

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 249**

51 Int. Cl.:

C01B 35/12 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2006** **E 06795160 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013** **EP 1996514**

54 Título: **Extracción de los cambios de piel**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.12.2013

73 Titular/es:

GALIC, Borivoj (100.0%)
KOSEVO 2
71000 SARAJEVO, BA

72 Inventor/es:

GALIC, BORIVOJ

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 433 249 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

Extracción de los cambios de piel

- 5 **[0001]** La presente invención entra dentro del campo de las enfermedades de la piel, en concreto, se enfoca a la prevención y/o el tratamiento de alteraciones de la epidermis, benignas o malignas, visibles en forma, por ejemplo, de nevus negros. El presente documento propone un compuesto farmacológico, dermatológico o cosmético cuyo principio activo es un compuesto de borato con estructura de boroxina. Además, la presente invención muestra los diferentes usos de dicho compuesto en medicina, en concreto en el campo de las enfermedades de la piel, así como en aplicaciones dermatológicas y/o cosméticas.
- 10
- [0002]** Existen varios tipos de alteraciones benignas y malignas en la piel que es necesario extirpar por motivos médicos o cosméticos. Cerca del 0,37% de la población europea sufre enfermedades malignas de la piel o cáncer de piel, que normalmente se clasifican como melanomas, que se desarrollan a partir de melanocitos, y no melanomas, que se generan a partir de otras células de la piel.
- 15
- [0003]** La piel humana se compone de tres capas: la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo. La epidermis es la capa externa de la piel, es muy fina y constituye la protección externa de las capas internas y de los órganos internos. La epidermis se divide a su vez en tres capas: capa superior, capa intermedia y capa inferior compuesta por células basales, que se dividen para formar queratinocitos (células escamosas). Los melanocitos también están presentes en la epidermis y son los responsables de producir la melanina, el pigmento que aporta un color bronceado o moreno a la piel. La epidermis está separada de las capas más profundas de la piel por medio de una membrana, llamada membrana basal, compuesta por la matriz extracelular.
- 20
- [0004]** La función protectora de la pigmentación por melanina es de especial importancia, ya que tiene una capacidad de absorción que puede disminuir en gran medida la radiación solar UV dañina. La radiación UV induce la formación de melanina en zonas especiales de los melanocitos: los melanosomas. La melanina que se forma se transporta hasta los queratinocitos, donde se vuelve visible como el color bronceado de la piel. Cuanta más melanina se produzca, más intenso será el tono de bronceado. La distribución desigual de los melanocitos en diferentes partes de la piel hace que aparezcan diferentes tonos en la piel e hiperpigmentaciones irregulares localizadas, que se manifiestan, por ejemplo, en forma de marcas inducidas por el embarazo, manchas de la edad, pecas y otras alteraciones de la pigmentación. Dichas alteraciones en la piel son benignas, pero son susceptibles de mutar, debido, por ejemplo, a factores ambientales, y convertirse en alteraciones malignas o en cáncer de piel.
- 25
- [0005]** El cáncer de piel más peligroso es el melanoma que se genera en células del sistema melanocítico de la piel. La metástasis del melanoma es muy frecuente. A pesar de que el melanoma es responsable de tan sólo un 4% de todos los casos de cáncer de piel, es el causante de la mayor parte de decesos por cáncer de piel. Los melanomas suelen aparecer en forma de lunares de color negro o marrón oscuro que además suelen presentar una forma irregular.
- 30
- [0006]** El tratamiento convencional para el melanoma cutáneo ha sido hasta la fecha la extirpación de una zona amplia y profunda de tejido de apariencia normal entorno al tumor, siempre dependiendo de la profundidad y el grosor del lunar canceroso. Sin embargo, se puede alterar de esta manera sitios satelitales microscópicos de áreas de la piel de apariencia normal alrededor del melanoma, además es posible provocar una disminución de la capacidad de resistencia innata del huésped después de la extirpación del melanoma. Una disminución de la resistencia innata del huésped podría conllevar la aparición de cáncer en zonas de la piel alejadas del cáncer (metástasis). Aunque aumentar el margen de extirpación de tejido que rodea al tumor es una práctica común, se ha probado que un aumento del tamaño de la zona extirpada no tiene efectos en el aumento de la tasa de supervivencia.
- 35
- [0007]** Los cánceres de piel que no se desarrollan a partir de melanocitos, sino de otras células, se conocen como no melanomas (normalmente se trata de cánceres de las células basales o de las células escamosas), y son los cánceres de piel más frecuentes. Este tipo de cánceres rara vez se extiende a otras zonas del cuerpo, por lo que se considera menos peligroso. Los cánceres de piel no melanomas se encuentran entre las enfermedades malignas más frecuentes, siendo responsables de un tercio del total de cánceres. Todos los años se informa de aproximadamente 3 millones de casos de NMSC (cáncer de piel no melanoma en sus siglas en inglés) en Norteamérica, Europa, Japón, Australia y Sudáfrica.
- 40
- [0008]** Los carcinomas de las células basales (BCC en sus siglas en inglés) son responsables de entre un 75 y un 80% de todos los cánceres de piel no melanomas. Este carcinoma se genera en las células basales de la epidermis y sus apéndices. Se caracteriza por su crecimiento localizado y pausado, capaz de causar daño tisular extenso que resulta en la pérdida de funcionalidad orgánica y desfiguración. El factor etiológico más frecuente en la aparición del BCC es la exposición a radiación ultravioleta (UV). De esta forma, las zonas de la piel con mayor exposición a los rayos UV, como la cabeza o el cuello, son las que se ven afectadas en mayor medida. En este tipo de neoplasmas, las metástasis no son comunes, sin embargo, pueden tener consecuencias fatales de no tratarse. Existe una serie de factores que conlleva al desarrollo de carcinoma de las células basales múltiple (MBCC en sus siglas en inglés),
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

entre ellos se incluyen el síndrome del carcinoma de las células basales nevóides (NBCCS en sus siglas en inglés o el síndrome de Gorlin-Goltz), inmunodepresión y xerodermias pigmentosas causadas por terapia inmunosupresora intensiva administrada después de un trasplante de órganos, o la exposición a radiación en piel joven, en concreto para el tratamiento del acné.

[0009] El carcinoma de las células escamosas (SCC en sus siglas en inglés) representa el otro 20-25% de cánceres de piel no melanomas. Este carcinoma se caracteriza por su rápida expansión y por su tendencia a la metástasis en caso de no recibirse tratamiento. El SCC también suele afectar a zonas de la piel con mayor exposición a los rayos UV, es igualmente frecuente entre pacientes que previamente han sido sometidos a terapia inmunosupresora. Existen estudios que prueban que la queratosis actínica (AK en sus siglas en inglés) es una primera señal de advertencia de la posible aparición de SCC. Si no se trata a tiempo, algunos pacientes de AK pueden acabar por desarrollar una o más lesiones que invaden la dermis en forma de carcinoma de las células escamosas.

[0010] Las terapias actuales para el tratamiento de NMSC incluyen extirpación quirúrgica, electrodesecación y legados (ED&C), radiación y tratamiento por láser con dióxido de carbono. Las tasas de curación varían en función de la terapia, del tamaño del tumor y de la localización, pero generalmente son bastante altas para primeros tumores y algo más reducidas en tumores recurrentes. Sin embargo, las terapias actuales suelen ser muy largas, sobre todo si se trata de tumores múltiples. Además, la eficacia del tratamiento depende en gran medida de la habilidad del cirujano durante la operación y del grado de adhesión al protocolo quirúrgico. Igualmente, existe la posibilidad de que el paciente sufra efectos secundarios adversos como hiperpigmentación o mala cicatrización. Las posibilidades de que el paciente sufra desfiguraciones o malas cicatrizaciones aumentan cuando se trata de tumores múltiples, como MBCC. Los tumores en cabeza, cara y cuello son particularmente delicados, ya que cualquier tipo de desfiguración podría tener profundas consecuencias psicológicas en el paciente. Así pues, los tratamientos para el NMSC deberían ser eficaces y a la vez tener en consideración la apariencia física del paciente. La patente europea EP0815797 presenta un tratamiento que responde a esta descripción, por ejemplo, en concreto se trata de un dispositivo para el tratamiento láser que consigue eliminar nevus por medio de irradiación.

[0011] Otros métodos incluyen tratamiento médico y quirúrgico. En la patente CN1647798 se presenta un compuesto despigmentante que permite eliminar nevus de color negro. El compuesto contiene peróxido de hidrógeno, oxidona acuosa, dexametasona, lidocaína y adnefrina. El proceso de eliminación del nevus de color negro incluye asimismo: limpieza de la zona de la piel que se va a tratar; pinchar el nevus con una aguja de tres vías o una jeringuilla desechable hasta que se produzca derrame de sangre; sacar el nevus y cortar el derrame; mojar una gasa en el compuesto y colocar la gasa en la zona afectada durante 30-60 minutos. Este proceso se repite una vez por semana hasta la eliminación completa del nevus.

[0012] Además de las alteraciones malignas de la piel ya mencionadas, existen también numerosas alteraciones benignas de la piel. Es posible, asimismo, que sea recomendable desde el punto de vista médico eliminar dichos cambios, por ejemplo si el paciente tiene tendencia por motivos de genética a desarrollar cáncer de piel u otro tipo de cáncer. La eliminación también puede estar indicada por motivos de estética en caso de una hiperpigmentación irregular no deseada, por ejemplo.

[0013] En concreto, en los países occidentales, cada vez se muestra un mayor interés por equilibrar la apariencia física con un tratamiento efectivo de las zonas de la piel que presentan una pigmentación irregular, normalmente efecto de la edad, o, por ejemplo, marcas derivadas del embarazo o manchas de envejecimiento.

[0014] Por lo tanto, ha habido varios intentos de conseguir tratamientos efectivos para corregir las alteraciones de pigmentación, y en el pasado ya se ha propuesto un amplio abanico de sustancias que intervienen en varios mecanismos de formación del pigmento.

[0015] Se puede, por ejemplo, inducir la rotura de la melanina presente en alteraciones del tono de la piel u otro tipo de alteraciones, de forma que se consigue reducir la formación de melanina.

[0016] Por ejemplo, se ha hecho uso en el pasado de sales de mercurio y bismuto, entre otras sustancias, que consiguen inhibir de forma irreversible la tirosinasa. Sin embargo, teniendo en cuenta la elevada toxicidad de dichas sales, estas sustancias ya no forman parte de los compuestos cosméticos que se comercializan en la actualidad. Tampoco se permite ya en la mayoría de países la utilización de compuestos tóxicos para la célula, como la hidroquinona y sus derivados, que conllevan de forma directa la destrucción de melanocitos y sólo se pueden aplicar en áreas reducidas de la piel dado su efecto dañino en la epidermis.

[0017] La mayor parte de compuestos cosméticos para aclarar la piel que se comercializan contienen por lo tanto inhibidores de tirosinasa que presentan distintos grados de efectividad. Son muchas las sustancias que tienen esa capacidad. El registro de compuestos que se utiliza incluye, por lo tanto, además de múltiples extractos vegetales, vitamina C, cido ascórbico y derivados, y compuestos heterolíticos, como los derivados de la piranona.

[0018] La patente CN 1321466 presenta un compuesto de uso tópico que elimina de la piel nevus pigmentados, verrugas y neoplasmas. Está formado por óxido de calcio, bicarbonato sódico, salicilato sódico, procaína, acetato de prednisolona y alcohol etílico.

[0019] La patente CN1240653 muestra compuestos enfocados únicamente a mejorar la apariencia de zonas de la piel sin que el paciente sea sometido a ningún tipo de intervención quirúrgica. Se trata de una pastilla o cápsula que elimina las verrugas, de forma que se puede tratar con él nevus planos, verrugas comunes, sagitales y verrugas derivadas de infecciones por virus. Se prepara con sustancias como raíz molida de amebia, girasol, raíz de peonía roja, raíz de regaliz, raíz de Hierba de San Felipe (Isatis tinctoria) etc.

[0020] En la patentes estadounidense US5538740 se plantea obtención de un principio activo de gasterópodos vivos (caracoles, por ejemplo) por medio de estimulación física para que segreguen un fluido compuesto por el principio activo que posteriormente se utiliza para la prevención de otro tipo de cánceres de piel y en compuestos cosméticos.

[0021] La patente JP10001438 presenta un preparado para la aplicación tópica en la piel que reduce los efectos de la pigmentación en la piel, como el oscurecimiento, las manchas en la piel o efélides causados por quemaduras solares. La dosis apropiada se presenta en forma de cremas, lociones o aceites.

[0022] Los métodos mencionados anteriormente que tienen como objetivo la eliminación de alteraciones malignas de la piel se basan en la aplicación de intervenciones quirúrgicas preliminares, lo cual presenta varios inconvenientes, ya que dichas intervenciones tienen que ser realizadas por personal médico y además pueden venir acompañadas de un mayor riesgo de infección y la posible formación de cicatrices, por ejemplo.

[0023] Egorov y Batsanova presentan su análisis de estudios de difracción de rayos X ("X-ray diffraction study of potassium tetrafluorotricarborate K₂B₃O₃F₄OH"; Zhurnal Neorganicheskoi Khimii (1967), 12(1), p. 279-280) que reveló que el K₂B₃O₃F₄OH cristaliza en el sistema cristalino ortorrómbico.

[0024] Batsanova y Egorov ("Interaction of boric acid with potassium and ammonium fluorides"; Zhurnal Neorganicheskoi Khimii (1967), 12(2), p. 319-323) obtuvieron espectros de rayos X e IR de diferentes compuestos, uno de los cuales se creía que era K₂B₃O₃F₄OH.

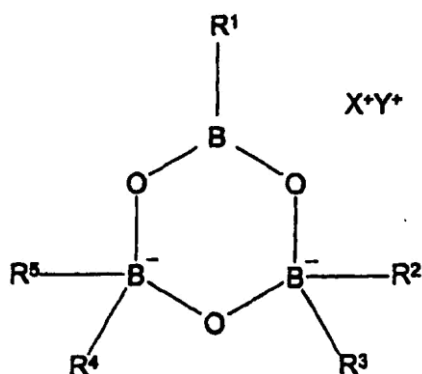
[0025] Akhmanova y Kuril'chikova ("Investigation of stability of hydroxyfluoroboric complexes of potassium and sodium in their aqueous solutions by infrared absorption spectra"; Fiz. Probl. Spektroskopii, Akad. Nauk SSSR (1963), 2, p. 51-53) investigaron la estabilidad de los complejos K₂B₃O₃F₄OH y Na₃B₃O₃F₆ en el proceso de cristalización.

[0026] Akhmanova y Kuril'chikova ("Study of the state of ions in aqueous solutions of potassium and sodium fluoroborate-containing compounds by the infrared spectrum method"; Zhurnal Neorganicheskoi Khimii (1962), 7, p. 516-521) estudiaron el estado de los iones en compuestos con soluciones acuosas de potasio y fluoroborato sódico para investigar los aniones de borato formados durante la hidrólisis. Se obtuvieron compuestos acuosos de KBF₃OH, NaBF₃OH y K₂B₃O₃F₄O.

[0027] Hasta la fecha, las prácticas establecidas dentro del campo no proporcionaban tratamiento suficientemente eficaz para las alteraciones benignas y malignas de la piel. En la actualidad persiste la necesidad de encontrar soluciones alternativas que permitan tratar las alteraciones de la piel tanto benignas como malignas sin tener que someter al paciente a intervención quirúrgica y sus consiguientes desventajas. Dicha solución debería, preferiblemente, contener un principio activo no tóxico, que la piel pueda tolerar y que posea una alta compatibilidad con otros elementos, de forma que puede incorporarse a compuestos dermatológicos sin problemas. En particular, el principio activo preferible debería producirse de forma sencilla y económica y presentarse en una forma fácilmente purificable para satisfacer así los estándares de pureza por los que se rigen los principios activos empleados en cosmética y dermatología.

[0028] Así, uno de los objetivos de la presente invención es proporcionar un principio activo que se adscribe a las características mencionadas anteriormente con la capacidad de eliminar alteraciones de la piel, tanto malignas como benignas, así como igualar los niveles de pigmentación en zonas de la piel que presenten pigmentación irregular, como puede ser el caso de las manchas derivadas del embarazo o de la edad. Dicho principio activo podrá ser formulado para compuestos con finalidad farmacéutica, dermatológica o cosmética.

[0029] Este objetivo se consigue gracias al uso de un compuesto de borato con estructura de boroxina que presenta la siguiente fórmula general en medicina:



en la que $R_1 = OH$ y $R_1, R_3, R_4, R_5 = F$ con $W+Y+ = K_2$.

[0030] En adelante, el compuesto mostrado anteriormente se denominará de forma general el compuesto de boroxina.

[0031] En el contexto de los experimentos químicos, los inventores del presente documento descubrieron que, al contacto del compuesto de boroxina con un nevus de la piel, dicho nevus era completamente eliminado, después de lo cual se producía una regeneración completa del tejido cutáneo. A continuación, se llevó a cabo una serie de experimentos in vitro en la misma línea de investigación, en los que se comprobó dicho efecto, de forma que se demostró que estos compuestos tienen capacidad de inhibición efectiva del crecimiento y la proliferación de células tumorales derivadas de la piel, igualmente.

[0032] De esta forma, el compuesto de boroxina descrito anteriormente puede incorporarse a una formulación con fines farmacológicos, dermatológicos o cosméticos y tiene la capacidad de eliminar eficazmente tanto alteraciones benignas de la piel, como zonas con nivel irregular de pigmentación, como alteraciones malignas de la piel, como cánceres de piel.

[0033] Además, los inventores del presente compuesto informan en este documento de la utilización, por primera vez, de compuestos de boroxina en el campo de la medicina.

[0034] Los compuestos de boroxina presentan una alta solubilidad en agua, lo cual los convierte en, por una parte, compuestos adecuados para la incorporación en regímenes médicos convencionales con formulaciones dermatológicas/cosméticas, y, por otra, en compuestos con una alta biodisponibilidad, lo cual se demuestra gracias a la buena capacidad de penetración en la zona de la piel en la que se aplica. Los efectos a largo plazo que presentan indican, además, una degradación lenta del compuesto de boroxina. Asimismo, se ha podido comprobar en estudios toxicológicos que los compuestos de boroxina no acarrearán efectos negativos en la salud de sujetos humanos o mamíferos de otra especie. En concreto, los sujetos no presentan signos de irritación de la piel en las zonas tratadas. Los compuestos de boroxina y las sales derivadas de estos se pueden elaborar siguiendo las técnicas estándar que cualquier experto en el campo conoce. Véase para referencia Ryss I.G., Slutskaya M.M., Report on the Platinum Sector 26 (1951), 216 in Ryss, I.G., The Chemistry of Fluorine and its Inorganic Compounds, State Publishing House for Scientific, Technical and Chemical Literature, Moscow 1956 (English Translation U.S. Atomic Energy Commission Translation Series AEC-tr-3927.), pp. 558-560.

[0035] De acuerdo con la presente invención, la fórmula estructural del compuesto es $K_2 [B_3O_3F_4OH]$, con $R_1 = OH$ y R_2, R_3, R_4 y $R_5 = F$.

[0036] Por favor, entiéndase que el enantiómero del compuesto anterior está comprendido en la fórmula.

[0037] De acuerdo con la forma preferente de llevar a cabo el compuesto es en la forma de pomada o crema.

[0038] De acuerdo con otro principio de la presente invención, se presenta la utilización de un compuesto de boroxina o una sal derivada de este farmacológicamente aceptable para la preparación de un compuesto farmacológico para el tratamiento y/o la inhibición de una alteración cutánea, ya sea maligna o benigna.

[0039] De acuerdo con otra forma preferente de llevar a cabo la invención se presenta el uso de un compuesto de boroxina o de una sal derivada cosméticamente aceptable para la preparación de un compuesto cosmético para el tratamiento de alteraciones cutáneas, preferentemente de nevus. El compuesto se presentará preferentemente en forma de pomada o crema.

[0040] De acuerdo con otra forma preferente de llevar a cabo la invención, la alteración cutánea maligna se seleccionará del grupo consistente en melanomas malignos, basaliomas, espinaliomas, micosis fungoides, fibrosarcoma, carcinoma de la glándula sebácea o sudorípara, angiosarcoma, miosarcoma, carcinoma de las células de Merkel y de las células escamosas.

[0041] De acuerdo con otra forma preferente de llevar a cabo la invención, la alteración cutánea benigna será hiperqueratosis o un precursor de esta. Preferentemente, el precursor de la hiperqueratosis se seleccionará del grupo consistentes en callosidades, verrugas, eczema, queratosis pilaris, liquen plano causantes de hiperqueratosis en la mucosa bucal, queratosis actínicas, queratosis seborreica e ictiosis.

[0042] Los compuestos de la presente invención se pueden formular en cualquier forma apropiada para la aplicación en la piel del paciente. Preferentemente, el compuesto está elaborado en una forma apropiada para la aplicación tópica, más preferentemente para la aplicación en rostro, manos, pecho o cuerpo. El compuesto también puede utilizarse como preparado reafirmante para pecho o cuerpo. Es preferible que dichas elaboraciones se formulen en forma de lociones, mascarillas faciales, parches cutáneos, cremas, pomadas, líquidos con base de agua, pastas o líquidos en spray. Más preferentemente, dicho compuesto se elabora en forma de crema o loción. De acuerdo con otra forma preferente de llevar a cabo la invención, dicho compuesto es una mascarilla facial o un parche cutáneo. Otra opción para el compuesto farmacológico es en una forma que sea apropiada para la inyección subcutánea directamente en la zona de la piel sometida a tratamiento.

[0043] Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar directamente, preferentemente en la piel, por medio de cualquier método que se considere apropiado, como en spray, en gotas, en un algodón impregnado, aplicadores apropiados como en tiritas, o con las manos o los dedos. De acuerdo con otra forma preferente de llevar a cabo la invención, los compuestos de esta se pueden aplicar por medio de parches cutáneos impregnados de sustancias cosméticas o farmacológicas. De acuerdo con otra forma también preferente, los compuestos de la presente invención se aplican sobre la piel en forma de mascarilla, preferiblemente con base de gel o pasta.

[0044] Otra forma de aplicación tópica de los compuestos de la presente invención es una compresa caliente que contenga un envoltorio de tela o de otro material impregnado de uno o más de los compuestos de la presente invención. Es preferible en dicha aplicación que la fibra impregnada se sumerja en agua caliente para que el principio activo se disuelva al menos en parte. Esto se utilizará para envolver la zona sometida a tratamiento. Otra forma preferente de aplicación tópica es por medio de materiales que formen una película cargada de los compuestos de la presente invención. Dichos materiales se pueden encontrar, por ejemplo, en la patente estadounidense 4.623.539. Dichos polímeros que forman una película pueden incluir ciertos polímeros aniónicos, catiónicos y neutros.

[0045] Los compuestos pueden incluir un componente portador aceptable desde el punto de vista cosmético, farmacológico o dermatológico. La cantidad total de compuesto portador varía entre un 10 y 99,9%, preferiblemente entre un 50 y un 90% y para mejores resultados entre un 70 y un 85% del peso de la fórmula.

[0046] La expresión "portador aceptable desde el punto de vista cosmético, farmacológico o dermatológico" hace referencia a un medio vehicular que sirve para aplicar los principios activos al lugar donde se desea que hagan efecto, para propósitos cosméticos, dermatológicos o farmacológicos y siempre teniendo en cuenta que no conlleven efectos negativos de importancia en el sujeto humano o animal. Cualquier portador seleccionado para el uso en compuestos terapéuticos o cosméticos deberá ser aceptable desde el punto de vista farmacológico o cosmético para la forma en la que se desea aplicar el compuesto, que puede ser por ejemplo en crema, gel, leche, aceite, loción, mascarilla facial, parche cutáneo, pomada, líquido con base acuosa, líquido con base grasa, pasta, líquido en spray o similar. Preferiblemente, el elemento portador presenta una alta afinidad para la piel y/o es fácilmente tolerable y/o estable y/o se utiliza en una proporción adecuada para conseguir la consistencia adecuada que facilite su aplicación.

[0047] El portador fisiológicamente aceptable en el que se utilice el compuesto de boroxina, la cantidad de este, la forma galénica del compuesto y su método de elaboración estarán sujetos a la decisión del experto en la materia en función de su criterio y conocimiento y dependiendo del tipo de compuesto que se desee obtener. Para los profesionales del campo será evidente la amplia variedad de portadores aceptables desde el punto de vista farmacológico o cosmético que puede utilizarse. Se puede encontrar ejemplos de dichos portadores en la patente estadounidense US 4.877.805.

[0048] Dicho elemento portador podrá ser simplemente una combinación de una solución tampón de glicol propileno y agente gelificante como el acrilato, o cualquier otro de los muchos conocidos y disponibles en el mercado, por ejemplo, cremas y lociones. Se podrá utilizar más de un portador.

[0049] Para la aplicación tópica, el compuesto puede elaborarse en forma de una solución de base acuosa u grasa, en concreto; de dispersión en forma de loción o sérum; de emulsión de consistencia líquida o semilíquida en forma de leche obtenida por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa (O/A) o viceversa (A/O); de suspensiones o emulsiones de consistencia suave en forma de cremas o geles acuosos o anhidros; de microcápsulas o micropartículas; o de dispersiones vesiculares de tipo iónico y no iónico. Cuando el compuesto se encuentra en

forma acuosa, en concreto en una dispersión, emulsión o solución de base acuosa, puede contener una fase acuosa, que podría estar compuesta por agua, agua de flores y/o agua mineral. Dicha fase acuosa también puede contener alcoholes como Ci-Cemonaalcoholes y/o polioles como glicerol, butil glicol, isopropil glicol, propil glicol y polietilenglicol. Se pueden formular pomadas y cremas de base acuosa o grasa añadiendo los agentes espesantes o gelificantes apropiados. Se pueden formular lociones con base acuosa o grasa. Se pueden formular polvos con la ayuda de cualquier base en polvo, como talco, lactosa, almidón o similares. Las pomadas, pastas, cremas y geles resultantes de la presente invención pueden contener excipientes como parafinas, almidones, tragacantos, derivados de la celulosa, glicoles de polietileno, siliconas, talco y óxido de zinc. Por lo general, el portado puede ser tanto anhidro como acuoso. Así, puede contener tanto una fase acuosa como una fase grasa.

[0050] Así, los compuestos podrán contener una fase grasa, en particular a base de cuerpos grasos líquidos a 25 °C, como aceites animales, vegetales, minerales o sintéticos, tanto volátiles como no volátiles; cuerpos grasos sólidos a 25 °C, como ceras animales, vegetales, minerales o sintéticas; cuerpos grasos pastosos; gomas; mezclas de los anteriores. Los aceites volátiles normalmente consisten en aceites que contienen una tensión de saturación del vapor de cómo mínimo 0,5 milibares (50 Pa) a 25 °C. Los componentes de la fase grasa incluyen, sin que esta enumeración suponga ningún tipo de restricción, los siguientes: siliconas volátiles cíclicas con entre 3 y 8 átomos de silicona, preferentemente entre 4 y 6, ciclocopolímeros del tipo dimetilsiloxano o metilalquilsiloxano, siliconas volátiles lineares con entre 2 y 9 átomos de silicona, aceites hidrocarburos volátiles, como parafinas, y, en concreto, isododecano y aceites fluorinados, poli(C1-C20) alquiloanos y, en particular, los que tienen un grupo terminal trimetilsilil, entre ellos polidimetilsiloxanos y alquilmetilpolisiloxanos lineares, siliconas modificadas por grupos alifáticos y/o aromáticos, opcionalmente fluorinados, o por grupos funcionales como hidroxilos, tioles y/o grupos amino, aceites de silicona felinada, aceites animales, vegetales o minerales, sobre todo aceites animales o vegetales compuestos por ésteres de ácidos grasos y polioles, en particular triglicéridos líquidos, como el aceite de girasol, de maíz, de soja, de pipas de calabaza, de semillas de uva, de sésamo, de avellana, de albaricoque, de almendra o de aguacate; aceites de pescado, tricaprocapil glicerol, o aceites vegetales o animales cuya fórmula responda a R_1COOR_2 , en la que R_1 representa el residuo de un ácido graso superior con entre 7 y 19 átomos de carbono, R_2 representa la cadena del hidrocarburo enganchada con entre 3 y 20 átomos de carbono, como puede ser el aceite de Purcellin; parafinas oleosas, parafinas líquidas, perhidroescualeno, germen de trigo, aceites de calophyllum, sésamo, macadamia, semillas de uva, colza, copra, cacahuete, palma, ricino, jojoba, oliva y gérmenes de cereales; ésteres de ácidos grasos; alcoholes; acetil glicéridos; octanoatos, decanoatos y ricinoleatos procedentes de alcoholes o poli alcoholes; ácidos grasos triglicéridos; gliceroles; aceites fluorinados y perfluorinados; gomas de silicona; ceras animales, vegetales, minerales o sintéticas, como las ceras microcristalinas, parafinas, petrolatum, parafina líquida, lignito, Montan; cera de abejas, lanolina y derivados de estas; candellila, ouricury y ceras japonesas, manteca de coco, fibra de caucho y ceras de de caña de azúcar; aceites hidrogenados sólidos a 25 °C, lignitos, ésteres grasos y glicéridos sólidos a 25 °C; ceras de polietileno y ceras obtenidas por medio de síntesis tipo Fischer-Tropsch; aceites hidrogenados sólidos a 25 °C; lanolinas; ésteres grasos sólidos a 25 °C; ceras de silicona y ceras fluorinadas.

[0051] Otros portadores aceptables incluyen, sin que esto suponga en ningún caso una limitación, los siguientes: agua, aceites minerales, etil glicol, propil glicol, lanolina, estereato de glicerina, estereato de sorbitan, isopropil miristato, isopropil palmitato, acetona, glicerol, fosfatidilcolina, colato sódico o etanol.

[0052] Los compuestos también pueden contener al menos un co-emulsionante, que incluye, sin que ello suponga ninguna limitación, mono estereato de sorbitan oxietilenado, alcoholes grasos como estearil alcohol o cetil alcohol, o ésteres de ácidos grasos y polioles como el estereato de glicerina.

[0053] Los compuestos también pueden combinarse con un elemento que aumente la capacidad de penetración en la piel. Dichos elementos ayudan a transportar los principios activos a través de la piel normal e intacta, e incluyen, sin que ello suponga una limitación: DMSO (dimetilsulfóxido), liposomas, micelas lipídicas mezcladas, etosomas, transferosomas, niosomas, etanol, amidas, éteres, glicoles, aceites hidrocarburos, sulfato lauril de sodio, ácido oleico, soluciones hidroalcohólicas, fosfatidilcolina de soja u otras combinaciones. Otros agentes para la penetración en la piel incluyen diferentes valores de pH, co-disolventes, surfactantes, ciclodextrinas e iontoforesis. Dicho elemento para la mejora de la capacidad de penetración en la piel se encuentra en el compuesto en una cantidad comprendida entre el 0,01 y el 30% en relación al peso total del compuesto. Dicho elemento para la mejora de la capacidad de penetración en la piel es un surfactante natural o artificial como el isopropil miristato.

[0054] Los disolventes apropiados que pueden utilizarse incluyen alcoholes menores, en particular, etanol e isopropanol, y propil glicol. Los agentes gelificantes apropiados incluyen polímeros de carboxivinilo (carbomer), copolímeros acrílicos como el acrilato / copolímero de alquil acrilato, poliacrilamida, polisacáridos como la hidroxipropilcelulosa, gomas y arcillas naturales. Los agentes gelificantes lipofílicos apropiados incluyen arcillas modificadas como los bentones, sales de metal o ácidos grasos como el estereato de aluminio, y sílices hidrófobos, o, alternativamente, etil celulosa y polietileno.

[0055] Preferentemente, los compuestos se estabilizarán. En general, los procedimientos para llevar a cabo la estabilización compatibles con la presente invención incluyen cualquier método conocido en el campo para la estabilización de materia química o biológica, por ejemplo, adición de agentes químicos, técnicas basadas en la

modulación de la temperatura, técnicas basadas en la radiación o combinaciones de las anteriores. Los agentes químicos que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención incluyen, entre otros, agentes conservantes, ácidos, bases, sales, antioxidantes, agentes modificantes de la viscosidad, emulsionantes, agentes gelificantes y mezclas de estos.

[0056] Los compuestos también podrán incluir modificadores de viscosidad, preferentemente en cantidades comprendidas entre el 0,01 y el 10% del peso total del compuesto. También se pueden utilizar agentes modificantes como el cetil alcohol, glicerol, polietilenglicol (PEG), estereato de PGE o keltrol como agentes para mejorar la estabilidad del preparado. Se pueden utilizar, asimismo, agentes espesantes o gelificantes como la celulosa y sus derivados, carbopol y sus derivados, algarrobo, carrageeninas y sus derivados, goma de xantana, gama escleriana, alcanolamidas de cadena larga, bentones y derivados, Kaolin USP, Veegum Ultra, arcilla verde, Bentonite NFBC, silicato de aluminio de magnesio (Veegum®), goma guar (como JaguarHP-120 ®), goma xantana, carboximetilcelulosa sódica, hidroxialquilo y alquil celulosas, polímero ácido con acrílico entrecruzado y mezclas de estos. La cantidad exacta de componente espesante podrá variar dependiendo de la textura y el espesor deseados para la preparación, lo que resultará obvio para cualquier experto en la materia.

[0057] Cuando sea necesario, se puede añadir al preparado con fines cosméticos ingredientes como aceites, surfactantes, hidratantes, espesantes, agentes de secuestro, absorbentes de rayos ultravioletas, antisépticos, antioxidantes, fragancias y otro tipo de medicamentos y sustancias usadas generalmente en la elaboración de productos cosméticos.

[0058] Los aceites utilizados podrán ser aceites materiales aplicables a cosméticos. Por ejemplo, ésteres de hidrocarburos, glicéridos, alcoholes menores, alcoholes mayores, alcoholes polihídricos, ácidos grasos mayores y fluidos organopolisiloxanos como parafina líquida escualano, vaselina, poliisobutireno, cera microcristalina, isopropil miristato, dodecanol miristil octil, di-(2-etilhexil) succinato, ácido diisooctanoico neoplentil glicol, monoestereato de glicerina, ácido isostearico de triglicéridos, ácido graso triglicérido de aceite de coco, aceite de ricino, etanol, octil dodecanol, hexadecil alcohol, cetil alcohol, oleil alcohol, estearil alcohol, glicol de polietileno, ácido láurico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, lanolina, cera de abejas y aceite de oliva.

[0059] Los compuestos cosméticos pueden adoptar la forma de cualquier producto cosmético apropiado. Preferiblemente, los compuestos se elaboran en forma de tratamiento de cuidado, limpieza o protección de la piel para rostro o cuerpo, incluyendo el cuero cabelludo, para su utilización mañana y/o noche; en forma de tratamiento hidratante de la piel para rostro o cuerpo; en forma de tratamiento para pieles irritadas; en forma de leche corporal, protector solar, autobronceador o tratamiento para después del sol; crema o gel protectora para el sol; producto de maquillaje para rostro, cuerpo, labios, como base de maquillaje, crema con color, producto para las mejillas o los labios, polvos sueltos o compactos o producto para el cuidado de los labios.

[0061] Los compuestos también podrían aplicarse en cualquier parte del cuerpo humano en la que se desee obtener beneficios. Preferiblemente, los compuestos se utilizan en las partes del cuerpo expuestas a la luz del sol, como las manos, el cuero cabelludo, rostro, labios, brazos y piernas. La forma de llevar a cabo la invención más preferida es en forma de compuesto para aplicar en el rostro.

[0061] Otros compuestos que podrían ser aceptables en su combinación con el compuesto de boroxina para la preparación del portador correspondiente uno o más activos vitamínicos, entre los que se incluyen los siguientes sin que ello suponga ninguna limitación: vitamina A y derivados, incluyendo ácido retinoico, retinil aldehído, retinol A, palmitato de retinol, adapaleno y betacaroteno; vitamina B (pantenol, provitamina B5, ácido panténico, complejo de vitamina B); vitamina C (ácido ascórbico y sales derivadas) y derivados como el palmitato ascórbico; vitamina D incluyendo calcipotrieno (análogo de vitamina D3); vitamina B incluyendo sus constituyentes individuales alpha-, beta-, gamma-, deltatocoferol y cotrioloes y mezclas de los anteriores; derivados de la vitamina E incluyendo palmitato de vitamina E, linolato de vitamina B y acetato de vitamina B; vitamina K y sus derivados; vitamina Q (ubiquinona) y mezclas de esta.

[0062] El compuesto debe administrarse en la cantidad eficaz para obtener los resultados deseados en el paciente sometido a tratamiento. Con tal fin, la dosis del compuesto y de los demás componentes de la formación podría variar en función de edad, peso y enfermedad del paciente. En general, el principio activo se administrará preferiblemente en la concentración que proporcione los resultados deseados sin causar ningún efecto secundario perjudicial o negativo, y se podrá administrar tanto en una única dosis como dividido en varias subunidades que se administren a las horas apropiadas durante el día.

[0063] El compuesto de boroxina puede estar presente en la elaboración en una cantidad comprendida entre 0,01 y 10 mg por monodosis (diaria), basándose en el compuesto en el que R2, R3, R4 y R5 son fluorinas, R1 es un OH y X e Y son K. Dicha cantidad es suficiente para eliminar un único nevus en la mayoría de los casos, pero se puede repetir la dosis si fuera necesario. Dichas cantidades por monodosis no producen ningún efecto secundario. Preferentemente, el compuesto de boroxina está presente en una cantidad comprendida entre 0,1 y 5 mg, y, más preferiblemente, en una cantidad comprendida entre 0,5 y 1 mg por monodosis (diaria).

[0064] El presente documento también muestra un set que contiene el compuesto de la invención y un mecanismo de aplicación. Estos compuestos se pueden presentar en monodosis o dosis múltiples según convenga, como también se pueden presentar a granel, y se pueden preparar siguiendo cualquiera de los métodos apropiados conocidos por los expertos en farmacia.

[0065] De acuerdo con la presente invención, se presenta por primera vez el uso de un compuesto de boroxina en los campos de la medicina y la farmacia.

[0066] Preferiblemente, el compuesto de boroxina o una sal derivada aceptable desde el punto de vista farmacológico se utiliza para la preparación de un compuesto farmacológico encaminado a tratar y/o inhibir una alteración de la piel maligna o benigna. Las alteraciones de la piel sometidas a tratamiento se manifestarán preferiblemente como alteraciones en forma convexa y en relieve en la piel, por ejemplo, en forma de nevus. En adelante, el término nevus hace referencia a cualquier lesión congénita de la piel o mancha de nacimiento en forma de una marca pigmentada o no pigmentada, plana o en relieve, con vello, suave o verrugosa. También podrá aparecer en forma de una malformación estable circunscrita en la piel u ocasionalmente en la mucosa bucal, que no sea resultado de factores externos y que, por lo tanto, se presuponga de origen genético. El exceso (o deficiencia) de tejido puede involucrar tejido epidérmico, conjuntivo, anexo, nervioso o vascular; un hematoma cutáneo.

[0067] De acuerdo con otra forma de llevar a cabo la invención, se proporciona la utilización para la elaboración de un compuesto dermatológico o cosmético para el tratamiento de alteraciones de la piel del compuesto de boroxina o de una sal derivada aceptable desde el punto de vista dermatológico o cosmético.

[0068] El compuesto de boroxina también podría presentarse en forma de una sal aceptable desde el punto de vista farmacológico, dermatológico o cosmético que podría prepararse como un metal alcalino o una sal terrosa alcalina, por ejemplo sales de sodio, potasio o calcio. También son apropiadas para el uso de la presente invención las sales y ésteres orgánicos.

[0069] El compuesto farmacológico también podría incluir uno de los portadores aceptables desde el punto de vista farmacológico, dermatológico o cosmético que contuviera varios ingredientes, que también podrían resultar beneficiosos en combinación con el compuesto de boroxina, cuyos efectos son bien sabidos en el campo de conocimiento.

[0070] De acuerdo con otra forma de llevar a cabo la invención, la alteración maligna de la piel que se quiere tratar se selecciona del grupo que consiste en melanomas malignos, basaliomas, micosis fungoides, fibrosarcoma, carcinoma de la glándula sebácea sudorípara, angiosarcoma, miosarcoma, carcinoma de las células de Merkel y carcinoma de las células escamosas.

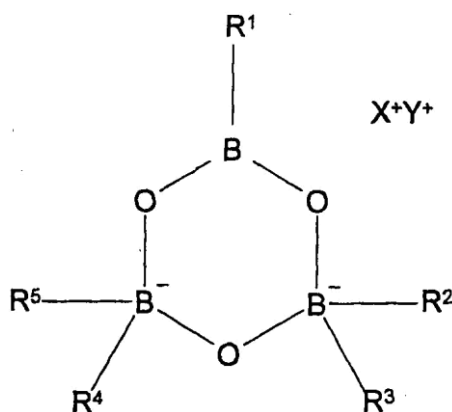
[0071] De acuerdo con otra forma de llevar a cabo la invención, la alteración benigna de la piel que se quiere tratar es una hiperqueratosis o un precursor de esta. Dicho precursor estará formado por callos, verrugas, eczemas, queratosis pilaris, liquen plano causante de hiperqueratosis de la mucosa bucal, queratosis actínica, queratosis seborreica e ictiosis.

[0072] Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin suponer en ningún caso una limitación de esta.

Ejemplos

Ejemplo 1

[0073] Investigación de la actividad antitumoral del siguiente compuesto:



en la que $\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5 = \text{F}$ with $\text{X}^+\text{Y}^+ = \text{K}_2$ (llamado XS)).

[0074] Se llevó a cabo una investigación de la actividad antitumoral del compuesto de boroxina (XS) en líneas celulares de fibrosarcoma de ratón FsaR y carcinoma de ratón SCC VII.

[0075] Se incubaron las líneas celulares (fibrosarcoma de ratón FsaR y carcinoma de ratón SCC VII) en condiciones óptimas durante 24 horas, y a continuación se añadieron las sustancias sometidas a estudio en una dosis de 0,5 mg (XS100) y en combinaciones con Li (litio) y SNP (nitroprusiato de sodio). El litio bloquea la enzima GSK-3 (glucógeno-sintetasa-quinasa) que desempeña un papel en las vías que modulan la muerte celular. El nitroprusiato de sodio es un modulador de la proteína proapoptótica p53 (proteína supresora de tumores).

[0076] Las células se incubaron además durante otras 24 horas en presencia de otras sustancias. A continuación, se fijó las células en glutaraldehído y se tiñeron con cristal violeta al 0,1%. El tinte que se unió a las células viables se extrajo con Triton-X 100 al 0,2% y se determinó la absorción de extracto en 590 nm. El valor de la absorción es proporcional al número de células viables.

[0077] Se obtuvieron los siguientes resultados (la variación observada en los valores contemplados fue de un máximo del 10 %).

Tabla 1. Efectos citotóxicos de las sustancias XS, Li (Litio) y SP (nitroprusiato de sodio) en células de fibrosarcoma de ratón FsaR expresado en porcentajes de control (sin las sustancias sometidas a estudio).

Grupo (sustancia)	% de control
Li	100
SNP	70
Li-SNP	61
XS100	21

Tabla 2.

Efectos citotóxicos de las sustancias XS, Li (Litio) y SP (nitroprusiato de sodio) en células de carcinoma de ratón SCC VII expresado en porcentajes de control (sin las sustancias sometidas a estudio).	
Grupo (sustancia)	% de control
Li	97
SNP	100
Li-SNP	100
XS100	42

[0078] Como se puede observar en las tablas anteriores, el presente compuesto es mucho más eficaz que otros compuestos citotóxicos con Li o SNP conocidos.

Ejemplo 2

[0079] Preparación de 1g de pomada adipóide:

[0080] Se preparó la siguiente pomada:

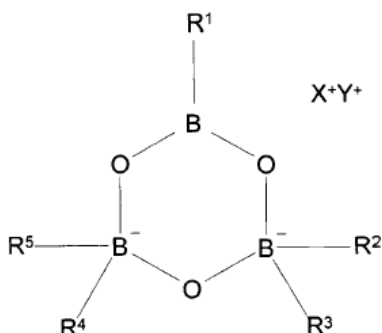
10 mg $\text{K}_2[\text{B}_3\text{O}_3\text{F}_4\text{OH}]$
 50 mg 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona,
 140 mg macrogolestereato,
 140 mg 1000-cetilestearilalcohol,
 520 mg vaselina (blanca)

[0081] A continuación, se mezcló hasta conseguir una textura homogénea.

[0082] Se probó la compatibilidad para la aplicación tópica de la fórmula, que penetró en la piel adecuadamente.

REIVINDICACIONES

- 1) Un compuesto de boroxina según la fórmula



en la que R₁ = OH y R₂, R₃, R₄, R₅ = F con X⁺Y⁻ = K⁺; para su utilización en medicina.

- 2) Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de pomada o crema.
- 3) La utilización del compuesto de boroxina de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal derivada farmacológicamente aceptable para la elaboración de un compuesto farmacológico para el tratamiento y/o la inhibición de una alteración maligna o benigna de la piel.
- 4) La utilización del compuesto de boroxina de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal derivada aceptable desde el punto de vista cosmético para el tratamiento de alteraciones de la piel, preferiblemente nevus.
- 5) La utilización de la invención de acuerdo con la reivindicación 4 cuando se elabora en forma de pomada o crema.
- 6) La utilización de la invención de acuerdo con la reivindicación 3 cuando la alteración maligna de la piel pertenece al grupo de los melanomas malignos, basaliomas, espinaliomas, micosis fungoides, fibrosarcoma, carcinoma de la glándula sebácea sudorípara, angiosarcoma, miosarcoma, carcinoma de las células de Merkel y carcinoma de las células escamosas.
- 7) La utilización de la invención de acuerdo con la reivindicación 3 cuando la alteración benigna de la piel es hiperqueratosis o un precursor de esta.
- 8) La utilización de la invención de acuerdo con la reivindicación 7, cuando el precursor de la hiperqueratosis pertenece al grupo de callos, verrugas, eczemas, queratosis pilaris, liquen plano causante de hiperqueratosis.