

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 516**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61K 8/46 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2005 E 05757465 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 1765376**

54 Título: **Composiciones tópicas y uso de las mismas para el tratamiento de afecciones relacionadas con el epitelio**

30 Prioridad:

12.06.2004 US 579093 P
14.02.2005 US 652921 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.08.2013

73 Titular/es:

SIGNUM BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
1 DEER PARK DRIVE, SUITE L-2
MONMOUTH JUNCTION, NJ 08852, US

72 Inventor/es:

STOCK, JEFFRY B.;
GORDON, JOEL;
STOCK, MAXWELL y
STOCK, GREGORY

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 420 516 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

Composiciones tópicas y uso de las mismas para el tratamiento de afecciones relacionadas con el epitelio

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud provisional de EE.UU. nº 60/579.093, presentada el 12 de junio de 2004. Esta solicitud reivindica también el beneficio de la prioridad de la solicitud de patente provisional de EE.UU. nº 60/652.921, presentada el 14 de febrero de 2005. Se incorporan a la presente como referencia las divulgaciones completas de la solicitud de patente provisional de EE.UU. nº 60/597.093 y de la solicitud de patente provisional de EE.UU. nº 60/652.921.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención se refiere a composiciones tópicas farmacéuticas, cosméticas y cosmeceúticas que contienen compuestos inhibidores de poliisoprenil-proteína y a procedimientos útiles en la promoción de un epitelio sano y en el tratamiento de afecciones relacionadas con el epitelio.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

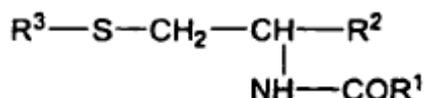
15 Muchas afecciones o trastornos cutáneos o de la membrana mucosa son el resultado de inflamación causada por, entre otros, bacterias, hongos, virus, parásitos, trastornos autoinmunitarios, alérgenos, condiciones ambientales tales como temperaturas extremas, heridas, hormonas y/o agentes malignos. Por tanto, la inflamación puede asociarse a numerosas afecciones subyacentes que están en el intervalo de piel seca a infecciones y cáncer, así como ser sintomática de trastornos inflamatorios tales como dermatitis.

20 La inflamación se caracteriza a menudo por una fuerte infiltración de leucocitos en el sitio de inflamación, particularmente neutrófilos (células polimorfonucleares). Estas células promueven el daño de tejido al liberar sustancias tóxicas en la pared vascular o en tejido no dañado.

25 La infiltración de neutrófilos es el resultado de las cascadas de amplificación de la comunicación célula-célula que implican proteínas de transducción de señal tales como proteínas G, que pueden facilitar la regulación intracelular y la comunicación intercelular al interactuar con un amplio intervalo de diferentes proteínas receptoras-transductoras reguladoras tales como proteínas unidas a membrana. Para que aparezcan esas interacciones, muchas de las proteínas de transducción de señal, incluyendo virtualmente todas las proteínas G, deben modificarse primero mediante la adición postraduccional de un resto poliisoprenoide farnesilo C15 o geranilgeranilo C20 con ligamiento tioéter a un residuo de cisteína localizado en o cerca del extremo carboxilo en la denominada secuencia CAAX o una secuencia que contiene cisteína relacionada. Las cisteínas poliisoprenoides carboxiterminales que resultan en última instancia de estas modificaciones se someten a metilesterificación por una poliisoprenil-S-cisteinil metiltransferasa dependiente de S-adenosilmetionina asociada a membrana específica. Los compuestos que pueden inhibir estas reacciones enzimáticas o alterar de otro modo las interacciones entre las proteínas de transducción de señal poliisopreniladas, tales como proteínas G, y las dianas reguladoras proteicas con las que interactúan, u otras proteínas de señalización intracelular, pueden usarse para mitigar las respuestas leucocíticas y, teóricamente, tratar afecciones relacionadas con la inflamación (véase, por ejemplo, Volker *et al.*, Methods Enzymol., 1995, 250, 216-225). El documento WO 2004/087064 describe un procedimiento para el tratamiento de neoplasia, incluyendo cáncer y otras enfermedades y afecciones, en seres humanos y animales. Más particularmente, proporciona un procedimiento para el uso de análogos de prenilcisteína para el tratamiento de neoplasia, crecimiento celular hiperproliferativo incluyendo psoriasis, reestenosis después de cirugía cardiovascular, hiperplasia incluyendo hiperplasia renal, enfermedades inflamatorias crónicas incluyendo artritis reumatoide y osteoartritis, entre otras. El documento US5043268 describe una clase específica de compuestos como sustratos y/o inhibidores específicamente para enzimas prenilcisteína metiltransferasas que catalizan la transferencia de metilo de S-adenosilmetionina al extremo C de proteínas y péptidos con residuos de cisteína prenilada en sus extremos C. Los compuestos, como sustratos, se describen por ser particularmente adecuados para uso en ensayos para detectar cualitativa o cuantitativamente las enzimas farnesilcisteína metiltransferasa.

45 Es uno de dichos compuestos la N-acetilfarnesilcisteína (AFC). Se ha mostrado que la AFC inhibe la poliisoprenoide metiltransferasa asociada a membrana y bloquea algunas respuestas de neutrófilos, macrófagos y plaquetas *in vitro*. Desgraciadamente, la AFC requiere altas concentraciones para ser eficaz y se espera que dé como resultado efectos sistémicos generalizados y múltiples efectos secundarios, puesto que interfiere con un mecanismo de regulación celular central, característica que parecería excluir su uso *in vivo*. Sin embargo, debido a que dichos compuestos inhibidores tienen el potencial de ser altamente eficaces, existe la necesidad en la materia de composiciones que contengan estos compuestos que puedan actuar como antídoto seguro y eficaz para afecciones cutáneas y de la membrana mucosa.

50 La invención proporciona una composición tópica que comprende: al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína, en el que el al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína comprende un compuesto de fórmula I:



o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R¹ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R² es -COX; en la que X es -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHR⁴, -N(R⁴)₂ o halógeno;

5 R³ es un alquilo de cadena lineal o ramificada de 10 a 25 átomos de carbono o un alqueno de cadena lineal o ramificada de 10 a 25 átomos de carbono; y

R⁴ es un alquilo de al menos 1 a aproximadamente 25 átomos de carbono; y un portador;

10 en la que dicha composición tópica está en forma de un polvo, aceite, crema, gel o venda, y en la que la composición tópica se formula para suministrar una cantidad de al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína que sea eficaz para inhibir la inflamación cuando se aplica por vía tópica.

15 En otra realización, se proporciona en la presente memoria una composición tópica que comprende al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína seleccionado del grupo consistente en S-farnesilcisteína, N-acetil-S-geranilcisteína, N-acetil-S-farnesilcisteína ("AFC"), a la que también se hace referencia como N-acetil-S-trans,trans-farnesil-L-cisteína, N-acetil-S-geranilgeranilcisteína ("AGGC"), ácido S-farnesil-2-mercaptoetanosulfónico, ácido S-farnesiltioacético, ácido S-farnesilmercaptosuccínico, S-farnesiltiotriazol, ácido S-farnesiltiosalicílico ("FTS"), ácido S-farnesiltiosuccínico, ácido 2-cloro-5-farnesilaminobenzoico, ácido 2-farnesiltionicotínico ("FTN"), 5-fluoro-FTS, 5-cloro-FTS, 4-cloro-FTS, ácido S-farnesilmetiltiosalicílico y combinaciones de los mismos y un portador; en la que dicha composición tópica está en forma de un polvo, aceite, crema, gel o venda, y en la que la composición tópica se formula para suministrar una cantidad de al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína que sea eficaz para inhibir la inflamación cuando se aplica por vía tópica.

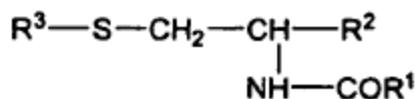
20 En una realización adicional, la invención proporciona una composición tópica que comprende N-acetil-N-farnesilcisteína y un portador;

25 en la que dicha composición tópica está en forma de un polvo, aceite, crema, gel o venda, y en la que la composición tópica se formula para suministrar una cantidad de al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína que sea eficaz para inhibir la inflamación cuando se aplica por vía tópica.

En otra realización, se proporciona en la presente memoria una composición para uso como medicamento para aplicación tópica a un mamífero, incluyendo un ser humano, para el tratamiento o la prevención de una afección asociada a inflamación en el mamífero.

30 En una realización adicional, la invención proporciona un procedimiento de preparación de una composición tópica, comprendiendo el procedimiento mezclar al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína y un portador formando un polvo, aceite, crema, gel o venda,

en el que el al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenilproteína comprende un compuesto de fórmula I



35 o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que R¹ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R² es -COX, en la que X es -OH, -OCH₃, NH₂, NHR⁴, -N(R⁴)₂ o halógeno; R³ es un alquilo de cadena lineal o ramificada de 10 a 25 átomos de carbono o un alqueno de cadena lineal o ramificada de 10 a 25 átomos de carbono; y R⁴ es un alquilo de 1 a 25 átomos de carbono; y

en el que la composición tópica se formula para suministrar una cantidad del al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína que sea eficaz para inhibir la inflamación cuando se aplica por vía tópica.

40 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

FIG 1. Inducción de edema por TPA.

FIG 2. La AFC sola no causa edema en oreja de ratón.

FIG 3. La AFC inhibe el edema inducido por TPA.

FIG 4. El tratamiento con AFC produce una inhibición dependiente de la dosis de MPO inducida por TPA.

FIG 5. Histología de la inhibición por AFC de la infiltración de neutrófilos.

FIG 6. La AFC inhibe la infiltración de neutrófilos inducida por TPA.

FIG 7. Inhibición por AFC de la actividad MPO inducida por TPA en diferentes momentos de aplicación.

FIG 8A. La AFC no afecta a la actividad MPO inducida por TPA en la oreja tratada con vehículo contralateral.

5 FIG 8B. La dexametasona actúa aumentando la inhibición de la actividad MPO inducida por TPA en la oreja tratada con vehículo contralateral.

FIG 8C. La indometacina actúa aumentando la inhibición de la actividad MPO inducida por TPA en la oreja tratada con vehículo contralateral.

FIG 9. La AFC inhibe la MPO inducida por AA.

10 FIG 10. La AFC reduce el eritema inducido por TPA.

FIG 11. Inhibición de la dermatitis de contacto en un voluntario.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 Sorprendentemente, los inventores han reconocido que las composiciones de la invención que contienen compuestos inhibidores de poliisoprenil-proteína tales como AFC pueden usarse eficazmente en aplicaciones tópicas para promover un epitelio sano o para tratar trastornos relacionados con el epitelio. Estos compuestos de la invención no exhiben efectos sistémicos cuando se aplican por vía tópica. Dichos compuestos de la invención son útiles, entre otras cosas, por sus propiedades calmante, humidificante y detergente, para tratar afecciones cosméticas y/o generalmente para promover una piel sana. Las composiciones de la presente invención pueden emplearse útilmente en composiciones cosméticas, cosmeceúticas y de cuidado cutáneo generales así como en composiciones farmacéuticas.

20 La frase "epitelio" o "epitelial" o "tejidos epiteliales", como se usa a lo largo de la memoria descriptiva y reivindicaciones, se pretende que incluya piel y membranas mucosas. Por tanto, la presente invención ofrece composiciones útiles para tratar una afección de la piel o una membrana mucosa tal como, pero sin limitación, la de nariz, boca, ojo, oreja, vagina y recto.

25 El término "tópico" hace referencia a la administración de una composición de la invención en, o inmediatamente debajo de, el punto de aplicación.

30 La frase "aplicar por vía tópica" describe la aplicación sobre una o más superficies incluyendo superficies epiteliales. "Aplicar por vía tópica" hace referencia a la aplicación directa a la zona de la superficie para afectar. La composición puede aplicarse por vertido, goteo o pulverización si es un líquido, por frotamiento si es una pomada, loción, crema, gel o similar, por espolvoreado si es un polvo, por pulverización si es un líquido o una composición de aerosol o mediante cualquier otro medio apropiado.

En una realización, la composición de la invención es una composición farmacéutica. Como se usa en la presente memoria, una "composición farmacéutica" hace referencia a una composición que se emplea para prevenir, reducir la intensidad, curar o tratar de otro modo una afección o enfermedad diana.

35 Como se usa en la presente memoria, una "composición cosmética" hace referencia a una composición que se pretende frotar, verter, rociar o pulverizar sobre, introducir en o aplicar de otro modo a un sujeto o cualquier parte del mismo para limpiar, embellecer, promover el atractivo o alterar la apariencia, o a un artículo pretendido para uso como componente de cualquiera de dichos artículos, excepto porque dicho término no incluye jabón.

Como se usa en la presente memoria, el término "composición cosmeceútica" hace referencia a una composición que se emplea tanto como composición cosmética como composición farmacéutica.

40 En otra realización, la composición incluye uno o más compuestos inhibidores de poliisoprenil-proteína y un portador.

45 Como se usa en la presente memoria, "compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína" hace referencia a un compuesto que puede inhibir o reducir la actividad de una proteína poliisoprenilada tal como una proteína G. Como se usa en la presente memoria, una "proteína G" hace referencia a proteínas G heterotriméricas que se asocian a receptores de la superfamilia de siete dominios transmembrana y están implicadas en la transducción de señal y a proteínas de transducción de señal de unión a GTP pequeñas que actúan regulando procesos celulares, incluyendo pero sin limitación, organización citoesquelética o secreción y a cualquier otra proteína que esté sujeta a poliisoprenilación tal como, pero sin limitación, arrestina y proteínas laminares nucleares.

50 Sin limitarse a teoría alguna, los compuestos conocidos en la materia por inhibir o reducir la actividad transductora de señal de proteína G actúan, entre otras cosas, afectando a la capacidad de una proteína G de unirse a una proteína diana reguladora que frecuentemente, aunque no siempre, está localizada en una membrana celular. Para interactuar

con estas proteínas diana reguladoras, las proteínas G y proteínas poliisopreniladas relacionadas experimentan varias modificaciones postraduccionales que incluyen enlazamiento covalente de un resto farnesilo o geranilgeranilo con ligamiento tioéter con residuos de cisteína localizados en o en estrecha proximidad de sus extremos carboxilo y metilesterificación de los residuos de farnesil- o geranilgeranil-S-cisteinilo expuestos.

5 Los agonistas inflamatorios estimulan la metilesterificación de residuos de poliisoprenil-S-cisteinilo de algunas proteínas G (Volker *et al.*, Methods Enzymol., 1995, 250, 216-225). Los agentes que inhiben esta reacción de metilesterificación inhiben las respuestas inflamatorias mediadas por proteína G. En consecuencia, se cree que los inhibidores de poliisoprenil-S-cisteína carboxilmetiltransferasa pueden servir como agentes antiinflamatorios (Volker *et al.*, Methods Enzymol., 1995, 250, 216-225).

10 Se discuten otros mecanismos preferidos de inhibición de proteína G en Volker, C, Miller, R.A., McCleary, W.R., Rao, A., Poenie, M., Backer, J.M. y Stock, J.B. (1991), "Effects of farnesylcysteine analogs on protein carboxyl methylation and signal transduction". J. Biol. Chem. 266, 21515-21522.

15 Se describen ejemplos no limitantes de compuestos inhibidores de poliisoprenil-proteína para uso en la composición de la presente invención en la patente de EE.UU. 5.043.268, expedida el 27 de agosto de 1992 a Jeffrey B. Stock; la patente de EE.UU. 5.202.456, expedida el 13 de abril de 1993 a Robert R. Rando; la patente de EE.UU. 5.705.528, expedida el 6 de enero de 1998 a Yoel Kloog; la patente de EE.UU. 6.096.740, expedida el 1 de agosto de 2000 a Mechoulam, *et al.*; la patente de EE.UU. 5.521.215, expedida el 28 de mayo de 1996 a Mechoulam; la patente de EE.UU. 5.284.867, expedida el 8 de febrero de 1994 a Mechoulam; la patente de EE.UU. 6.482.086 de Kloog, expedida el 8 de octubre de 2002; la solicitud de patente de EE.UU. 2003/0203942A1, publicada el 30 de octubre de 2003; la patente de EE.UU. nº 6.372.793, expedida el 6 de abril de 2002 a Nazarius S. Lamango y J. Invest. Dermatol. enero de 2003; 120(1): 109-15 de Halaschek- Wiener, *et al.* Otros compuestos incluyen cannabinoides tales como Δ -tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol; ciertos ácidos grasos insaturados tales como ácidos linoleicos y ácidos grasos omega-3. Pueden encontrarse poliisoprenil-proteínas útiles adicionales en Volker, C.R.. 1995. "Carboxyl Methylation at C-terminal S-prenylcysteine residues". Tesis de licenciatura, Universidad de Princeton, Princeton, NJ. Debería entenderse que los
25 análogos de estos compuestos que muestran esta actividad inhibidora son también útiles, ya que son compuestos que tienen características estructurales diferentes de las descritas.

En una realización, los compuestos preferidos incluyen sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los expuestos en la patente de EE.UU. 5.043.268 representada por la fórmula (I) anterior.

30 Como se usa en la presente memoria, una "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a sales que se preparan generalmente haciendo reaccionar una base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado o haciendo reaccionar un ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada, en la que está presente un grupo básico o un grupo ácido en el compuesto de la composición de la invención.

35 Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" hace referencia a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido con sustituyentes alquilo inferior o cicloalquilo, permitiéndose múltiples grados de sustitución. Como se usa en la presente memoria, "cicloalquilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo alicíclico que posee opcionalmente uno o más grados de saturación, y que tiene de 3 a 12 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con nitrógeno, oxígeno o azufre. "Cicloalquilo" incluye a modo de ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y similares.

40 El término "alquilo de cadena lineal o ramificada", como se usa para R^3 , designa grupos que incluyen decilo, undecilo, dodecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo, heneicosilo, decosilo, tricosilo, tetracosilo, pentacosilo y los isómeros ramificados de los mismos.

45 El término "alqueno de cadena lineal o ramificada" hace referencia a un resto hidrocarburo que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, que puede estar opcionalmente sustituido con un doble enlace nitrógeno-carbono (incluyendo alqueno poliinsaturado). Alqueno, como se usa en la presente memoria para R^3 , designa grupos que incluyen decenilo, undecenilo, dodecenilo, heptadecenilo, octadecenilo, nonadecenilo, eicosenilo, heneicosenilo, docosenilo, tricosenilo, tetracosenilo, pentacosenilo, los isómeros de cadena ramificada de los mismos y alquenos poliinsaturados incluyendo octadeca-9,12-dienilo, octadeca-9,12,15-trienilo y eicosa-5,8,11,14-tetraenilo.

En una realización preferida, R^2 es -COOH. Cuando R^2 es -COOH, se desean las sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y amonio sustituido del mismo.

50 En otra realización preferida, R^1 es metilo. En aún otra realización preferida, R^3 es farnesilo.

Todavía más preferiblemente, R^1 es metilo, R^2 es COOH y R^3 es farnesilo.

En aún otra realización preferida, R^1 es metilo, X es -OCH₃ y R^3 es farnesilo.

55 Con respecto a los restos farnesilo y geranilgeranilo, el hidrógeno puede reemplazarse generalmente por flúor y un grupo metilo puede reemplazarse generalmente por bromo. Consiguientemente, "grupo farnesilo sustituido" significa un resto farnesilo en que se han reemplazado uno o más hidrógenos por flúor o uno o más grupos metilo se han

reemplazado por bromo, y "grupo geranilgeranilo sustituido" significa un resto geranilgeranilo en que uno o más hidrógenos se han reemplazado por flúor o uno o más grupos metilo se han reemplazado por bromo. Además, los dobles enlaces C=C en los grupos farnesilo o geranilgeranilo pueden reemplazarse por enlaces sencillos con la adición simultánea de hidrógenos y/o halógenos a los carbonos participantes.

5 En una realización preferida, los compuestos para uso en la composición de la invención son S-farnesilcisteína, N-acetil-S-geranilcisteína, N-acetil-S-farnesilcisteína ("AFC"), a la que también se hace referencia como N-acetil-S-trans,trans-farnesil-L-cisteína, N-acetil-S-geranilgeranilcisteína ("AGGC"), ácido S-farnesil-2-mercaptoetanosulfónico, ácido S-farnesiltioacético, ácido S-farnesilmercaptosuccínico, S-farnesiltiotriazol, ácido S-farnesiltiosalicílico ("FTS"), ácido S-farnesiltiosuccínico, ácido 2-cloro-5-farnesilaminobenzoico, ácido 2-farnesiltionicotínico ("FTN"), 5-fluoro-FTS, 5-cloro-FTS, 4-cloro-FTS, ácido S-farnesilmetiltiosalicílico o combinaciones de los mismos.

10 En una realización más preferida, las composiciones de la invención contienen uno o más de farnesilcisteína, N-acetilgeranilcisteína, N-acetilfarnesilcisteína ("AFC"), N-acetilgeranilgeranilcisteína ("AGGC"), ácido farnesil-2-mercaptoetanosulfónico, ácido farnesiltioacético, ácido farnesilmercaptosuccínico, farnesiltiotriazol, ácido farnesiltiosuccínico, ácido farnesiltiosalicílico ("FTS"), ácido 2-cloro-5-farnesilaminobenzoico, ácido 2-farnesiltionicotínico ("FTN"), 5-fluoro-FTS, 5-cloro-FTS, 4-cloro-FTS y ácido S-farnesilmetiotiosalicílico.

En otra realización preferida, se usan AGGC y AFC en combinación.

En una realización más preferida, se usa AFC en la composición de la invención.

En otra realización, se usan dos o más compuestos inhibidores de poliisoprenil-proteína en la composición de la invención para obtener un efecto farmacéutico o cosmético específico.

20 En una realización, los compuestos inhibidores de poliisoprenil-proteína previenen la metilación de carboxilo postraducciona.

En otra realización de la presente invención, los compuestos inhibidores de poliisoprenil-proteína actúan inhibiendo la poliisoprenilcisteína metiltransferasa.

25 En otra realización, el compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína está contenido en un extracto botánico. Puede ensayarse en los extractos botánicos la actividad inhibidora de poliisoprenil-proteína usando los procedimientos descritos en la sección de ejemplos siguiente. Como se usa en la presente memoria, un "extracto botánico" hace referencia a una parte fresca o procesada (por ejemplo, limpiada, congelada, secada, cortada o licuada) de una sola especie de planta o a un alga u hongo macroscópico fresco o procesado.

30 En otra realización, el compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína está contenido en un extracto bacteriano. Puede ensayarse igualmente en los extractos bacterianos la actividad inhibidora de poliisoprenil-proteína según los procedimientos descritos en la presente memoria.

35 En otro aspecto de la presente invención, la composición de la presente invención incluye un portador. Como se usa en la presente memoria "portador" describe un material que no anula la actividad biológica ni las propiedades del compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína de la composición de la presente invención. Los portadores deben ser de pureza suficientemente alta y de toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para administración al mamífero que se esté tratando. El portador puede ser inerte, o puede poseer beneficios farmacéuticos, beneficios cosméticos o ambos.

40 Algunos ejemplos representativos no limitantes de portadores incluyen agentes humidificantes o humectantes, agentes de ajuste del pH, agentes desodorantes, fragancias, agentes acondicionadores capilares, agentes quelantes, conservantes, emulsionantes, espesantes, agentes solubilizantes, potenciadores de la penetración, antiirritantes, colorantes y tensioactivos.

45 Como se usa en la presente memoria, un "agente humidificante" es una sustancia que añade o restaura humedad a la piel. Los ejemplos representativos de agentes humidificantes o humectantes que son utilizables en la presente invención incluyen, sin limitación, guanidina, ácido glicólico y sales de glicolato (por ejemplo, sal de amonio y sal de alquilamonio cuaternario), aloe vera en cualquiera de su variedad de formas (por ejemplo, gel de aloe vera), alantoína, urazol, alcoholes polihidroxílicos tales como sorbitol, glicerol, hexanotriol, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol y similares, polietilenglicoles, azúcares y almidones, azúcar y derivados de almidón (por ejemplo, glucosa alcoxilada), ácido hialurónico, lactamida de monoetanolamina, acetamida de monoetanolamina y cualquier combinación de los mismos.

50 Como es ampliamente reconocido en la materia, puesto que el pH de la piel es de 5,5, las composiciones para aplicación cutánea tópica (para evitar irritación) deberían tener preferiblemente un valor de pH de entre 4,0 y 7,0, preferiblemente entre 5,0 y 6,0, lo más preferiblemente de aproximadamente 5,5 o sustancialmente de 5,5. Por ello, se añade típicamente una composición de ajuste del pH para llevar el pH de la composición al valor deseado. Las composiciones de la presente invención se formulan preferiblemente por lo tanto para tener un valor de pH en el intervalo entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 7,0, más preferiblemente entre aproximadamente 5,0 y 55 aproximadamente 6,0.

Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, por ejemplo pero sin limitación, uno o más de ácidos adípicos, glicinas, ácidos cítricos, hidróxidos de calcio, aluminometasilicatos de magnesio, tampones o cualquier combinación de los mismos.

5 Como se usa en la presente memoria, "agente desodorante" hace referencia a una sustancia para inhibir o enmascarar la transpiración u otros olores corporales. Los ejemplos representativos de agentes desodorantes que son utilizables en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, compuestos de amonio cuaternario tales como bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de bencetonio, cloruro de diisobutilfenoxietoxietildimetilbencilamonio, *N*-laurilsarcosina de sodio, *N*-palmitilsarcosina de sodio, laurosilsarcosina, *N*-miristoilglicina, *N*-laurilsarcosina de potasio, cloruro de esteariltrimetilamonio, clorohidroxilactato de sodio y aluminio, cloruro de tricetilmetilamonio, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifeniléter, diaminoalquilamidas tales como L-lisinhexadecilamida, sales de metales pesados de citrato, salicilato y piroctosa, especialmente sales de cinc y ácidos de las mismas, sales de metal pesado de piritona, especialmente piritona de cinc y fenosulfato de cinc. Otros agentes desodorantes incluyen, sin limitación, materiales absorbentes de olores tales como sales carbonato y bicarbonato, por ejemplo, como carbonatos y bicarbonatos de metal alcalino, carbonatos y bicarbonatos de amonio y tetraalquilamonio, especialmente las sales de sodio y potasio, o cualquier combinación de los anteriores. Los agentes antitranspiración pueden incorporarse a las composiciones de la presente invención en forma solubilizada o particulada e incluyen, por ejemplo, sales o complejos astringentes de aluminio o circonio.

20 Como se usa en la presente memoria, "fragancia" hace referencia a una sustancia que tiene un aroma agradable. Las fragancias adecuadas incluyen, pero sin limitación, aceite de eucalipto, alcanfor sintético, aceite de menta piperita, aceite de clavo, lavanda, manzanilla y similares.

Los agentes acondicionadores capilares adecuados que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen, por ejemplo, uno o más colágenos, tensioactivos catiónicos, siliconas modificadas, proteínas, queratinas, dimeticonpolioles, compuestos de amonio cuaternario, compuestos de amonio cuaternario halogenados, ácidos carboxílicos alcoxilados, alcoholes alcoxilados, amidas alcoxiladas, derivados de sorbitán, ésteres, éteres poliméricos, ésteres de glicerilo o cualquier combinación de los mismos.

Los agentes quelantes se añaden opcionalmente a las composiciones de la presente invención para potenciar el conservante o sistema conservante. Los agentes quelantes preferidos son agentes suaves tales como, por ejemplo, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), derivados de EDTA o cualquier combinación de los mismos.

30 Los conservantes adecuados para uso en las composiciones de la presente invención incluyen, sin limitación, uno o más alcoholes, EDTA disódico (tetraacetato de etilendiamina), sales de EDTA, conjugados de EDTA-ácido graso, isotiazolinona, parabenos tales como metilparabeno y propilparabeno, propilenglicoles, sorbatos, derivados de urea tales como diazolidinilurea o cualquier combinación de los mismos.

Los "emulsionantes", como se usan en la presente memoria, promueven la formación y estabilización de una emulsión. Los emulsionantes adecuados pueden ser materiales naturales, sólidos finamente divididos o materiales sintéticos. Los agentes emulsionantes naturales pueden derivar de fuentes animales o vegetales. Aquellos de fuentes animales incluyen gelatina, yema de huevo, caseína, grasa de lana o colesterol. Aquellos de fuentes vegetales incluyen goma arábica, tragacanto, carragenina o pectina. Las fuentes vegetales, específicamente de derivados de celulosa, incluyen metilcelulosa y carboximetilcelulosa para aumentar la viscosidad. Los emulsionantes finamente divididos incluyen bentonita, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio o trisilicato de magnesio. Los agentes sintéticos incluyen agentes aniónicos, catiónicos o no iónicos. Son particularmente útiles laurilsulfato de sodio, cloruro de benzalconio o monoestearato de polietilenglicol 400, o cualquier combinación de los mismos.

45 "Espesantes", como se usa en la presente memoria, hace referencia a agentes que hacen la composición de la presente invención de consistencia densa o viscosa. Los espesantes adecuados que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen, por ejemplo, polímeros hidrosolubles no iónicos tales como hidroxietilcelulosa (comercialmente disponible con la marca comercial Natrosol®™ 250 o 350), polímeros hidrosolubles catiónicos tales como policuat 37 (comercialmente disponible con la marca comercial Synthalen®™ CN), alcoholes grasos, ácidos grasos, polímeros aniónicos y sus sales alcalinas y mezclas de los mismos.

50 Como se usa en la presente memoria, "agentes solubilizantes" son aquellas sustancias que posibilitan disolver los solutos. Los ejemplos representativos de agentes solubilizantes que son utilizables en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, solubilizantes formadores de complejo tales como ácido cítrico, tetraacetato de etilendiamina, metafosfato de sodio, ácido succínico, urea, ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ortobenzoato de dietilamonio y solubilizantes formadores de micelas tales como TWEEN® y Span, por ejemplo TWEEN 80®. Son otros solubilizantes que son utilizables por las composiciones de la presente invención, por ejemplo, éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, polioxietilen-*N*-alquiléteres, *N*-óxidos de *N*-alquilamina, poloxámeros, disolventes orgánicos tales como acetona, fosfolípidos y ciclodextrinas.

Un "potenciador de la penetración" es un agente conocido por acelerar el suministro de una sustancia a través de la piel. Los potenciadores de la penetración adecuados utilizables en la presente invención incluyen, pero sin limitación, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), alantoína, urazol, *N,N*-dimetilacetamida (DMA), decilmethylsulfóxido

- (C₁₀MSO), monolaurato de polietilenglicol (pEGML), propilenglicol (PG), monolaurato de propilenglicol (PGML), monolaurato de glicerol (GML), lecitina, azacicloheptan-2-onas 1-sustituidas, particularmente 1-*N*-dodecilociclazacicloheptan-2-ona (disponible con la marca comercial Azone®™ de Whitby Research Incorporated, Richmond, Va.), alcoholes y similares. El potenciador de la permeación puede ser también un aceite vegetal. Dichos aceites incluyen, por ejemplo, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón y aceite de maíz.
- Pueden encontrarse generalmente espesantes, potenciadores de la penetración y otros coadyuvantes adicionales en "Remington's Pharmaceutical Sciences", ediciones 18ª o 19ª, publicado por Mack Publishing Company de Easton, Pensilvania.
- Como se usa en la presente memoria, un "antiirritante" es un agente que previene o reduce el dolor, aspereza o inflamación de una parte del cuerpo. Los antiirritantes adecuados que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen, por ejemplo, agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos u otros materiales tales como aloe vera, manzanilla, α -bisabolol, extracto de *Cola nitida*, extracto de té verde, aceite de árbol del té, extracto de regaliz, alantoína, cafeína u otras xantinas, ácido glicirrícico y sus derivados.
- Los antiirritantes actualmente conocidos pueden dividirse en antiirritantes hidrosolubles y antiirritantes no hidrosolubles. Se describen ejemplos representativos de dichas composiciones, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 5.482.710.
- Los colorantes pueden usarse también en las composiciones de la invención. Los colorantes incluyen pigmentos o tintes o una combinación de los mismos según requiera el beneficio cosmético. Los pigmentos preferidos incluyen, pero sin limitación, óxidos de hierro y óxidos de titanio. Los tintes adecuados incluyen colorantes aprobados por la FD&C, colorantes aprobados por la D&C y aquellos aprobados para uso en Europa y Japón. Véase Marmion, D. M. "Handbook of US Colorants for Food, Drugs, Cosmetics and Medical Devices", 3ª ed. 1991.
- Los "tensoactivos", como se usan en la presente memoria, son sustancias tensoactivas, tales como un detergente. Los tensoactivos adecuados para uso con las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, sarcosinatos, glutamatos, alquilsulfatos de sodio, alquilsulfatos de amonio, alquileth-sulfatos de sodio, alquileth-sulfatos de amonio, laureth-*N*-sulfatos de amonio, laureth-*N*-sulfatos de sodio, isotionatos, sulfonatos de gliceriléter, sulfosuccinatos y combinaciones de los mismos. Más preferiblemente, el tensoactivo aniónico se selecciona del grupo consistente en lauroilsarcosinato de sodio, lauroilglutamato de monosodio, alquilsulfatos de sodio, alquilsulfatos de amonio, alquileth-sulfatos de sodio, alquileth-sulfatos de amonio y combinaciones de los mismos.
- En otra realización, se incorporan las composiciones de la invención a un portador que puede estar en forma de un colutorio, enjuague, pulverizador oral, suspensión, gel dental y similares. Los portadores orales típicos conocidos en la materia pueden usarse en la presente invención. Los portadores farmacéuticos y/o cosméticos preferidos son agua, etanol y mezclas de agua-etanol. Las mezclas de agua-etanol se emplean generalmente a una relación en peso de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 20: 1, preferiblemente de aproximadamente 3: 1 a aproximadamente 20: 1, y lo más preferiblemente de aproximadamente 3: 1 a aproximadamente 10:1, respectivamente. El valor de pH del vehículo oral es generalmente de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, y preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,5. Un vehículo tópico oral que tiene un valor de pH inferior a aproximadamente 4 es generalmente irritante para la cavidad oral y un vehículo oral que tiene un valor de pH superior a aproximadamente 7 da generalmente como resultado una sensación bucal desagradable.
- Las composiciones tópicas orales de la invención pueden contener también aditivos convencionales empleados normalmente en esos productos. Los aditivos convencionales incluyen un compuesto que proporciona flúor, un agente edulcorante, un agente colorante, un humectante, un agente de ajuste del pH y un emulsionante, a condición de que los aditivos no interfieran con las propiedades terapéutica o cosméticamente beneficiosa s de las composiciones de la invención.
- Los agentes colorantes, humectantes, agentes de ajuste del pH y emulsionantes indicados anteriormente como útiles en las composiciones tópicas no orales de la invención pueden usarse en la composición oral de la invención.
- Los compuestos que proporcionan flúor pueden ser total o ligeramente hidrosolubles y se caracterizan por su capacidad de liberar iones de flúor o iones que contienen fluoruro en agua y por su falta de reacción con los demás componentes de la composición. Los compuestos que proporcionan flúor típicos son sales de fluoruro inorgánico tales como sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos y metales pesados hidrosolubles, por ejemplo, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de amonio, fluoruro cuproso, fluoruro de cinc, fluoruro estánnico, fluoruro estannoso, fluoruro de bario, fluorosilicato de sodio, fluorosilicato de amonio, fluorocirconato de sodio, monofluorofosfato de sodio, mono- y difluorofosfatos de aluminio y pirofosfato de sodio y calcio fluorado. Se prefieren los fluoruros de metal alcalino, fluoruro de estaño y monofluorofosfatos, tales como fluoruro de sodio y estannoso, monofluorofosfato de sodio y mezclas de los mismos.
- La cantidad de compuesto que proporciona flúor presente en las composiciones tópicas orales de la invención presentes depende del tipo de compuesto que proporciona flúor empleado, de la solubilidad del compuesto de flúor y de la naturaleza de la composición oral final de la invención. La cantidad de compuesto que proporciona flúor usada debe ser una cantidad no tóxica. En general, el compuesto que proporciona flúor, cuando se usa, estará presente en una cantidad de hasta aproximadamente 1%, preferiblemente de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,1%, y lo

más preferiblemente de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 0,05% en peso de la composición tópica oral de la invención.

5 Cuando se usan agentes edulcorantes (edulcorantes), pueden emplearse aquellos edulcorantes bien conocidos en la materia, incluyendo edulcorantes tanto naturales como artificiales. El agente edulcorante usado puede seleccionarse de un amplio intervalo de materiales que incluyen agentes edulcorantes hidrosolubles, agentes edulcorantes artificiales hidrosolubles, agentes edulcorantes hidrosolubles derivados de agentes edulcorantes hidrosolubles de origen natural, agentes edulcorantes basados en dipéptidos y agentes edulcorantes basados en proteína, incluyendo mezclas de los mismos.

10 En una realización preferida, se incluye un portador farmacéuticamente aceptable en la composición. Como se usa en la presente memoria, un "portador farmacéuticamente aceptable" es cualquier portador sustancialmente no tóxico utilizable convencionalmente para administración tópica de productos farmacéuticos, en el que el inhibidor de poliisoprenil-proteína permanezca estable y biodisponible cuando se aplica directamente a la piel o superficies mucosas.

15 En otra realización preferida, las composiciones de la presente invención incluyen un portador cosméticamente aceptable. Como se usa en la presente memoria, "portador cosméticamente aceptable" hace referencia a un portador sustancialmente no tóxico utilizable convencionalmente para la administración tópica de cosméticos, con el que los compuestos inhibidores de poliisoprenil-proteína permanecerán estables y biodisponibles. Se entenderá que los portadores cosméticamente aceptables y portadores farmacéuticamente aceptables son de naturaleza similar, si no a menudo idéntica.

20 Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, vaselina (Vaseline™), aceite mineral, aceite vegetal, aceite animal, ceras orgánicas e inorgánicas tales como microcristalina, parafina y cera de ozocerita, polímeros naturales tales como xantanos, gelatina, celulosa, colágeno, almidón o goma arábiga, alcoholes, polioles y similares. Se incluyen también los portadores descritos anteriormente en la presente memoria.

25 En otra realización, el portador farmacéuticamente aceptable de la composición de la presente invención incluye un portador de liberación mantenida o de liberación retardada. El portador puede ser cualquier material capaz de una liberación mantenida o una liberación retardada del compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína para proporcionar una administración más eficaz, dando como resultado una dosificación menos frecuente y/o reducida del compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína, facilidad de manejo y efectos extendidos o retardados sobre afecciones relacionadas con el epitelio. Los ejemplos ni limitantes de dichos portadores incluyen liposomas, microesponjas, microesferas o microcápsulas de polímeros naturales y sintéticos y similares. Pueden formarse liposomas que pueden potenciar el suministro localizado de los compuestos de la composición de la invención a capas cutáneas a partir de una variedad de fosfolípidos tales como colesterol, estearilaminas o fosfatidilcolinas.

30 Se describen portadores cosméticamente aceptables adecuados en el "CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook", 8ª edición, editado por Wenninger y Canterbury, (The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, Inc., Washington, D.C., 2000). Se incluyen también los portadores descritos anteriormente en la presente memoria.

35 En otra realización, las composiciones de la presente invención pueden incluir además uno o más ingredientes activos compatibles adicionales que están dirigidos a proporcionar a la composición otro efecto farmacéutico, cosmeceútico o cosmético, además del proporcionado por el compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína de la composición de la invención. "Compatible", como se usa en la presente memoria, significa que los componentes de dicha composición pueden combinarse entre sí de tal manera que no haya interacción que reduzca sustancialmente la eficacia de la composición en las condiciones de uso ordinarias.

40 En una realización, el compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína de las composiciones de la invención es un ingrediente activo.

45 Como se usa en la presente memoria, la frase "ingrediente activo adicional" hace referencia a un agente distinto del compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína de la composición de la invención que ejerce una actividad farmacológica, dermatológica o cualquier otra beneficiosa. Se entiende que "otra actividad beneficiosa" puede ser una que sea percibida solo como tal por el sujeto que usa las composiciones de la invención.

50 En otra realización, el compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína de las composiciones de la invención es un nuevo excipiente. Como se usa en la presente memoria, un "nuevo excipiente" significa cualquier ingrediente inactivo que se añada intencionalmente a la composición de la presente invención y que no se pretenda que ejerza efectos terapéuticos a la dosificación pretendida, aunque puede actuar mejorando el suministro de producto. Un nuevo excipiente no se califica totalmente por los datos de seguridad existentes con respecto al nivel de exposición actualmente propuesto, la duración de exposición o la vía de administración. Pueden encontrarse características adicionales de los nuevos excipientes en la "Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients" expedida por el "US Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research" en mayo de 2005.

Las composiciones según la presente invención, que incluyen además uno o más ingredientes activos adicionales, pueden usarse por lo tanto además eficazmente, además de en su uso como tratamiento de una afección relacionada con el epitelio, en el tratamiento de cualquier afección médica, cosmética y/o cosmeceútica en que la aplicación del ingrediente activo adicional sea beneficiosa.

5 Los ingredientes activos adicionales preferidos según la presente invención incluyen, sin limitación, uno o más, en cualquier combinación, de un agente protector, un emoliente, un astringente, un irritante, un queratolítico, un agente protector solar, un agente bronceador, un agente antibiótico, un agente antifúngico, un agente antivírico, un agente antiprotozoario, un agente antiacné, un agente anestésico, un agente antiinflamatorio esteroideo, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antiprurítico, un agente antioxidante, un agente quimioterapéutico, un agente antihistamínico, una vitamina, una hormona, un agente anticasma, un agente antiarrugas, un agente antiatrofia cutánea, un agente esclerosante, un agente limpiador, un agente cáustico y un agente hipopigmentante.

10 En el sentido farmacológico más amplio, un "protector" es cualquier agente que aisle la superficie expuesta de la piel u otra membrana de estímulos dañinos o molestos. Los protectores como se describen en la presente memoria pueden tomar la forma de polvos para espolvorear, adsorbentes, agentes protectores mecánicos y emplastos. Los polvos para espolvorear son materiales relativamente inertes e insolubles que se usan para cubrir y proteger superficies epiteliales, úlceras y heridas. Habitualmente, estas sustancias son polvos finamente subdivididos que absorben la humedad y pueden actuar como desecante. La absorción de la humedad cutánea reduce la fricción y frena también cierto crecimiento bacteriano. Algunos de los materiales usados como adsorbentes protectores incluyen bentonita, sales insolubles de bismuto, ácido bórico, carbonato de calcio (precipitado), celulosa, almidón de maíz, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, óxido de cinc y estearato de cinc.

15 Los protectores pueden administrarse también a la piel formando una película continua adherente que puede ser flexible o semirrígida dependiendo de los materiales y las formulaciones así como del modo en que se aplican. Este material puede servir para varios fines, incluyendo proporcionar la oclusión del entorno externo, proporcionar soporte químico y servir como vehículo para otros medicamentos. Los protectores mecánicos son generalmente colodiones o emplastos. Los ejemplos incluyen gel de hidróxido de aluminio, colodión, dimeticona, gasa vaselinada, película de gelatina absorbible, esponja de gelatina absorbible, gelatina de cinc, caolín, lanolina, lanolina anhidra, aceite mineral, emulsión de aceite mineral, aceite mineral ligero, aceite de oliva, aceite de cacahuete, vaselina, siliconas, hidrocoloides y similares.

25 Preferiblemente, los protectores incluidos en la composición de la invención son demulcentes. Los demulcentes son agentes protectores empleados principalmente para aliviar la irritación, particularmente de membranas mucosas o tejidos raspados. A menudo se aplican a la superficie en una preparación viscosa y pegajosa que cubre la zona fácilmente y puede estar medicada. Una serie de sustancias químicas poseen propiedades demulcentes. Estas sustancias incluyen alginatos, mucílagos, gomas, dextrinas, almidones, ciertos azúcares y glicoles polihidroxílicos poliméricos. Otras incluyen goma arábica, agar, benzoína, carbómero, gelatina, glicerina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, propilenglicol, alginato de sodio, tragacanto, hidrogeles y similares.

30 Los "emolientes" son generalmente materiales no irritantes, grasos u oleaginosos que pueden aplicarse por vía local, particularmente a la piel. Los emolientes aumentan el contenido de humedad del tejido, volviendo así la piel más suave y más flexible. El contenido aumentado de humedad en la piel puede conseguirse evitando la pérdida de agua con una barrera oclusiva inmisible con agua, aumentando la capacidad de retención de agua de la piel con humectantes o alterando la descamación de la capa cutánea más exterior, el estrato córneo. Los emolientes útiles incluyen lanolina, esperma de ballena, aceite mineral, parafina, vaselina, pomada blanca, vaselina blanca y pomada amarilla. Se incluyen también aceites vegetales, ceras, alcohol cetílico, glicerina, vaselina hidrófila, miristato de isopropilo, alcohol mirístico y alcohol oleico.

35 Los "astringentes" son generalmente precipitados de proteína aplicados por vía local que tienen una penetrabilidad celular tan baja que su acción se limita esencialmente a la superficie celular y los espacios intersticiales. La acción astringente está acompañada por la contracción y arrugamiento del tejido y el blanqueamiento. Los astringentes se usan terapéuticamente para detener hemorragias al coagular la sangre, para promover la curación, para reforzar la piel o para reducir la sudoración. Los componentes principales de los astringentes son sales de aluminio, cinc, manganeso, hierro o bismuto.

40 Un "irritante" es un material que actúa localmente sobre la piel induciendo, basándose en la concentración irritante, hiperemia, inflamación y desecación. Los agentes irritantes incluyen, pero sin limitación, alcohol, alcoholes aromáticos de amoniaco, tintura de benzoína, alcanfor, cápsico y extractos de alquitrán. Preferiblemente, el irritante es un rubefaciente. Como se usa en la presente memoria, los "rubefacientes" son agentes que inducen hiperemia, en la que hiperemia significa una cantidad aumentada de sangre en una parte u órgano del cuerpo. La rubefacción, que se induce por rubefacientes, es el resultado de una circulación aumentada en una zona dañada y está acompañada por una sensación de comodidad, calidez, picor e hiperestesia.

45 Los "queratolíticos" (agentes descamantes) actúan retirando las capas externas del estrato córneo. Esto es particularmente útil en zonas hiperqueratóticas. Los queratolíticos incluyen peróxido de benzoilo, fluorouracilo, resorcinol, ácido salicílico, tretinoína y similares.

Los ejemplos representativos de agentes protectores solares utilizables en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, ácido p-aminobenzoico y sus sales y derivados del mismo (ésteres de etilo, isobutilo, glicerilo; ácido p-dimetilaminobenzoico); antranilatos (concretamente, o-aminobenzoatos; ésteres de metilo, mentilo, fenilo, bencilo, feniletilo, linalilo, terpinilo y ciclohexenilo); salicilatos (ésteres de amilo, fenilo, octilo, bencilo, mentilo, glicerilo y dipropilenglicol); derivados de ácido cinámico (ésteres de mentilo y bencilo; a-fenilcinamonitrilo, piruvato de butilcinamoilo); derivados de ácido dihidroxicinámico (umbeliferona, metilumbeliferona, metilacetoumbeliferona); derivados de ácido trihidroxicinámico (esculetina, metilesculetina, dafnetina y los glucósidos, esculina y dafnina); hidrocarburos (difenilbutadieno, estilbeno); dibencilacetona y bencilacetofenona; naftosulfonatos (sales de sodio del ácido 2-naftol-3,6-disulfónico y ácidos 2-naftol-6,8-disulfónicos); ácido dihidroxinaftoico y sus sales; disulfonatos de o- y p-hidroxibifenilo; derivados de cumarina (7-hidroxilo 7-metilo, 3-fenilo); diazoles (2-acetil-3-bromoindazol, fenilbenzoxazol, metilnaftoxazol, diversos arilbenzotiazoles); sales de quinina (bisulfato, sulfato, cloruro, oleato y tanato); derivados de quinolina (sales de 8-hidroxiquinolina, 2-fenilquinolina); benzofenonas sustituidas con hidroxilo o metoxilo; ácidos úrico y violúrico; ácido tánico y sus derivados (por ejemplo, hexaetiléter); (butilcarbotoil) (6-propilpiperonil)éter; hidroquinona; benzofenonas (oxibenceno, sulisobenzona, dioxibenzona, benzorresorcinol, 2,2',4,4'-tetrahidroxibenzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, octabenzona; 4-isopropildibenzoilmetano; butilmetoxidibenzoilmetano; etocrileno; octocrileno; [3-(4'-metilbencilidenboman-2-ona) y 4-isopropildibenzoilmetano, y cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos representativos de agentes bronceadores sin sol utilizables en la presente invención incluyen, sin limitación, dihidroxiacetona, gliceraldehído, indoles y sus derivados. Los agentes bronceadores sin sol pueden usarse en combinación con los agentes protectores solares.

El término "agente antibiótico", como se usa en la presente memoria, significa cualquiera de un grupo de sustancias químicas que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de, o destruir, bacterias y otros microorganismos, usados principalmente en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Los ejemplos de agentes antibióticos incluyen, pero sin limitación, penicilina G, meticilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, ampicilina, amoxicilina, ticarcilina, carbenicilina, mezlocilina, azlocilina, piperacilina, imipenem, aztreonam, cefaclor, ceftioxitina, cefuroxima, cefonicida, cefmetazol, cefotetano, cefprozilo, loracarbef, cefetamet, cefoperazona, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima, cefixima, cefpodoxima, cefsulodina, fleroxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, enoxacina, lomefloxacina, cinoxacina, doxiciclina, minociclina, tetraciclina, amikacina, gentamicina, kanamicina, netilmicina, tobramicina, estreptomina, azitromicina, claritromicina, eritromicina, estolato de eritromicina, etilsuccinato de eritromicina, glucoheptonato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, estearato de eritromicina, vancomicina, teicoplanina, cloranfenicol, clindamicina, trimetoprim, sulfametoxazol, nitrofurantoina, rifampina, mupirocina, metronidazol, cefalexina, roxitromicina, co-amoxi/clavulanato, combinaciones de piperacilina y tazobactam y sus diversas sales, ácidos, bases y otros derivados. Los agentes antibióticos antibacterianos incluyen, pero sin limitación, penicilinas, cefalosporinas, carbacefemos, cefamicinas, carbapenemos, monobactamas, aminoglucósidos, glicopéptidos, quinolonas, tetraciclinas, macrólidos y fluoroquinolonas.

El término "agente antifúngico", como se usa en la presente memoria, significa cualquiera de un grupo de sustancias químicas que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de, o destruir, hongos. Los agentes antifúngicos incluyen, pero sin limitación, anfotericina B, candidina, denostatina, filipina, fungicromina, hachimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina, azaserina, griseofulvina, oligomicinas, neomicina, pirrolnitrina, sicanina, tubercidina, viridina, butenafina, naftifina, terbinafina, bifonazol, butoconazol, clordantoina, clormidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, cetoconazol, lanconazol, miconazol, omoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, tolclato, tolindato, tolnaftato, fluconazol, itraconazol, saperconazol, terconazol, acrisorcina, amorolfina, bifenamina, bromosalicilcloranilida, buclosamida, propionato de calcio, clorfenesina, ciclopirox, cloxiquina, coparafinato, diametazol, exalamida, flucitosina, haletazol, hexetidina, loflucarbán, nifuratel, yoduro de potasio, ácido propiónico, piritiol, salicilanilida, propionato de sodio, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, ujtión, ácido undecilénico y propionato de cinc.

El término "agente antivírico", como se usa en la presente memoria, significa cualquiera de un grupo de sustancias químicas que tienen la capacidad de inhibir la replicación de, o destruir, virus, usados principalmente en el tratamiento de enfermedades víricas. Los agentes antivíricos incluyen, pero sin limitación, aciclovir, cidofovir, citarabina, didesoxiadenosina, didanosina, edoxudina, famciclovir, floxuridina, ganciclovir, idoxuridina, inosina pranobex, lamivudina, MADU, penciclovir, sorivudina, estavudina, trifluridina, valaciclovir, vidarabina, zalcitabina, zidovudina, acemanano, acetil-leucina, amantadina, amidinomicina, delavirdina, foscarnet, indinavir, interferón α , interferón β , interferón γ , ketoxal, lisozima, metisazona, moroxidina, nevirapina, podofilotoxina, ribavirina, rimantadina, ritonavir 2, saquinavir, estailimicina, estatolón, tromantadina, zidovudina (AZT) y ácido xenazoico.

El término "agente antiprotozoario", como se usa en la presente memoria, significa cualquiera de un grupo de sustancias químicas que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de, o destruir, protozoos, usado principalmente en el tratamiento de enfermedades protozoarias. Los ejemplos de agentes antiprotozoarios, sin limitación, incluyen pirimetamina (Daraprim®), sulfadiazina y leucovorina.

Los agentes antiacné adecuados de la presente invención incluyen, sin limitación, queratolíticos tales como ácido salicílico, azufre, ácido glicólico, pirúvico, resorcinol y N-acetilcisteína y retinoides tales como ácido retinoico y sus derivados (por ejemplo, ésteres cis y trans).

“Agentes anestésicos” hace referencia a agentes que dan como resultado la reducción o pérdida de la sensación. Los ejemplos no limitantes de fármacos anestésicos que son adecuados para uso en el contexto de la presente invención incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de lidocaína, bupivacaína, clorprocaína, dibucaína, etidocaína, mepivacaína, tetracaína, diclonina, hexilcaína, procaína, cocaína, ketamina, pramoxina y fenol.

5 “Agente antiinflamatorio esteroideo”, como se usa en la presente memoria, hace referencia a cualquiera de numerosos compuestos que contienen un sistema de 17 carbonos y 4 anillos e incluye esteroides, diversas hormonas (como esteroides anabólicos) y glucósidos. Los ejemplos representativos de fármacos antiinflamatorios esteroideos incluyen, sin limitación, corticosteroides tales como hidrocortisona, hidroxiltriamicinolona, α -metildexametasona, fosfato de dexametasona, dipropionatos de beclometasona, valerato de clobetasol, desonida, desoximetasona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fludrenolona, acetona de flucorolona, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, acetona de fluosinolona, fluocinonida, ésteres butílicos de flucortina, fluocortolona, acetato de fluprednido (fluprednilideno), flurandrenolona, halcinonida, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, metilprednisolona, acetona de triamicinolona, cortisona, cortodoxona, flucetonida, fludrocortisona, diacetato de difluorasona, fluradrenolona, fludrocortisona, diacetato de difluorasona, acetona de fluradrenolona, medrisona, amcinafel, amcinafida, betametasona y el resto de sus ésteres, cloroprednisona, acetato de cloroprednisona, clocortelona, clescinolona, diclorisona, diflurprednato, flucloronida, flunisolido, fluorometalona, fluperolona, fluprednisolona, valerato de hidrocortisona, ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortamato, meprednisona, parametasona, prednisolona, prednisona, dipropionato de beclometasona, triamicinolona y mezclas de los mismos.

20 “Agentes antiinflamatorios no esteroideos” hace referencia a un gran grupo de agentes que son de tipo aspirina en su acción, incluyendo ibuprofeno (Advil®), naproxeno de sodio (Aleve®) y acetaminofeno (Tylenol®). Los ejemplos adicionales de agentes antiinflamatorios no esteroideos que son utilizables en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, oxicam tales como piroxicam, isoxicam, tenoxicam, sudoxicam y CP-14.304; disalcida, benorilato, trilisato, safaprina, solprina, diflunisal y fendosal; derivados de ácido acético tales como diclofenaco, fenclofenaco, indometacina, sulindaco, tolmetina, isoxepaco, furofenaco, tiopinaco, zidometacina, acematacina, fentiazaco, zomepiraco, clindanaco, oxepinaco, felbinaco y ketorolaco; fenamatos tales como ácidos mefenámico, meclofenámico, flufenámico, niflúmico y tolfenámico; derivados de ácido propiónico tales como ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, miroprofeno, tioprofeno, suprofeno, alminoprofeno y tiaprofeno; pirazoles tales como fenilbutazona, oxifenbutazona, feprazona, azapropazona y trimetazona. Pueden emplearse también mezclas de estos agentes antiinflamatorios no esteroideos, así como las sales y ésteres dermatológicamente aceptables de estos agentes. Por ejemplo, el etofenamato, un derivado de ácido flufenámico, es particularmente útil para aplicación tópica.

35 “Agentes antipruríticos”, como se usa en la presente memoria, hace referencia a aquellas sustancias que reducen, eliminan o previenen el picor. Los agentes antipruríticos adecuados incluyen, sin limitación, sales farmacéuticamente aceptables de metildiazina y trimeprazina.

Un “agente antioxidante”, como se usa en la presente memoria, hace referencia a una sustancia que inhibe la oxidación o reacciones promovidas por oxígeno o peróxidos. Los ejemplos no limitantes de antioxidantes que son utilizables en el contexto de la presente invención incluyen ácido ascórbico (vitamina C) y sus sales, ésteres de ascorbilo de ácidos grasos, derivados de ácido ascórbico (por ejemplo, ascorbilfosfato de magnesio, ascorbilfosfato de sodio, sorbato de ascorbilo), tocoferol (vitamina E), sorbato de tocoferol, acetato de tocoferol, otros ésteres de tocoferol, ácidos hidroxibenzoicos butilados y sus sales, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxílico (comercialmente disponible en el nombre comercial Trolox®), ácido gálico y sus ésteres de alquilo, especialmente galato de propilo, ácido úrico y sus sales y ésteres de alquilo, ácido sórbico y sus sales, ácido lipoico, aminos (por ejemplo, *N,N*-dietilhidroxilamina, aminoguanidina), compuestos de sulfhidrilo (por ejemplo, glutation), ácido dihidroxifumárico y sus sales, pidolato de glicina, pilolato de arginina, ácido nordihidroguayarático, bioflavonoides, curcumina, lisina, metionina, prolina, superóxido dismutasa, silimarina, extractos de té, extractos de piel/semilla de uva, melanina y extractos de romero.

50 “Agente quimioterapéutico” hace referencia a productos químicos útiles en el tratamiento o control de una enfermedad. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos utilizables en el contexto de la presente invención incluyen daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, amrubicina, pirarubicina, epirubicina, mitoxantrona, etopósido, tenipósido, vinblastina, vincristina, mitomicina C, 5-FU, paclitaxel, docetaxel, actinomicina D, colquicina, topotecán, irinotecán, gemcitabina, ciclosporina, verapamilo, valspodor, probenecida, MK571, GF120918, LY335979, biricodar, terfenadina, quinidina, pervilleína A y XR9576.

55 “Agente antihistamínico”, como se usa en la presente memoria, hace referencia a cualquiera de diversos compuestos que contrarrestan la histamina en el cuerpo y que se usan para tratar reacciones alérgicas (tales como rinitis polínica) y síntomas de resfriado. Los ejemplos no limitantes de antihistamínicos utilizables en el contexto de la presente invención incluyen clorfeniramina, bromfeniramina, dexclorfeniramina, tripolidina, clemastina, difenhidramina, prometazina, piperazinas, piperidinas, astemizol, loratadina y terfenadina.

60 “Vitamina”, como se usa en la presente memoria, hace referencia a cualquiera de diversas sustancias orgánicas esenciales en cantidades diminutas para la nutrición de la mayoría de animales y que actúan especialmente como

coenzimas y precursores de coenzimas en la regulación de procesos metabólicos. Los ejemplos no limitantes de vitaminas utilizables en el contexto de la presente invención incluyen vitamina A y sus análogos y derivados: retinol, retinal, palmitato de retinilo, ácido retinoico, tretinoína, isotretinoína (conocidos colectivamente como retinoides), vitamina E (tocoferol y sus derivados), vitamina C (ácido L-ascórbico y sus ésteres y otros derivados), vitamina B3 (niacinamida y sus derivados), α -hidroxiácidos (tales como ácido glicólico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, etc.) y β -hidroxiácidos (tales como ácido salicílico y similares).

“Hormona”, como se usa en la presente memoria, hace referencia a sustancias naturales producidas por órganos del cuerpo que viajan por la sangre desencadenando actividad en otras localizaciones o a sus análogos sintéticos. Las hormonas adecuadas para uso en el contexto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, calciferol (vitamina D3) y sus productos, andrógenos, estrógenos y progesteronas.

“Agentes anticaspa”, como se usa en la presente memoria, hace referencia a agentes que reducen, eliminan o previenen la formación de costras sobre la piel, especialmente el cuero cabelludo, que aparecen como escamas blancas o grisáceas. Los ingredientes anticaspa ejemplares utilizables en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, piritión de cinc, aceite de esquisto y derivados del mismo tal como aceite de esquisto sulfonatado, sulfuro de selenio, azufre, ácido salicílico, alquitrán, povidona-yodo, imidazoles tales como ketoconazol, diclorofenilimidazolodioxalano, clotrimazol, itraconazol, miconazol, climbazol, tioconazol, sulconazol, butoconazol, fluconazol, nitrito de miconazol y cualquier posible estereoisómero y derivado de los mismos tales como antralina, piroctona olamina (Octopirox), sulfuro de selenio y ciclopiroxolamina, y mezclas de los mismos.

“Principios activos antiatofia cutánea” hace referencia a sustancias eficaces para reponer o rejuvenecer la capa epidérmica promoviendo o manteniendo el proceso natural de descamación. Los ejemplos de principios activos antiarrugas y antiatofia cutánea que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen ácido retinoico, sus profármacos y derivados (por ejemplo, *cis* y *trans*) y análogos; ácido salicílico y los derivados del mismo; D- y L-aminoácidos que contienen azufre y sus derivados y sales, particularmente los derivados de *N*-acetilo, siendo un ejemplo prederido *N*-acetil-L-cisteína; tioles, por ejemplo, etanotiol; α -hidroxiácidos, por ejemplo, ácido glicólico y ácido láctico; ácido fítico, ácido lipoico; ácido lisofosfatídico y agentes exfoliantes cutáneos (por ejemplo, fenol y similares). Pueden emplearse también agentes esclerosantes o esclerosantes. Un “esclerosante” hace referencia a un agente usado como irritante químico inyectado en una vena en escleroterapia. Los más comunes son morruato de sodio, tetradecilsulfato de sodio, laureth 9 y oleato de etanolamina.

Los agentes limpiadores que pueden usarse en la presente invención incluyen agentes limpiadores basados en tensioactivos, cuyos ejemplos se han enumerado anteriormente en la presente memoria. Pueden emplearse también otros agentes limpiadores no basados en tensioactivos conocidos por los expertos en la materia.

“Agentes cáusticos” hace referencia a sustancias capaces de destruir o erosionar tejido epitelial por acción química. Los agentes cáusticos pueden usarse para retirar células cutáneas muertas. Por ejemplo, son útiles β -hidroxiácidos, ácidos de origen natural con un fuerte efecto querolítico, para problemas cutáneos, acné o exfoliación.

“Agentes hipopigmentantes” hace referencia a sustancias capaces de despigmentar la piel. Los agentes hipopigmentantes adecuados incluyen hidroquinonas, mequinol y diversos inhibidores de proteasa incluyendo inhibidores de serinproteasa, soja activa y ácido retinoico.

Las composiciones tópicas de la presente invención pueden aplicarse por vía local a la piel o mucosa y pueden estar en cualquier forma que incluya soluciones, aceites, cremas, pomadas, geles, lociones, champús, leches, limpiadores, humidificadores, pulverizadores, parches dérmicos y similares.

En otra realización, se conforman compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína, portador y, opcionalmente ingredientes activos adicionales en una composición que comprende una solución, emulsión o suspensión de gel.

En algunas realizaciones, un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína, un portador farmacéutico o cosmético y, opcionalmente, uno o más ingredientes activos adicionales están en forma de solución. Puede prepararse una solución mezclando un soluto o sustancia disuelta (tal como un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína de la invención y, opcionalmente, uno o más ingredientes activos uniformemente por un portador disolvente tal como agua o disolventes orgánicos tales como alcoholes (por ejemplo, etanol o isopropanol o acetona).

En otra realización preferida, puede dispersarse en una emulsión una composición de la invención que comprende un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína, un portador y otros ingredientes opcionales. Una emulsión es un sistema bifásico preparado combinando dos portadores líquidos inmiscibles, uno de los cuales se dispersa uniformemente por el otro y consiste en glóbulos que tienen diámetros mayores o iguales a las partículas coloidales mayores. El tamaño de glóbulo es crítico y debe ser tal que el sistema consiga una estabilidad máxima. Habitualmente, la separación de las dos fases no aparecerá a menos que se incorpore una tercera sustancia, un agente emulsionante. Por tanto, una emulsión básica contiene al menos tres componentes, los dos portadores líquidos inmiscibles y el agente emulsionante, así como el compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína. La mayoría de emulsiones incorporan una fase acuosa a una fase no acuosa (o viceversa). Sin embargo, es posible preparar emulsiones que sean básicamente no acuosas, por ejemplo, tensioactivos aniónicos y catiónicos del sistema inmiscible no acuoso de glicerina y aceite de oliva.

Los portadores agentes emulsionantes útiles en la presente invención se describen anteriormente en la presente memoria.

Cuando la composición de la invención es una emulsión que incluye AFC, se prefieren vehículos no basados en lípidos debido a la naturaleza lipófila del compuesto.

5 En aún otra realización, los inhibidores de las composiciones de la invención pueden mezclarse con una suspensión de gel (un portador semisólido) o un portador sólido formando una pasta, polvo, pomada, crema, loción, hidrogel o similar.

10 Por ejemplo, pueden prepararse pomadas que están en forma de suspensión de gel. Estas son preparaciones semisólidas pretendidas para aplicación externa al epitelio. Generalmente, las bases de pomada se clasifican en bases hidrocarbonadas (oleaginosas), que pueden usar vaselina como base; bases de adsorción (anhidras) que podrían usar vaselina hidrófila o lanolina anhidra; bases de emulsión (de tipo agua y aceite); bases de emulsión (de tipo aceite y agua) y bases hidrosolubles, que a menudo usan polietilenglicol como base de pomada.

15 Pueden prepararse fácilmente composiciones adicionales de la presente invención que usan compuestos inhibidores de poliisoprenil-proteína y portadores usando tecnología que es conocida en la materia, tal como la descrita en "Remington's Pharmaceutical Sciences", ediciones 18ª o 19ª, publicada por Mack Publishing Company de Easton, Pensilvania.

20 Preferiblemente, las composiciones de la presente invención incluyen de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 50% p/p de un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína. En una realización más preferida, la cantidad de inhibidor de poliisoprenil-proteína es de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% p/p. En una realización aún más preferida, la cantidad de compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína presente en la composición de la invención es preferiblemente no mayor de aproximadamente un 10% p/p. En una realización todavía aún más preferida, la cantidad de compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína es menor de aproximadamente 5% p/p.

25 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de preparación de las composiciones novedosas descritas anteriormente en la presente memoria. El proceso incluye generalmente mezclar el al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína, como se describe anteriormente en la presente memoria, y el portador farmacéutica, cosmética o cosmeceúticamente aceptable. En casos en que estén presentes en las composiciones ingredientes activos adicionales, como se detalla anteriormente, el proceso incluye mezclar estos ingredientes conjuntamente con los ingredientes activos y el portador. La técnica de mezclado utilizada en el proceso de la presente invención puede implicar cualquiera de las técnicas conocidas de formulación de composiciones tópicas. Se describe una variedad de técnicas de formulación ejemplares que son utilizables en el proceso de la presente invención, por ejemplo, en "Harry's Cosmeticology", 7ª edición, editado por J B Wilkinson y RJ Moore, Longmann Scientific & Technical, 1982.

30 Las composiciones según un aspecto de la presente invención pueden usarse en un procedimiento de tratamiento de una afección médica, cosmética y/o cosmeceútica asociada a tejidos epiteliales. El procedimiento se efectúa aplicando por vía tópica una cantidad farmacéutica, cosmética o cosmeceúticamente eficaz de la composición de la presente invención como se describe anteriormente sobre una superficie.

35 Como se usa en la presente memoria, los términos "cantidad farmacéuticamente eficaz", "cantidad cosméticamente eficaz" o "cantidad cosmeceúticamente eficaz" hacen referencia a la cantidad de cualquiera de las composiciones de la invención que da como resultado un efecto terapéutico o beneficioso después de su administración a un sujeto. El efecto farmacéutico, cosmeceútico o cosmético puede ser curar, minimizar, prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno, mejorar la apariencia física y estética (por ejemplo, hidratación cutánea) o puede tener cualquier otro efecto farmacéutico, cosmeceútico o cosmético beneficioso. La concentración de la sustancia se selecciona de modo que ejerza su efecto farmacéutico, cosmeceútico o cosmético, pero sea suficientemente baja para evitar efectos secundarios significativos dentro del alcance y según el juicio fundamentado del experto en la materia. La cantidad eficaz de la composición puede variar con el tejido epitelial particular que se esté tratando, la edad y estado físico del sujeto biológico que se esté tratando, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, el compuesto, composición u otro ingrediente activo empleado específico, el portador particular utilizado y factores similares.

40 Un experto en la materia puede determinar la cantidad farmacéuticamente eficaz de las composiciones de la invención determinando la dosis unitaria. Como se usa en la presente memoria, una "dosis unitaria" hace referencia a la cantidad de composición de la invención requerida para producir una respuesta del 50% del efecto máximo (concretamente DE₅₀). La dosis unitaria puede valorarse extrapolando de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o de modelo animal.

45 Las composiciones de la presente invención se aplican preferiblemente por vía tópica según sea necesario. Las composiciones de la invención pueden aplicarse por vía tópica entre una y cuatro veces al día, más preferiblemente dos veces al día (por ejemplo, una vez por la mañana y otra vez por la noche). La aplicación tópica de las composiciones de la presente invención se lleva a cabo preferiblemente durante un periodo de tiempo en el intervalo entre 1 y 30 días, más preferiblemente durante un periodo de tiempo de aproximadamente 14 días. Algunas afecciones pueden requerir aplicación tópica durante un periodo indeterminado de tiempo.

5 Las composiciones de la invención pueden administrarse por vía tópica a la superficie epitelial de un sujeto. Los ejemplos no limitantes de superficies epiteliales sobre las que las composiciones de la presente invención pueden aplicarse por vía tópica incluyen la cara externa de los antebrazos, la cara externa de brazos, codos, pies, dorso de la mano, espalda, cuero cabelludo, cara, nalgas, canal auditivo y cualquier otra superficie cutánea y cualquier membrana mucosa descrita en la presente memoria. La aplicación tópica incluye también aplicar las composiciones de la invención por vía oral a las encías.

10 La superficie puede ser una superficie herida. En heridas crónicas, la aplicación tópica puede incluir aplicar las composiciones de la invención a una superficie no epitelial tal como la dermis. La superficie herida puede ser una superficie de herida abierta. Como se usa en la presente memoria, una "herida abierta" es un traumatismo físico en que la piel se lacera, corta o pincha. Como se usa en la presente memoria, "un corte" es una lesión que da como resultado una rotura o abertura en la piel, "una laceración" es un corte irregular dentado y una "punción" es una herida hecha con un objeto puntiagudo (como un clavo, cuchillo o diente afilado).

15 Como alternativa, las composiciones pueden administrarse a la afección epitelial como un componente, por ejemplo, de una venda, adhesivo o parche transdérmico. En estos casos, las composiciones pueden ser un componente integral de la venda, adhesivo o parche transdérmico y se aplican así a la superficie epitelial.

Las composiciones de la invención pueden aplicarse al interior de un guante de látex. Cuando la piel toca el interior del guante de látex, se aplica la composición de la invención a la piel. Las composiciones de la invención actúan previniendo la inflamación de la piel causada, al menos en parte, al encerrarse en el guante

20 Como se usa en la presente memoria, el término "tratar" incluye anular, inhibir sustancialmente, retardar o invertir la progresión de una afección, mejorar sustancialmente síntomas clínicos o estéticos de una afección, prevenir sustancialmente la aparición de síntomas clínicos o estéticos de una afección, proteger de estímulos dañinos o molestos o promover en general un tejido epitelial sano.

25 El término "afección" incluye una variedad de afecciones relacionadas con la piel o membranas mucosa. Este término pretende incluir trastornos o enfermedades, la promoción de un epitelio sano, piel seca e inflamación causada por cualquier mecanismo o trastorno subyacente.

Como se usa en la presente memoria, "promoción de una piel sana" o "promover una piel sana" hace referencia a proporcionar sensaciones de refrescamiento o calmantes, o reducir la hinchazón, o promover una apariencia de arrugamiento o hinchazón reducidos. Esta frase hace también referencia a la percepción del sujeto de que su piel parece sana o tiene la percepción de bienestar o juventud.

30 Las composiciones de la invención pueden aplicarse a una superficie de tejido epitelial para proteger la superficie de la exposición a factores ambientales. Dichos factores incluyen, pero sin limitación, radiación UV, viento, extremos climáticos calientes o extremos climáticos fríos.

35 Las composiciones de la invención pueden aplicarse para prevenir arrugas. Las composiciones de la invención pueden aplicarse para prevenir el fotoenvejecimiento. La composición de la invención puede administrarse para prevenir el enrojecimiento o hinchazón tal como aparece en dermatitis del pañal.

Las composiciones de la presente invención pueden usarse para prevenir la piel seca. Las composiciones de la invención pueden administrarse para humidificar y proteger la piel del estado de sequedad.

40 Las composiciones de la invención pueden administrarse también para tratar una afección cutánea que ya está presente, tal como piel seca cuarteada. Las composiciones de la invención pueden administrarse para tratar piel irritada, tal como aparece en dermatitis del pañal.

45 Las composiciones de la invención pueden aplicarse para tratar la inflamación. Como se usa en la presente memoria, "inflamación" hace referencia a una respuesta a la infección y lesión en que se movilizan las células implicadas en la detoxificación y reparación al sitio comprometido mediante mediadores inflamatorios. Por tanto, la respuesta del cuerpo puede incluir edema, vasodilatación, fiebre y dolor. Cuando la inflamación está localizada en la piel y mucosa, aparece eritema (enrojecimiento) y puede tratarse con las composiciones de esta invención.

50 La inflamación puede ser el resultado de una amplia variedad de afecciones no limitantes. Estas afecciones incluyen, pero sin limitación, a) dermatitis, incluyendo pero sin limitación, dermatitis atópica, medicamentosa, dermatitis de contacto, seborreica, dermatitis numular, dermatitis crónica de manos y pies, estasis exfoliativa generalizada y escarificaciones localizadas; b) acné incluyendo, pero sin limitación, acné común, acné noduloquístico, acné fulminante, acné esteroideo, acné queloidal de la nuca, cloracné, pioderma facial y quistes; c) foliculitis incluyendo, pero sin limitación, foliculitis del cuero cabelludo, foliculitis de bañera, foliculitis por aceite, foliculitis por *Pityrosporum* y foliculitis gramnegativa; d) pseudofoliculitis de la barba; e) sabañones; f) miliaria (sarpullido por calor); g) rosácea incluyendo, pro sin limitación, tiña rosácea, rosácea por esteroides y dermatitis perioral; h) eccema y psoriasis; i) infecciones bacterianas incluyendo, pero sin limitación, enfermedades estafilocócicas, dermatitis exfoliativa estafilocócica, erisipela, foliculitis, forúnculos, ántrax, infecciones paroniquiales y eritrasma; j) intervenciones quirúrgicas; k) acrodermatitis enteropática; l) enfermedad de Sweet; m) amiloidosis incluyendo, pero sin limitación, amiloidosis liquenoide y amiloidosis macular; n)

urticaria incluyendo, pero sin limitación, urticaria aguda generalizada y crónica generalizada y urticarias físicas; o) eritema anular centrífugo y eritema anular incluyendo, pero sin limitación, eritema persistente, eritema girado persistente, eritema girado repentino y eritema figurado persistente; p) síndrome de Behçet incluyendo, pero sin limitación, uveítis, eritema nodular, respuesta a biotina, dermatosis, pioderma gangrenoso, eritema polimorfo, úlceras aftosas, queilitis granulomatosa, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis incluyendo DM juvenil y DM amiopática, fascitis eosinófila; q) picaduras de insectos y mordeduras y picaduras de animales incluyendo, pero sin limitación, erupción del 5 bañista marino, dermatitis por algas, prurito del nadador, intoxicación escamboidea, sarna, urticaria generalizada y larva migratoria cutánea; r) infecciones fúngicas incluyendo, pero sin limitación, infecciones dermatofíticas, tiña corporal, tiña podal, tiña inguinal, tiña del cuero cabelludo, tiña crural, tiña versicolor, tiña de la barba, pie de atleta y prurito inguinal; 10 s) infecciones por levaduras incluyendo, pero sin limitación, candidiasis tal como *Candida albicans*, candidosis bucal (afta), paroniquia candidiásica y t) parásitos incluyendo, pero sin limitación, sarna, pediculosis incluyendo pediculosis del cuero cabelludo, pediculosis corporal y pediculosis púbica y v) infecciones víricas incluyendo, pero sin limitación, herpes incluyendo lesiones por herpes simple y zóster, lesiones por varicela, sarampión y rubéola; w) vasodilatación 15 incluyendo, pero sin limitación, síndrome de Reye y curación de heridas; x) traumatismo por roturas de la piel; y) afecciones autoinmunitarias incluyendo, pero sin limitación, lupus eritematoso cutáneo; z) enfermedades vesiculares incluyendo, pero sin limitación, pénfigo; aa) reacciones adversas a fármacos; bb) afecciones de hiperreactividad inmunitaria incluyendo, pero sin limitación, erupción polimorfa lumínica, fotosensibilidad, dermatografía y eritema multiforme; cc) cáncer; dd) quemaduras; ee) heridas; ff) quistes; gg) hidradenitis supurativa y hh) celulitis.

Aunque las composiciones discutidas anteriormente en la presente memoria no tratan necesariamente el estado 20 patológico subyacente que puede dar lugar a afecciones inflamatorias, las composiciones de la invención son útiles para disminuir o aliviar la inflamación de la piel.

Adicionalmente, las composiciones pueden usarse en cremas anorrectales y supositorios para tratar afecciones tales como prurito, proctitis, fisuras anales y hemorroides.

Las composiciones terapéuticas tópicas pueden usarse además en preparaciones oftalmológicas para tratar 25 inflamaciones tales como las resultantes de úlceras de córnea, queratotomía radial, trasplantes de córnea, epiqueratofaquia y otras heridas inducidas quirúrgicamente en el ojo.

Las composiciones de la invención pueden usarse también por vía oral en forma de un colutorio o pulverizador para proteger y acelerar la curación de tejido oral lesionado tal como llagas bucales, quemaduras o gingivitis.

La presente invención descrita anteriormente en la presente memoria tiene utilidad tanto humana como veterinaria. El 30 término "sujeto", como se usa en la presente memoria, incluye animales de tipo ave, reptil o mamífero. Preferiblemente, los sujetos son mamíferos. Todavía más preferiblemente, los sujetos son humanos.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que está englobado en la invención cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior a menos que el contexto dicte claramente otra cosa, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado. Los límites superior e inferior de estos intervalos menores que pueden incluirse independientemente en los límites menores están 35 también englobados en la invención, sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos de los límites, se incluyen también en la invención los intervalos que excluyen ambos de esos límites incluidos.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entiende normalmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Aunque puede usarse también cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria en la práctica o ensayo de la presente invención, se describen ahora los procedimientos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en la presente memoria se incorporan a la presente memoria para dar a conocer y describir los procedimientos y/o materiales con respecto a los que se citan en las publicaciones.

Debe observarse que, como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/una" y "el/la" incluyen las referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Todos los 45 términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado.

Las publicaciones discutidas en la presente memoria se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en la presente memoria ha de considerarse como una admisión de que la presente invención no está facultada para preceder a dicha publicación en virtud de la invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales, que pueden necesitar confirmarse independientemente.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completas de cómo preparar y usar la presente invención, y no se pretende que limiten el alcance de lo que los inventores consideran como su invención ni se pretende que representen que los experimentos siguientes son todos o los únicos experimentos efectuados. Se han hecho esfuerzos por asegurar la exactitud con respecto a los números 55

usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero debería darse cuenta de algunos errores experimentales y desviaciones. A menos que se indique otra cosa, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular medio ponderado, la temperatura es en grados centígrados y la presión es atmosférica o casi.

5 La inflamación dérmica da como resultado edema, eritema y dolorimiento. La inflamación dérmica tiene la ventaja de inducirse rápidamente, observarse fácilmente y medirse rápidamente. Además, hay una serie de factores implicados en el desencadenamiento de una respuesta inflamatoria. Los queratinocitos epidérmicos, que responden directamente a un irritante debido a su localización superficial, liberan también mediadores inflamatorios. Estos mediadores pueden actuar directamente (1) atrayendo células inflamatorias al endotelio de las vénulas dérmicas o (2) guiando las células inflamatorias a través de la dermis al sitio de inflamación después de pasar por el endotelio vascular. Como alternativa, estos mediadores podrían actuar directa o indirectamente sobre el endotelio vascular de la dermis causando pérdidas que conducen a adema y/o la atracción de células inflamatorias en circulación. Por tanto, hay múltiples respuestas de señalización mediadas por proteína G y otras polilisoprenil-proteínas entre queratinocitos y células de respuesta inflamatoria, que pueden proporcionar múltiples dianas potenciales donde la AFC podría actuar reduciendo la inflamación. La vía de suministro tópico tiene la ventaja principal de proporcionar a la AFC un acceso casi directo al sitio de inflamación. Esto evita problemas farmacocinéticos tales como la dilución del fármaco, el catabolismo del fármaco en órganos principales y la unión a componentes séricos.

Ejemplo 1. El compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína AFC en un portador de acetona suprime el edema desencadenado por TPA en el modelo de irritación por contacto agudo de oreja de murino

20 Para valorar los efectos de la composición de AFC de la invención para reducir el edema en el modelo de oreja de ratón, se usó un modelo establecido de inflamación dérmica (véanse Carlson, R.P., *et al.*, "Modulation of mouse ear edema by cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors and other pharmacologic agents". *Agents Actions*, 1985. 17(2): p. 197-204; Kuehl, F.A., Jr., *et al.*, "Role of prostaglandin endoperoxide PGG₂ in inflammatory processes". *Nature*, 1977, 265(5590): pág. 170-3; Trancik RJ, L.N., "Evaluation of topical nonsteroidal anti-inflammatory agents", en "Models in Dermatology", L. Maibach, Editor. 1985, Karger. pág. 35-42 y Tramposch, K.M., "Skin Inflammation", en "In Vivo Models of Inflammation", M.L. Morgan DW, Editor. 1999, Birkhauser Verlag. pág. 179-204).

25 Los agentes estándares para iniciar la inflamación son el éster de forbol acetato de tetradecanoilforbol (TPA) y ácido araquidónico (AA). El TPA produce una respuesta de infiltración de neutrófilos mayor y más prolongada que el AA (véase Rao, T.S., *et al.*, "Comparative evaluation of arachidonic acid (AA)- and tetradecanoylphorbol acetate (TPA)-induced dermal inflammation". *Inflammation*, 1993. 17(6): pág. 723-41). La inflamación inducida por TPA es el agente preferido y se usó para este ejemplo.

A. Curva de respuesta a la dosis para irritante

Se determinó un intervalo de respuesta a la dosis para TPA, un compuesto conocido por inducir edema. El TPA produce un aumento del edema (hinchamiento de oreja) que alcanza el máximo a las 6 horas.

35 Se aplicaron concentraciones crecientes de TPA disuelto en acetona con la ayuda de una micropipeta sobre la oreja derecha de cada uno de los 5 ratones Swiss Webster macho de 6-8 semanas de edad usados en este análisis. Se extendieron 10 µl uniformemente sobre las superficies interior y exterior usando la punta de pipeta. Se devolvieron entonces los ratones a sus jaulas. Se trató la oreja contralateral solo con acetona. Después de 5,5 horas, se sacrificaron los ratones, se tomaron sacabocados de 6 mm de cada oreja y se pesaron. Se expresó la respuesta del edema como el porcentaje de aumento del peso de la oreja tratada frente a la oreja no tratada. Se determinó la curva de respuesta a la dosis, así como el valor de DE₅₀, usando el procedimiento de Lichtfield (Lichtfield JT W.F., "A simplified method of evaluating dose-effect experiments", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1948, 96: pág. 99-113).

40 Como se observa en la FIG. 1, el aumento del peso de la oreja depende de la dosis de TPA de 0,25 a 1,75 µg/20 µl, alcanzando un aumento máximo de aproximadamente un 150% de la oreja tratada con acetona. Este experimento identificó las dosis entre 1,5-2,0 µg/20 µl como adecuadas para uso en el desencadenamiento de edema en ensayos futuros de agentes antiinflamatorios.

B. El compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína AFC en un portador de acetona no es irritante por sí mismo

45 Se mezcló un intervalo de 5 mg a 32 mg de AFC, un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína, con 20 µl de acetona, produciendo una composición de AFC de la invención. Se aplicó cada concentración con la ayuda de una micropipeta a la oreja derecha de cada uno de 6 ratones de modo que se aplicaran 10 µl de cada una de las concentraciones de las composiciones de AFC de la invención a una superficie interna de oreja y se aplicaran 10 µl a una superficie externa de oreja de la oreja derecha. Las composiciones de AFC de la invención se extendieron uniformemente con una punta de pipeta. Se trató cada oreja contralateral con solo acetona de la misma manera. Se devolvieron entonces los ratones a sus jaulas. Después de 5,5 horas, se sacrificaron los ratones, se tomaron sacabocados de 6 mm de cada oreja y se pesaron. Se expresó la respuesta del edema como el porcentaje de aumento del peso de la oreja tratada frente a la oreja no tratada (acetona, solo vehículo).

Como se muestra en la FIG. 2, la AFC en acetona sola no tenía efecto sobre la respuesta del edema. Las composiciones de AFC de la invención no tenían efecto sobre la biopsia en sacabocados de oreja a una dosis de hasta

32 mg/20 μ l. La AFC no inducía edema por sí sola a dosis 60 veces mayores que las dosis que tienen eficacia contra edema inducido químicamente. Este descubrimiento sugiere un excelente perfil de seguridad para la AFC.

C. Resultado de la composición de AFC de la invención sobre edema inducido por TPA

5 Para valorar los efectos de la composición de la invención sobre edema inducido por TPA, se aplicaron 2 μ g de TPA en 20 μ l de acetona con la ayuda de una micropipeta sobre ambas orejas de cada uno de 6 ratones. Se devolvieron los ratones a sus jaulas. 15 minutos después, se aplicaron concentraciones crecientes de AFC en 10 μ l de acetona a las superficies interior y exterior de las orejas derechas como se describe anteriormente. Se aplicaron de forma similar 20 μ l de vehículo de acetona a la oreja izquierda de cada ratón como control negativo interno. Después del tratamiento, se devolvieron los ratones a sus jaulas durante 5,5 horas. Se sacrificaron los ratones mediante dislocación cervical. Se retiraron inmediatamente las orejas por su base y se tomó una biopsia en sacabocados de 6 mm de diámetro del centro de cada oreja. Se pesó el sacabocados de oreja en una balanza analítica para medidas de edema como se describe anteriormente. Se valoró la capacidad de las diversas concentraciones de AFC de inhibir el edema inducido por TPA determinando la diferencia en peso entre la oreja tratada con AFC y la oreja tratada solo con acetona (vehículo) frente al aumento del peso de sacabocados de oreja inducido por TPA.

15 Cuando se ensaya la AFC en este ensayo de inflamación aguda de oreja de ratón, la AFC reduce significativamente la inflamación aguda inducida químicamente. La composición de la invención reducía el aumento de peso de oreja inducido por TPA de manera dependiente de la dosis (FIG 3). La composición de la invención daba como resultado una reducción máxima del 80% del edema. La DE_{50} de la composición de AFC de la invención era de aproximadamente 0,44 mg/20 μ l para la inhibición de edema inducido por TPA.

20 Ejemplo 2. La AFC inhibe la infiltración de neutrófilos inducida por TPA en ratones

A. El TPA induce la infiltración de neutrófilos en ratones

Los irritantes de contacto agudos tales como TPA pueden inducir también la infiltración dérmica de neutrófilos. Esta puede ser independiente o no de la reducción del edema, ya que: 1) la respuesta máxima de neutrófilos se retarda respecto a la respuesta máxima de edema; 2) algunos irritantes inducirán edema independientemente de la infiltración de neutrófilos y 3) algunos de los agentes antiinflamatorios conocidos reducen una pero no la otra (véase Rao, T.S., *et al.*, "Comparative evaluation of arachidonic acid (AA)- and tetradecanoylphorbol acetate (TPA)-induced dermal inflammation". *Inflammation*, 1993. 17(6): pág. 723-41). Se intentó determinar si la AFC aplicada por vía tópica afectaría la infiltración de neutrófilos en respuesta a la irritación tópica aguda producida por TPA.

30 Ensayo de infiltración de neutrófilos. Se trataron ratones Swiss Webster macho (n = 6) con 1 μ g/20 μ l de TPA como se describe anteriormente para valorar si el TPA inducía o no la infiltración de neutrófilos. Se usó acetona como control. Se administró TPA como se describe anteriormente. Se devolvieron los ratones a sus jaulas durante 24 horas para permitir la infiltración de neutrófilos, y se sacrificaron entonces por dislocación cervical. Se retiraron inmediatamente las orejas para biopsia en sacabocados y se fijaron los sacabocados para análisis histológico posterior y ensayo enzimático de MPO.

35 Ensayo de MPO: Este ensayo mide la mieloperoxidasa ("MPO"), que se empaqueta en los gránulos primarios de granulocitos maduros incluyendo los neutrófilos. Por tanto, la cantidad de MPO en la oreja es proporcional al número de neutrófilos infiltrados.

40 Se ensayó la actividad enzimática MPO de las orejas usando la técnica detallada por Griffiths y colaboradores (1988). Para realizar el ensayo, se homogeneizó cada oreja en 1,0 ml de tampón bromuro de cetiltrimetilamonio durante 5 s usando un mezclador de tejido Pro 200 (proScientific, Inc., Oxford, CT) a nivel valor 5. Se centrifugaron entonces estas muestras durante 5 minutos a 15.000 rpm en una microcentrífuga 5415 Eppendorf. Se añadieron alícuotas de 20 μ l por triplicado del sobrenadante a 200 μ l de mezcla de reacción (1,25 ml de fosfato de potasio 1 M, 4,175 mg de diclorhidrato de o-dianisidina y 5 μ l de peróxido al 1% en un volumen final de 25 ml). Se midió entonces la absorbancia a 450 nm a temperatura ambiente a tres intervalos de 60 s usando un Bio-Kinetics Reader EL 312E (Bio-Tek Instruments). Se expresó la actividad, que se determinó mediante un ensayo Bradford del homogeneizado (BioRad Protein Assay, BioRad Laboratories, Inc. Hercules, CA), como unidades de MPO por mg de tejido \pm error estándar.

45 Ensayo de recuento de neutrófilos: Se seccionaron sacabocados de oreja tamponados con 10% de formalina en PBS a temperatura ambiente durante un mínimo de 24 horas y se tiñeron con hematoxilina y eosina ("H&E"). Se contó manualmente el número de neutrófilos, identificados por sus núcleos multilobulares, en 6 campos aleatorios ampliados 100x distribuidos a lo largo de la oreja. Los resultados se expresan como el número medio por campo para cada oreja.

B. La AFC inhibe la infiltración de neutrófilos inducida por TPA

55 Se usaron también las composiciones de AFC de la invención para valorar la eficacia en la reducción de la infiltración de neutrófilos dérmicos (véase Rao, T.S., *et al.*, "Comparative evaluation of arachidonic acid (AA)- and tetradecanoylphorbol acetate (TPA)-induced dermal inflammation". *Inflammation*, 1993. 17(6): pág. 723-4 para una discusión respecto a la relación entre edema e infiltración de neutrófilos y el efecto de agentes antiinflamatorios conocidos sobre estas variables).

Se aplicaron 2 µg de TPA en 20 µl de acetona sobre ambas orejas de cada ratón para inducir la infiltración de neutrófilos. Después de 15 minutos, se aplicaron concentraciones variables de AFC en acetona a la oreja derecha de cada ratón. Después de 24 horas, se sacrificaron los ratones. Se retiraron las orejas y se valoró la eficacia de la AFC sobre la infiltración de neutrófilos mediante un ensayo de MPO y análisis histológicos.

5 1. Análisis de MPO

Los resultados mostraron que la AFC actúa reduciendo la infiltración de neutrófilos de manera dependiente de la dosis cuando se mide la infiltración de neutrófilos mediante un análisis de MPO. Cuando se ensayó la AFC en el ensayo de infiltración de neutrófilos, se encontró que no tenía actividad inflamatoria por sí sola. Los datos indican que la AFC producía más de un 80% de inhibición de los aumentos de actividad MPO inducida por TPA y tenía una DE₅₀ de 0,065 mg/20 µl (FIG. 4).

10 2. Recuentos de neutrófilos:

Este análisis histológico demostró la eficacia de la AFC para suprimir la infiltración de neutrófilos dérmicos en respuesta a irritación de contacto aguda. Como se observa en la FIG. 5, se observó la presencia de neutrófilos en orejas tratadas con TPA sola 24 horas después del tratamiento. No se observaron esencialmente neutrófilos en las orejas que no se expusieron a TPA. En las orejas pretratadas con TPA y tratadas entonces con vehículo o AFC, los números de neutrófilos eran comparables entre la oreja tratada con vehículo más TPA y orejas tratadas con TPA solo. Puede observarse una reducción sustancial de neutrófilos en la oreja tratada con AFC.

Tras el recuento de neutrófilos (FIG. 6), 1,0 mg/20 µl de AFC produjeron una reducción estadísticamente significativa del 80% de los neutrófilos dérmicos producidos en respuesta a irritación de contacto aguda por TPA (la significación estadística se calculó usando una prueba de t de Student para datos emparejados).

20 C. El efecto de AFC sobre neutrófilos depende del tiempo

Se valoró la eficacia del tratamiento con AFC en diversos momentos antes y después de la aplicación de TPA usando MPO como medida de la infiltración de neutrófilos. En este ejemplo, se trataron ambas orejas de seis ratones con una dosis de 1 µg/20 µl de TPA en acetona. Se trató entonces la oreja derecha con 1 mg/20 µl de composición de AFC de la invención en diversos momentos antes y después de la aplicación de TPA, tratando simultáneamente la oreja contralateral con acetona.

Los resultados muestran la eficacia del tratamiento con AFC antes, simultáneamente o después de exposición de la piel a TPA (Fig. 7). Había una reducción gradual de la actividad MPO en el momento en que se aplicaba AFC después de la aplicación de TPA, el esteroide dexametasona mostraba una dependencia temporal similar. Por tanto, puede preverse que la AFC actúa como los esteroides al reducir las afecciones inflamatorias establecidas.

Estos resultados apoyan un amplio intervalo de posibles aplicaciones cosméticas y farmacéuticas para la AFC.

Ejemplo 3. La composición de AFC de la invención no exhibe efectos sistémicos

Se comparó el efecto de AFC sobre la inducción por TPA de actividad MPO en neutrófilos con otros dos agentes que representan diferentes clases de antiinflamatorios usados habitualmente que inhiben la inflamación mediante mecanismos diferentes de la AFC. Estos incluían dexametasona, un esteroide, e indometasona, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo que se orienta a ciclooxigenasas. Se comparó por lo tanto la acción de la AFC en este modelo con la de dexametasona e indometasona. Se ensayó cada uno de estos agentes usando los mismos protocolos usados para ensayar AFC.

Como se muestra en las FIG. 8B y 8C, cuando aumenta la concentración de dexametasona e indometasona, la oreja contralateral tratada con vehículo muestra una inhibición creciente de actividad MPO, reflejo de la inhibición de la infiltración de neutrófilos. Esto es prueba de que dexametasona e indometasona aplicadas por vía tópica entran en la circulación y ejercen un efecto sistémico al aumentar las dosis locales eficaces. Con la AFC, no se observó efecto sobre la oreja tratada con vehículo (FIG 8A). La AFC aplicada por vía tópica, incluso a sus dosis locales eficaces mayores, no entra en la circulación y por lo tanto no tiene efecto sistémico en el modelo de ratón.

45 Ejemplo 4. Efecto de una composición de AFC y acetona sobre edema inducido por ácido araquidónico e infiltración de neutrófilos inducida por ácido araquidónico

El ácido araquidónico ("AA"), otro agente estándar que se usa rutinariamente como irritante de contacto en el modelo de oreja de ratón para ensayar la eficacia de agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, es el precursor metabólico de una serie de productos de lipooxigenasa y ciclooxigenasa. Su mecanismo de acción, y por tanto las rutas de señalización que activa, difiere de los activados por TPA aplicado por vía tópica. El AA produce un edema más rápido que el TPA, que alcanza el máximo 1 h después de la aplicación. Hay una infiltración de neutrófilos mínima observable histológicamente en respuesta a AA, pero puede detectarse un aumento de MPO. La experiencia ha mostrado que la eficacia contra inflamación activada por ciclooxigenasa en este modelo es menos predictiva de eficacia contra enfermedades inflamatorias humanas que la eficacia contra inflamación activada por TPA.

Se ensayó el efecto de las composiciones de la invención sobre inflamación inducida por ácido araquidónico (AA) usando los mismos protocolos que anteriormente, pero con las siguientes modificaciones. Se aplicó AA a ambas orejas a 4 mg/40 µl de acetona. Se recogieron las orejas al cabo de 1 h para medir el edema, el tiempo de respuesta máxima, y al cabo de 5 h para infiltración de neutrófilos inflamatorios medida por un ensayo de MPO.

- 5 La composición de AFC de la invención, preparada como se describe anteriormente, es menos eficaz para reducir la infiltración de granulocitos por AA que el TPA. Tiene un 50% de la actividad de TPA y una DE₅₀ 10 veces mayor (FIG. 9).

Ejemplo 5. La composición de AFC de la invención reduce visiblemente el eritema inducido por TPA

- 10 Para este ejemplo, se trataron ambas orejas de un ratón con una dosis de 1 µg/20 µl de TPA en acetona. Después de 1 hora, se trató la oreja derecha con 1 mg/20 µl de la composición de AFC de la invención y se trató la oreja izquierda con acetona sola. Se tomó una foto 23 horas después usando una cámara digital Nikon D70. Se observó el efecto de la composición de AFC de la invención sobre el eritema inducido por TPA (FIG. 10).

Ejemplo 6. Las composiciones de AFC de la invención reducen la inflamación en seres humanos cuando se preaplican.

- 15 Se aplicó un irritante en la mitad de la parte superior de la espalda de un sujeto humano usando 0,2 ml de una solución de SDS al 20% y un parche Hill-Top Chamber con almohadilla Webril. Se preaplicó AFC a una concentración de 140 mM en formulación acuosa a las zonas del parche 1a y 1b (FIG 11). Se retiraron los parches 1a y 2a después de 2 horas, mientras que los parches 1b y 2b se retiraron después de 2 horas y 30 minutos. Eran visibles altos niveles de irritación en los sitios de parche 2a y 2b. El sitio 1a mostró una piel normal, mientras que 1b mostró una respuesta leve.
- 20 Estos resultados muestran que la composición de la invención puede reducir o prevenir la inflamación cuando se expone piel humana a un irritante.

Ejemplo 7. Efecto de AFC sobre irritación crónica en ratones

- 25 Se ensaya la eficacia de las composiciones de la invención contra irritación crónica establecida usando una modificación de la técnica de Stanley PL *et al.*, "Mouse skin inflammation induced by multiple topical application 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate". *Skin. Pharmacol.* 1991,4: pág. 262-271. (1991). Se tratan ambas orejas de cada ratón con TPA en acetona, como anteriormente, en una serie de 5 aplicaciones por la mañana de los días 0, 2, 4, 7 y 9. La oreja tratada recibe las composiciones de la invención que contienen AFC y acetona en una serie de tres aplicaciones emparejadas, de tal modo que se aplican separadas por 6 h los días 7, 8 y 9. Se toman sacabocados de las orejas la noche del décimo día y se preparan, como anteriormente, para el ensayo de edema y la infiltración de neutrófilos. Se ensaya la infiltración de granulocitos totales midiendo la actividad MPO. Se determina la infiltración de macrófagos inmunocitológicamente usando el anticuerpo MOMA-2. Se usa como control positivo hidrocortisona, que es conocido por reducir la infiltración de granulación de edema inflamatorio e infiltración de macrófagos. Los resultados mostrarán que la AFC en acetona reduce el edema crónico y el número de neutrófilos en ratones.
- 30

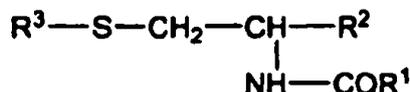
Ejemplo 8. Efecto de la composición de AFC de la invención sobre la hipersensibilidad de tipo retardado

- 35 Se modifica el modelo de oreja de ratón, descrito anteriormente, para ensayar el efecto de agentes antiinflamatorios en un modelo de inflamación de base inmunitaria (véanse Tramposch, K.M., "Skin Inflammation", en "In Vivo Models of Inflammation", M.L. Morgan DW, Editor. 1999, Birkhauser Verlag. pág. 179-20 y Chapman, J.R., Z. Ruben y G.M. Butchko, "Histology of and quantitative assays for oxazolone-induced allergic contact dermatitis in mice". *Am. J. Dermatopathol.*, 1986. 8(2): pág. 130-8). En este modelo, se aplica por vía tópica una dosis sensibilizante de dinitrofluorobenceno ("DNFB") al 1-3% en acetona según una modificación del procedimiento de Back *et al.* (véanse Back, O. y T. Egelrud, "Topical glucocorticoids and suppression of contact sensitivity. A mouse bioassay of antiinflammatory effects". *Br. J. Dermatol.*, 1985. 112(5): pág. 539-45 y Bailey, S.c., *et al.*, "A novel contact hypersensitivity model for rank-ordering formulated corticosteroids". *Inflamm. Res.*, 1995. 44 supl.2: pág. S162-3) a los
- 40
- 45
- 50
- abdomenes afeitados de ratones para desencadenar una respuesta inmunitaria. Se exponen los ratones el día 5 a 40 µl de DNFB al 0,5-1% en cada oreja. Se aplica el compuesto de AFC de la invención 0,5 h antes o 15 min después de la exposición a una oreja y se aplica el vehículo a la otra oreja. Se ensaya en las orejas el edema o la infiltración de neutrófilos 5 h después. Se usa dexametasona como control positivo. 5 días después, se exponen las orejas por vía tópica a una dosis de DNFB insuficiente para producir irritación por contacto. Simultáneamente, se inician estudios de infiltración celular. Inicialmente, hay más neutrófilos que macrófagos. Al cabo de 48-72 h, los macrófagos se vuelven la población predominante. No se observa respuesta inflamatoria. La composición de AFC de la invención es, por lo tanto, eficaz para reducir tanto edema como infiltración de neutrófilos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición tópica que comprende:

al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína, en el que el al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína comprende un compuesto de fórmula I:



5

o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R¹ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

R² es -COX; en la que X es -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHR⁴, -N(R⁴)₂ o halógeno;

10 R³ es un alquilo de cadena lineal o ramificada de 10 a 25 átomos de carbono o un alqueno de cadena lineal o ramificada de 10 a 25 átomos de carbono; y

R⁴ es un alquilo de 1 a 25 átomos de carbono;

y un portador.

15 en la que dicha composición tópica está en forma de un polvo, aceite, crema, gel o venda, y en la que la composición tópica se formula para suministrar una cantidad de al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína que sea eficaz para inhibir la inflamación cuando se aplica por vía tópica.

2. La composición según la reivindicación 1, en la que R¹ es metilo.

3. La composición según la reivindicación 1 en la que R² es COOH.

4. La composición según la reivindicación 1, en la que R³ es farnesilo.

5. La composición según la reivindicación 1, en la que R¹ es metilo, R² es COOH y R³ es farnesilo.

20 6. La composición según la reivindicación 1, en la que R¹ es metilo X es -OCH₃ y R³ es farnesilo.

7. La composición según la reivindicación 1, en la que R² es COOH y las sales farmacéuticamente aceptables son sales seleccionadas del grupo consistente en una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo, una sal de amonio y una sal de amonio sustituida.

25 8. Una composición tópica que comprende al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína seleccionado del grupo consistente en *S*-farnesilcisteína, *N*-acetil-*S*-geranilcisteína, *N*-acetil-*S*-farnesilcisteína ("AFC"), a la que también se hace referencia como *N*-acetil-*S*-trans,trans-farnesil-L-cisteína, *N*-acetil-*S*-geranilgeranilcisteína ("AGGC"), ácido *S*-farnesil-2-mercaptoetanosulfónico, ácido *S*-farnesiltioacético, ácido *S*-farnesilmercaptosuccínico, *S*-farnesiltiotriazol, ácido *S*-farnesiltiosalicílico ("FTS"), ácido *S*-farnesiltiosuccínico, ácido 2-cloro-5-farnesilaminobenzoico, ácido 2-farnesiltionicotínico ("FTN"), 5-fluoro-FTS, 5-cloro-FTS, 4-cloro-FTS, ácido *S*-farnesilmetiltiosalicílico y combinaciones de los mismos y un portador; en la que dicha composición tópica está en forma de un polvo, aceite, crema, gel o venda, y en la que la composición tópica se formula para suministrar una cantidad de al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína que sea eficaz para inhibir la inflamación cuando se aplica por vía tópica.

30

9. Una composición tópica que comprende *N*-acetil-*S*-farnesilcisteína y un portador;

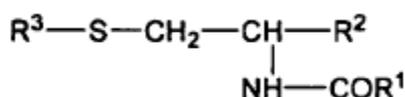
35 en la que dicha composición tópica está en forma de un polvo, aceite, crema, gel o venda, y en la que la composición tópica se formula para suministrar una cantidad de al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína que sea eficaz para inhibir la inflamación cuando se aplica por vía tópica.

10. La composición según la reivindicación 1, en la que el al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína es al menos uno de *N*-acetil-*S*-farnesilcisteína y *N*-acetil-*S*-geranilgeranilcisteína.

40 11. La composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 9, en la que el portador farmacéuticamente aceptable es un portador de liberación retardada.

12. La composición según la reivindicación 11, en la que el portador de liberación retardada es un portador seleccionado del grupo consistente en un liposoma, una microesponja, una microesfera y una microcápsula.

13. La composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 9, que comprende además un segundo ingrediente activo.
14. La composición según la reivindicación 13, en la que el ingrediente activo es al menos un ingrediente seleccionado del grupo consistente en un agente protector, un emoliente, un astringente, un irritante, un agente queratolítico, un agente protector solar, un agente bronceador, un agente antibiótico, un agente antifúngico, un agente antivírico, un agente antiprotozoario, un agente antiacné, un agente anestésico, un agente antiinflamatorio esteroideo, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antiprurítico, un agente antioxidante, un agente quimioterapéutico, un agente antihistamínico, una vitamina, una hormona, un agente anticaspa, un agente antiarrugas, un agente antiatrofia cutánea, un agente esclerosante, un agente limpiador, un agente cáustico y un agente hipopigmentante.
15. La composición según la reivindicación 14, en la que el protector es un agente protector seleccionado del grupo consistente en un adsorbente, un demulcente y un desecante.
16. La composición según la reivindicación 14, en la que el irritante es un rubefaciente.
17. Una composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 8 o la reivindicación 9, para uso como medicamento para aplicación tópica a un mamífero, incluyendo un ser humano, para el tratamiento o la prevención de una afección asociada a inflamación en el mamífero.
18. La composición para uso según la reivindicación 17, en la que el portador es al menos un agente seleccionado del grupo consistente esencialmente en un agente humidificante, un agente de ajuste del pH, un agente desodorante, un espesante, un agente solubilizante, un potenciador de la penetración, un antiirritante, un colorante y un tensioactivo.
19. La composición para uso según la reivindicación 17, en la que el portador es un portador farmacéuticamente aceptable.
20. La composición para uso según la reivindicación 19, en la que el portador farmacéuticamente aceptable es un portador de liberación retardada seleccionado del grupo consistente en un liposoma, una micros esponja, una microesfera y una microcápsula.
21. La composición para uso según la reivindicación 17, en la que la composición comprende además un ingrediente activo adicional seleccionado del grupo consistente en un agente protector, un emoliente, un astringente, un irritante, un agente queratolítico, un agente protector solar, un agente bronceador, un agente antibiótico, un agente antifúngico, un agente antivírico, un agente antiprotozoario, un agente antiacné, un agente anestésico, un agente antiinflamatorio esteroideo, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antiprurítico, un agente antioxidante, un agente quimioterapéutico, un agente antihistamínico, una vitamina, una hormona, un agente anticaspa, un agente antiarrugas, un agente antiatrofia cutánea, un agente esclerosante, un agente limpiador, un agente cáustico y un agente hipopigmentante.
22. La composición para uso según la reivindicación 17, en la que el compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína es al menos uno de *N*-acetilfarnesilcisteína y acetilgeranilgeranilcisteína.
23. La composición para uso según la reivindicación 17, en la que el al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína se selecciona del grupo consistente en *S*-farnesilcisteína, *N*-acetil-*S*-geranilcisteína, *N*-acetil-*S*-farnesilcisteína ("AFC"), a la que también se hace referencia como *N*-acetil-*S*-trans,trans-farnesil-L-cisteína, *N*-acetil-*S*-geranilgeranilcisteína ("AGGC"), ácido *S*-farnesil-2-mercaptoetanosulfónico, ácido *S*-farnesiltioacético, ácido *S*-farnesilmercaptosuccínico, *S*-farnesiltiotriazol, ácido *S*-farnesiltiosalicílico ("FTS"), ácido *S*-farnesiltiosuccínico, ácido 2-cloro-5-farnesilaminobenzoico, ácido 2-farnesiltionicotínico ("FTN"), 5-fluoro-FTS, 5-cloro-FTS, 4-cloro-FTS, ácido *S*-farnesilmetiltiosalicílico y combinaciones de los mismos.
24. La composición para uso según la reivindicación 17, en la que el medicamento es para aplicar a una superficie epitelial.
25. La composición para uso según la reivindicación 17, en la que el medicamento es para aplicar a membrana mucosa.
26. Un procedimiento de preparación de una composición tópica, comprendiendo el procedimiento mezclar al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína y un portador formando un polvo, un aceite, una crema, un gel y una venda,
- en el que al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína comprende un compuesto de fórmula I



- o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, en la que en la que R¹ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; R² es -COX, en la que X es -OH, -OCH₃, NH₂, NHR⁴, -N(R⁴)₂ o halógeno; R³ es un alquilo de cadena lineal o ramificada de 10 a 25 átomos de carbono o un alquenoilo de cadena lineal o ramificada de 10 a 25 átomos de carbono; y R⁴ es un alquilo de 1 a 25 átomos de carbono; o
- 5 en el que el inhibidor de poliisoprenil-proteína es un compuesto de la reivindicación 8 y
- en el que la composición tópica se formula para suministrar una cantidad del al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína que sea eficaz para inhibir la inflamación cuando se aplica por vía tópica.
27. El procedimiento según la reivindicación 26, en el que el al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína es *N*-acetil-*S*-farnesilcisteína.
- 10 28. El procedimiento según la reivindicación 26, en el que el al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína es *N*-acetil-*S*-geranilgeranilcisteína.
29. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que el al menos un compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína se selecciona del grupo consistente en ácido *S*-farnesil-2-mercaptoetanosulfónico, ácido *S*-farnesiltioacético, ácido *S*-farnesilmercaptosuccínico, *S*-farnesiltiotriazol, ácido *S*-farnesiltiosalicílico ("FTS"), ácido *S*-farnesiltiosuccínico, ácido 2-
15 cloro-5-farnesilaminobenzoico, ácido 2-farnesiltionicotínico ("FTN"), 5-fluoro-FTS, 5-cloro-FTS, 4-cloro-FTS, ácido *S*-farnesilmetiltiosalicílico y combinaciones de los mismos.
30. La composición de la reivindicación 1 o la reivindicación 9, que comprende además un agente seleccionado del grupo consistente en un retinoide, un α -hidroxiácido, un β -hidroxiácido, un agente antibiótico, un agente antifúngico, un agente protector solar, un agente antiinflamatorio no esteroideo, óxido de titanio, óxido de cinc, peróxido de benzoilo, fluorouracilo, resorcinol, ácido salicílico o mezclas de los mismos.
- 20 31. La composición de la reivindicación 30, en la que dicho retinoide es al menos uno de vitamina A, retinol, retinal, palmitato de retinilo, ácido retinoico, tretinoína o isotretinoína o una mezcla de los mismos.
32. La composición de la reivindicación 30, en la que dicho α -hidroxiácido es al menos uno de ácido glicólico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico o ácido cítrico o una mezcla de los mismos.
- 25 33. La composición tópica de las reivindicaciones 1 o 9 o el uso según la reivindicación 17 o el procedimiento de la reivindicación 26, en los que la *N*-acetil-*S*-farnesilcisteína o el compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína está presente a una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50% en peso.
34. La composición tópica de las reivindicaciones 1 o 9 o el uso según la reivindicación 17 o el procedimiento de la reivindicación 26, en los que el compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína o la *N*-acetil-*S*-farnesilcisteína está
30 presente a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20% en peso.
35. La composición tópica de las reivindicaciones 1 o 9 o el uso según la reivindicación 17 o el procedimiento de la reivindicación 26, en los que el compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína o la *N*-acetil-*S*-farnesilcisteína está presente a una concentración de menos de 10% en peso.
36. La composición tópica de las reivindicaciones 1 o 9 o el uso según la reivindicación 17 o el procedimiento de la
35 reivindicación 26, en el que el compuesto inhibidor de poliisoprenil-proteína o la *N*-acetil-*S*-farnesilcisteína está presente a una concentración de menos de 5% en peso.
37. La composición tópica de la reivindicación 1 o la reivindicación 9, en la que la composición tópica comprende ácido hialurónico.
38. La composición tópica de la reivindicación 1 o la reivindicación 9, en la que la composición tópica comprende
40 glicerina.
39. La composición tópica de la reivindicación 1 o la reivindicación 9, en la que la composición tópica comprende al menos un agente humidificante.
40. La composición tópica de la reivindicación 39, en la que el agente humidificante se selecciona del grupo
45 consistente en guanidina, ácido glicólico, sales de glicolato, aloe vera, alantoína, urazol, alcoholes polihidroxílicos, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol, polietilenglicoles, azúcares, almidones, glucosa alcoxilada, ácido hialurónico, lactamida de monoetanolamina, acetamida de monoetanolamina y combinaciones de los mismos.
41. La composición tópica de la reivindicación 1 o la reivindicación 9, en la que la composición tópica tiene un pH entre 4 y 7.
42. La composición tópica de la reivindicación 40, en la que el alcohol polihidroxílico se selecciona del grupo
50 consistente en sorbitol, glicerol y hexanotriol.

43. La composición tónica de la reivindicación 40, en la que la sal de glicolato se selecciona del grupo consistente en sal de amonio y sal de alquilamonio cuaternario.

FIG. 1

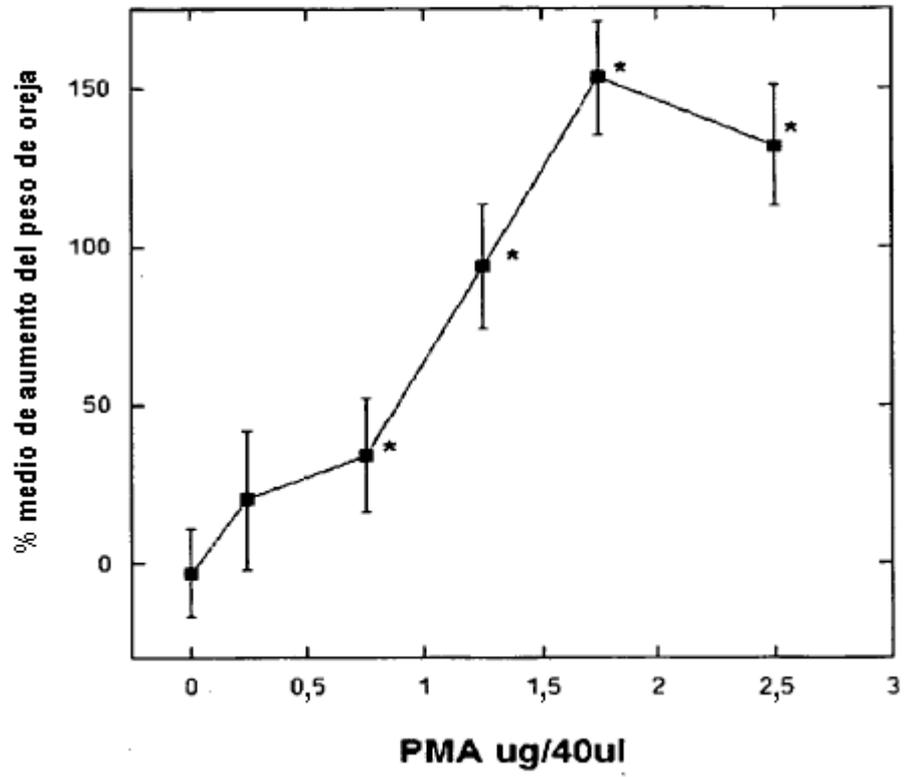


FIG. 2

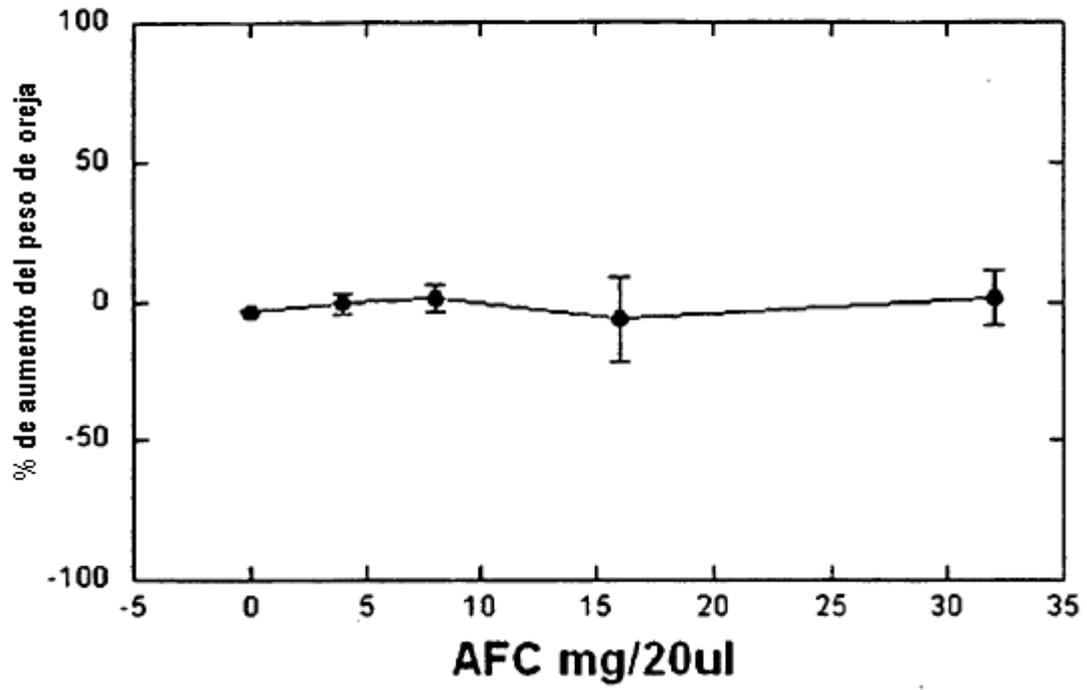


FIG. 3

La AFC inhibe el edema inducido por TPA en el modelo de oreja de ratón

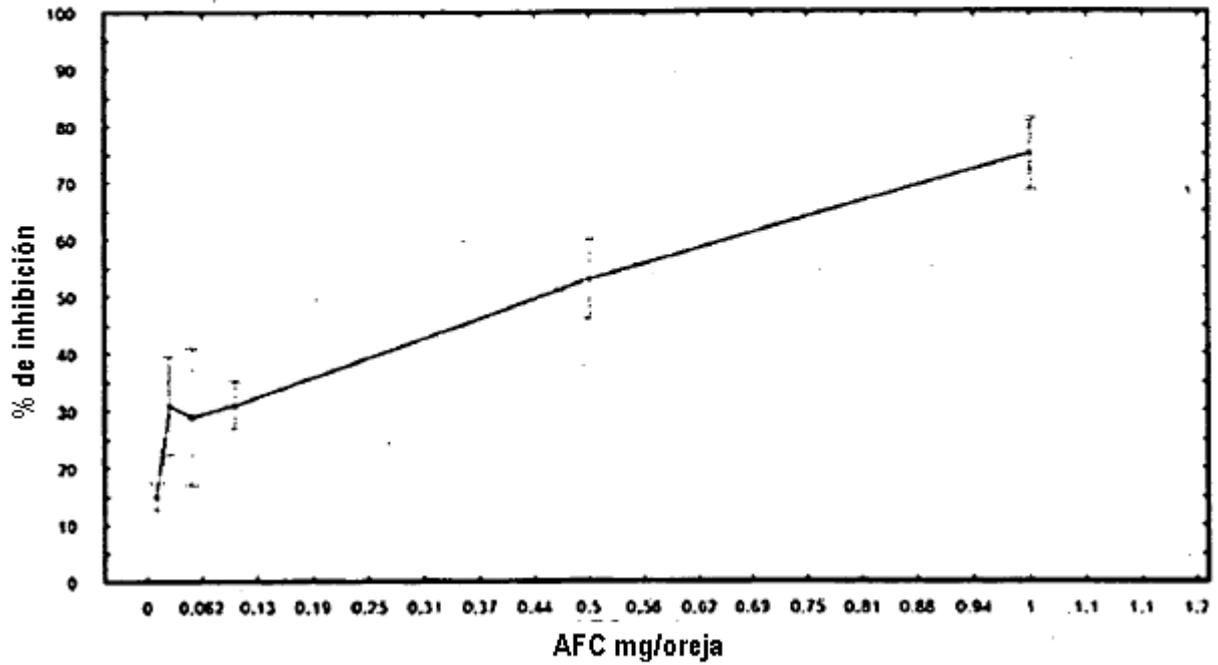


FIG. 4

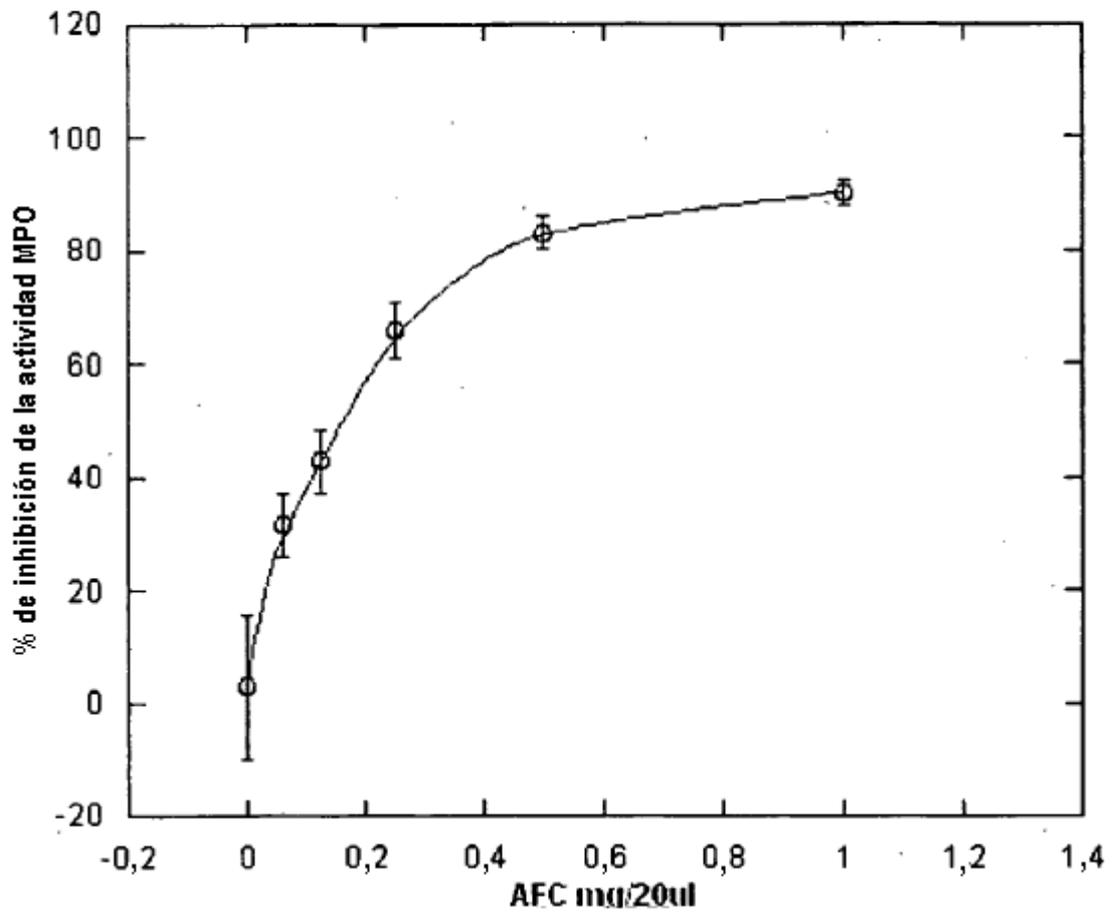


FIG. 5

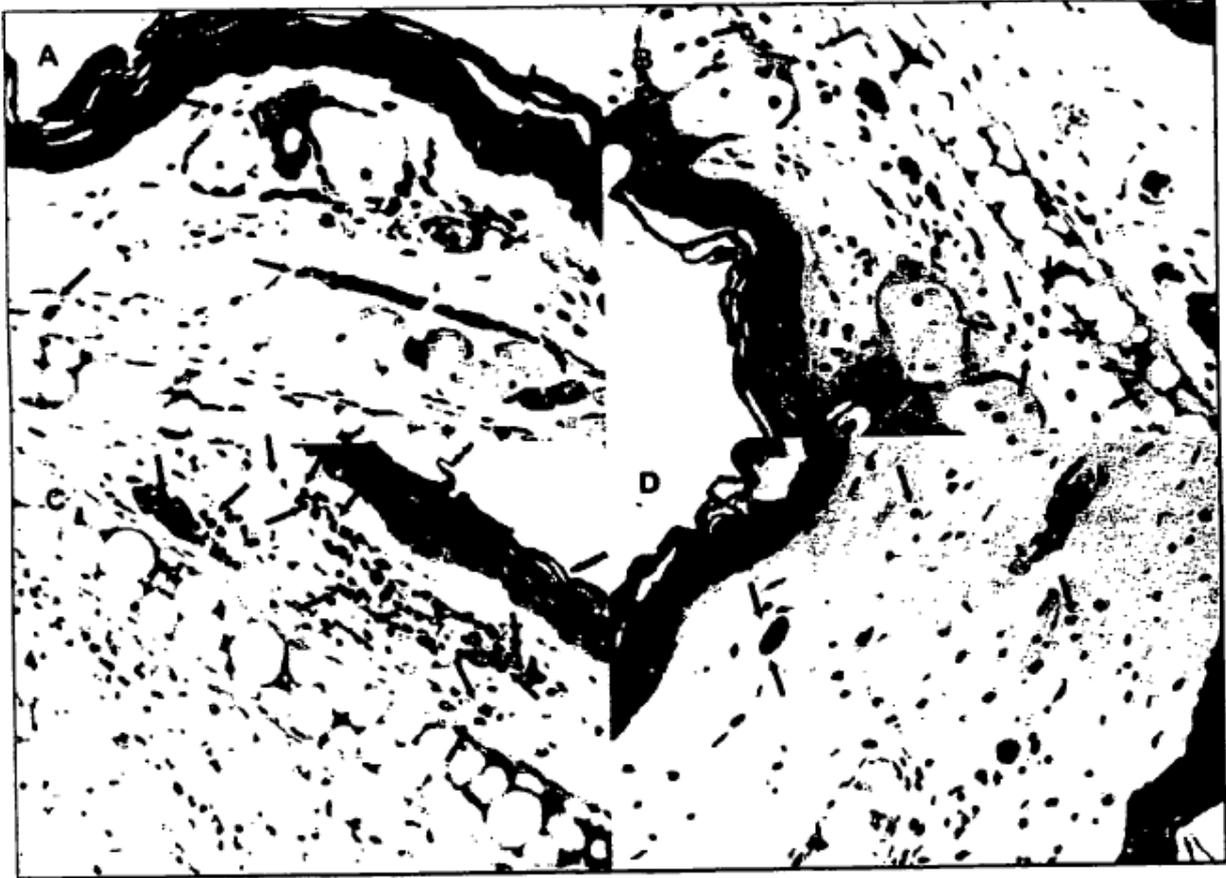


FIG. 6

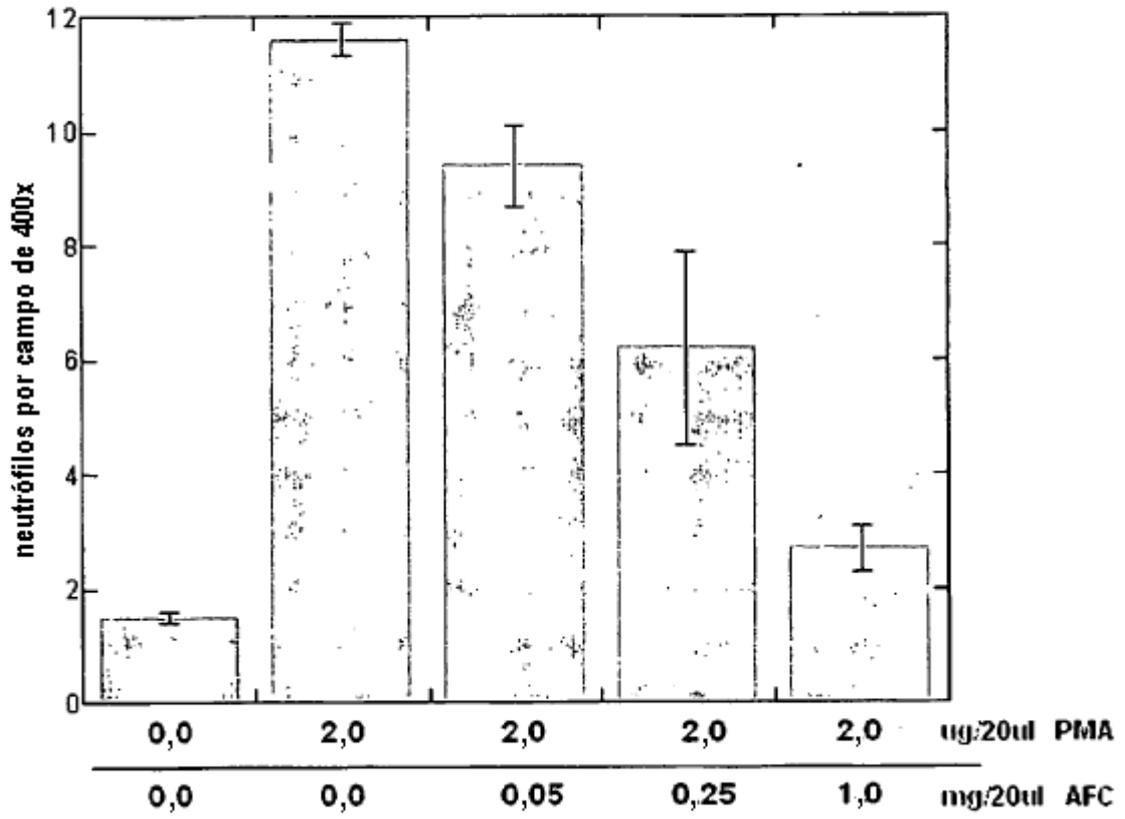


FIG. 7

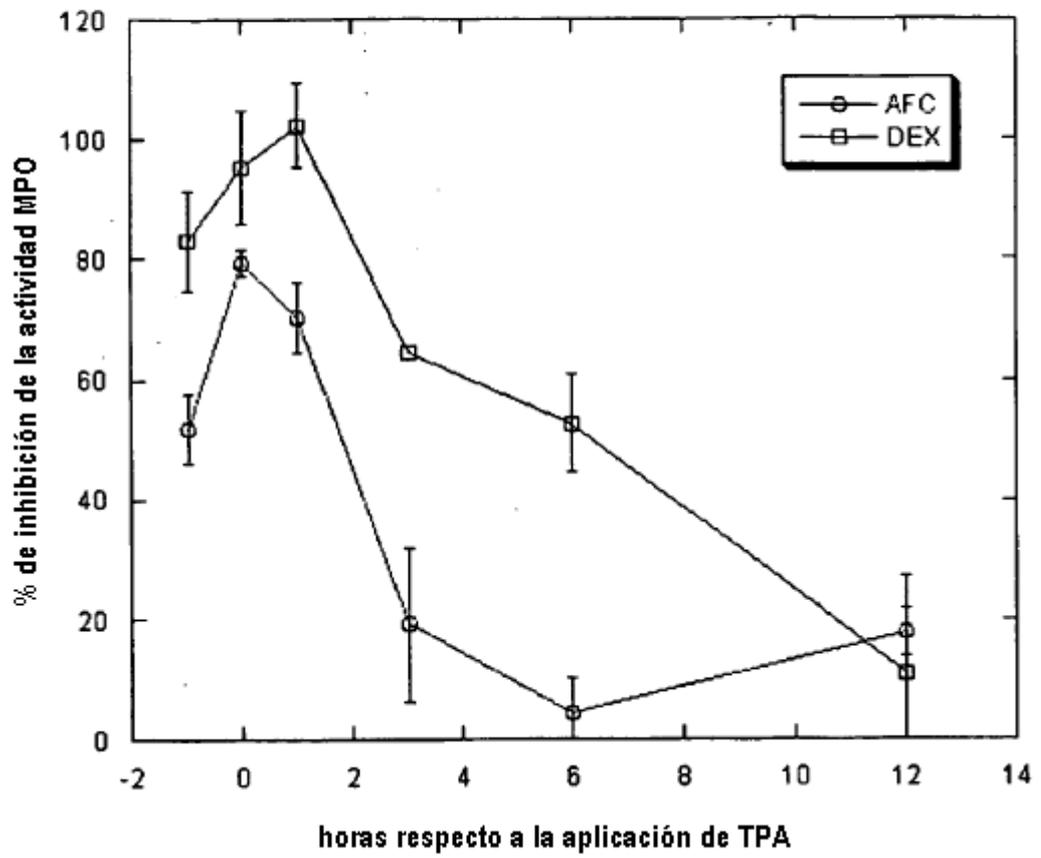


FIG. 8A

Fig. 8A
 B= oreja tratada con AFC
 C= oreja tratada con vehículo

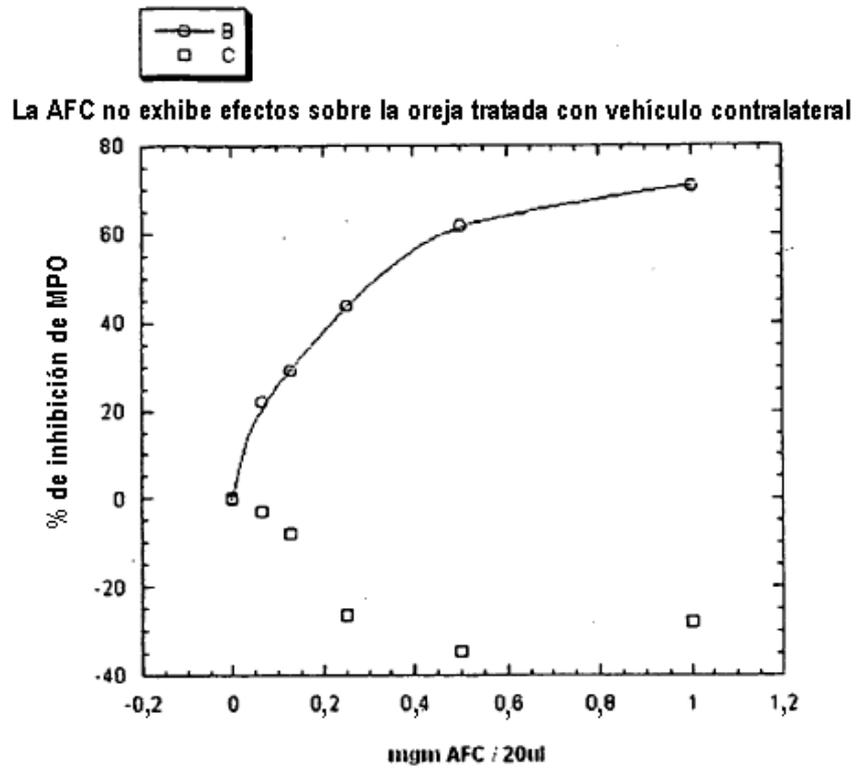


FIG. 8B

La dexametasona exhibe efectos sobre la oreja tratada con vehículo contralateral

Fig. 8B

B= oreja tratada con AFC

D= oreja tratada con vehículo

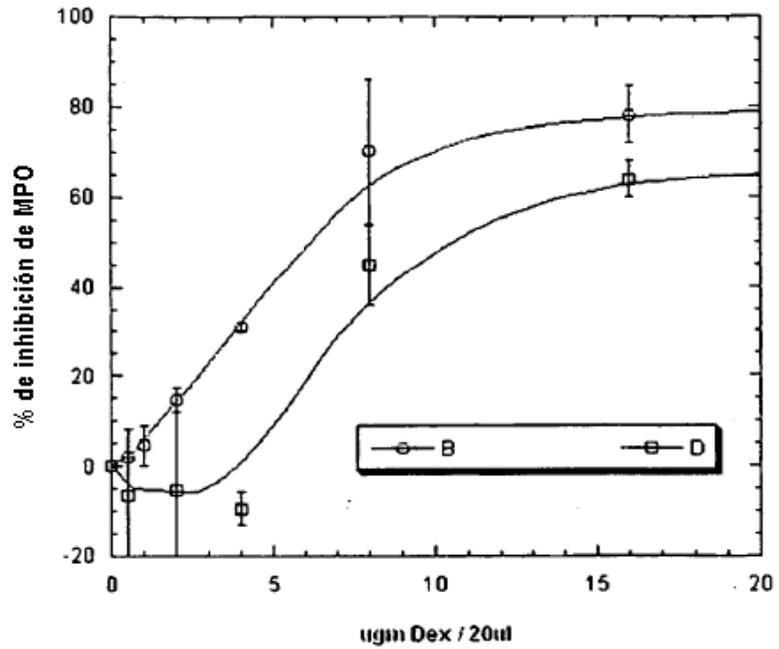


FIG. 8C

Fig. 8C
B= oreja tratada con AFC
D= oreja tratada con vehículo

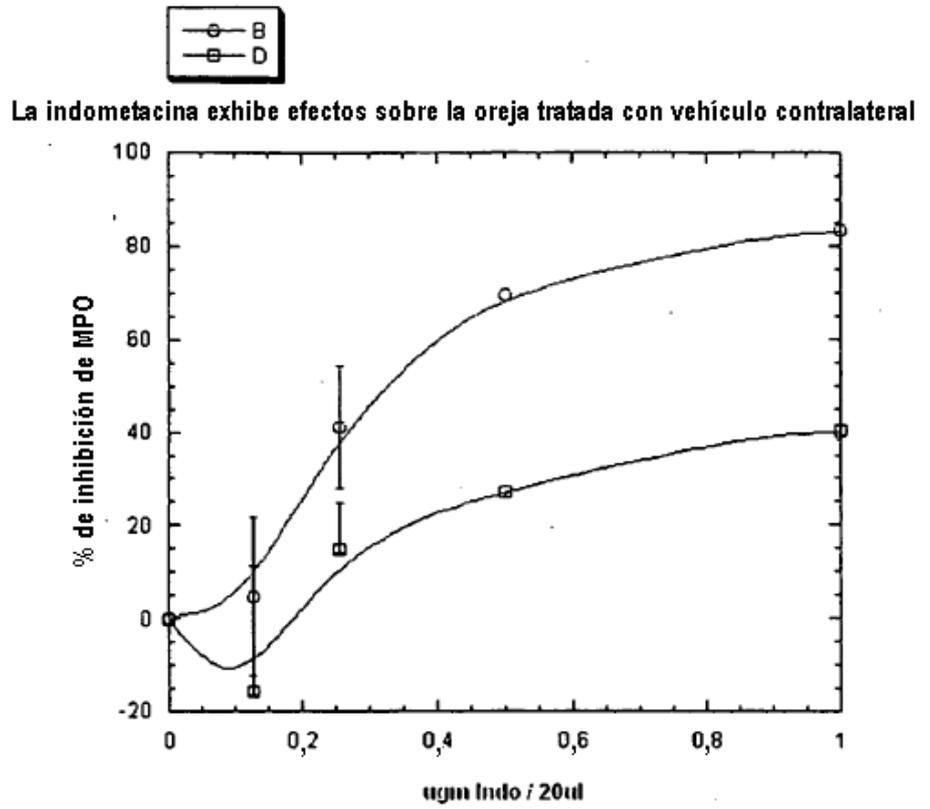


FIG. 9

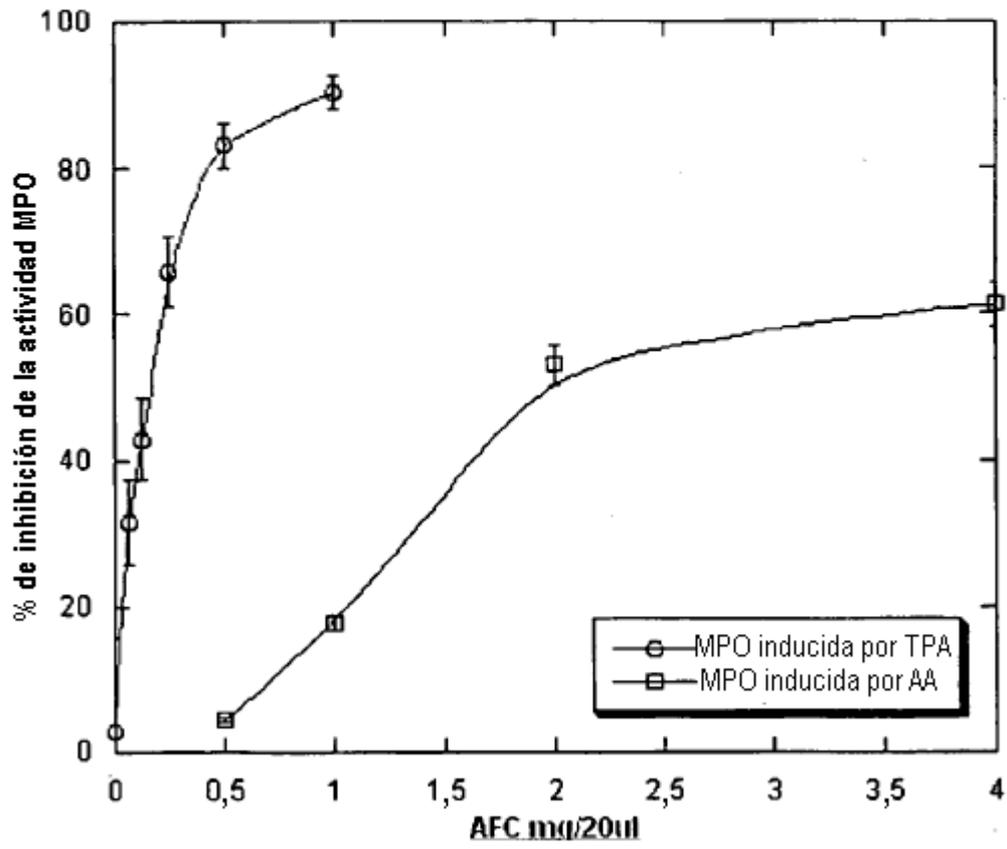


FIG. 10

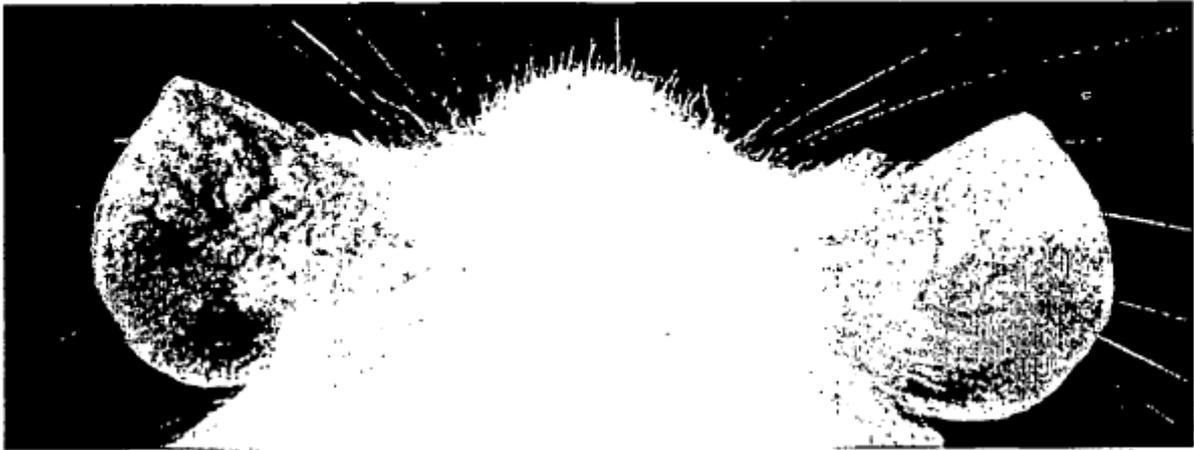


FIG. 11

Inhibición de la dermatitis de contacto en voluntarios

Exposición a SDS al 20% en parche Hilltop

