueden administrarse también por vía nasal o mediante inhalación. Para administración nasal o por inhalación, las formulaciones se suministran convenientemente en forma de un pulverizador en aerosol en envases a presión o un nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorotrifluorometano,  
25 diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad específica. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador, proporcionando una válvula para liberar una cantidad específica. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador, que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

30 Los compuestos de la invención pueden formularse también para una liberación retardada. Dichas formulaciones de larga acción pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante una inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o derivados escasamente solubles, por ejemplo, en forma de una sal escasamente soluble.

35 En una forma de realización particular de la invención, los compuestos empleados en la invención se administran al menos una vez por semana, más preferiblemente al menos una vez al día, aún más preferiblemente dos veces al día. En otra forma de realización particular, los compuestos se administran durante un periodo de al menos aproximadamente una semana, más preferiblemente durante un periodo de al menos aproximadamente cuatro semanas.

40 La duración del tratamiento dependerá típicamente de la afección particular, su gravedad, el estado del paciente y similares, y se determinará fácilmente por un experto en la materia. Los tratamientos terapéuticos ilustrativos incluyen 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 3,5 meses, 4 meses, 4,5 meses, 5 meses, 6 meses, 9 meses, un año, o más según sea necesario.

45 Al tratar un sujeto que padece un trastorno descrito en la presente memoria, el tratamiento puede continuar hasta que se efectúa al menos un 10% de mejora de un síntoma asociado a la afección. En otras formas de realización, el tratamiento se continúa hasta que el sujeto necesitado de dicho tratamiento experimenta una mejora de al menos aproximadamente un 20%, al menos aproximadamente un 30%, al menos aproximadamente un 40%, preferiblemente al menos aproximadamente un 50%, preferiblemente al menos aproximadamente un 60%, más  
50 preferiblemente al menos aproximadamente un 70%, más preferiblemente al menos aproximadamente un 80%, aún más preferiblemente un 90% o más de un síntoma asociado a un trastorno descrito en la presente memoria.

En una forma de realización particular de la invención, el compuesto de fórmula empleado en la invención se administra al menos una vez por semana. En otras formas de realización, se administra el compuesto al menos una vez al día. En aún otras formas de realización, se administra el compuesto dos veces al día. En otra forma de  
55 realización particular, se administra el compuesto durante un periodo de al menos aproximadamente una semana. En otras formas de realización, se administra el compuesto durante un periodo de al menos aproximadamente cuatro semanas.



Las cantidades terapéuticas pueden determinarse empíricamente y variarán con la afección que se esté tratando, el sujeto, los componentes de la formulación particular, la forma de dosificación y similares.

En una forma de realización particular, el compuesto está presente en una composición farmacéutica en una cantidad de al menos aproximadamente un 1% p/p. En otras formas de realización, el compuesto está presente en una composición farmacéutica en una cantidad de al menos aproximadamente un 2,5% p/p, al menos aproximadamente un 5% p/p, al menos aproximadamente un 10% p/p, o al menos aproximadamente un 15% p/p.

En una forma de realización, los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,05 g al día a aproximadamente 50 g al día. En formas de realización particulares, los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,10 g al día a aproximadamente 25 g al día. En formas de realización más particulares, los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,25 g al día a aproximadamente 10 g al día. En una forma de realización más particular, los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,5 g al día a aproximadamente 5 g al día. En una forma de realización aún más particular, los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,75 g al día a aproximadamente 2,5 g al día. En otra forma de realización particular, los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno pueden administrarse en una cantidad de aproximadamente 1 g al día a aproximadamente 1,5 g al día. Las cantidades particulares de compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno pueden administrarse en forma de dosis única una vez al día, o en dosis múltiples varias veces al día, o en forma de una formulación de liberación sostenida. En una forma de realización de la invención, los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno se administran en forma de aproximadamente 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, 1 g, 0,75 g, 0,5 g, 0,25 g o 0,1 g una vez al día (q.d). En otra forma de realización de la invención, los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno se administran en forma de aproximadamente 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, 1 g, 0,75 g, 0,5 g, 0,25 g o 0,1 g dos veces al día (b.i.d.). En otra forma de realización de la invención, los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno se administran en forma de aproximadamente 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, 1 g, 0,75 g, 0,5 g, 0,25 g o 0,1 g tres veces al día (t.i.d.). En otra forma de realización de la invención, los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno se administran en forma de aproximadamente 50 g, 25 g, 10 g, 5 g, 1 g, 0,75 g, 0,5 g, 0,25 g o 0,1 g cuatro veces al día.

En formas de realización particulares, los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 30% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno. En una forma de realización más particular, los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno. En una forma de realización aún más particular, los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno. En otra realización particular, los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno. En una forma de realización aún más particular, los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende una cantidad de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 4% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno. La formulación tópica que comprende los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno puede administrarse en forma de una dosis única una vez al día, o dosis múltiples varias veces a lo largo del día. En una forma de realización de la invención, la formulación tópica que comprende aproximadamente 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 2,5%, 1%, 0,5%, 0,1% ó 0,001% del compuesto de 2,5-dihidroxi-benceno se administra cuatro veces al día. En otra forma de realización de la invención, la formulación tópica que comprende aproximadamente 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 2,5%, 1%, 0,5%, 0,1% ó 0,001% de los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno se administra tres veces al día (t.i.d.). En aún otra forma de realización de la invención, la formulación tópica que comprende aproximadamente 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 2,5%, 1%, 0,5%, 0,1% ó 0,001% de los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno se administra dos veces al día (b.i.d.). En aún otra forma de realización de la invención, la formulación tópica que comprende aproximadamente 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 2,5%, 1%, 0,5%, 0,1% ó 0,001% de los compuestos de 2,5-dihidroxi-benceno se administran una vez al día (q.d.).

En aún otras formas de realización, la invención proporciona un kit o envase que comprende un compuesto como los utilizados en la invención, en forma envasada, acompañado por instrucciones de uso. El compuesto puede envasarse de cualquiera manera adecuada para administración, a condición de que el envase, cuando se considera junto con las instrucciones para administración, indique la manera en la que el compuesto ha de administrarse.

Por ejemplo, un kit puede comprender el compuesto en forma de dosificación unitaria, junto con instrucciones para uso. Por ejemplo, dichas instrucciones pueden indicar que la administración del compuesto es útil en el tratamiento de dolor y/o artritis. El compuesto puede envasarse de cualquiera manera adecuada para administración. Por ejemplo, cuando el compuesto está en forma de dosificación oral, por ejemplo está en forma de un comprimido recubierto, entonces el kit puede comprender un recipiente sellado de comprimidos recubiertos, tiras de blíster que contienen los comprimidos o similares.

Pueden concebirse fácilmente varias formas de realización según lo anterior, y dependerían de la forma de dosificación particular, la dosificación recomendada, la población de pacientes pretendida y similares. El envasado puede ser en cualquier forma empleada habitualmente para el envasado de productos farmacéuticos, y puede utilizar cualquiera de una serie de rasgos tales como diferentes colores, envolturas, envasado resistente a las alteraciones, paquetes o tiras de blíster y similares.

Los siguientes ejemplos no limitantes describen adicionalmente y permiten a un experto en la materia hacer uso de la presente invención.

## EJEMPLOS DE LA INVENCION

### Ejemplo 1. Preparación de lociones.

Las lociones comprenden de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 30% de los compuestos empleados en la invención, de 1% a 25% de un emoliente y la cantidad adecuada de agua. Son ejemplos de emolientes:

- I. Ceras y aceites de hidrocarburos tales como aceite mineral, vaselina, parafina, ceresina, cera microcristalina, polietileno y perhidroescualeno.
- II. Aceites de silicona tales como dimetilpolisiloxanos, metilfenilpolisiloxanos y copolímeros de silicona-glicol solubles en agua y solubles en alcohol.
- III. Triglicéridos tales como grasas y aceites animales y vegetales. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aceite de ricino, aceite de hígado de bacalao, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de almendra, aceite de palma, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón y aceite de soja.
- IV. Ésteres de acetoglicérido tales como monoglicéridos acetilados.
- V. Glicéridos etoxilados tales como monoestearato de glicerol etoxilado.
- VI. Ésteres alquílicos de ácidos grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono. Son útiles en la presente memoria ésteres metílico, isopropílico y butílico de ácidos grasos. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, laurato de hexilo, laurato de isohexilo, palmitato de isohexilo, palmitato de isopropilo, oleato de decilo, oleato de isodecilo, estearato de hexadecilo, estearato de decilo, isoestearato de isopropilo, adipato de diisopropilo, adipato de diisohexilo, adipato de dihexildecilo, sebacato de diisopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristoilo y lactato de cetilo.
- VII. Ésteres alquénico de ácidos grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen, pero sin limitación, miristato de oleilo, estearato de oleilo y oleato de oleilo.
- VIII. Ácidos grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquidónico, behénico y erúxico.
- IX. Alcoholes grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono. Los alcoholes de laurilo, miristoilo, palmitoilo, estearilo, isoestearilo, hidroxiestearilo, oleilo, ricinoleilo, behenilo, erucilo y 2-octildodecanol son ejemplos apropiados de alcoholes grasos.
- X. Éteres de alcohol graso. Los alcoholes grasos etoxilados que tienen 10 a 20 átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, alcoholes de laurilo, cetilo, estearilo, isoestearilo, oleilo y colesterol que tienen unidos al mismo de 1 a 50 grupos óxido de etileno o 1 a 50 grupos óxido de propileno.
- XI. Eter-ésteres tales como ésteres de ácido graso de alcoholes grasos etoxilados.
- XII. Lanolina y derivados. Lanolina, aceite de lanolina, cera de lanolina, alcoholes de lanolina, ácidos grasos de lanolina, lanolato de isopropilo, lanolina etoxilada, alcoholes de lanolina etoxilados, colesterol etoxilado, alcoholes de lanolina propoxilados, lanolina acetilada, alcoholes de lanolina acetilados, linolatos de alcoholes de lanolina, ricinoleato de alcoholes de lanolina, acetato de ricinoleato de alcoholes de lanolina, hidrogénesis de lanolina y bases de absorción de lanilina líquidas y semisólidas son ejemplos ilustrativos de emolientes derivados de lanolina.
- XIII. Alcoholes polihidroxílicos y derivados de poliéter. Propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol 2000 y 4000, polioxietilpolipropilenglicoles, glicerol, glicerol etoxilado, glicerol propoxilado, sorbitol, sorbitol etoxilato, hidroxipropilsorbitol, polietilenglicol 200-6000, metoxipolietilenglicoles 350, 550, 750, 2000, 5000, homopolímeros de poli(óxido de etileno) (100.000-5.000.000), polialquilenglicoles y derivados, hexilenglicol (2-metil-2,4-pentanodiol), 1,3-butilenglicol, 1,2,6-hexanotriol, etohexadiol USP (2-etil-1,3-hexanodiol) y derivados de

polioxipropileno de trimetilopropano son ejemplos adecuados.

- 5 XIV. Ésteres de alcohol polihidroxílico. Ésteres monoacílico y diacílico de etilenglicol, ésteres monoacílico y diacílico de dietilenglicol, ésteres monoacílico y diacílico de polietilenglicol (200-6000), ésteres monoacílico y diacílico de propilenglicol, monooleato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de propilenglicol etoxilado, ésteres monoacílico y diacílico de glicerol, ésteres poliáclicos de poliglicerol, monoestearato de glicerol etoxilado, monoestearato de 1,3-butilenglicol, diestearato de 1,3-butilenglicol, éster acílico de polioxietileno, ésteres acílicos de sorbitán y ésteres acílicos de polioxietilensorbitán son ejemplos adecuados.
- 10 XV. Ceras tales como cera de abeja, espermaceti, miristato de miristoílo y estearato de estearilo.
- XVI. Derivados de cera de abeja tales como cera de abeja de polioxietilensorbitol. Estos son productos de reacción de cera de abeja con sorbitol etoxilado de contenido de óxido de etileno variable que forma una mezcla de éteres-ésteres.
- XVII. Ceras vegetales incluyendo, pero sin limitación, ceras carnauba y candelilla.
- XVIII. Fosfolípidos tales como lecitina y derivados.
- 15 XIX. Esteroles. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, colesterol y ésteres de acilo de colesterol.
- XX. Amidas tales como amidas de ácidos grasos, amidas de acilo etoxiladas y alcanolamidas de ácido graso sólido.

Las lociones de la invención comprenden adicionalmente de 1% a 10% de emulsionante. Los emulsionantes pueden ser aniónicos, catiónicos o no iónicos.

20 Los ejemplos de emulsionantes no iónicos incluyen, pero sin limitación: alcoholes grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono, alcoholes grasos que tienen 10 a 20 átomos de carbono condensados con 2 a 20 moles de óxido de etileno u óxido de propileno, alquilfenoles de 6 a 12 carbonos en la cadena alquilo condensados con 2 a 20 moles de óxido de etileno, ésteres monoacílico y diacílico de etilenglicol, en los que el ácido graso contiene de 10 a 20 carbonos, monoglicéridos en los que el ácido graso contiene de 10 a 20 carbonos, dietilenglicol, polietilenglicoles de peso molecular 200 a 6.000, polipropilenglicol de peso molecular 200 a 3.000, glicerol, sorbitol, sorbitán, polioxietilensorbitol, polioxietilensorbitán y ésteres de cera hidrofílicos.

25 Los emulsionantes aniónicos adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos saponificados (jabones) con potasio, sodio o trietanolamina, en los que el ácido graso contiene de 10 a 20 carbonos. Otros emulsionantes aniónicos adecuados incluyen, pero sin limitación, metales alcalinos, amonio o amonio sustituido con sulfatos de alquilo, arilsulfonatos de alquilo y etoxietersulfonatos de alquilo que tienen 10 a 30 carbonos en la cadena alquilo y de 1 a 50 unidades de óxido de etileno. Los emulsionantes catiónicos adecuados incluyen amonio cuaternario y compuestos de morfolinio y piridinio.

30 Algunos emolientes descritos anteriormente tienen también propiedades emulsionantes. Cuando una loción contiene uno de estos emolientes, no es necesario un emulsionante adicional, aunque puede incluirse en la formulación.

35 El resto de la composición es agua. Las lociones se formulan mezclando simplemente todos los componentes juntos. Preferiblemente, los compuestos empleados en la invención se disuelven en el emoliente y se añade la mezcla resultante al agua. Pueden incluirse en la composición componentes opcionales tales como emulsionante o aditivos habituales.

Es un aditivo habitual un agente espesante incluido a un nivel de 1% a 30% en peso de la composición. Son ejemplos de agentes espesantes adecuados: polímeros de carboxipolimetileno reticulados, metilcelulosa, polietilenglicoles, gomas y bentonita.

#### 40 **Ejemplo 2. Preparación de cremas.**

Las composiciones de la presente invención pueden formularse también en forma de una crema. Las cremas contienen de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 30% de los compuestos empleados en la invención, de 5% a 50% de un emoliente y la cantidad adecuada de agua. Los emolientes descritos anteriormente en el ejemplo 1 son también adecuados para la formulación de crema. Opcionalmente, la crema puede contener un emoliente a un nivel de 3% a 50%.

45 Los emulsionantes descritos anteriormente en el ejemplo 1 serían también adecuados en este caso.

#### **Ejemplo 3. Preparación de disoluciones**

Las composiciones de la presente invención pueden formularse también en forma de una disolución. Las disoluciones contienen de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 30% de los compuestos empleados en la invención y la cantidad adecuada de un disolvente orgánico. Las sustancias orgánicas útiles como disolvente o una parte del sistema disolvente son las siguientes: propilenglicol, polietilenglicol (200-600), polipropilenglicol (425-2025), glicerina, ésteres de sorbitol, 1,2,6-hexanotriol, etanol, isopropanol, tartrato de dietilo, butanodiol y mezclas de los mismos. Dichos sistemas

disolventes pueden contener también agua.

Estas composiciones se administran sobre la piel en forma de una disolución, o se formulan disoluciones en forma de aerosol y se administran sobre la piel en forma de pulverizador. Las composiciones en forma de aerosol contienen adicionalmente de 25% a 80% de un propulsor adecuado. Los ejemplos de propulsores incluyen, pero sin limitación: 5 hidrocarburos clorados, fluorados y fluoroclorados de bajo peso molecular. Pueden utilizarse también óxido nitroso y dióxido de carbono como gases propulsores. Se utiliza suficiente cantidad para expulsar el contenido del cartucho.

#### **Ejemplo 4. Preparación de geles.**

La composición en forma de gel podría obtenerse añadiendo simplemente un agente espesante adecuado a la composición en forma de la disolución descrita en el ejemplo 3. Los agentes espesantes adecuados se han descrito ya en 10 el ejemplo 1.

Las formulaciones de gel contienen de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 30% de los compuestos empleados en la invención, 5% a 75% de un disolvente orgánico adecuado, 0,5% a 20% de un agente espesante adecuado y la cantidad necesaria de agua.

#### **Ejemplo 5. Preparación de sólidos.**

15 Las composiciones de la presente invención pueden formularse también en forma sólida. Dichas formas tienen la conformación de una barra pretendida para administración sobre los labios u otras partes del cuerpo. Estas composiciones contienen de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 30% de los compuestos empleados en la invención y de 50% a 98% de un emoliente tal como el descrito anteriormente. La composición puede contener de 1% a 20% de un agente espesante adecuado, como los descritos en los ejemplos anteriores y, opcionalmente, emulsionantes y agua.

20 Pueden incluirse aditivos encontrados habitualmente en composiciones tópicas, tales como conservantes (por ejemplo, metilparabeno y etilparabeno), tintes y perfumes, en cualquiera de las formulaciones descritas en los ejemplos 1-5.

#### **Ejemplo 6. Efecto del ácido 2,5-dicetoxibencenosulfónico sobre el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal inducida en ratón.**

25 La inducción de la enfermedad inflamatoria intestinal descrita a continuación es un modelo representativo de la evaluación de estrategias terapéuticas para tratar enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Se utilizaron ratones hembra de 7-8 semanas de la cepa C57BL/6J-664. Se indujo la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) alimentando los ratones con dextrano sulfato de sodio (DSS, PM 40.000) disuelto en agua de bebida en 2 ciclos. Cada ciclo consistía en 7 días con DSS al 3% en el agua de bebida separado por 7 días con agua normal. Se realizó una evaluación clínica diaria de los animales en la que se determinaba el peso corporal, la consistencia de las heces y la presencia de sangre en las heces. Por tanto, se evaluó la puntuación validada de la actividad clínica de la enfermedad con una escala de 0 a 6, considerando los siguientes parámetros: consistencia de las heces, presencia o ausencia de sangre fecal y pérdida de peso.

30 Al final del primer ciclo de exposición al DSS, se dividieron los ratones en los siguientes grupos de tratamiento: se administraron a un primer grupo por vía intraperitoneal (i.p) inyecciones de vehículo (NaCl al 0,9%). Otro grupo recibió inyecciones intramusculares de Solu-Medrol, un tratamiento de EII estándar, a una dosis de 10 mg/kg/día. Se administraron a un tercer grupo inyecciones i.p. de 2,5-diacetoxibencenosulfonato de potasio (DABS, 100 mg/kg/día). Se trató por vía oral el último grupo con 125 mg/kg al día de DABS.

35 Como se muestra en la figura 1, la pérdida de peso producida por los dos ciclos de exposición a DSS se reduce mediante el tratamiento con DABS. El tratamiento con DABS afecta beneficiosamente a la evolución clínica de EII, como se demuestra por la determinación de la puntuación clínica de la enfermedad (figura 2) que se reduce debido a la administración i.p. y oral de DABS en los dos primeros ciclos de DSS. Además, se muestra que la eficacia del DABS no es menor (en algunos puntos es mayor) que la correspondiente al tratamiento estándar con Solu-Medrol (figuras 1 y 2).

#### **Ejemplo 7: Inhibición de la mitogénesis de fibroblastos inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF-1).**

45 Se observó la inhibición de la mitogénesis inducida por FGF-1 en cultivos quiescentes de fibroblastos de Balb/c 3T3 por 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfonato (figura 3), 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfonato (figura 4) y 2,5-diacetoxibencenosulfonato (figura 5). Se utilizaron los compuestos evaluados en forma de sal de potasio, excepto en el primer caso en el que se utilizó sal de calcio. Se llevaron a cabo los experimentos como se describe en Fernández-Tornero C. y col. *J. Biol. Chem.*, 2003.

#### **Ejemplo 8: Análisis de la interacción estructural de los ésteres de 2,5-dihidroxibencenosulfonato con el factor de crecimiento de fibroblasto 1 (FGF-1).**

Basándose en la difracción cristalina de complejos de FGF-1:ácido 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfónico, FGF-1:ácido 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfónico y FGF-1:ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico, se calcularon las estructuras de

los complejos y se representaron. Las figuras 6, 7 y 8, que muestran la superficie de la proteína teñida según su potencial electrostático (gris claro: carga negativa, gris oscuro: carga positiva, blanco: falta de carga), muestran la manera en que interaccionan ácido 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfónico, ácido 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfónico y ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico, respectivamente, con FGF-1. La densidad electrónica del compuesto, con contornos a  $1\sigma$  (figuras 6-8, paneles C), permitió localizar y determinar las orientaciones de los compuestos con respecto a la proteína (figuras 6-8, paneles A y B), así como confirmar que los compuestos conservan los grupos acetoxilo en las posiciones 2, 5 y 2 y 5, respectivamente, cuando se unen a la proteína. Los compuestos ocupan un lugar que está muy cercano al que se ha descrito ocupado por el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace cation- $\pi$  con el grupo N<sup>ε</sup> de la lisina 132, que está marcado en las figuras 6-8, paneles A, como referencia.

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;
  - ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;
  - 5 ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;
  - ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;
  - ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;
  - ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
- 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad seleccionada de artritis y dolor.
2. Uso según reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona de: ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico; ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico y ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico.
- 15 3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la artritis se selecciona de osteoartritis, artritis reumatoide, poliartritis, artritis gotosa, artritis relacionada con lupus, artritis relacionada con psoriasis, artritis infecciosa, incluyendo artritis vírica, parasitaria y bacteriana.
4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento se administra por vía tópica, transdérmica, oral, bucal, parenteral, mediante inhalación, rectal, intravaginal, intraocular, ótica o
- 20 intraarticular.
5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el medicamento comprende al menos un agente terapéutico adicional.
6. Uso según la reivindicación 5, en el que al menos un agente terapéutico adicional se selecciona del grupo constituido por un agente quimioterapéutico, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un bloqueante alfa-adrenérgico, un agonista beta-adrenérgico, un anticolinérgico, un inhibidor de 5-alfa-reductasa, un antiandrógeno, un inmunomodulador, un inmunodepresor, un antiangiogénico tal como anti-VEGF, anti-FGF, anti-HGF y anti-EFG, un modificador de leucotrieno, un aminosalicilato, un anestésico, un antiinflamatorio no esteroideo, un antiparasitario, una terapia de receptor de interleucina solubilizado, oro intramuscular, un citotóxico, un antioxidante y combinaciones de dos o más de los mismos.
- 25 7. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;
  - ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;
  - ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;
  - ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;
  - 35 ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;
  - ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,
- para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en artritis y dolor.
- 40 8. Compuesto según la reivindicación 7, que se selecciona entre: ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico; ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico y ácido 2,5-bis(acetiloxi) bencenosulfónico.

Variación del peso corporal

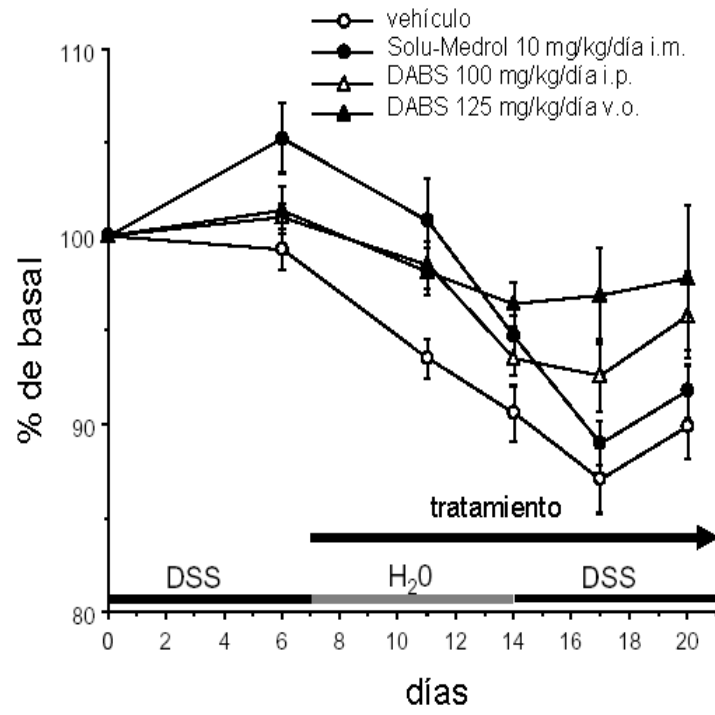


Figura 1

Índice clínico de la enfermedad

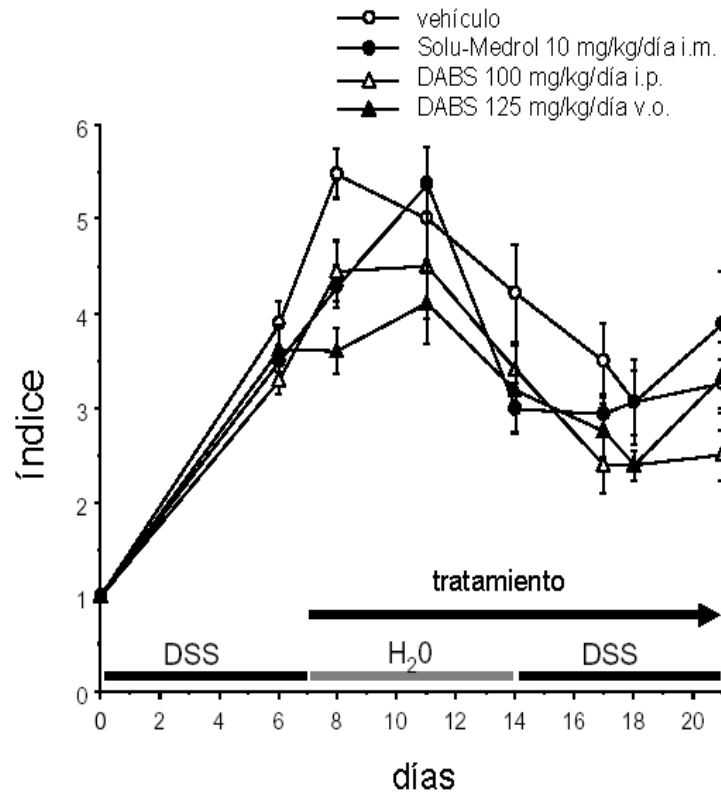


Figura 2



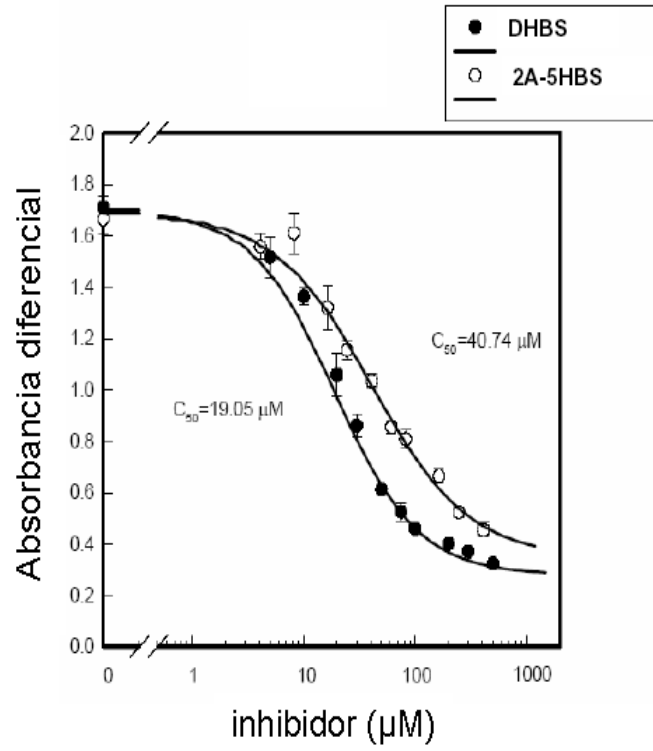


Figura 3

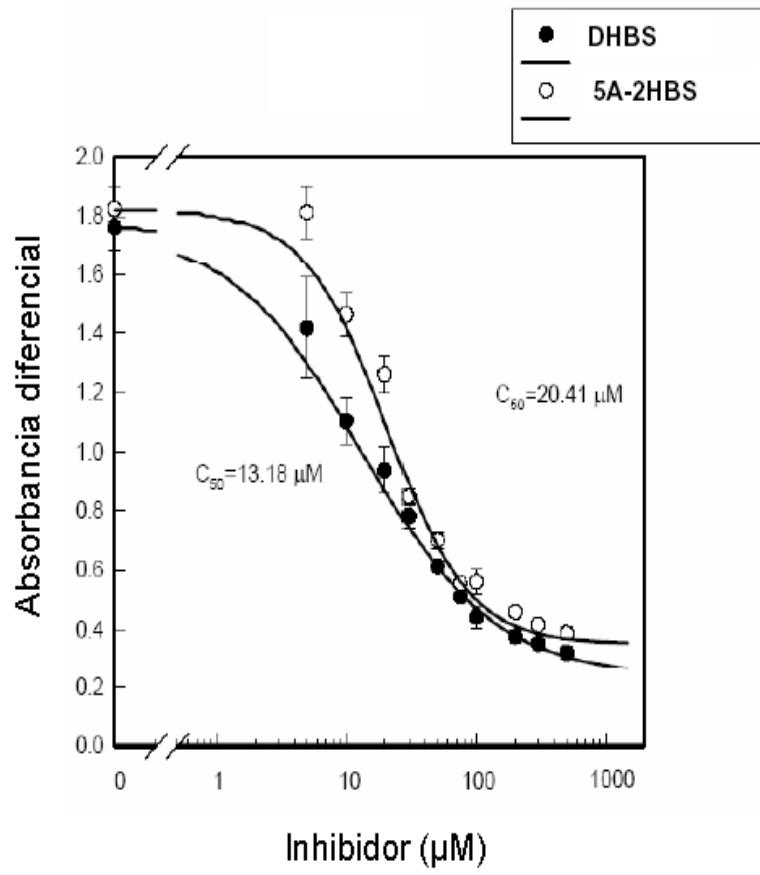


Figura 4

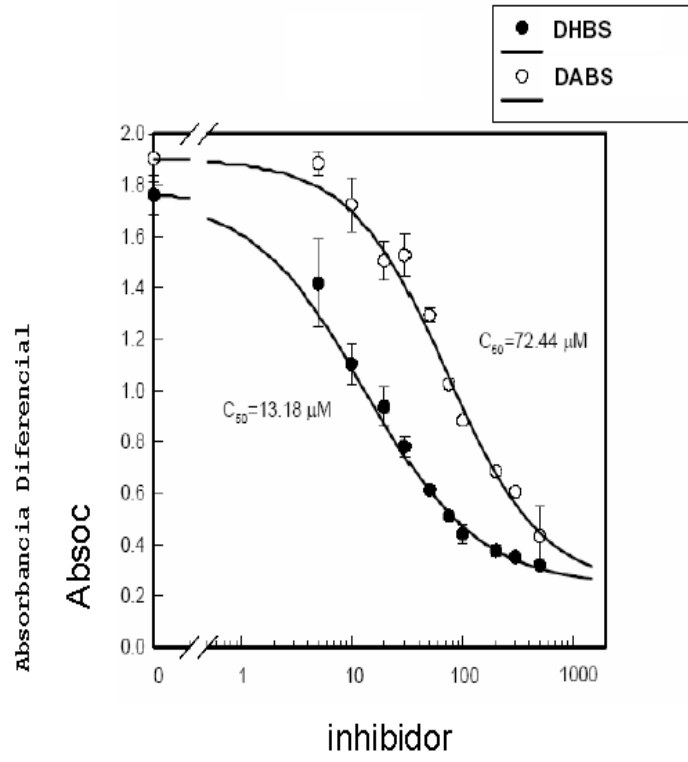


Figura 5

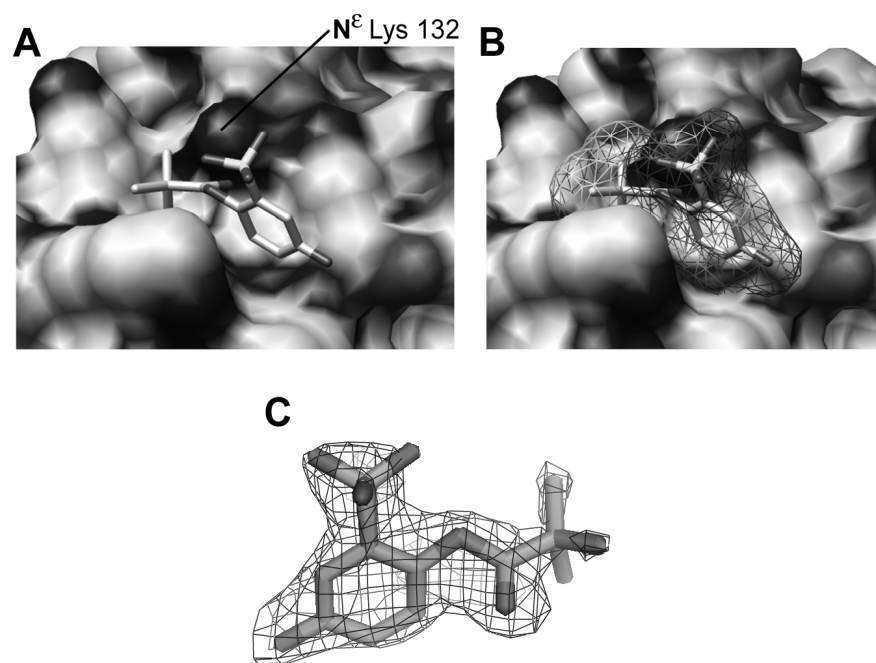
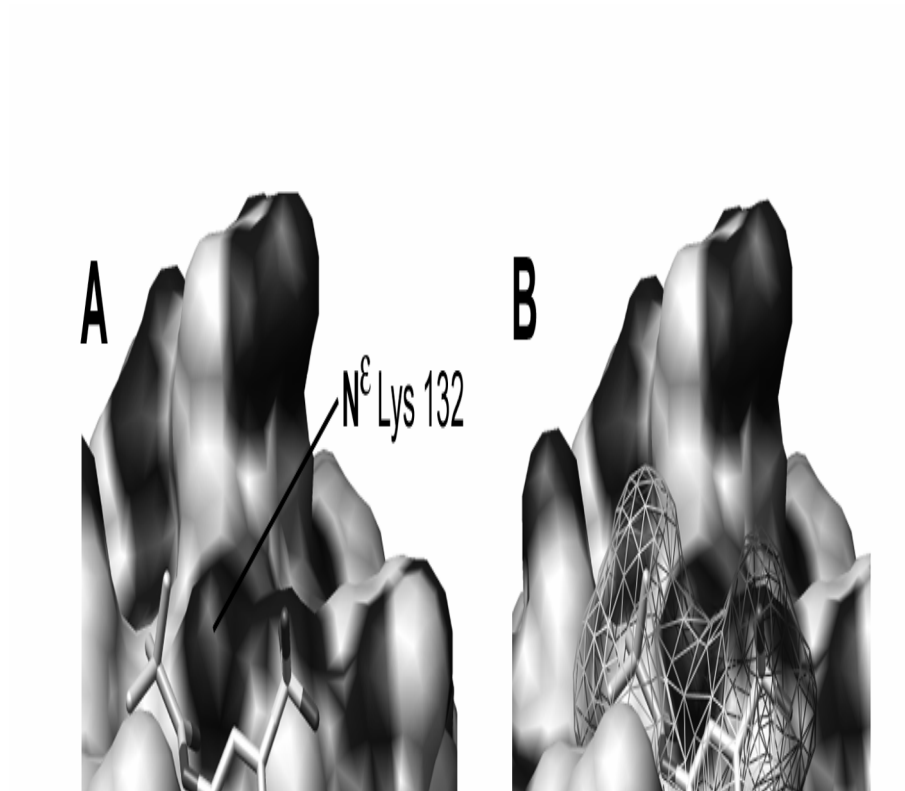


Figura 6



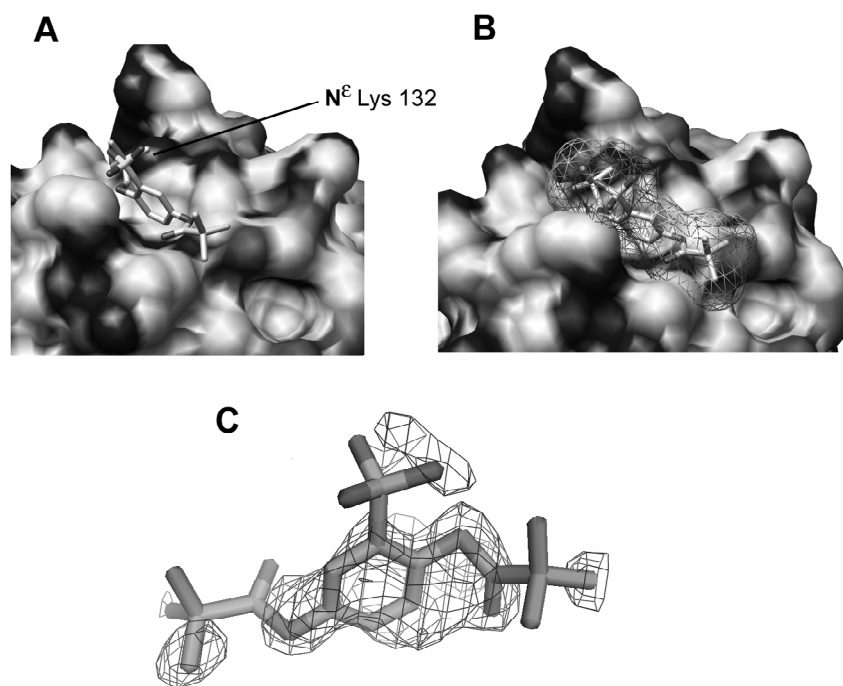


Figura 8