

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 413 855**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/10 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2007 E 07788426 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 2056815**

54 Título: **Uso de derivados de 2,5-dihidroxibenceno para tratar dermatitis**

30 Prioridad:

16.08.2006 ES 200602219

02.07.2007 ES 200701857

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.07.2013

73 Titular/es:

AMDERMA PHARMACEUTICALS, LLC (100.0%)
1 New England Avenue
Piscataway NJ 08854 , US

72 Inventor/es:

CUEVAS SÁNCHEZ, PEDRO;
GIMÉNEZ GALLEGO, GUILLERMO;
SÁENZ DE TEJADA GORMAN, IÑIGO;
ANGULO FRUTOS, JAVIER;
VALVERDE LÓPEZ, SERAFÍN;
ROMERO GARRIDO, ANTONIO y
LOZANO PUERTO, ROSA MARÍA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 413 855 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 tratar dermatitis

Solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud ES n.º P200602219, presentada el 16 de agosto de 2006 y de la solicitud ES n.º P200701857, presentada el 2 de julio de 2007.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere al uso de derivados de 2,5-dihidroxibenceno para fabricar medicamentos útiles para prevenir el envejecimiento cutáneo debido a exposición a rayos ultravioleta B (UVB) o a exposición a rayos solares en general, para tratar patologías asociadas a dicho fotoenvejecimiento cutáneo tales como queratosis seborreica, así como para tratar dermatitis.

Antecedentes de la invención

15 La exposición crónica a rayos ultravioleta B (UVB: longitud de onda de 290-320 nm), o rayos solares en general (que comprenden, entre otros longitudes de onda, la de la radiación UVB), produce envejecimiento cutáneo (fotoenvejecimiento) debido a la acumulación de daño en el ADN y sobre las proteínas estructurales de la piel, que se evidencia en forma de arrugas finas, laxitud con pérdida de elasticidad cutánea, elastosis, tinción amarillenta con áreas localizadas de hiperpigmentación de melanina (léntigo solar, actínico o senil). Además, el fotoenvejecimiento cutáneo se asocia con la aparición de comedones que son más evidentes en el "*cutis rhomboidalis*" en la parte posterior del cuello. En la prueba histológica, puede observarse una atrofia epidérmica y cambios degenerativos en las fibras elásticas de la dermis (Pearse AD, Gaskell SA, Marks R. J Invest Dermatol 1987; 88 83-87; Berton TR, Mitchell DL, Fischer SM, Looniskar MF. J Invest Dermatol 1997;109: 340-347). Además, la exposición crónica a rayos UVB es un factor de riesgo para la aparición de lesiones benignas, tales como queratosis seborreica y lesiones premalignas tales como queratosis actínica (Kripke ML. Cancer Res 1994; 54: 6102-6105). En la actualidad, no existe ningún tratamiento eficaz para el fotoenvejecimiento cutáneo (Dermatol Surg. Special Issue: Cosmeceuticals. Invited editors: Draeos ZD, Brody HJ. 2005).

25 El documento WO 2005/023305 se refiere a métodos para modular la actividad de células, y a composiciones útiles en tales métodos. En particular se refiere al uso de un agente que reduce el nivel de colesterol dentro de una célula para modular la actividad de la célula y a métodos que implican tal uso. Se da a conocer el uso de ácido sultosílico para el tratamiento de dermatitis, particularmente dermatitis atópica, eccema y dermatitis de contacto.

30 Kauer Charandeep *et al.*: "An Open trial of calcium dobesilate in patients with venous ulcers and estasis dermatitis", International Journal of Dermatology (febrero de 2003), vol. 42, n.º 2, páginas 147-152 dan a conocer el uso de dobesilato de calcio para el tratamiento de dermatitis por estasis.

El documento JP 08283152 A, Kao Corp. (29-10-1996), y el documento US-A-5 374 772 Carson Mathew *et al.* (20-12-1994) dan a conocer derivados de ácido 2,5-hidroxibenzoico para el tratamiento de dermatitis de contacto y atópica.

35 Existe una necesidad de hallar tratamientos alternativos a los actuales para el envejecimiento y fotoenvejecimiento cutáneo desde el punto de vista terapéutico, basándose en el uso de principios activos.

Sumario de la invención

Sorprendentemente, los inventores han hallado que derivados de 2,5-dihidroxibenceno seleccionados del grupo que consiste en:

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

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;

45 ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico,

los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como isómeros de los mismos son útiles para prevenir y/o tratar terapéuticamente el envejecimiento cutáneo debido a exposición a rayos ultravioleta B (UVB), o a exposición a rayos solares en general, para tratar patologías asociadas a dicho fotoenvejecimiento cutáneo tales como queratosis seborreica. Además, dichos derivados son útiles para prevenir y/o tratar terapéuticamente dermatitis.

50

Por tanto, un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de un derivado de 2,5-dihidroxibenceno 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;

10 o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para preparar un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de dermatitis.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al tratamiento y/o la profilaxis de dermatitis. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;

15 ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico

o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en.

20 Este y otros aspectos de la presente invención se describen en detalle en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Efecto inhibitor de ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (DHBS) sobre dermatitis inducida mediante la aplicación de cloruro de benzalconio sobre las orejas de ratas. Se indujo dermatitis en ambas orejas, y sólo se trató la oreja derecha por vía tópica con una crema que contenía DHBS al 5%; la oreja izquierda se usó como control. La inyección intravenosa de colorante azul de Evans reveló el grado de dermatitis en las orejas. La aplicación de la crema que contenía DHBS redujo notablemente la extravasación del colorante provocada por la dermatitis, tal como se muestra en las fotografías (A-F) de las orejas tratadas en las 6 ratas que, 4 horas tras la inducción de dermatitis, presentaban una extensión coloreada inferior que las orejas no tratadas.

Figura 2. Cuantificación del efecto inhibitor de ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (DHBS) sobre dermatitis inducida mediante la aplicación de cloruro de benzalconio sobre las orejas de las ratas mostradas en la figura 1. El eje de abscisas representa el porcentaje del área coloreada de azul en comparación con el área total de la oreja, como marcador del grado de dermatitis. Los datos se expresan como la media \pm EEM de los valores correspondientes de las seis ratas mostradas en la figura 1. Tal como se muestra en los gráficos, la aplicación tópica de DHBS al 5% (barras negras) redujo significativamente el grado de dermatitis tal como se observó 4 horas después (A) y 24 horas (B) tras la inducción de la misma.

Figura 3. Aspecto de dos orejas de ratas sobre las que se aplicó cloruro de benzalconio para inducir dermatitis. Una de las ratas (A) se trató por vía tópica con glicerol en ambas orejas, mientras que la otra rata (B) se trató por vía tópica con una disolución de glicerol que contenía el 2,5% de ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico (DABS). El eritema provocado por la dermatitis es más leve en el ratón tratado con DABS.

Figura 4. Ejemplos representativos del estudio histológico del efecto de un tratamiento tópico con ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico (DABS) al 2,5% sobre la dermatitis inducida mediante cloruro de benzalconio sobre la oreja de la rata. La microfotografía muestra un claro edema tisular sobre la oreja de una rata con dermatitis y tratada sólo con el vehículo (glicerol anhidro) (a). Este edema no se observa en una rata con dermatitis pero tratada con DABS al 2,5% en glicerol (b). En la oreja tratada con el vehículo, puede observarse una considerable infiltración de leucocitos en el tejido (c), y es notablemente más leve en la oreja de una rata tratada por vía tópica con DABS al 2,5% (d). El aumento del área marcada con una caja en c y d muestra que en los capilares de la rata tratada con vehículo, hay granulocitos adheridos a las células endoteliales que ruedan y se extravasan para infiltrarse en el tejido circundante (e), esto no se observa en los vasos de la rata tratada con DABS (f). Los tejidos se fijaron 24 horas tras la inducción de dermatitis.

- Figura 5. Efecto del tratamiento tópico con ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (DHBS), ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico (DABS) o vehículo (glicerol anhidro) sobre el aumento de la actividad mieloperoxidasa (MPO) como resultado de dermatitis inducida por cloruro de benzalconio sobre la oreja de la rata. Una vez se indujo dermatitis, se trataron las orejas con vehículo (glicerol anhidro), una crema de DHBS al 5% o con disolución de DABS al 2,5% en glicerol anhidro. Veinticuatro horas tras la inducción de dermatitis, se extirparon las orejas y se congelaron. El grupo control corresponde a orejas de ratas en las que no se había inducido dermatitis. La actividad de MPO se expresa como la media \pm EEM de la absorbancia a 460 nm normalizada por los mg del tejido de la oreja correspondiente. El número de animales usados en cada grupo se indica entre paréntesis. ** indica $p < 0,01$ frente a control, † $p < 0,05$, †† $p < 0,01$ frente a vehículo.
- Figura 6. Efecto inhibitor de ácido 2-acetoxi-5-hidroibencenosulfónico (2A-5HBS) sobre dermatitis inducida mediante la aplicación de cloruro de benzalconio sobre las orejas de ratas. Se indujo dermatitis en ambas orejas, y sólo se trató la oreja derecha por vía tópica con una disolución que contenía 2A-5HBS al 5% en glicerol; la oreja izquierda se usó como control. La inyección intravenosa de colorante azul de Evans reveló el grado de dermatitis en las orejas. La aplicación de la disolución que contenía 2A-5HBS 5% redujo notablemente la extravasación del colorante provocada por la dermatitis, tal como se muestra en las fotografías (A-E) de las orejas tratadas en la 5 ratas que, 24 horas tras la inducción de dermatitis, presentaban una extensión coloreada inferior que las orejas no tratadas.
- Figura 7. Efecto inhibitor de ácido 5-acetoxi-2-hidroibencenosulfónico (5A-2HBS) sobre dermatitis inducida mediante la aplicación de cloruro de benzalconio sobre las orejas de ratas. Se indujo dermatitis en ambas orejas, y sólo se trató la oreja derecha por vía tópica con una disolución que contenía 5A-2HBS al 5% en glicerol; la oreja izquierda se usó como control. La inyección intravenosa de colorante azul de Evans reveló el grado de dermatitis en las orejas. La aplicación de la disolución que contenía 5A-2HBS al 5% redujo notablemente la extravasación de colorante provocada por la dermatitis, tal como se muestra en las fotografías (A-D) de las orejas tratadas en las 4 ratas que, 24 horas tras la inducción de dermatitis, presentaban una extensión coloreada inferior que las orejas no tratadas.
- Figura 8. Cuantificación del efecto inhibitor de ácido 2-acetoxi-5-hidroibencenosulfónico (2A-5HBS) sobre dermatitis inducida mediante la aplicación de cloruro de benzalconio sobre las orejas de las ratas mostradas en la figura 6. El eje de abscisas representa el porcentaje del área coloreada de azul en comparación con el área total de la oreja, como marcador del grado de dermatitis. Los datos se expresan como la media \pm EEM de los valores correspondientes de las cinco ratas mostradas en la figura 6. Tal como se muestra en los gráficos, la aplicación tópica de 2A-5HBS al 5% (barra a rayas) redujo significativamente el grado de dermatitis 24 horas tras la inducción de la misma.
- Figura 9. Cuantificación del efecto inhibitor de ácido 5-acetoxi-2-hidroibencenosulfónico (5A-2HBS) sobre dermatitis inducida mediante la aplicación de cloruro de benzalconio sobre las orejas de las ratas mostradas en la figura 7. El eje de abscisas representa el porcentaje del área coloreada de azul en comparación con el área total de la oreja, como marcador del grado de dermatitis. Los datos se expresan como la media \pm EEM de los valores correspondientes de las cuatro ratas mostradas en la figura 7. Tal como se muestra en los gráficos, la aplicación tópica de 2A-5HBS al 5% (barra gris) redujo significativamente el grado de dermatitis 24 horas tras inducción de la misma.
- Figura 10. Ácido 5-acetoxi-2-hidroibencenosulfónico de potasio cristalizado conjuntamente con factor de crecimiento de fibroblastos I. La densidad electrónica del compuesto, contorneada a 1σ (panel C), permite la localización y el reconocimiento de la orientación del compuesto con respecto a la proteína (paneles A y B), así como la confirmación de que el compuesto mantiene el grupo acetoxilo en posición 2 cuando se une a la proteína. El compuesto se ubica en un sitio muy cercano al sitio que, tal como se describe, está ocupado por el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace catión- π con el grupo N^ε de lisina 132, 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-hidroibencenosulfónico, solapado con su representación en forma de varillas. 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: carece de carga).
- Figura 11. Ácido 5-acetoxi-2-hidroibencenosulfónico de potasio cristalizado conjuntamente con factor de crecimiento de fibroblastos I. La densidad electrónica del compuesto, contorneada a 1σ (panel C), permite la localización y el reconocimiento de la orientación del compuesto con respecto a la proteína (paneles A y B), así como la confirmación de que el compuesto mantiene el grupo acetoxilo en posición 5 cuando se une a la proteína. El compuesto se ubica en un sitio muy cercano al sitio que, tal como se describe, está ocupado por el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace catión- π con el grupo N^ε de lisina 132, 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-hidroibencenosulfónico, solapado con su representación en forma de varillas. 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: carece de carga).
- Figura 12. Ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico cristalizado conjuntamente con factor de crecimiento de fibroblastos

- I. La densidad electrónica del compuesto, contorneada a 1σ (panel C), permite la localización y el reconocimiento de la orientación del compuesto con respecto a la proteína (paneles A y B), así como la confirmación de que el compuesto mantiene los grupos acetoxilo en posiciones 2 y 5 cuando se une a la proteína. El compuesto se ubica en un sitio muy cercano al sitio que, tal como se describe, está ocupado por el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace catión- π con el grupo N^o de lisina 132, marcado en el panel A como referencia. El panel B representa, en forma de una malla, el volumen de Van der Waals del ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico, solapado con su representación en forma de varillas. 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: carece de carga).
- 10 Descripción detallada de la invención**
- Las definiciones de los términos y los grupos químicos comprendidos en las fórmulas en el presente documento son tal como sigue:
- El término “paciente” se refiere a animales, preferiblemente mamíferos, y más preferiblemente seres humanos, e incluye sujetos masculinos y femeninos, niños y adultos.
- 15 La expresión “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de compuesto y/o composición eficaz para lograr el fin deseado.
- Los términos “tratar” o “tratamiento” se refieren al uso profiláctico de compuestos o composiciones de la presente invención para evitar los síntomas de la enfermedad o estado, o al uso terapéutico para mejorar un estado existente.
- 20 Los compuestos de la invención que tienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como enantiómeros ópticamente puros, diastereómeros puros, mezclas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros, mezclas racémicas de enantiómeros, racematos diastereoméricos o mezclas de racematos diastereoméricos. Debe entenderse claramente que la invención contempla e incluye estos isómeros y mezclas de los mismos dentro de su alcance.
- 25 El término “tópica” se refiere a la administración de un compuesto aplicándolo sobre la superficie corporal e incluye, pero no se limita a, administración transdérmica y administración a través de la mucosa.
- El término “transdérmica” se refiere a la administración de un compuesto que entra en el torrente sanguíneo a través de la piel.
- La expresión “a través de la mucosa” se refiere al suministro de un compuesto que entra en el torrente sanguíneo a través del tejido mucoso.
- 30 El término “parenteral” se refiere a la administración de un compuesto por medio de una inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, intratecal o intraesternal; y también incluye técnicas de infusión local o sistémica.
- La expresión “potenciación de la penetración” o “potenciación de la permeación” se refiere al aumento en la permeabilidad de la piel o del tejido mucoso con respecto a un compuesto farmacológicamente activo seleccionado de tal manera que aumenta la tasa de penetración a través de la piel o del tejido mucoso.
- 35 “Excipientes” o “vehículos” se refiere a los materiales de vehículo adecuados para la administración del compuesto e incluyen cualquier material de este tipo conocido en la técnica tal como, por ejemplo, cualquier líquido, gel, disolvente, diluyente líquido, solubilizante, o similares, que no sea tóxico y que no muestre interacción dañina con cualquier componente de la composición.
- 40 La expresión “liberación sostenida” se refiere a la liberación de una composición y/o compuesto activo de manera que los niveles sanguíneos del compuesto activo se mantienen dentro de un intervalo terapéutico deseable a lo largo de un periodo de tiempo. La formulación de liberación sostenida puede prepararse usando cualquier método convencional conocido por un experto en la técnica con el fin de obtener las características de liberación deseadas.
- El término “dermatitis” se refiere a una enfermedad cutánea inflamatoria.
- 45 “Dermatitis atópica” se refiere a una enfermedad crónica que afecta a la piel. La dermatitis atópica se produce por una combinación de factores genéticos y ambientales y está asociada con excesiva formación de anticuerpos de IgE.
- “Dermatitis de contacto” se refiere a una inflamación de la piel que se induce por contacto externo con sustancias que dañan la piel mediante acción química directa o a través de un mecanismo inmunológico. La dermatitis de contacto está asociada con lesiones producidas sobre la piel tras ponerse en contacto con un antígeno o disolución irritante.
- 50 “Dermatitis por estasis” se refiere a una dermatitis en la que la estasis es simplemente un factor en el eccema de la

extremidad inferior; edema de origen nutricional u otro, infección y reacción a medicamentos tópicos son factores importantes.

“Dermatitis actínica” o “fotodermatitis” se refieren a dermatitis provocada por la exposición a la luz solar.

5 “Neurodermatitis” se refiere a un trastorno cutáneo de origen psicosomático o en el que factores psicológicos desempeñan una parte importante, como cuando frotarse y rascarse inducen parches circunscritos de piel engrosada.

“Dermatitis de contacto alérgica” se refiere a un estado inflamatorio agudo de la piel tras la exposición tópica a un alérgeno al que el sujeto muestra hipersensibilidad retardada.

“Dermatitis carcinomatosa” se refiere a una alteración inflamatoria de la piel debida a un carcinoma subyacente.

10 “Dermatitis del pañal” se refiere a cualquier erupción que se produce en la piel que está cubierta habitualmente por el pañal y se induce a menudo por contacto prolongado con la orina o las heces.

El término “dermatomiositis” se refiere a una enfermedad vascular del colágeno caracterizada por inflamación del músculo esquelético y por eritema y edema de la piel, en particular en los párpados, dorsos de las manos y los aspectos extensores de las extremidades.

15 “Queratosis seborreica” se refiere a un crecimiento no canceroso de la capa externa de la piel.

El término “agente terapéutico” incluye cualquier agente activo que pueda usarse para tratar o prevenir una enfermedad descrita en el presente documento. Los “agentes terapéuticos” incluyen pero no se limitan a tratamientos inmunomoduladores, tales como una pomada de tacrolimús o una crema de pimecrolimús y similares; corticosteroides tópicos (cremas, ungüentos, pomadas o geles) o corticosteroides sistémicos; inmunosupresores tópicos o sistémicos, tales como, por ejemplo, ciclosporina, metrotrexato, azatioprina, y similares; fototerapia; emolientes tales como por ejemplo, vaselina blanca, eucerina, crema de urea, aceite mineral, acetato de aluminio, y similares; cremas de barrera, tales como, por ejemplo, pasta de óxido de zinc, y similares; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, mentol, alcanfor, y similares; anestésicos locales, tales como, por ejemplo, lidocaína, y similares; corticoides tópicos, tales como, por ejemplo, acetato de triamcinolona, y similares; corticoides sistémicos, tales como, por ejemplo, prednisona, y similares; antihistamínicos, tales como, por ejemplo, difenhidramina, hidroxizina, y similares; resina de podofilina, aplicada localmente; cantarina, sólo combinada con podofilina; ácido salicílico, aplicado localmente; imiquimod; bleomicina; agentes exfoliantes, tales como, por ejemplo, alfa-hidroxiácidos (ácido glicólico, ácido salicílico, ácido láctico), tricloroacético, fenoles (ácido carbólico, aceite de crotón, y similares; gel de diclofenaco; 5-fluorouracilo, agentes de blanqueo y fotoprotectores, y similares. Un agente terapéutico incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo, profármacos y derivados farmacéuticos del mismo.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;

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

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;

ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;

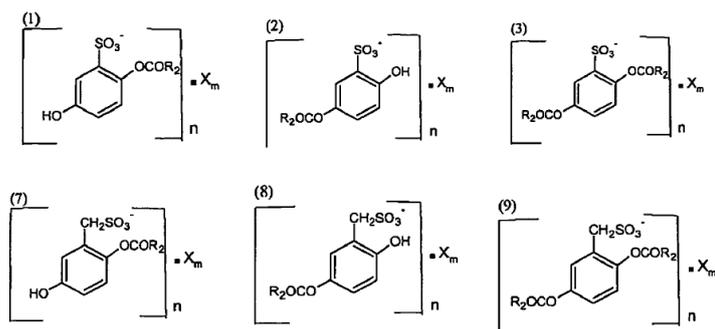
ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;

ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico,

40 o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para preparar un fármaco para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de dermatitis o queratosis seborreica.

Más particularmente, la dermatitis se selecciona del grupo que consiste en dermatitis actínica, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis atópica, dermatitis carcinomatosa, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis por estasis, neurodermatitis, dermatomiositis y dermatitis inducida por radiación.

45 En otra realización preferida de la invención, el compuesto definido en la invención y sales aceptables del mismo son:



en las que:

n es un número seleccionado de 1 y 2;

m es un número seleccionado de 1 y 2; y

5 R_2 es metilo

el catión X^+ en los compuestos puede ser cualquier catión fisiológicamente aceptable conocido en la técnica, que incluye pero no se limita a los descritos en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (eds.), "Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selections and Use", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, Suiza, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002.

10 En una realización preferida de la invención, el catión inorgánico es sodio, potasio, litio, calcio o magnesio.

En otra realización preferida de la invención, el catión orgánico es $[\text{NH}_{4-p}\text{R}_p]^+$: en el que p es un número entero entre 0 y 4 y R es un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono tal como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, t-butilo o n-pentilo.

15 En otra realización preferida de la invención, el catión orgánico es el grupo dietilamina $[\text{H}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$, piperazina o piridina.

Se prefieren particularmente los compuestos ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico; ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico y ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico.

20 Los derivados de 2,5-dihidroxibenceno definidos en la invención pueden usarse opcionalmente combinados entre sí. De esta manera y como ejemplo, es posible combinar un derivado de éster de dobesilato con un derivado de éster de homodobesilato, y similares en la misma razón o en una razón diferente. Dichas combinaciones pueden estar en la misma formulación o en formulaciones que se usarían secuencialmente.

25 El experto en la técnica puede sintetizar los compuestos definidos en la invención usando métodos convencionales y disponibles comercialmente. La síntesis de los compuestos definidos en la invención se da a conocer en, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.082.941; y "The Merck Index" 13ª edición, Merck & Co., R. Railway, NJ., EE.UU., 2001; las patentes estadounidenses n.ºs 5.082.841, 4.814.110, 4.613.332 y 4.115.648.

Los compuestos definidos en la invención también pueden estar en forma de solvatos, particularmente en forma de hidratos. Un experto en la técnica puede llevar a cabo la preparación de los compuestos definidos en la invención así como los solvatos de los mismos usando métodos convencionales y reactivos disponibles comercialmente.

30 Incluso tal como se ha mencionado previamente en una de las realizaciones preferidas con respecto a la definición de catión X^+ , el alcance de la presente invención abarca cualquier sal del mismo, especialmente cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. La frase "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de metales o las sales de adición que pueden usarse en formas farmacéuticas. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser sales de adición de ácido, sales de adición de base o sales de metales y pueden sintetizarse a partir de los compuestos originales que contienen un residuo de base o ácido usando procedimientos químicos convencionales.

35 Generalmente, esas sales se preparan, por ejemplo, mediante la reacción de formas de ácido o de base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido o la base apropiada 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 ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Los ejemplos de sales de adición de álcali incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de amonio y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glutamina y sales de aminoácidos

básicos. Los ejemplos de sales de metales incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y litio.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende ácido 2-acetiloxi-5-hidroxibencenosulfónico, ácido 5-acetiloxi-2-hidroxibencenosulfónico o ácido 2,5-bis-acetiloxibencenosulfónico.

5 La frase “farmacéuticamente aceptable” se refiere a composiciones y entidades moleculares fisiológicamente tolerables que normalmente no producen una reacción adversa alérgica o similar, tal como malestar gástrico, mareos, y similares, cuando se administran a un ser humano. Preferiblemente, tal como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” significa que está aprobado por un agente regulador del gobierno Federal o uno estatal o enumerado en la Farmacopea estadounidense u otra farmacopea generalmente reconocida como adecuada para su uso en animales, y más particularmente, en seres humanos.

10 Será obvio para los expertos en la técnica que el alcance de la presente invención también abarca sales que no son farmacéuticamente aceptables como posibles medios para obtener sales farmacéuticamente aceptables.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “solvato” se refiere a cualquier forma del compuesto activo según la invención que presenta otra molécula (lo más probablemente, un disolvente polar) unida al mismo a través de un enlace no covalente. Los ejemplos de solvatos incluyen hidratos y alcoholatos, preferiblemente, alcoholatos C₁-C₆, por ejemplo, metanolato.

Las sales farmacéuticamente aceptables definidas en la invención pueden prepararse a partir de ácidos o bases orgánicos o inorgánicos mediante métodos convencionales a través de la reacción del ácido o de la base apropiado con el compuesto.

20 En una realización particular, los derivados de 2,5-dihidroxibencénico de la invención pueden usarse opcionalmente y de manera conjunta con al menos uno de los siguientes agentes terapéuticos: diclofenaco, T4 endonucleasa, isotretinoína, acitretina, cidofoir, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un inmunomodulador, incluyendo inmunomodulador oral tal como tacrolimús y pimecrolimús, e inmunomoduladores tópicos; un inmunosupresor, un anticuerpo antiangiogénico, incluyendo anticuerpos anti-VEGF, anti-FGF, anti-EGF y anti-HGF; un modificador de leucotrienos, un aminosalicilato, un anestésico, un antiinflamatorio no esteroideo, una terapia del receptor de interleucina solubilizado, inhibidores de receptores tirosina cinasa, inhibidores de proteína cinasa C, y combinaciones de dos o más de los mismos.

30 Un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I) de la invención puede presentarse en cualquier forma adecuada para su administración, por ejemplo, para administración sistémica, transdérmica, oral, parenteral, bucal, nasal (por ejemplo, mediante inhalación), tópica, rectal, intravaginal, intraocular o ótica; por tanto, un medicamento de la invención puede incluir los vehículos o excipientes farmacéuticos aceptables necesarios para que se formule en la forma de administración deseada. En una realización preferida, la composición farmacéutica se administra por vía tópica.

35 Por tanto, en un aspecto preferido, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la profilaxis de dermatitis en un paciente que necesita el tratamiento y comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de los compuestos y/o las composiciones de fórmula (I) descritos.

40 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse opcionalmente junto con al menos un agente terapéutico, tal como, diclofenaco, T4 endonucleasa, isotretinoína, acitretina, cidofoir, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un inmunomodulador, incluyendo inmunomoduladores orales tal como tacrolimús y pimecrolimús, e inmunomoduladores tópicos; un inmunosupresor, un anticuerpo antiangiogénico, incluyendo anticuerpos anti-VEGF, anti-FGF, anti-EGF y anti-HGF; un modificador de leucotrienos, un aminosalicilato, un anestésico, un antiinflamatorio no esteroideo, una terapia del receptor de interleucina solubilizado, inhibidores de receptores tirosina cinasa, inhibidores de proteína cinasa C, y combinaciones de dos o más de los mismos.

45 En otras realizaciones, la aplicación de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno definidos en la invención puede hacerse independientemente o, en un aspecto preferido, simultáneamente con el uso de mezclas equivalentes o diferentes de otros compuestos de 2,5-dihidroxibenceno definidos en la invención (incluyendo sales y ésteres farmacéuticamente aceptables) y estos compuestos pueden estar en la misma formulación o en formulaciones independientes que se administrarían simultánea o secuencialmente.

50 En una realización, la presente invención se refiere al uso de un derivado de éster de ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico definido en la invención o las sales del mismo, para preparar un fármaco o medicamento destinado al tratamiento terapéutico de dermatitis.

En una realización, la presente invención se refiere al uso de un derivado de éster de ácido 2,5-dihidroxibencenohomosulfónico definido en la invención o las sales del mismo, para preparar un fármaco o medicamento destinado al tratamiento terapéutico de dermatitis.

55 La duración del tratamiento dependerá normalmente del estado particular, su gravedad, el estado del paciente, y

similares, y se determinará rápidamente por un experto en la técnica. Los transcurso ilustrativos de la terapia 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 se necesite.

5 En el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno descrito en el presente documento, el tratamiento puede continuarse hasta que se logre al menos un 10% de mejora en un síntoma asociado con el estado. En otras realizaciones, se continúa el tratamiento hasta que el sujeto que necesita tal tratamiento experimenta una mejora de al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 30%, al menos aproximadamente el 40%,
10 preferiblemente al menos aproximadamente el 50%, preferiblemente al menos aproximadamente el 60%, más preferiblemente al menos aproximadamente el 70%, más preferiblemente al menos aproximadamente el 80%, incluso más preferiblemente el 90% o más en un síntoma asociado con un trastorno descrito en el presente documento.

15 Un compuesto definido en la invención se administra al menos una vez a la semana. En otras realizaciones, un compuesto de fórmula (I) se administra al menos una vez al día. Aún en otras realizaciones, un compuesto de fórmula (I) se administra dos veces al día. En otra realización particular, un compuesto de fórmula (I) se administra a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente una semana. En otras realizaciones, un compuesto definido en la invención se administra a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente cuatro semanas.

Las cantidades terapéuticas pueden determinarse empíricamente y variarán con el estado particular que está tratándose, el sujeto, los componentes de formulación particulares, la forma farmacéutica, y similares.

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

25 En otra realización particular de la invención, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 30% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención. En un aspecto preferido de la invención, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 20% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención. En otro aspecto preferido de la invención, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 15% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención. En un aspecto preferido de la invención, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención puede administrarse por vía tópica en una formulación que comprende desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 10% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención. En otro aspecto preferido de la invención, los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención puede administrarse por vía tópica en una formulación que comprende desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 5% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención.

30 En otro aspecto preferido de la invención, los derivados de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención pueden administrarse por vía tópica en una formulación que comprende desde aproximadamente el 2,5% hasta aproximadamente el 4% (p/p) de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención. La formulación tópica de los compuestos comprendidos en los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención puede administrarse como una única dosis una vez al día o en múltiples dosis varias veces al día. En un aspecto preferido de la invención, la formulación tópica que comprende el 30%, el 20%, el 15%, el 10%, el 5%, el 2,5%, el 1%, el 0,5%, el 0,1% o el 0,001% de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención se administra cuatro veces al día. En otro aspecto preferido de la invención, la formulación tópica que comprende aproximadamente el 30%, el 20%, el 15%, el 10%, el 5%, el 2,5%, el 1%, el 0,5%, el 0,1% o el 0,001% de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención se administra tres veces al día. En otro aspecto preferido de la invención, la formulación tópica que comprende aproximadamente el 30%, el 20%, el 15%, el 10%, el 5%, el 2,5%, el 1%, el 0,5%, el 0,1% o el 0,001% de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención se administra dos veces al día. En otro aspecto preferido de la invención, la formulación tópica que comprende aproximadamente el 30%, el 20%, el 15%, el 10%, el 5%, el 2,5%, el 1%, el 0,5%, el 0,1% o el 0,001% de los compuestos de 2,5-dihidroxibenceno inventivos definidos en la invención se administra una vez al día.

Composiciones tópicas

60 El producto de la presente invención es útil para aplicación tópica sobre la piel. Las composiciones comprenden una cantidad eficaz de los compuestos definidos en la invención, preferiblemente desde aproximadamente el 0,001 hasta el 30%. Además, la composición comprende un vehículo farmacéutico aceptable. Los vehículos apropiados permanecen en el lugar de aplicación sobre la piel formando una película continua resistente a la inmersión en agua

y a la transpiración. Generalmente, el vehículo es orgánico y puede contener la formulación de la invención en una forma diluida o dispersada. Lociones, cremas, disoluciones, geles y sólidos son las formas físicas habituales de la composición.

5 Aplicación tópica significa depositar o extender el compuesto y la composiciones sobre el tejido epidérmico (incluyendo piel y tejidos oral, gingival, nasal, etc.).

Lociones

Las lociones contienen desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 30% de los compuestos definidos en la invención, desde el 1% hasta el 25% de un emoliente y la cantidad apropiada de agua. Ejemplos de emolientes son:

10 I. Aceites y ceras hidrocarbonados tales como aceites minerales, vaselina, parafina, ceresina, cera microcristalina, polietileno y perhidroescualeno.

II. Aceites de silicona tales como dimetilpolisiloxanos, metilfenilpolisiloxanos y copolímeros de glicol-silicona solubles en agua y solubles en alcohol.

15 III. Triglicéridos, tales como grasas y aceites animales y vegetales. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de ricino, aceite de hígado de bacalao, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite del almendras, 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.

20 VI. Ésteres alquílicos de ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono. Ésteres metílico, isopropílico y butílico de ácidos grasos son útiles en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 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.

25 VII. Éteres alquénlicos de ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, miristato de oleilo, estearato de oleilo y oleato de oleilo.

VIII. Ácidos grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquidónico, behénico y erúxico.

30 IX. Alcoholes grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono. Alcoholes laurílico, miristoílico, palmitoílico, estearílico, isoestearílico, hidroxiestearílico, oleílico, ricinoleílico, behenílico, erucílico y 2-octildodecanol son ejemplos apropiados de alcoholes grasos.

35 X. Éteres de alcoholes grasos. Los alcoholes grasos etoxilados que tienen de 10 a 20 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, alcoholes laurílico, cetílico, estearílico, isostearílico, oleílico y colesterol que tienen unidos a los mismos desde 1 hasta 50 grupos óxido de etileno o de 1 a 50 grupos óxido de propileno.

XI. Éter-ésteres, tales como ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos etoxilados.

40 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 etoxilada, colesterol etoxilado, alcoholes de lanolina propoxilada, lanolina acetilada, alcoholes de lanolina acetilada, linoleatos de alcoholes de lanolina, ricinoleato de alcoholes de lanolina, acetato de ricinoleato de alcoholes de lanolina, hidrogenolisis de lanolina y bases de absorción de lanolina líquidas o semisólidas son ejemplos ilustrativos de emolientes derivados de lanolina.

45 XIII. Alcoholes polihidroxilados y derivados de poliéter. Propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol 2000 y 4000, polioxietilénpolipropilenglicoles, glicerol, glicerol etoxilado, glicerol propoxilado, sorbitol, sorbitol etoxilado, 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 trimetilolpropano son ejemplos adecuados.

50 XIV. Ésteres de alcoholes polihidroxilados. Ésteres mono y diácilico de etilenglicol, ésteres mono y diácilico de dietilenglicol, ésteres mono y diácilico de polietilenglicol (200-6000), ésteres mono y diácilico de propilenglicol, monooleato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de polipropilenglicol 2000, monoestearato de propilenglicol etoxilado, ésteres mono y diácilico de glicerol, ésteres poliácilicos de poliglicerol, monoestearato de glicerol etoxilado, monoestearato de 1,3-butilenglicol, diestearato de 1,3-butilenglicol, éster acílico de polioxietilénpoliol,

ésteres acílicos de sorbitano y ésteres acílicos de polioxietilensorbitano son ejemplos adecuados.

XV. Ceras tales como cera de abejas, spermaceti, miristato de miristoílo y estearato de estearilo.

5 XVI. Derivados de cera de abejas, tales como cera de abejas de polioxietilensorbitol. Estos son productos de reacción de cera de abejas con sorbitol etoxilado de contenido en óxido de etileno variable que forma una mezcla de éter-ésteres.

XVII. Ceras vegetales, incluyendo, pero sin limitarse a, ceras de carnauba y candelilla.

XVIII. Fosfolípidos tales como lecitina y derivados.

XIX. Esteroles. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, colesterol y ésteres acílicos de colesterol.

XX. Amidas, tales como amidas de ácidos grasos, acilamidas etoxiladas y alcanolamidas de ácidos grasos sólidas.

10 Las lociones de la invención contendrían adicionalmente desde el 1% hasta el 30% de un emulsionante. Los emulsionantes pueden ser aniónicos, catiónicos o no iónicos. Los ejemplos de emulsionantes no iónicos incluyen, pero no se limitan a, alcoholes grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono, alcoholes grasos que tienen de 10 a 20 átomos de carbono condensados con de 2 a 20 moles de óxido de etileno u óxido de propileno, alquifenoles con de 6 a 12 carbonos en la cadena de alquilo condensados con de 2 a 20 moles de óxido de etileno, ésteres mono y diacílico de etilenglicol, en los que el ácido graso contiene desde 10 hasta 20 carbonos, monoglicéridos en los que el ácido graso contiene desde 10 hasta 20 carbonos, dietilenglicol, polietilenglicoles de peso molecular de 200 a 6000, polipropilenglicol de peso molecular de 200 a 3000, glicerol, sorbitol, sorbitano, polioxietilensorbitol, polioxietilensorbitano y ésteres de cera hidrófilos. Los emulsionantes aniónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos saponificados (jabones) con potasio, sodio o trietanolamina, conteniendo el ácido graso desde 10 hasta 20 carbonos. Otros emulsionantes aniónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, metales alcalinos, amonio o amonio sustituido con sulfatos de alquilo, arilsulfonatos de alquilo y etoxietersulfonatos de alquilo que tienen de 10 a 30 carbonos en la cadena de alquilo y desde 1 hasta 50 unidades de óxido de etileno. Los emulsionantes catiónicos adecuados incluyen compuestos de piridinio y morfolinio y amonio cuaternario.

25 Algunos emolientes descritos previamente también tienen propiedades emulsionantes. Cuando una loción contiene uno de estos emolientes, no se necesita un emulsionante adicional, aunque puede incluirse en la formulación.

30 El resto de la composición es agua. Las lociones se formulan simplemente mezclando todos los componentes entre sí. Preferiblemente, se disuelven los compuestos definidos en la invención en el emoliente y se añade la mezcla resultante al agua. Pueden incluirse componentes opcionales tales como el emulsionante o aditivos comunes en la composición. Un aditivo común es un agente espesante incluido en un nivel del 1% al 30% en peso de la composición. Ejemplos de agentes espesantes adecuados son: polímeros de carboxipolimetileno reticulado, metilcelulosa, polietilenglicoles, gomas y bentonita.

Cremas

35 Las composiciones de la presente invención también pueden formularse en forma de una crema. Las cremas contienen desde el 0,001% hasta el 30% de los compuestos definidos en la invención, desde el 5% hasta el 50% de un emoliente y el resto es agua. Los emolientes, tal como se describió anteriormente, también pueden usarse en la formulación de crema. Opcionalmente, la crema puede contener un emulsionante en un nivel de desde el 3% hasta el 50%. Los emulsionantes descritos previamente también serían adecuados en este caso.

Disoluciones

40 Las composiciones de la presente invención también pueden formularse en forma de una disolución. Las disoluciones contienen desde el 0,001% hasta el 30% de los compuestos definidos en la invención, y la cantidad adecuada de un disolvente orgánico. Sustancias orgánicas útiles como disolvente o una parte del sistema de disolventes son los siguientes: propilenglicol, polietilenglicol (200-600), polipropilenglicol (425-2025), glicerina, éteres de sorbitol, 1,2,6-hexanotriol, etanol, isopropanol, tartrato de dietilo, butanodiol, y mezclas de los mismos. Tales sistemas de disolventes también pueden contener agua. Estas composiciones se aplican sobre la piel en forma de una disolución, o se formulan disoluciones en forma de aerosol y se aplican sobre la piel como un pulverizador. Las composiciones en forma de aerosol contienen adicionalmente desde el 25% hasta el 80% de un propelente adecuado. Los ejemplos de propelentes incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos de bajo peso molecular clorados, fluorados y fluoroclorados. También se usan óxido nitroso y dióxido de carbono como gases propelentes. Se usa una cantidad suficiente para expulsar el contenido del cartucho.

Geles

La composición en forma de gel podría obtenerse simplemente mediante la adición de un agente espesante adecuado a la composición en forma de disolución tal como se describió anteriormente. Los agentes espesantes adecuados se han descrito en el capítulo que se refiere a lociones.

Las formulaciones en gel contienen desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 30% de los compuestos definidos en la invención, del 5% al 75% de un disolvente orgánico adecuado, del 0,5% al 20% de un agente espesante adecuado y la cantidad requerida de agua.

Sólidos

- 5 Las composiciones en la presente invención también pueden formularse en forma sólida. Tales formas tienen la forma de una barra destinada a la aplicación sobre los labios u otras partes del cuerpo. Estas composiciones contienen desde aproximadamente el 0,001% hasta aproximadamente el 30% de los compuestos definidos en la invención de fórmula (I), y desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 98% de un emoliente tal como el ya descrito. La composición puede contener adicionalmente desde aproximadamente el 1% hasta 10 aproximadamente el 20% de un agente espesante adecuado, tal como los ya descritos, y, opcionalmente, emulsionantes y agua.

Los aditivos que se encuentran habitualmente en composiciones tópicas, tales como conservantes (por ejemplo, metil y etilparabeno), colorantes y perfumes pueden incluirse en cualquiera de las formulaciones descritas en el presente documento.

15 Método de aplicación

- La cantidad eficaz de compuestos definidos en la invención usada por vía tópica variará según las circunstancias específicas de aplicación, la duración de la exposición y consideraciones similares. Generalmente, la cantidad variará desde 0,01 microgramos hasta 50 miligramos de los compuestos definidos en la invención, por centímetro cuadrado del área de epidermis. La cantidad de composición tópica (los compuestos definidos en la invención y el 20 vehículo) aplicada sobre el área afectada puede determinarse fácilmente según la cantidad de compuestos definidos en la invención contenidos en la misma.

Kits

- 25 Aún en otras realizaciones, la invención proporciona un kit o envase que comprende un compuesto definido en la invención, en forma envasada, acompañado por instrucciones para su uso. El compuesto definido en la invención puede envasarse de cualquier manera adecuada para su administración, siempre que el envasado, considerado junto con las instrucciones para su administración, indique la manera en la que ha de administrarse el compuesto definido en la invención.

- 30 Por ejemplo, un kit puede comprender un compuesto definido en la invención en forma farmacéutica unitaria, junto con instrucciones para su uso. Por ejemplo, tales instrucciones pueden indicar que la administración de un compuesto definido en la invención es útil en el tratamiento de dermatitis. El compuesto definido en la invención puede envasarse de cualquier manera adecuada para su administración. Por ejemplo, cuando el compuesto definido en la invención está en forma farmacéutica 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.

- 35 Pueden preverse fácilmente diversas realizaciones según lo anterior, y dependerían de la forma farmacéutica particular, dosificación recomendada, población de pacientes prevista, y similares. El envasado puede estar en cualquier forma empleada comúnmente para el envasado de productos farmacéuticos, y puede utilizar cualquiera de una variedad de características tales como diferentes colores, envoltorios, envasado resistente a la manipulación, paquetes o tiras de blíster, y similares.

- 40 Los siguientes ejemplos no limitativos describen adicionalmente y permiten que un experto habitual en la técnica realice y use la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Efecto de 2,5-dihidroxi-bencenosulfonato y el éster del mismo, 2,5-diacetoxibencenosulfonato sobre la dermatitis.

- 45 Se indujo dermatitis mediante la aplicación de cloruro de benzalconio, disolución al 5% (p/v) (aceite de oliva:acetona 1:5) sobre la extensión total de la parte posterior de la oreja (40 μ l/oreja) en ratas anestesiadas. Se indujo la dermatitis en ambas orejas. En el ensayo de 2,5-dihidroxi-bencenosulfonato (DHBS), se aplicó una crema que contenía el 5% de DHBS (p/p) por vía tópica sólo sobre la parte posterior de la oreja derecha, 30 minutos tras la aplicación de cloruro de benzalconio. Quince minutos más tarde, se inyectó disolución al 0,5% en peso de colorante azul de Evans (400 μ l por animal) en la vena yugular. Este colorante sólo tiñe de azul las áreas de la piel que 50 presentan una alteración de la permeabilidad vascular que permite la extravasación del colorante, tal como correspondería a un proceso de dermatitis. Cuatro horas tras inducir la dermatitis en ambas orejas, la oreja izquierda de la ratas estudiadas (n=6) que no se había tratado presentaba una mancha azul intensa y extensa, tal como se muestra en la figura 1. No obstante, la oreja derecha de todas las ratas tratadas con DHBS al 5% presentaba una 55 mancha azul claramente más pequeña que la de la oreja izquierda respectiva de cada caso (figura 1). Por tanto,

puede establecerse que la aplicación tópica de DHBS al 5% redujo el grado de dermatitis.

Esta observación se confirmó tras la cuantificación del grado de dermatitis basándose en el área de la oreja teñida de azul con respecto al área total de la oreja. Se procesaron fotografías obtenidas de manera idéntica de las orejas extendidas con el fin de determinar el área teñida y el área total de la oreja usando un programa informático para analizar imágenes (Motic Image). Se relacionó el área teñida de cada oreja con el área total para obtener el porcentaje de la oreja afectado por la dermatitis. El análisis estadístico de los valores resultantes, 4 horas tras la aplicación de cloruro de benzalconio sobre las orejas tratadas y no tratadas, reveló que el tratamiento con crema que contenía DHBS al 5% en peso redujo significativamente el porcentaje del área teñida de azul, tal como se muestra en la figura 2A, mostrando por tanto un efecto inhibitor de DHBS sobre el desarrollo de dermatitis. 24 horas tras la inducción de dermatitis (figura 2B), estos valores eran muy similares.

Usando el mismo modelo, se indujo dermatitis sobre ambas orejas de dos ratas, siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente. En este caso, 30 minutos tras la aplicación de cloruro de benzalconio, se trató una rata en ambas orejas con una disolución de glicerol (figura 3A), mientras que se trató la otra en ambas orejas con una disolución de glicerol que contenía el 2,5% (p/v) de 2,5-diacetoxibencenosulfonato (DABS) (figura 3B). El tratamiento tópico con DABS redujo la dermatitis inducida por cloruro de benzalconio, tal como se demuestra por el hecho de que las orejas de las ratas tratadas con el vehículo (glicerol) presentan un eritema mucho más intenso que el correspondiente a las ratas tratadas con DABS. El estudio histológico de estas orejas demuestra que el tratamiento tópico con un 2,5% de DABS reduce el edema y la infiltración de leucocitos (figura 4). Las orejas tratadas con DABS muestran una reducción significativa de la presencia de granulocitos adheridos a las células endoteliales capilares, en su etapa previa a la extravasación hacia el tejido subyacente (figuras 4e y 4f).

En este mismo modelo (Hyun E *et al.* Br J Pharmacol, 2004), la inducción de dermatitis se ha asociado a un aumento en la actividad mieloperoxidasa (MPO) en la oreja, como marcador de la infiltración de leucocitos en el tejido afectado por dermatitis. Basándose en estas evidencias, se estableció el efecto de derivados de hidroxibenceno sobre la actividad de la MPO en el modelo descrito en este ejemplo. Se determinó la actividad de MPO en las orejas de ratas control (sin dermatitis) y en orejas sobre las que se había inducido dermatitis con cloruro de benzalconio y se habían tratado con vehículo (glicerol anhidro), crema de DHBS al 5% o disolución al 2,5% de DABS en glicerol. Se congelaron las orejas en nitrógeno líquido 24 horas tras la inducción de dermatitis y se mantuvieron a -80°C hasta la determinación de la actividad de MPO. Para determinar la actividad de MPO, se homogeneizaron las orejas congeladas en tampón fosfato con un 0,5% de bromuro de hexadeciltrimetilamonio. Tras varios ciclos de congelación/descongelación/sonicación, se centrifugaron las muestras a 13.000 x g durante 20 minutos a 4°C. Se añadieron H₂O₂ y O-dianisidina a los sobrenadantes y se midió la absorbancia a 460 nm en un espectrofotómetro 1 hora tras la incubación a temperatura ambiente. La actividad de MPO se expresa como unidades de absorbancia por mg de tejido.

24 horas más tarde, la dermatitis produce un aumento significativo en la actividad de MPO en la oreja que se reduce significativamente mediante el tratamiento tópico con DHBS al 5% (figura 5). La aplicación tópica del 2,5% de DABS también reduce significativamente el aumento de la actividad de MPO provocado por la dermatitis. De hecho, cuando la formulación tópica de DABS contenía la mitad de la cantidad de principio activo contenido en el DHBS, su eficacia era ligeramente superior (figura 5).

Este ejemplo muestra la eficacia de la aplicación tópica de DHBS y de la forma diacetilada del mismo, DABS, para el tratamiento de dermatitis en un modelo animal.

Tal como ilustra el ejemplo anterior, en determinadas realizaciones, los ésteres de 2,5-dihidroxibencenosulfonato descritos en la presente invención ejercen sorprendentemente acciones farmacológicas de interés en la presente invención por sí mismos, sin necesidad de convertirse en primer lugar en 2,5-dihidroxibencenosulfonato con el fin de ejercer tales acciones.

Ejemplo 2: Efecto de monoésteres de 2,5-dihidroxibencenosulfonato sobre la dermatitis.

Usando el mismo procedimiento que en el ejemplo anterior, se indujo dermatitis mediante la aplicación de cloruro de benzalconio, disolución al 5% (p/v) (aceite de oliva:acetona 1:5) sobre la extensión total de la parte posterior de la oreja (40 µl/oreja) en ratas anestesiadas. Se indujo la dermatitis en ambas orejas. Se aplicó una crema que contenía el 5% (p/v) de o bien 2-acetoxi-5-hidroxibencenosulfonato (2A-5HBS) o bien 5-acetoxi-2-hidroxibencenosulfonato (5A-2HBS) por vía tópica sólo sobre la parte posterior de la oreja derecha, 30 minutos tras la aplicación de cloruro de benzalconio. Quince minutos más tarde, se inyectó disolución al 0,5% (p/v) de colorante azul de Evans (400 µl por animal) en la vena yugular. Esta tinción sólo tinte de azul las áreas de la piel que presentan una alteración de la permeabilidad vascular que permite la extravasación del colorante, como correspondería en un proceso de dermatitis. Veinticuatro horas tras inducir la dermatitis en ambas orejas, la oreja izquierda de las ratas estudiadas (n=5) que no se había tratado presentaba una mancha azul intensa y extensa, tal como se muestra en la figura 6. No obstante, el oreja derecha de todas las ratas tratadas con 5A-2HBS al 5% presentaba una mancha azul claramente más pequeña que la de la oreja izquierda respectiva de cada caso (figura 6). De la misma manera, las ratas tratadas con 5A-2HBS al 5% presentaban tinción azul marcada en las orejas izquierdas (no tratadas) mientras que la extensión de la tinción en las orejas derechas (tratadas) se redujo notablemente (figura 7). Por tanto, puede

establecerse que la aplicación tópica de 2A-5HBS al 5% y 5A-2HBS al 5% redujo el grado de dermatitis.

5 Esta observación se confirmó tras la cuantificación del grado de dermatitis basándose en el área de la oreja teñida de azul con respecto al área total de la oreja. Se procesaron fotografías obtenidas de manera idéntica de las orejas extendidas con el fin de determinar el área teñida y el área total de la oreja usando un programa informático para
10 analizar imágenes (Motic Image). Se relacionó el área teñida de cada oreja con el área total para obtener el porcentaje de la oreja afectado por la dermatitis. El análisis estadístico de los valores resultantes, 24 horas tras la aplicación de cloruro de benzalconio sobre las orejas tratadas y no tratadas, reveló que el tratamiento con disolución al 5% de 2A-5HBS en peso redujo significativamente el porcentaje del área teñida de azul, tal como se muestra en la figura 8, así como lo hizo el tratamiento con disolución de 5A-2HBS al 5% (p/v) (figura 9), mostrando por tanto un efecto inhibitorio de los monoésteres de 2,5-dihidroxibenzesulfonato en las posiciones 2 (2A-5HBS) o 5 (5A-2HBS) sobre el desarrollo de dermatitis.

Ejemplo 3: Análisis de la interacción estructural de los ésteres de 2,5-dihidroxibencenosulfonato con el factor de crecimiento de fibroblastos I. (FGF-1).

15 A partir de la difracción de cristales de complejo de FGF-1:ácido 2-acetoxi-5-hidroxi-bencenosulfónico, FGF-1:ácido 5-acetoxi-2-hidroxi-bencenosulfónico y FGF-1:ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico, se calcularon las estructuras de complejo y se representaron. En las figuras 10, 11 y 12, que representan la superficie de la proteína coloreada según su potencial electrostático (rojo: carga negativa, azul: carga positiva, blanco: áreas sin carga), puede observarse la forma de interacción del ácido 2-acetoxi-5-hidroxi-bencenosulfónico, ácido 5-acetoxi-2-hidroxi-bencenosulfónico y ácido 2,5-diacetoxibencenosulfónico, respectivamente, con el FGF-1. La densidad
20 electrónica del compuesto, contorneada a 1σ (figuras 10-12, paneles C), permitió la localización y determinación de las orientaciones de los compuestos con respecto a la proteína (figuras 10-12, paneles A y B), así como la confirmación de que los compuestos mantienen los grupos acetoxilo en posiciones 2, 5 y 2 y 5, respectivamente, cuando se unen a la proteína. Los compuestos se ubican en un sitio muy cercano al sitio que, tal como se describió, está ocupado por el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, cuyo anillo aromático forma un enlace catión- π con el grupo N^ε de lisina 132, marcado en la figuras 10-12, paneles A, como referencia.
25

Aunque se han tratado realizaciones específicas de la invención objeto, la memoria descriptiva anterior es ilustrativa y no restrictiva. El alcance completo de la invención debe determinarse mediante referencia a las reivindicaciones, junto con su alcance completo de equivalentes, y la memoria descriptiva, junto con tales variaciones.

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 solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
 10 para preparar un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de dermatitis.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de: ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico, ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico y ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico.
3. Uso según cualquier reivindicación anterior, en el que la dermatitis se selecciona de dermatitis actínica, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis atópica, dermatitis carcinomatosa, dermatitis de contacto, dermatitis del pañal, dermatitis por estasis, neurodermatitis, dermatomiositis y dermatitis inducida por radiación.
4. Uso según cualquier reivindicación anterior, en el que el medicamento se administra por vía tópica.
5. Uso según las reivindicaciones 1 a 3, en el que el medicamento se administra por vía oral, por vía bucal, por vía parenteral, por vía transdérmica o mediante inhalación.
6. Uso según cualquier reivindicación anterior, en el que el medicamento comprende al menos un agente terapéutico adicional.
7. Uso según la reivindicación 6, en el que el al menos un agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en diclofenaco, T4 endonucleasa, isotretinoína, acitretina, cidofoir, un corticosteroide, un antibiótico, un analgésico, un inmunomodulador, incluyendo inmunomodulador oral tal como tacrolimús y pimecrolimús, e inmunomoduladores tópicos; un inmunosupresor, un anticuerpo antiangiogénico, incluyendo anticuerpos anti-VEGF, anti-FGF, anti-EGF y anti-HGF; un modificador de leucotrienos, un aminosalicilato, un anestésico, un antiinflamatorio no esteroideo, una terapia del receptor de interleucina solubilizado, inhibidores de receptores tirosina cinasa, inhibidores de proteína cinasa C y combinaciones de dos o más de los mismos.
8. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
 ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico;
 ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico;
 ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico;
 35 ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenohomosulfónico;
 ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenohomosulfónico;
 ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenohomosulfónico;
 o solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
 para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de dermatitis.
9. Compuesto para su uso según la reivindicación 8, que se selecciona de: ácido 2-(acetiloxi)-5-hidroxibencenosulfónico, ácido 5-(acetiloxi)-2-hidroxibencenosulfónico y ácido 2,5-bis(acetiloxi)bencenosulfónico.
- 40

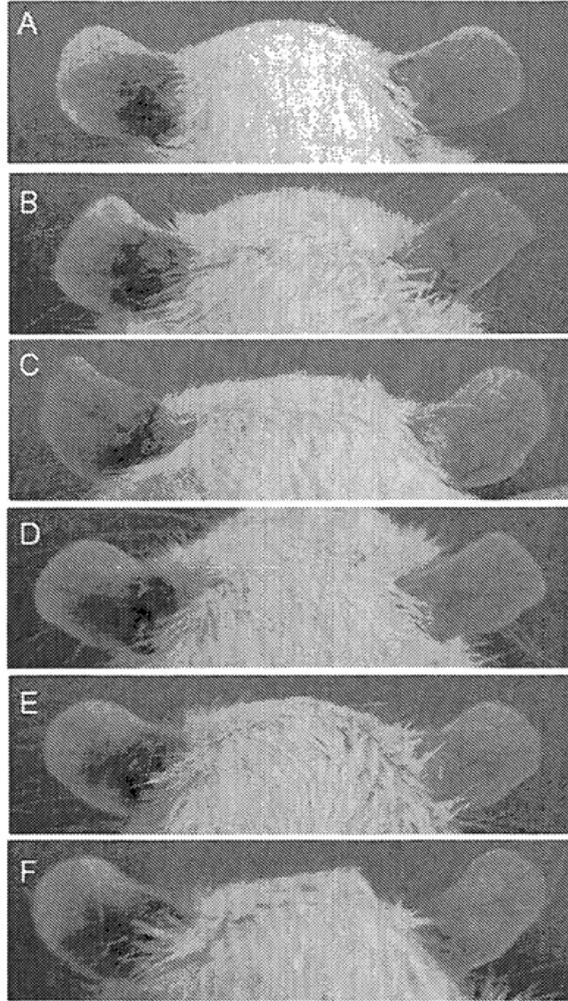


Figura 1

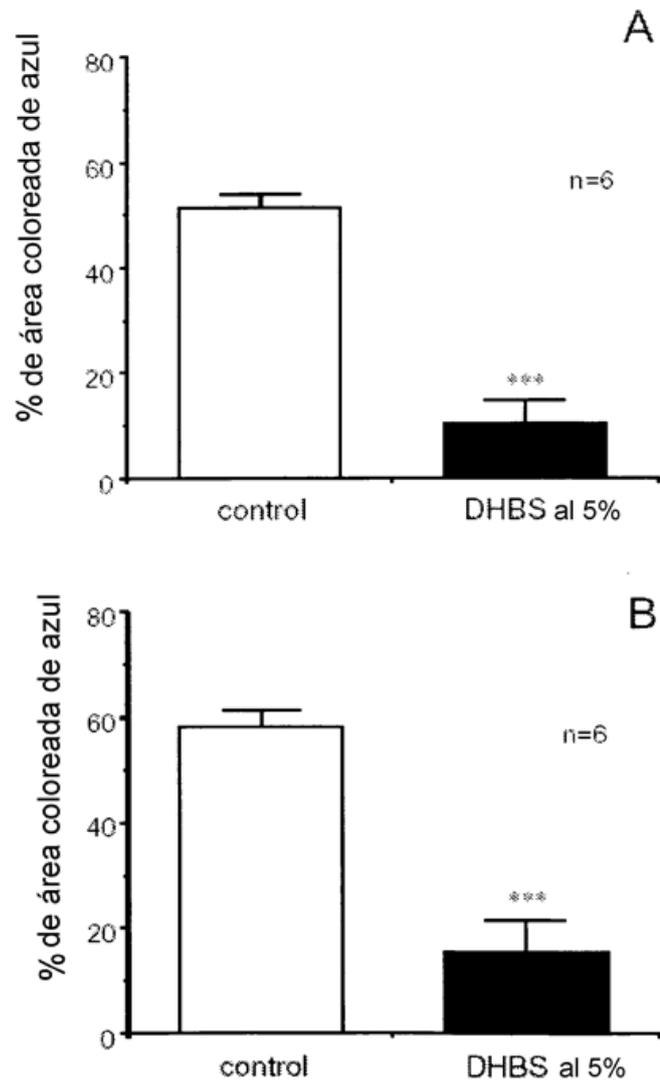


Figura 2

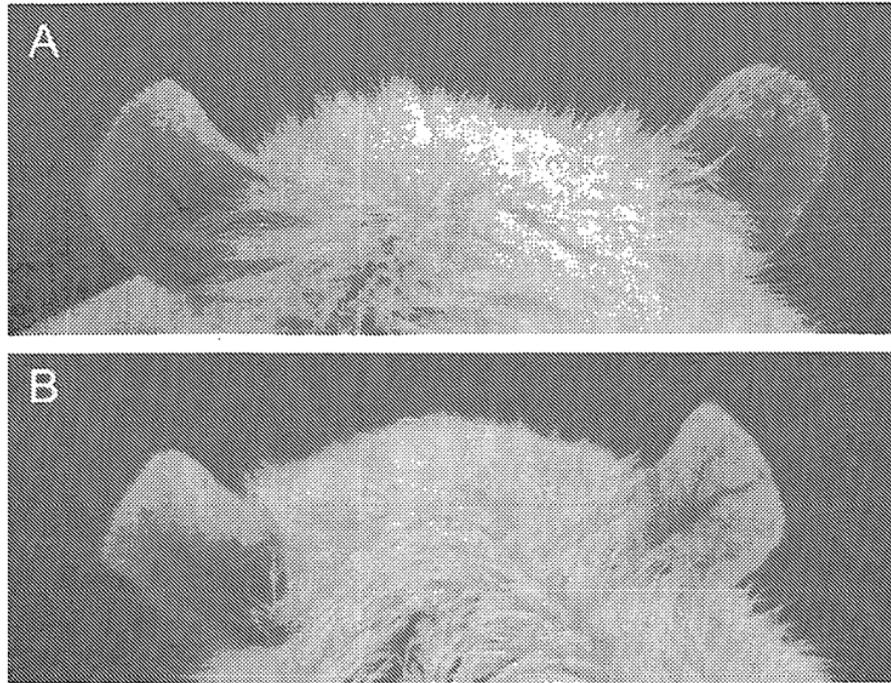


Figura 3

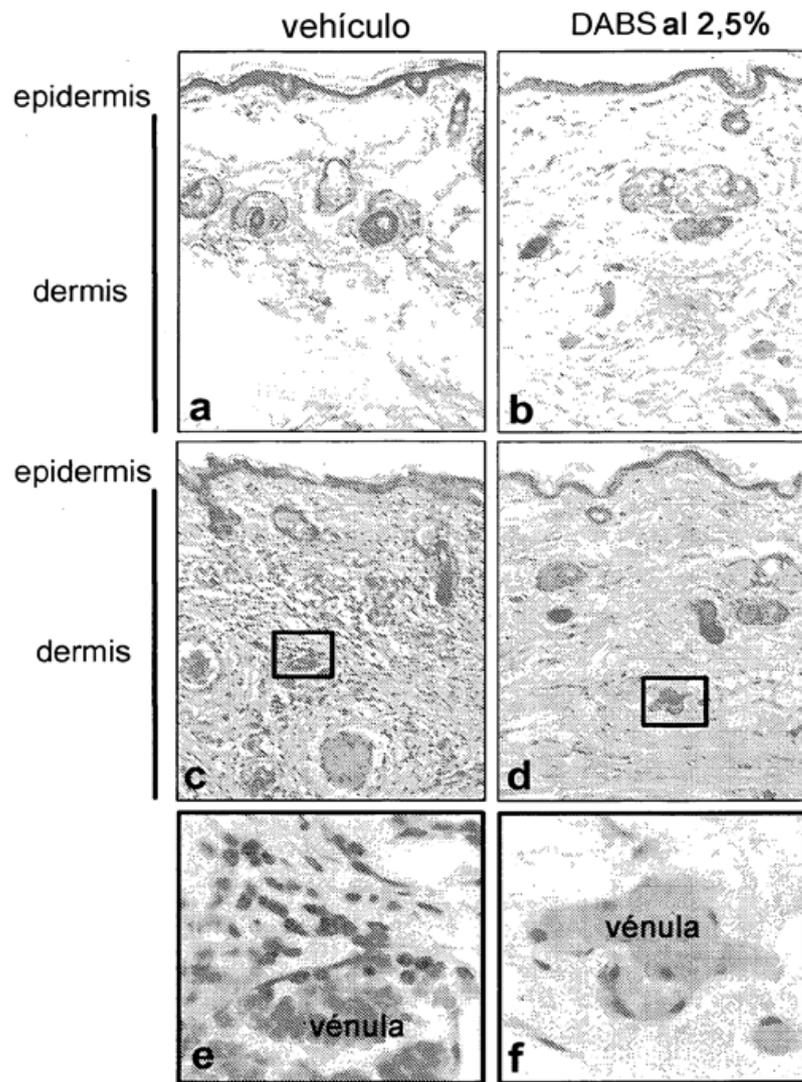


Figura 4

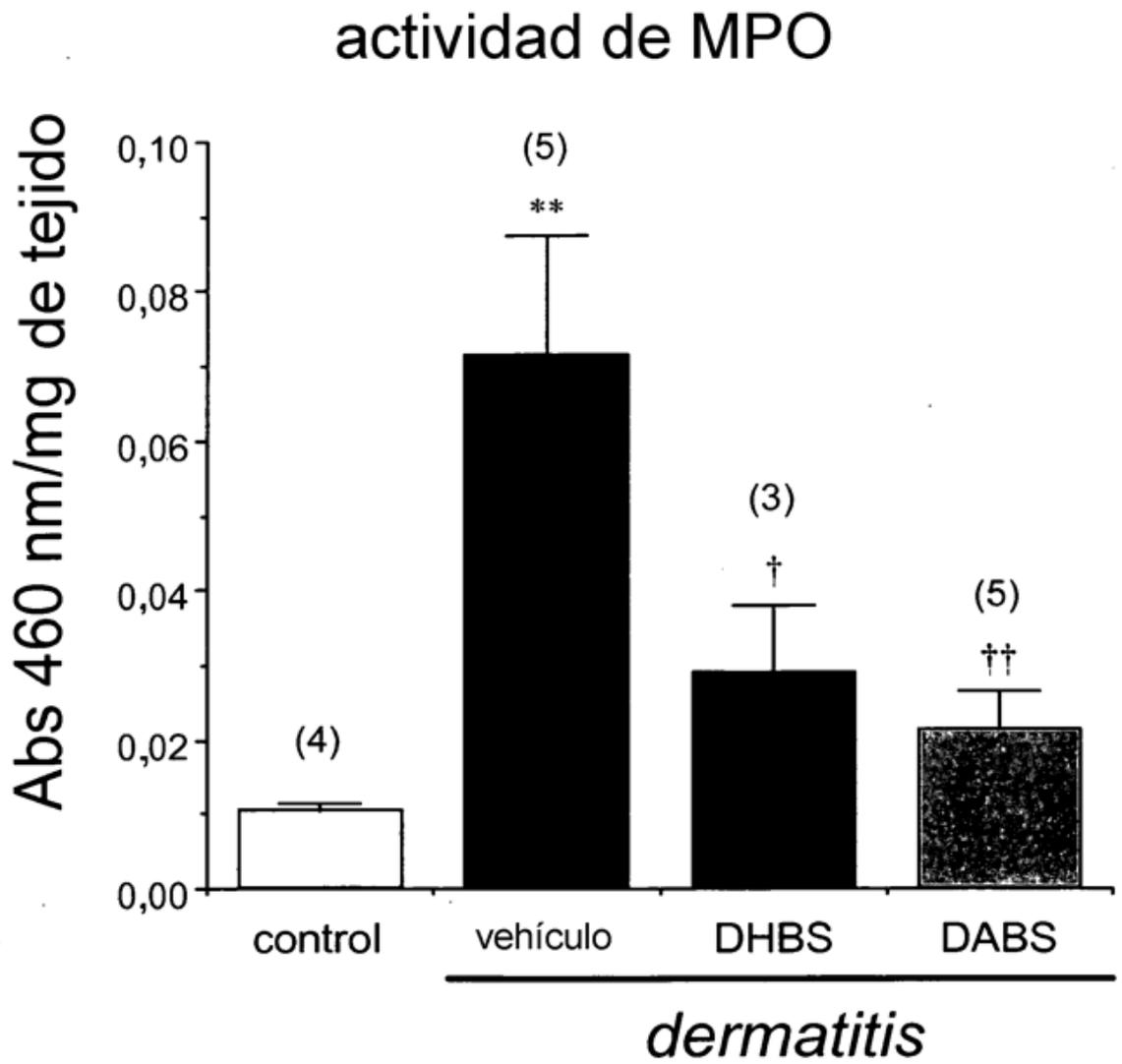


Figura 5

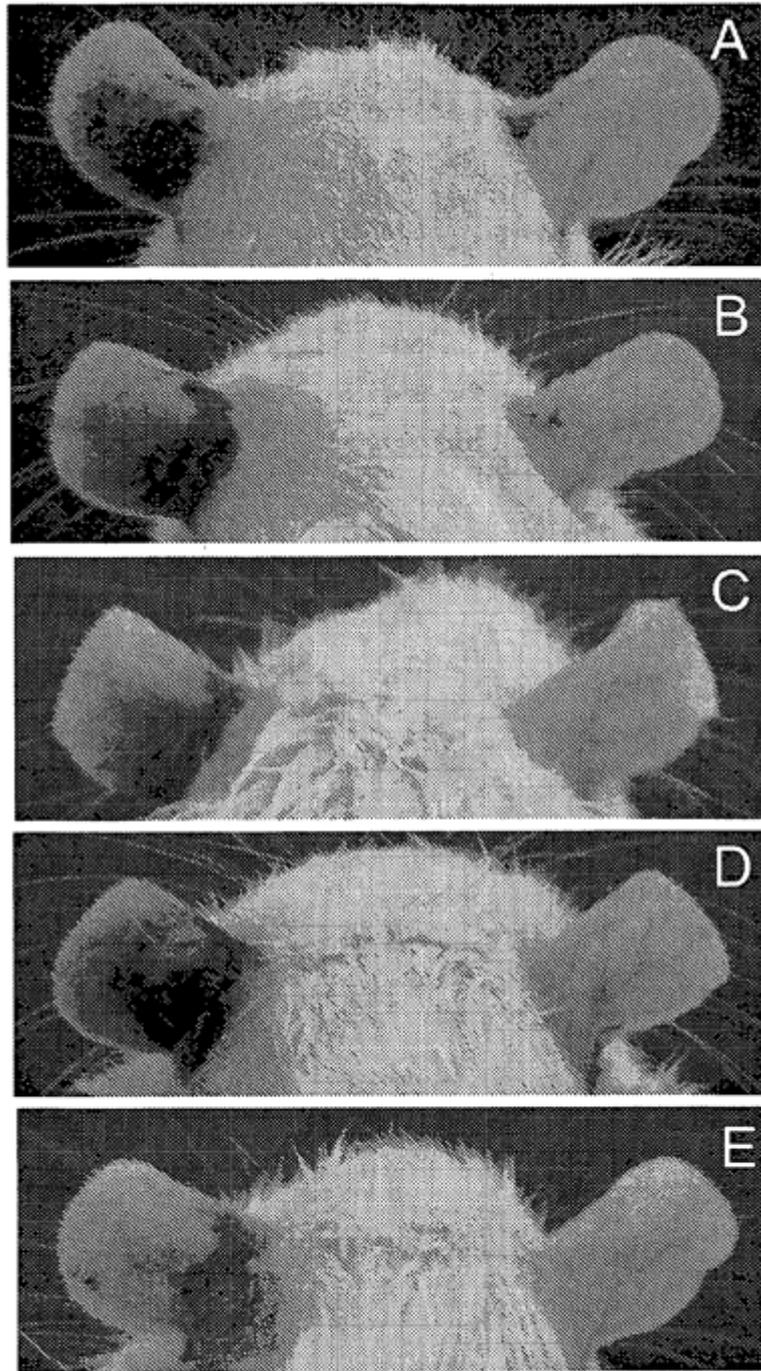


Figura 6

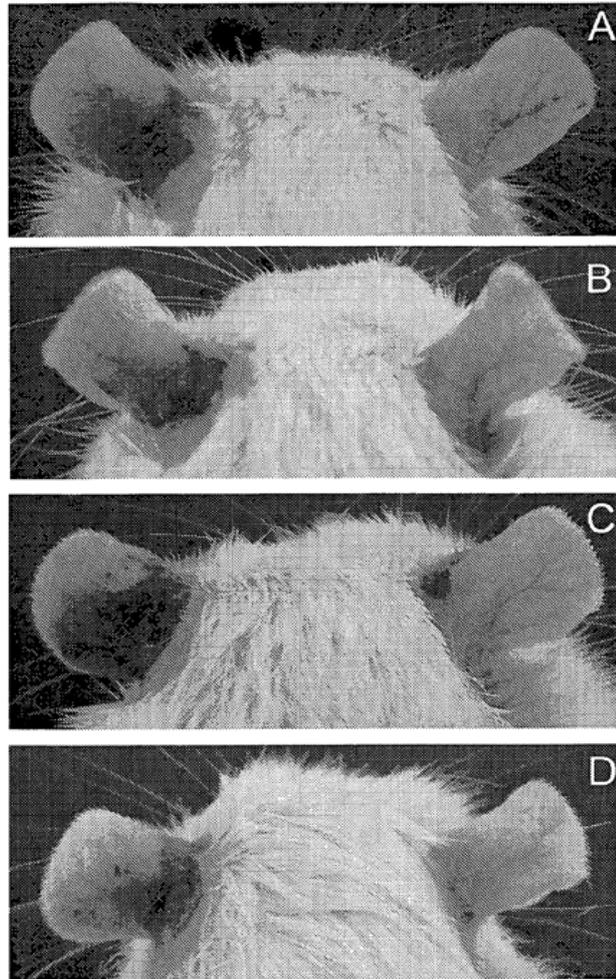


Figura 7

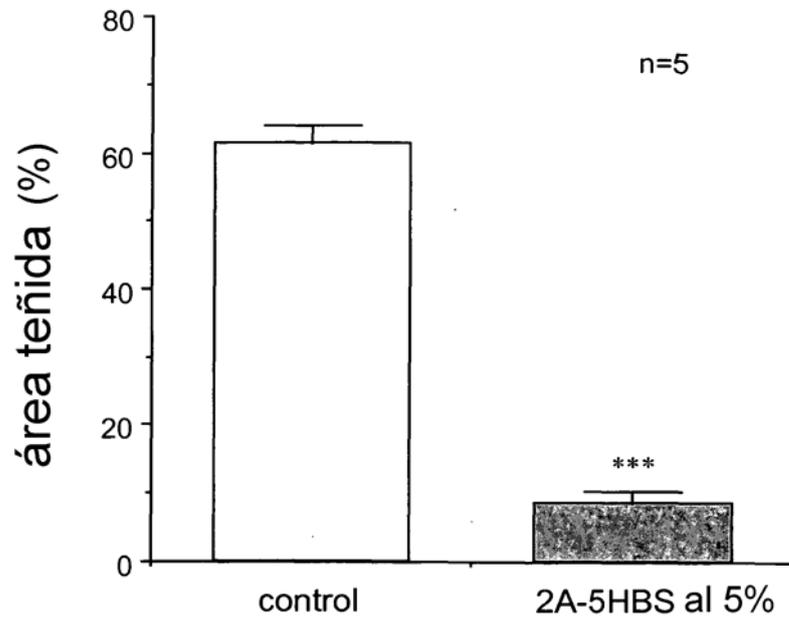


Figura 8

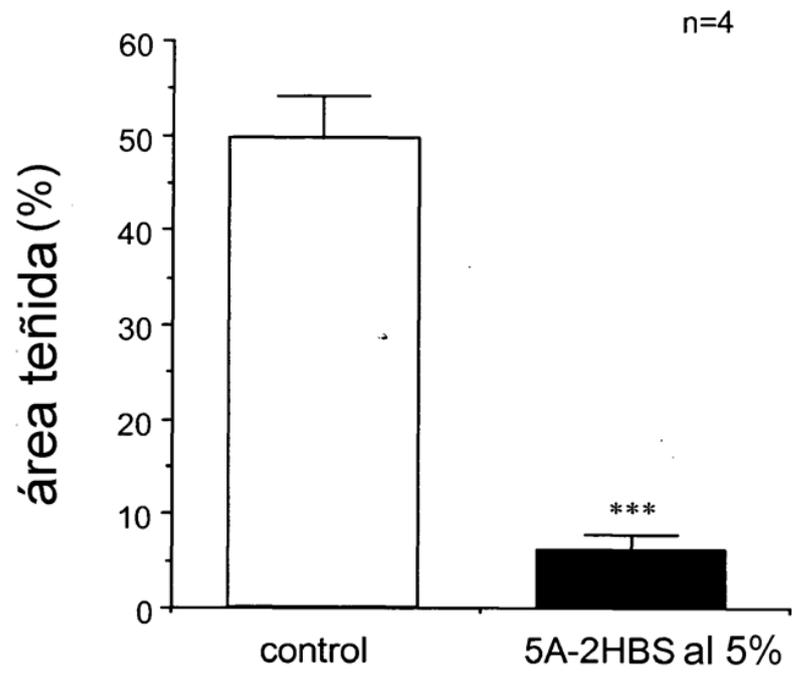


Figura 9

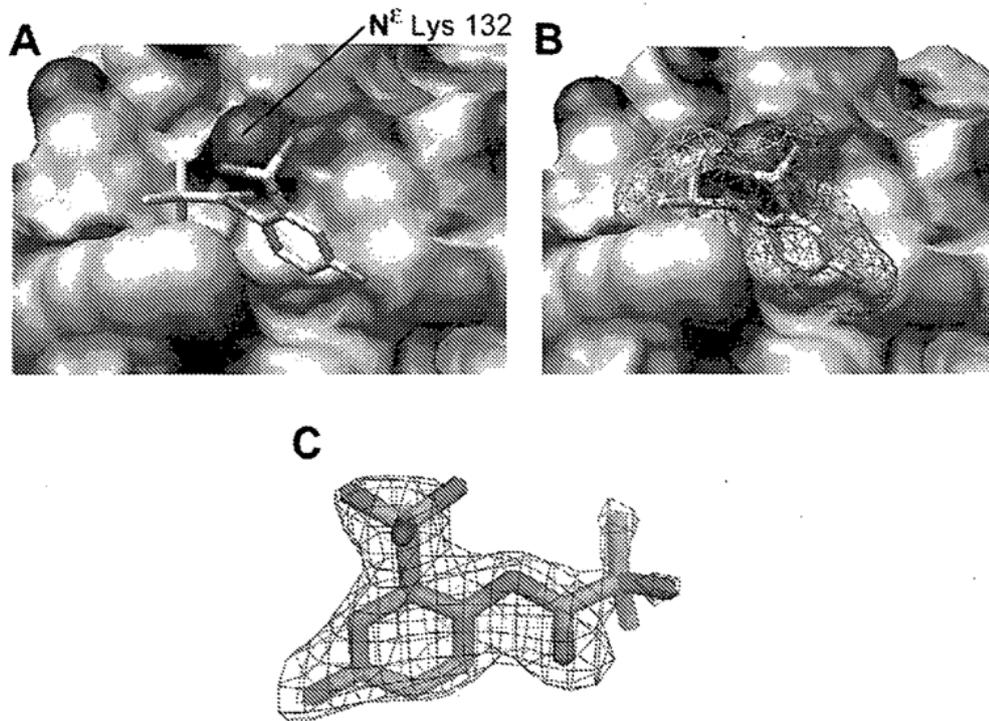


Figura 10

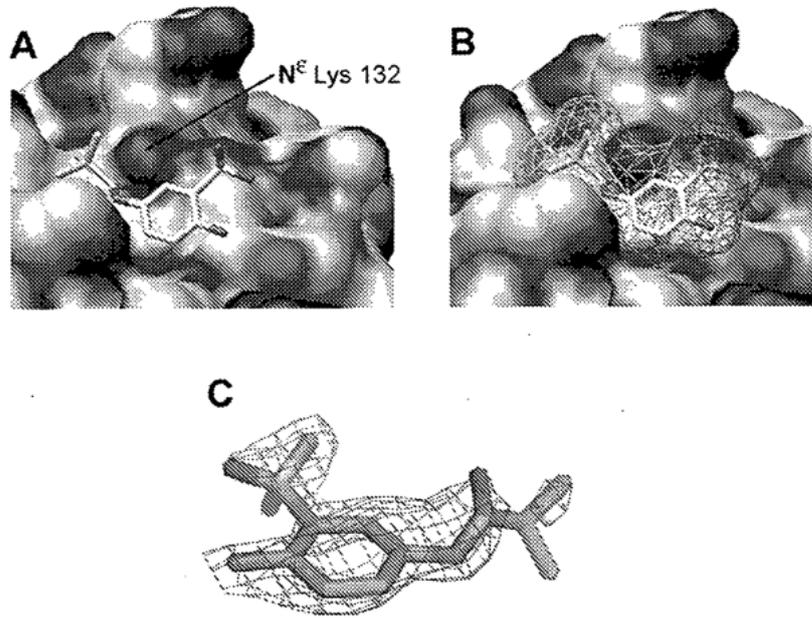


Figura 11

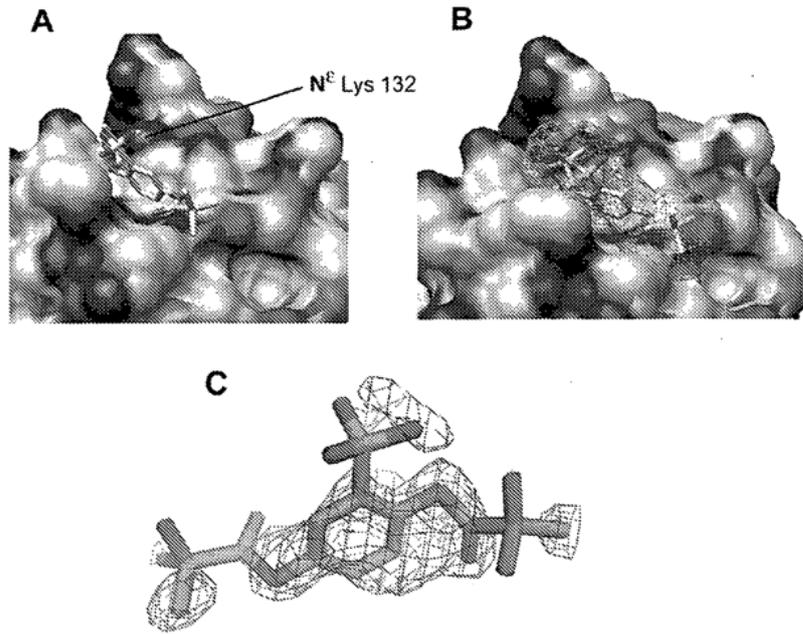


Figura 12