

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 407**

51 Int. Cl.:

A61K 31/66 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61P 17/18 (2006.01)
A61K 31/355 (2006.01)
A61K 31/385 (2006.01)
A61K 31/375 (2006.01)
A01N 55/02 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2009 PCT/US2009/038123**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2009 WO09145982**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2009 E 09755345 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 2271349**

54 Título: **Composiciones y procedimientos para el cuidado de la piel**

30 Prioridad:

01.04.2008 US 41551 P

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

02.08.2017

73 Titular/es:

ANTIPODEAN PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
Level 2, 16 Viaduct Harbour Ave. P.O. Box 1671
Auckland 1140, NZ

72 Inventor/es:

MURPHY, MICHAEL, PATRICK;
SMITH, ROBIN, A., J. y
TAYLOR, KENNETH, MARTIN

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes

ES 2 628 407 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 y procedimientos para el cuidado de la piel

5 ANTECEDENTES

Campo técnico

10 [0001] La presente invención se refiere en general a composiciones biomédicas para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que afectan a la piel. En particular, la presente invención proporciona composiciones para el tratamiento de afecciones de la piel que resultan de la producción de especies reactivas del oxígeno en la piel humana, tales como fotoenvejecimiento y otros daños de la piel relacionados con la edad, mediante la liberación muy eficaz de antioxidantes a fibroblastos de la piel y queratinocitos, incluyendo la liberación a las mitocondrias en estos tipos de células.

15 Descripción de la técnica relacionada

20 [0002] En los vertebrados superiores, incluyendo mamíferos y particularmente en seres humanos, la piel es el órgano más grande del cuerpo y sirve como una interfaz ambiental importante, proporcionando una envoltura protectora que es crucial para la homeostasis. La capa externa de la piel, la epidermis, está cubierta por el estrato córneo, una capa protectora de células de la piel epidérmica muertas (por ejemplo, los queratinocitos) y las proteínas del tejido conectivo extracelular que continuamente se desprenden a medida que se sustituye por el nuevo material empujado hacia arriba desde las células granulares epidérmicas subyacentes, célula espinosa, y capas de células basales, donde la división celular continua y la síntesis de proteínas producen nuevas células de la piel y proteínas de la piel (por ejemplo, queratina, colágeno). Debajo de la epidermis se encuentra la dermis, en la que los fibroblastos dérmicos elaboran proteínas del tejido conectivo (por ejemplo, colágeno, elastina, etc.) que se ensamblan en la matriz extracelular y estructuras fibrosas que dan a la piel su flexibilidad, resistencia y elasticidad. Los nervios, vasos sanguíneos, células musculares lisas, folículos pilosos y las glándulas sebáceas también están presentes en la dermis.

30 [0003] La piel proporciona protección fisicoquímica contra las agresiones ambientales a través de su función de barrera, resistencia mecánica e impermeabilidad al agua. Las células dendríticas epidérmicas (de Langerhans), y los glóbulos blancos migrantes, así como los glóbulos blancos residentes en la piel (por ejemplo, linfocitos, macrófagos, mastocitos) contribuyen a la protección inmunológica, mientras que los melanocitos pigmentados en la capa basal absorben la radiación ultravioleta potencialmente dañina (UV).

40 [0004] La piel es también, sin embargo, un importante objetivo para agresión tóxica por un amplio espectro de agentes físicos (por ejemplo, radiación UV) y químicos (por ejemplo, xenobiótico) que son capaces de alterar su estructura y función. El estrés oxidativo se ha visto implicado como un importante mediador de tanto el envejecimiento natural como el fotoenvejecimiento de la piel (envejecimiento acelerado de la piel debido a la exposición aUV), que normalmente están acompañados por uno o más efectos indeseables, tales como arrugas, sequedad, picor, flacidez, cambios en la textura, pigmentación o espesor, aparición de vasos sanguíneos superficiales, aparición de crecimientos incluyendo lesiones benignas y precancerosas, y otras secuelas. En el envejecimiento natural, incluyendo envejecimiento de la piel, el estrés oxidativo se deriva de metabolismo oxidativo aeróbico, que ocurre en todas las células humanas, y se requiere para mantener la vida. En el fotoenvejecimiento de la piel, el estrés oxidativo se deriva de la conversión fotoquímica de energía electromagnética en las especies de oxígeno químicamente reactivas (ROS) dentro de las células de la piel expuestas a la radiación UV solar. Véase, por ejemplo, Mayachi, Diseases associated with Oxidative Injury, in oxidative stress in dermatology, J. Fuchs (Ed.), Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1993, pp. 323ff.

50 [0005] El estrés oxidativo pone en marcha un conjunto complejo de respuestas celulares (por ejemplo, Xu et al, 2006 Am J. Pathol 169: 823; Xu et al, 2006 J. Biol Chem 281: 27389). Entre estas respuestas está la activación de vías de transducción de señales que resultan en una mayor producción de metaloproteinasas de la matriz. Las metaloproteinasas de la matriz degradan la matriz extracelular colagenosa que comprende el tejido conectivo de la piel (dermis). La degradación de la matriz extracelular dérmica, que se compone principalmente de colágeno de tipo I, perjudica la integridad estructural de la piel, y es en gran parte responsable de la apariencia delgada con arrugas de la piel envejecida y fotoenvejecida. (Fisher et al, 2002 Arco Dermatol 138: 1462).

60 [0006] Además, muchos contaminantes ambientales son oxidantes por sí mismos, o bien catalizan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) directa o indirectamente. Las ROS se cree que activan los mecanismos de señalización citoproliferativos y/o de supervivencia celular, incluyendo mecanismos que pueden alterar (por ejemplo, regular por incremento o descenso de manera estadísticamente significativa) el mecanismo apoptótico y otras vías reguladas que pueden estar implicadas en la patogénesis de un número de trastornos de la piel, incluyendo enfermedades de fotosensibilidad y algunos tipos de tumor maligno cutáneo.

65 [0007] La piel posee una serie de mecanismos de defensa que interactúan con sustancias tóxicas para obviar sus

efectos perjudiciales. Estos mecanismos protectores incluyen moléculas no enzimáticas y enzimáticas que funcionan como antioxidantes potentes o sistemas degradativos oxidantes. Desafortunadamente, estas defensas homeostáticas, aunque muy eficaces, tienen una capacidad limitada y pueden anularse, lo que conduce a un aumento de ROS en la piel que puede favorecer el desarrollo de enfermedades dermatológicas.

[0008] Un número de estrategias para la prevención o el tratamiento de estos trastornos mediados por ROS en la piel se basan en la administración tópica directa de diversos antioxidantes en un esfuerzo por bloquear el daño oxidativo de proteínas, ADN y fosfolípidos en tejidos y células, para restaurar la homeostasis fisiológica (por ejemplo, Farris, 2007 *Dermatol Ther.* 20: 322; Kang et al, 2003 *J. Invest Dermatol* 120: 835; Kohen, 1999 *Biomed Pharmacother* 53: 181). Tales antioxidantes incluyen N-acetil cisteína tópica (por ejemplo, Kang et al, 2003 *J. Invest Dermatol* 120: 835), y otros antioxidantes típicamente basados en la forma predominante de la ubiquinona humana, la coenzima Q10 (CoQ10). La CoQ10, sin embargo, es un compuesto fisiológicamente no reconocido que presenta en general una pobre biodisponibilidad, al menos en parte debido a su alto grado de hidrofobicidad, lo que hace difícil lograr niveles protectores de actividad antioxidante de CoQ10 en los sitios de daño oxidativo.

[0009] Otro antioxidante no reconocido es la ubiquinona artificial, idebenona, un análogo de la coenzima Q10. La idebenona se ha demostrado que tiene efectos antioxidantes basándose en su capacidad para proteger contra el daño celular del estrés oxidativo en una variedad de procedimientos bioquímicos, biológicos celulares e in vivo (por ejemplo, la patente US. No. 6.756.045), incluyendo su capacidad como agente tópico para suprimir la formación de células quemadas por el sol solares en la piel viva (McDaniel et al, 2005 *J. Cosmet Dermatol* 4:10; también véase la revisión de Farris, 2007 *Dermatol Ther* 20: 322.). También se ha descrito que la idebenona protege la piel del daño en un ensayo clínico controlado como una crema tópica (McDaniel et al, 2005 *J. Cosmet Dermatol* 4: 167), aunque su eficacia como fotoprotector antioxidante de la piel ha sido puesta en cuestión (Tournas et al, 2006 *J. Invest Dermatol* 126: 1185). La idebenona está disponible por vía tópica como un cosmético (Prevage®) y es comercializada por Allergan y Elizabeth Arden. Como antioxidante no reconocido, sin embargo, la idebenona carece de la capacidad de liberar altas concentraciones locales de actividad antioxidante en el tejido, sitios celulares y subcelulares donde el daño oxidativo puede tener lugar. Por ejemplo, cuando se probó en fibroblastos de la piel se necesitaron mayores concentraciones de idebenona que de CoQ10 para obtener efectos citoprotectores significativos, y ningún compuesto era capaz de acumularse en la mitocondria, que son los sitios principales para la generación de ROS (Jauslin et al. , 2003 *FASEB J.* 17: 1972) Un gran número de productos dermatológicos tópicos pretenden proteger la piel contra el fotoenvejecimiento utilizando antioxidantes pero generalmente proporcionan sólo bajas concentraciones de compuestos antioxidantes y exhiben pobre absorción en la piel (Kang et al, 2003 *J. Invest Dermatol* 120: 835; Tournas et al, 2006 *J. Invest Dermatol* 126: 1185) Además, la liberación beneficiosa, por los antioxidantes no reconocidos como CoQ10 o idebenona, de la actividad antioxidante a otros tipos de células de la piel queda por demostrar.

[0010] Múltiples procesos respiratorios celular, oxidativos y metabólicos complejos están reguladas en y por las mitocondrias, la fuente de energía celular principal en organismos superiores. Estos procesos incluyen la actividad de la cadena de transporte de electrones (ETC), que impulsa la fosforilación oxidativa para producir energía metabólica en forma de adenosin trifosfato (ATP), y que también sustenta el papel mitocondrial central en la homeostasis del calcio intracelular.

[0011] Los radicales libres altamente reactivos que tienen el potencial de dañar las células y tejidos pueden resultar de la actividad mitocondrial alterada o defectuosa, incluyendo, pero no limitado a, un fallo en cualquier etapa de la ETC. Estos radicales libres pueden incluir especies reactivas de oxígeno (ROS), tales como radicales superóxido, peroxinitrito e hidroxilo, y potencialmente otras especies reactivas que pueden ser tóxicas para las células. Por ejemplo, la transducción de señales inducida por UV y la generación de ROS se han demostrado que inducen la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP) en la piel humana como parte de un mecanismo molecular subyacente del fotoenvejecimiento (Kang et al, 2003 *J. Invest Dermatol* 120:... 835) .

El documento EP2145623 A1 describe composiciones cosméticas para la curación acelerada de heridas y otros daños en la superficie por medio de la liberación dirigida de sustancias biológicamente activas en las mitocondrias, realizada debido al potencial electroquímico de iones de hidrógeno contenidos en las mismas.

El documento WO2007/046729 A1 da a conocer una composición farmacéutica para la administración dirigida de sustancias biológicamente activas en las mitocondrias, impulsada por el potencial electroquímico de protones en la mitocondria. Tales composiciones se pueden usar para tratar enfermedades o trastornos asociados con el funcionamiento no normal de las mitocondrias, en particular enfermedades asociadas con un aumento de la producción de radicales libres y especies reactivas de oxígeno.

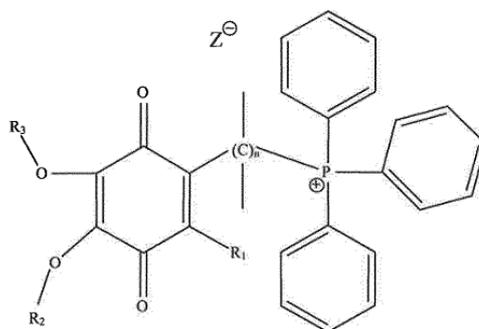
El documento WO2005/019232 A1 describe derivados de mitoquinona utilizados como antioxidantes dirigidos mitocondrialmente, que son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con el estrés oxidativo.

[0012] Es evidente que hay una necesidad en la técnica de composiciones mejoradas y procedimientos para tratar afecciones de la piel que resultan de la generación de ROS y el daño oxidativo, incluyendo la liberación eficaz de antioxidantes a sitios de la piel de la producción de ROS, tales como mitocondrias de queratinocitos y fibroblastos. Las realizaciones de la invención dadas a conocer aquí hacen frente a esta necesidad y ofrecen otras ventajas relacionadas.

BREVE RESUMEN

[0013] De acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, se proporciona una formulación tópica para usar en el tratamiento por vía tópica de una afección de la piel que resulta de la producción de especies reactivas de oxígeno en la piel de un sujeto.

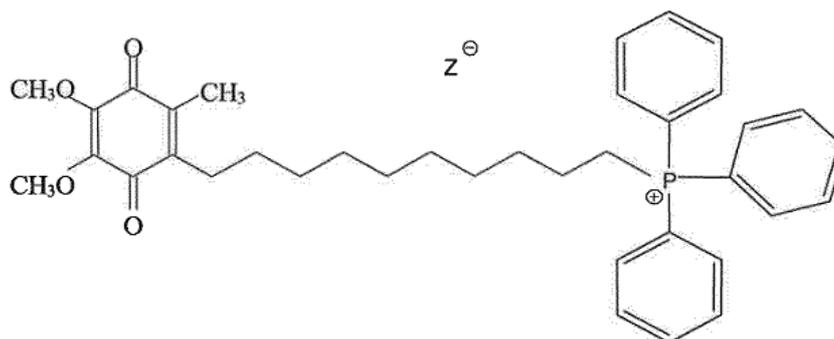
[0014] La formulación tópica comprende (a) un compuesto antioxidante que comprende (i) un resto catiónico lipófilo unido por un resto de enlace a un resto antioxidante, y (ii) un complemento aniónico para dicho resto catiónico, y (b) un excipiente o vehículo farmacéutico para uso tópico, en el que la formulación libera una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto antioxidante a fibroblastos y queratinocitos de la piel y el resto catiónico es capaz de dirigir mitocondrialmente el resto antioxidante, y en el que el complemento aniónico es un anión farmacéuticamente aceptable que no es un ion bromuro o un anión nitrato y no presenta reactividad contra el resto antioxidante, el resto catiónico o el resto de unión, y tratando de este modo la afección de la piel que resulta de la producción de especies reactivas del oxígeno en la piel. Los ejemplos de restos antioxidantes incluyen (i) una quinona o un quinol, (ii) la vitamina E o un derivado de la vitamina E, (iii) ácido ascórbico o un derivado de ácido ascórbico, (iv) ácido alfa lipoico o un derivado del mismo, (v) un antioxidante de rotura de cadenas, (vi) un fullereno derivatizado, (vii) "spin trap", (viii) un resto antioxidante que se selecciona del grupo que consiste en hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, 5,5-dimetilpirrolin-N-óxido, terc-butilnitrosobenceno, terc-nitrosobenceno y α -fenil-terc-butilnitrona y (ix) N-acetil cisteína. En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende además ácido retinoico. En ciertas realizaciones, el compuesto antioxidante es capaz de alterar (i) un indicador detectable de especies reactivas de oxígeno en fibroblastos de piel humana, y (ii) un indicador detectable de especies reactivas de oxígeno en queratinocitos de piel humana. El resto catiónico lipófilo es un catión trifenilfosfonio. El anión farmacéuticamente aceptable no es un ion halógeno. En ciertas realizaciones, el anión farmacéuticamente aceptable no es nucleófilo. En ciertas realizaciones el anión farmacéuticamente aceptable es un sulfonato de alquilo. En ciertas realizaciones, el anión farmacéuticamente aceptable se selecciona de metanosulfonato, p-toluenosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato y 2-naftalenosulfonato. En ciertas realizaciones el anión farmacéuticamente aceptable es metanosulfonato. Un compuesto antioxidante puede tener la fórmula I:



I

o su forma quinol, en el que R_1 , R_2 , y R_3 son iguales o diferentes y se seleccionan de alquilo C_1 a C_5 y H, y en el que n es un número entero de 2 a 20, y en el que Z es el complemento aniónico. Z se puede seleccionar de un sulfonato de alquilo, un sulfonato de arilo y nitrato. C de $(C)_n$ puede ser saturado.

[0015] Según la invención, el compuesto antioxidante tiene la fórmula:



II

un complemento aniónico para dicho resto catiónico, y (b) un excipiente o vehículo farmacéutico de uso tópico, en el que la formulación libera una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto antioxidante a fibroblastos y queratinocitos de la piel y el resto catiónico es capaz de dirigirse mitocondrialmente el resto antioxidante, y en el que el complemento aniónico es un anión farmacéuticamente aceptable que no es un ion bromuro o anión nitrato y no presenta reactividad contra el resto antioxidante, el resto catiónico o el resto de unión, y tratando de este modo la afección de la piel que resulta de la producción de especies reactivas del oxígeno en la piel. Los ejemplos de restos antioxidantes incluyen (i) una quinona o un quinol, (ii) la vitamina E o un derivado de la vitamina E, (iii) ácido ascórbico o un derivado de ácido ascórbico, (iv) ácido alfa lipoico o un derivado del mismo, (v) un antioxidante de rotura de cadenas, (vi) un fullereno derivatizado, (vii) "spin trap", (viii) un resto antioxidante que se selecciona del grupo que consiste en hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, 5,5-dimetilpirrolin-N-óxido, terc-butilnitrosobenceno, terc-nitrosobenceno y α -fenil-terc-butilnitrona y (ix) N-acetil cisteína. En ciertas realizaciones, la formulación tópica comprende además ácido retinoico. En ciertas realizaciones, el compuesto antioxidante es capaz de alterar (i) un indicador detectable de especies reactivas de oxígeno en fibroblastos de piel humana, y (ii) un indicador detectable de especies reactivas de oxígeno en queratinocitos de piel humana. El resto catiónico lipófilo es un catión trifenilfosfonio. El anión farmacéuticamente aceptable no es un ion halógeno. En ciertas realizaciones, el anión farmacéuticamente aceptable no es nucleófilo. En ciertas realizaciones el anión farmacéuticamente aceptable es un sulfonato de alquilo. En ciertas realizaciones, el anión farmacéuticamente aceptable se selecciona de metanosulfonato, p-toluenosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato y 2-naftalenosulfonato. En ciertas realizaciones el anión farmacéuticamente aceptable es metanosulfonato.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS DIVERSAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

[0021]

La Figura 1 muestra la inducción de la producción de ROS en fibroblastos de piel humana cultivados en redes de colágeno tridimensionales, después del tratamiento con colagenasa (MMP1).

La Figura 2 muestra los efectos de MitoQ₁₀ mesilato sobre la producción de ROS en fibroblastos de piel humana cultivados en redes de colágeno tridimensionales, después del tratamiento con colagenasa (MMP1).

La Figura 3 muestra los efectos de MitoQ₁₀ mesilato sobre la expresión de MMP1 en fibroblastos de piel humana cultivados en redes de colágeno tridimensionales, después del tratamiento con colagenasa (MMP1).

La Figura 4 muestra los efectos de MitoQ₁₀ mesilato sobre la fosforilación de ERK en queratinocitos humanos cultivados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0022] Ciertas realizaciones de la invención descrita en el presente documento se basan en el sorprendente descubrimiento de que un compuesto antioxidante, tal como se describe en el presente documento, que comprende un resto catiónico que es capaz de dirigir mitocondrialmente un resto antioxidante unido, se puede formular en una formulación tópica que proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto antioxidante a fibroblastos y queratinocitos de la piel.

[0023] En particular, se ha descubierto que los compuestos antioxidantes de las formulaciones tópicas descritas en el presente documento de forma inesperada se biodistribuyen a, y son eficaces en, queratinocitos epidérmicos y fibroblastos dérmicos después de la administración tópica a la piel humana, y lo hacen de una manera que proporciona actividad antioxidante a dichas células y tejidos circundantes en un nivel suficiente para conferir un beneficio terapéutico. Por tanto, el descubrimiento de los solicitantes ofrece ventajas sin precedentes e imprevistas sobre los esfuerzos anteriores para liberar tópicamente cualquier compuesto antioxidante para el tratamiento de una afección de la piel que resulta de la producción de especies reactivas de oxígeno en la piel, y puede considerarse como especialmente notable donde no se han liberado de manera eficaz previamente antioxidantes administrados por vía tópica, y ha mostrado una actividad antioxidante beneficiosa en ambos tipos de células, fibroblastos y queratinocitos de la piel. Además, las formulaciones tópicas que contienen los compuestos antioxidantes descritos en este documento proporcionan un beneficio farmacéutico y cosmeceútico eficaz usando concentraciones inferiores de los compuestos antioxidantes que son necesarios con antioxidantes tópicos descritos anteriormente.

[0024] Las formulaciones tópicas que contienen compuestos antioxidantes dirigidos mitocondrialmente descritos en el presente documento pueden ser para uso beneficioso (por ejemplo, terapéuticamente o cosmeceúticamente beneficioso) a concentraciones que son más bajas (por ejemplo, de una manera estadísticamente significativa) que la concentración requerida para cualquier antioxidante tópico previamente descrito, tal como antioxidantes tópicos anteriormente descritos que carecen del resto catiónico descrito en el presente documento que es capaz de dirigir mitocondrialmente el resto antioxidante. Tales concentraciones más bajas pueden ser más bajas en por lo menos 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o más de las concentraciones necesarias para un antioxidante tópico descrito anteriormente, tales como los antioxidantes tópicos descritos anteriormente que carecen del resto catiónico descrito en el presente documento que es capaz de dirigir mitocondrialmente el resto antioxidante, para lograr un efecto terapéutico y/o cosmeceútico comparable; ciertas realizaciones relacionadas contemplan lograr dichos beneficios a concentraciones de los presentes compuestos antioxidantes dirigidos mitocondrialmente que pueden ser menos de una quincuagésima, una centésima, uno de quinientos, una milésima, uno de cinco mil, una diezmilésima, o uno de veinte mil la concentración necesaria para

cualquier antioxidante tópico descrito anteriormente que carece del resto catiónico descrito en el presente documento que es capaz de dirigir mitocondrialmente el resto antioxidante, o inferior, en vista de la acumulación descrita en este documento en las mitocondrias celulares de los presentes compuestos antioxidantes dirigidos mitocondrialmente.

5 [0025] Las realizaciones descritas en el presente documento incluyen por tanto composiciones para el tratamiento de una afección de la piel que resulta de la producción de especies reactivas del oxígeno en la piel de un sujeto, y particularmente en fibroblastos y queratinocitos de la piel.

10 [0026] En ciertas realizaciones preferidas que se relacionan con el tratamiento de una afección de la piel que resulta de la producción de ROS en la piel de un sujeto, el tratamiento incluye poner en contacto la piel del sujeto, por ejemplo mediante la aplicación directa a la piel de una formulación tópica, tal como se describe aquí, de manera que afecte al sujeto y/o tejido de piel en el sujeto y/o uno o una pluralidad de células, para obtener un efecto farmacológico y/o un efecto fisiológico y/o efecto cosmético deseados. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir completa o parcialmente una enfermedad o trastorno, tal como una afección que resulta de la producción de ROS en la piel, o un signo o síntoma de la misma, y/o el efecto puede ser terapéutico en términos de aliviar síntomas o signos o proporcionar una cura parcial o completa para tal trastorno o enfermedad y/o alterar sustancialmente un efecto adverso atribuible a la enfermedad o trastorno.

20 [0027] De acuerdo con ciertas realizaciones, una composición para usar en el tratamiento, por lo tanto, puede incluir cualquier tratamiento de, o prevención de, o la inhibición de un trastorno o enfermedad en un sujeto, y en realizaciones particularmente preferidas, una afección de la piel que resulta de la producción de ROS en piel. El sujeto puede ser un invertebrado, un vertebrado, tal como un mamífero, incluyendo seres humanos y primates no humanos, y en realizaciones particularmente preferidas es un humano.

25 [0028] Las realizaciones relacionadas contemplan, a modo de ejemplo: (i) prevenir que aparezca la enfermedad o trastorno (por ejemplo, enfermedad de la piel que resulta de ROS) en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad o trastorno, pero que aún no ha sido diagnosticado que la tiene; (ii) inhibir la enfermedad o trastorno, es decir, detener su progresión; o (iii) aliviar o mejorar la enfermedad o trastorno, es decir, provocar la regresión. Por lo tanto, el tratamiento, tal como se utiliza aquí, incluye, por ejemplo, la reparación y la regeneración del tejido o células dañadas o lesionadas, tales como en un sitio de daño de la piel relacionado con la edad (por ejemplo, el daño solar) o tratamientos profilácticos para prevenir tales daños, por ejemplo antes de la exposición del sujeto a una fuente de estrés oxidativo que puede promover la producción de ROS en la piel, tal como radiación UV, agentes químicos (incluyendo otros agentes tópicos tales como compuestos cosméticos, médicos, o farmacéuticos), o antes de la quimioterapia.

35 [0029] Como también se ha indicado anteriormente, las realizaciones descritas en este documento se derivan en parte de la observación inesperada y sorprendente que una formulación tópica que comprende el compuesto antioxidante descrito en el presente documento suministra una cantidad terapéuticamente eficaz del antioxidante a fibroblastos y queratinocitos de la piel. Por lo tanto, el compuesto antioxidante, que comprende un resto catiónico que es capaz de dirigir mitocondrialmente un resto antioxidante unido, puede penetrar la piel y ser liberado a, y sorprendentemente presenta efectos antioxidantes en, ambos tipos de células.

45 [0030] Ninguno de los esfuerzos anteriores para aplicar formulaciones tópicas de otros compuestos antioxidantes, ni de caracterización previa de los compuestos antioxidantes descritos en este documento, podría predecirse que las presentes formulaciones tendrían efectos antioxidantes en fibroblastos y queratinocitos de la piel, para su uso en el tratamiento de una afección de la piel que resulta de la producción de ROS en la piel. Sin desear estar ligado por la teoría, la retención por tales compuestos de actividad antioxidante eficaz, tras la administración tópica, la permeación del estrato córneo y la absorción en la epidermis (incluyendo queratinocitos epidérmicos), y aún más después de la penetración de la capa dérmica (incluyendo revisión por fibroblastos dérmicos), son considerados como inesperados. Además, de acuerdo a la teoría no limitante, se cree que el efecto terapéutico descrito en este documento se deriva al menos en parte al direccionamiento mitocondrial del resto antioxidante a las mitocondrias de fibroblastos y queratinocitos de la piel, pero los efectos terapéuticos también puede derivar en parte de los efectos extramitocondriales de los compuestos antioxidantes descritos en este documento (por ejemplo, en componentes de la ruta de transducción de señales celulares) y/o de los efectos extracelulares (por ejemplo, sobre los efectos de ROS en la matriz extracelular).

60 [0031] De acuerdo con realizaciones preferidas, se proporcionan composiciones dirigidas a la utilización de una formulación tópica que comprende (a) un compuesto antioxidante que comprende (i) un resto catiónico lipófilo unido por un resto enlazador a un resto antioxidante, y (ii) un complemento aniónico para el resto catiónico; y (b) un vehículo o excipiente farmacéutico para uso tópico, en el que la formulación tópica suministra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto antioxidante a fibroblastos y queratinocitos de la piel y el resto catiónico es capaz de dirigir mitocondrialmente el resto antioxidante, y en el que el complemento aniónico es un anión farmacéuticamente aceptable que no es un ion bromuro o un anión nitrato y no presenta reactividad contra el resto antioxidante, el resto catiónico o el resto de unión, y tratando de este modo la afección de la piel que resulta de la producción de especies reactivas del oxígeno en la piel.

[0032] Los compuestos antioxidantes incluyen los descritos en el presente documento y otros que son conocidos en la técnica y que se describen, por ejemplo, en el documento WO 2005/019232, WO 2005/019233, la publicación de solicitud de Estados Unidos N° 2006/0229278 (USAN 11/355518), publicación de solicitud de Estados Unidos No. 2007/0238709 (USAN 10/568654), y USAN 10/568.655. En ellos se pueden encontrar detalles adicionales con respecto a la selección de un resto catiónico lipófilo, tal como catión trifenilfosfonio, y de un complemento aniónico para dicho resto catiónico que no es nucleófilo y no es un ion halógeno, y que puede ser un anión que incluye un anión farmacéuticamente aceptable, tal como un sulfonato de alquilo (por ejemplo, metanosulfonato, etanosulfonato) o p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 2-naftalenosulfonato o similar, y de un resto enlazante (por ejemplo, una cadena de carbono sustituido o no sustituido de 2-20 átomos de carbono, preferiblemente 3-15 átomos de carbono, más preferiblemente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos, incluyendo enlazadores sustituidos descritos en este documento y en las publicaciones citadas) para unir el resto catiónico a un aresto ntioxidante.

[0033] El resto de antioxidante es una quinona o quinol, tales como la quinona encontrada en mitoquinona o ubiquinona (o su forma quinol). Otros ejemplos de restos antioxidantes incluyen vitamina E o un derivado de la vitamina E (por ejemplo, alfa-tocoferol, succinato de alfa-tocoferol, acetato de alfa-tocoferol, tocotrienol, ácido alfa-tocoferiloxiacético, análogo de ácido acético de alfa-tocoferol éter [ácido 2,5,7,8-tetrametil-2R-(4R, 8R, 12-trimetiltridecil) croman-6-iloacético (alfa-TEA)], o derivados descritos en el documento WO 2005/032544 y en las patentes US. Nos. 5.869.703 y 6.387.882), ácido ascórbico o un derivado de ácido ascórbico (por ejemplo, sales de ascorbato, ácido deshidroascórbico, palmitato de ascorbilo, etc.), ácido alfa-lipoico o un derivado del midmo (por ejemplo, N-(6',8-dimercaptooctanoil)-2-amino etanosulfonato de sodio y N-(6, 8-dimercaptooctanoil)-L-aspartato de sodio (Noda et al, 2003 Res Comm Mol Path Pharmacol 113: 133; o compuestos descritos en la patente de Estados Unidos N° 6.951.887 y en el documento EP 1371640), otro antioxidante de rotura de cadena (por ejemplo, Buettner 1993 Arch Biochem Biophys 300: 535), un fullereno derivatizado (por ejemplo, Bakry et al, 2007 Int J. Nanomed 2: 639), "spin tramp" (por ejemplo, tal como se describe en Halliwell y Gutteridge, Free Radicals in Biology and Medicine (3a. ed.) 1999, Oxford Univ. Press, o "spin tramp" conocidos en la técnica) y/u otro resto antioxidante, por ejemplo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, 5,5-dimetilpirrolin-N-óxido, terc-butilnitrosobenceno, terc-nitrosobenceno, alfa-fenil-terc-butilnitrona, o N-acetil cisteína.

[0034] De este modo, en ciertas realizaciones preferidas, la ubiquinona artificial, MitoQ® ([metanosulfonato de 10-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxo-1,4-ciclohexadien-1-il)decil]trifenilfosfonio; WO05/019232), está dirigida a la mitocondria mediante la unión covalente del resto antioxidante de la ubiquinona a un catión trifenilfosfonio lipófilo. Debido al gran potencial electroquímico de la membrana mitocondrial interna que se genera mediante el acoplamiento quimiosmótico de la cadena de transporte de electrones (ETC) a la fosforilación oxidativa mitocondrial, los cationes de trifenilfosfonio MitoQ® se acumulan dentro de las mitocondrias celulares a niveles de hasta 1000 veces más que los conseguidos por los antioxidantes no dirigidos, tales como la coenzima Q o sus análogos no dirigidos (por ejemplo, la idebenona), lo que permite que el resto antioxidante bloquee la peroxidación lipídica y proteja las mitocondrias del daño oxidativo.

[0035] Los excipientes o vehículos farmacéuticos para uso tópico se describen en este documento y son conocidos en la técnica y también se pueden encontrar en los documentos WO 2005/019232, WO 2005/019233, publicación de solicitud de Estados Unidos No. 2006/0229278 (USAN 11/355518), publicación de la solicitud de Estados Unidos No. 2007/0238709 (USAN 10/568654), y USAN 10/568.655, y en ciertas realizaciones preferidas pueden incluir ciclodextrina (por ejemplo, beta-ciclodextrina). En ciertas realizaciones relacionadas, la ciclodextrina puede estar presente en una formulación tópica que comprende el compuesto antioxidante descrito en este documento en una relación molar de compuesto a ciclodextrina que es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, y en ciertas otras realizaciones relacionadas la relación molar de compuesto a ciclodextrina puede ser de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 1:2, donde en el contexto de parámetros cuantitativos "aproximadamente" se puede entender que refleja una variación cuantitativa que puede ser más o menos el valor recitado en 0,5 unidades logarítmicas (por ejemplo, "logs" u órdenes de magnitud), más preferiblemente no más de 0,4 unidades logarítmicas, más preferiblemente no más de 0,3 unidades logarítmicas, todavía más preferiblemente no más de 0,2 unidades logarítmicas, y más preferiblemente no más de 0,1-0,15 unidades logarítmicas.

Afecciones de la piel

[0036] El procedimiento de administración de la formulación tópica que contiene el compuesto antioxidante puede variar, pero normalmente implica la aplicación de una formulación de la invención a un área de la piel propensa a o afectada por una afección de la piel que resulta de la producción de ROS, tales como daño de la piel relacionado con la edad, por ejemplo, fotoenvejecimiento o cualquier otra afección de la piel o trastorno asociado con, causada por, o afectada por, el envejecimiento intrínseco y/o el envejecimiento extrínseco. La afección de la piel relacionada con el envejecimiento puede implicar, por ejemplo, arrugas, manchas de la edad, daño solar (en particular estrés oxidativo inducido por la radiación UV), manchas, piel hiperpigmentada, manchas de la edad, aumento de grosor de la piel, pérdida de elasticidad de la piel y el contenido de colágeno y/o la piel seca.

[0037] Las preparaciones farmacéuticas o cosméticas beneficiosas ("cosmécéuticas") se pueden usar en la prevención, estudio o tratamiento de diversas afecciones de la piel y, en particular, las afecciones de la piel que resultan de la producción de ROS en la piel de un sujeto, cuyas afecciones de la piel pueden relacionarse con problemas creados por enfermedades, infecciones, envejecimiento, exposición a los elementos u otros. Un experto en la técnica entenderá que los siguientes ejemplos son meramente representativos de afecciones de la piel que incluyen enfermedades de la piel que resultan de la producción de ROS en la piel de un sujeto, y que las afecciones de la piel distintas a las enumeradas en este documento pueden ser tratadas de acuerdo con realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, las realizaciones de la presente invención pueden ser usados para prevenir, estudiar o tratar cualquiera de las siguientes:

Las composiciones descritas en este documento pueden usarse en el tratamiento o prevención de los efectos relacionados con la edad en la piel, que a menudo se atribuye a los daños causados por radicales libres de oxígeno. Los radicales libres de oxígeno pueden dañar las células y se cree que aceleran cánceres y enfermedades relacionadas con la edad. El daño en la piel relacionado con la edad también puede ser causado por años de daño solar, mala nutrición, altos niveles de estrés, exposición a la contaminación ambiental, y ciertos estilos de vida, como el tabaquismo, el alcohol o abuso de drogas. Los ejemplos representativos de los efectos sobre el envejecimiento de la piel incluyen, pero no se limitan a, sequedad, picor, desarrollo de líneas finas y arrugas, adelgazamiento o engrosamiento de la piel, pérdida de elasticidad, aumento de la flacidez, pérdida de firmeza, pérdida de uniformidad del color (tono), cambios en el color o la textura (incluyendo textura gruesa o áspera de la superficie de la piel), las áreas de hiperpigmentación (a menudo llamados manchas de la edad o del hígado), pigmentación moteada como la púrpura actínica (manchas de color púrpura en la piel creadas por pequeñas hemorragias), vasos sanguíneos visibles incluyendo angiomas cereza (formaciones de tipo cúpula roja en la piel) y telangiectasias (capilares rotos en la cara), aumento del número de crecimientos benignos (por ejemplo, queratosis seborreica) y crecimientos precancerosos (por ejemplo, queratosis actínica), pérdida de glándulas sudoríparas y sebáceas, pérdida de cabello, vello no deseado, y fotoenvejecimiento (por ejemplo, cuando la luz ultravioleta del sol daña ciertas fibras en la piel llamada elastina, causando que la piel cuelgue, se estire y pierda su replegarse después de estirarse).

[0038] El acné, incluyendo todos los tipos de acné que implican la piel y sus glándulas sebáceas y los folículos pilosos en todas las etapas, puede ser otra categoría de afección de la piel que beneficiosamente pueden ser tratado mediante los procedimientos descritos en el presente documento, incluyendo, por ejemplo, acné vulgaris, acné rosácea (erupción roja predominantemente en la cara), acné queloides nugal (erupción de afeitarse), acné conglobata, acné cosmético (causado por los productos cosméticos), acné fulmicans, acné medicamentoso (causado por iniciar o detener un medicamento), acné del bebé, cloracné (causado por la exposición a los hidrocarburos clorados), dermatitis perioral, o acné observado en condiciones endocrinológicas caracterizadas por exceso de la secreción de andrógenos, y similares, en la fase inflamatoria activa (formador de pústulas, pápulas, comedones) y no inflamatoria (formador de espinillas y quistes), y post-inflamatoria (curación, cicatrización, y cicatriz).

[0039] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar la amiloidosis, que es la acumulación de diversas proteínas insolubles (amiloides) en varios órganos. La amiloidosis confinada a la piel se llama amiloidosis cutánea localizada primaria, e incluye, por ejemplo, la amiloidosis liquen, y amiloidosis macular y amiloidosis cutánea localizada primaria nodular.

[0040] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también se pueden usar para tratar infecciones bacterianas de la piel, incluyendo, por ejemplo, furúnculos, celulitis, abscesos cutáneos, erisipela, eritasma, foliculitis, forúnculos, carbuncos, hidradentis supurativa, impétigo y ectima, linfadenitis, linfangitis, infección subcutánea necrotizante, enfermedad estreptocócica invasiva grupo A, síndrome de la piel descamada estafilocócica, sífilis y paroniquia.

[0041] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar los tumores benignos de la piel (no cancerosos), incluyendo, por ejemplo, derbatofibroma, quistes epidérmicos, crecimiento y malformación de los vasos, queloides, queratoacantomas, lipomas, lunares, queratosis seborreica, papiloma cutáneo, y lesiones vasculares.

[0042] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar ampollas (véase también, enfermedades ampollosas, infra), llagas o úlceras, que pueden ser causadas por una variedad de afecciones, enfermedades, o por la exposición a elementos físicos, incluyendo, por ejemplo, quemaduras, exposición al sol, heridas, congelación, pérdida de movilidad (por ejemplo, úlceras de decúbito o úlceras por presión), úlceras bucales, herpes labial, impétigo, picaduras de insectos, pigmenti incontentia, leucemia, cáncer de piel, diabetes, SIDA, trastornos circulatorios, trastornos del tejido conectivo, enfermedad granulomatosa crónica, granuloma inguinal, muermo, síndrome de hiper-IgE, hipertensión, la micosis fungoide, fascitis necrotizante, artritis reumatoide, anemia de células falciformes, esporotricosis, *Vibrio vulnificus*, heridas, granulomatosis de Wegener, estasis venosa, y otras afecciones, enfermedades o infecciones que tienen etiologías similares. Estas pueden incluir enfermedades ampollosas, que son enfermedades en general que se caracterizan por la formación de ampollas en la piel, e incluyen, por ejemplo, penfigoide bulloso, dermatitis herpetiforme, epidermolisis bullosa adquirida, enfermedad lineal de inmunoglobulina A, pénfigo foliáceo, pénfigo vulgar, y penfigoide cicatricial.

[0043] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar cánceres de la piel y daños en la piel como resultado de cualquier tipo de tratamiento para el cáncer (por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, cirugía, inmunoterapia incluyendo la médula ósea o el injerto hematopoyético, GVHD, etc.). Los ejemplos de cánceres de la piel incluyen, por ejemplo, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, enfermedad de Bowen, sarcoma de Kaposi, dermatofibrosarcoma, carcinoma de células de Merkel, y la enfermedad de Paget del pezón.

[0044] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar la dermatitis, que a menudo se caracteriza como una inflamación superficial o erupción de la piel caracterizada por enrojecimiento, edema, supuración, formación de costras, descamación, y algunas veces vesículas. El prurito (picor) es común en dermatitis. El eczema es un término usado a menudo de forma intercambiable con dermatitis. Ejemplos de dermatitis o eczema incluyen, por ejemplo dermatitis atópica (también llamada eczema infantil o de flexión), dermatitis de contacto (incluyendo alérgica e irritante), eczema xerótica (también llamada eczema asteatósica, craquelé o craquelatum, comezón de invierno, o prurito hiemalis), dermatitis exfoliativa, dermatitis de mano y pie, neurodermatitis (por ejemplo, liquen simple crónico), dermatitis seborreica (costra láctea en los lactantes, la caspa), eczema discoide (también denominado eczema numular, eczema exudativa, eczema microbiano), dishidrosis, eczema venoso (eczema gravitationa, dermatitis de estasis, dermatitis de estasis de eczema varicoso, dermatitis herpetiforme (enfermedad de Duhring), autoeczematización (también conocido como reacción de id, autosensibilización), dermatitis cercarias (por ejemplo, picor del nadador o picazón de pato), dermatitis de contacto inducida por urushiol, que también se llama dermatitis toxicodendron y dermatitis rhus (por ejemplo, roble venenoso, hiedra venenosa, zumaque), dermatitis solar, y eczema del ama de casa.

[0045] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar infecciones fúngicas de la piel, que dañan la piel en parte debido a que viven a expensas de la queratina, un componente de proteína principal de la piel, el cabello y las uñas. Los ejemplos de infecciones fúngicas de la piel incluyen, pero no se limitan a, candidiasis (aftas), dermatofitosis, intertrigo, pitiriasis versicolor, tiña del pie (pie de atleta), tinea cruris (tiña inguinal), tinea corporis (tiña en el cuerpo), tinea capitis (tiña en el cuero cabelludo), faciei tinea (hongo de la cara), oncomicosis y paroniquia (infecciones de las uñas).

[0046] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar trastornos del pelo, que incluyen, por ejemplo, alopecia (tanto cicatrización como no cicatrización), hirsutismo, pseudofoliculitis de la barba (pelos encarnados), y trastornos del tallo del pelo.

[0047] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar la hipersensibilidad, trastornos autoinmunes inflamatorios, y similares, que pueden incluir, por ejemplo, reacciones alérgicas, dermatosis neutrofílica febril aguda, erupciones y reacciones medicamentosas, dermatomiositis, eritema (por ejemplo, eritema multiforme y eritema nudoso), granuloma anular, urticaria, panniculitis, pénfigo, pyoderma gangrenoso, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritrodermia, lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, púrpura trombocitopénica, reacción a vacunación, y otras enfermedades o afecciones mencionadas en el presente documento o de otra manera conocidos por un experto en la técnica, y por lo tanto las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) y los procedimientos también pueden usarse para tratar el eritema, enrojecimiento de la piel, la inflamación causada por la cirugía láser, terapia de radiación, quemaduras de sol, o como aparece en enfermedades de la piel tales como rosácea, quemaduras y/o sepsis.

[0048] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar la ictiosis, que es una familia de afecciones dermatológicas a menudo caracterizadas por piel escamosa que vagamente pueden parecerse a las escamas de un pez. Estas afecciones son causadas principalmente por anomalías genéticas, e incluyen, por ejemplo, ictiosis bullosa de Siemens, ictiosis vulgaris, ictiosis lamellaris, ictiosis ligada al cromosoma X, hiperqueratosis epidermolítica, ictiosis adquirida, ictiosis de tipo Harlequin, síndrome de Netherton, síndrome de Sjogren-Larsson, ictiosis de eritroqueratoderma variabilis.

[0049] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar las mordeduras o picaduras de insectos o mordeduras o picaduras de otros artrópodos, que pueden incluir, por ejemplo, mordeduras y picaduras causadas por las hormigas de fuego, avispas, vespulas, avispones, abejas, pulgas, garrapatas, ácaros, chinches, arañas, mosquitos, etc.

[0050] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar la queratosis pilar, que es una afección folicular genética muy común que se manifiesta por la aparición de protuberancias ásperas en la piel, y pueden incluir, por ejemplo, queratosis rubra pilaris (bultos rojos inflamados), alba (piel llena de bultos ásperos sin ninguna irritación), faciei rubra (erupción rojiza en las mejillas) y trastornos relacionados.

[0051] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar infecciones parasitarias de la piel y sus efectos potencialmente perjudiciales en la piel, que pueden incluir, por ejemplo, erupción serpiginosa, larva migrans cutánea, parasitosis delirante, infestación de piojos,

sarna, la sarcoidosis, la tripanosomiasis, leishmaniasis y la enfermedad del sueño africana.

[0052] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar el daño solar de la radiación ionizante, que puede causar edema, vasodilatación, la infiltración linfocítica y neutrofílica en la dermis, queratinocitos disqueratóticos, espongiosis de la epidermis, además de otras afecciones (por ejemplo, relacionadas con la edad), tal como se ha mencionado en este documento o de otro modo conocido por un experto en la técnica.

[0053] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden utilizarse para tratar el prurito, que generalmente se refiere a la picazón de la piel, y pueden ser el resultado de muchos de los trastornos de la piel, afecciones e infecciones, tal como se han mencionado en el presente documento o de otra manera conocidos a un experto en la técnica, y también puede utilizarse para tratar prurigo, que se refiere a las alteraciones con picazón de la piel, incluyendo, por ejemplo, prurigo nodular, prurigo actínico, y prurigo de Besnier (también llamado dermatitis de contacto).

[0054] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar pustulosis, que es una afección de la piel que a menudo se caracteriza por grandes zonas similares a ampollas llenas de líquido llamados pústulas, e incluye, por ejemplo, pustulosis palmoplantar, pustulosis palmoplantar, acropustulosis, pustulosis exantemática, pustulosis subcórnea, pustulosis neutrofílica, síndrome de sinovitis acné pustulosis hiperostosis osteomielitis (SAPHO).

[0055] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también se pueden usar para tratar enfermedades de descamación, que comúnmente se caracterizan por pápulas o placas de escama bien delimitadas sin humectación, costras, fisuras y excoiaciones, y pueden incluir, por ejemplo, liquen plano, liquen escleroso, parapsoriasis, pitiriasis liquenoide (incluyendo crónica y varioliforme aguda), pitiriasis rosada, pitiriasis rubra pilaris, psoriasis. La psoriasis es una enfermedad común, no contagiosa, crónica, inflamatoria con causa desconocida, e incluye, por ejemplo, psoriasis en placa, psoriasis Guttate, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, artritis psoriásica, psoriasis del cuero cabelludo, y la psoriasis de uñas.

[0056] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar erupciones cutáneas, que generalmente se caracterizan por un cambio en la piel que afecta a su apariencia o textura, y pueden causar que la piel cambie de color, picor, se caliente, lleno de bultos, seca, agrietada o con ampollas, se hincha y pueden ser dolorosos. Las causas de una erupción pueden variar ampliamente, e incluyen, por ejemplo, la ansiedad o el estrés, la exposición al sol o al calor, irritación (por ejemplo, por abrasión física o el contacto con irritantes químicos, tales como algunos metales, soluciones de limpieza, detergentes, cosméticos, perfumes, productos químicos industriales, y caucho de látex), envenenamiento por plomo, embarazo, pañales, y cualquier otra afección de la piel, tal como se menciona en el presente documento o de otra manera conocidos para un experto en la técnica. Los ejemplos representativos de erupciones con picazón y no infecciosas pueden incluir, pero no se limitan a, dermatitis, erupciones por fármacos, eritema multiforme, eritema nodoso, granuloma anular, picazón, queratosis pilaris, liquen plano, pitiriasis rosada, psoriasis, rosácea, y necrólisis epidérmica tóxica.

[0057] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar vitiligo o leucoderma, que a menudo se caracterizan como una afección crónica de la piel que causa la pérdida de pigmento, lo que resulta en parches pálidos irregulares de la piel, y pueden incluir, por ejemplo, vitiligo vulgaris (es decir, vitiligo común), vitiligo lineal, vitiligo segmental, vitiligo tricrómico, y vitiligo inflamatorio. La sudoración y trastornos de las glándulas, que pueden incluir, por ejemplo, bromhidrosis, hiperhidrosis, miliaria, y sudamina, también pueden tratarse de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento.

[0058] Las composiciones descritas en el presente documento (incluyendo formulaciones tópicas) también pueden usarse para tratar enfermedades virales de la piel, que pueden incluir, por ejemplo, molusco contagioso causada por poxvirus, herpes simplex, eritema infeccioso, roséola, verrugas comunes causadas por virus del papiloma humano (VPH), verrugas anales/genitales (condilomas acuminados), verrugas planas, verrugas palmar y plantar, verrugas del virus del mosaico, verrugas periungueales, enfermedades zoonóticas, varicela, viruela, herpes labial, sarampión, melioidosis, y la culebrilla.

[0059] Un experto en la técnica entenderá que estas y otras realizaciones de la presente invención se pueden usar para prevenir o tratar enfermedades de la piel, trastornos, complicaciones, enfermedades, infecciones, o de otro modo, otros de los enumerados en este documento.

Formulaciones tópicas

[0060] Como se señaló anteriormente, las realizaciones de la invención descritas en este documento se refieren a formulaciones tópicas de las composiciones antioxidantes descritas, cuyas formulaciones comprenden los compuestos antioxidantes en un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad terapéutica, tal como se describe en el presente documento, cuando se administra por vía tópica a un animal,

preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

[0061] La administración tópica de los compuestos antioxidantes descritos en este documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los modos aceptados de administración tópica de agentes que sirven para utilidades similares. La aplicación o administración tópica de una composición significa, en realizaciones preferidas, poner directamente en contacto la composición (por ejemplo, una formulación tópica) con la piel del sujeto sometido a tratamiento, que puede ser en una o más sitios de la piel localizados o ampliamente distribuidos y que generalmente puede referirse a poner en contacto la formulación tópica con estrato córneo o epidermis intacta, pero no necesita ser tan limitado; por ejemplo, ciertas realizaciones contemplan como una aplicación tópica, la administración de una formulación tópica tal se describe aquí a piel lesionada, desgastada o dañada, o la piel de un sujeto sometido a cirugía, de manera que el contacto de la formulación tópica puede tener lugar no sólo con estrato córneo o epidermis sino también con células granulares de la piel, células espinosas, y/o capas de células basales, y/o con tejidos dérmicos o subyacentes, por ejemplo, tal como pueden acompañar ciertos tipos de reparación de heridas o curación de heridas o remodelación de tejidos de la piel.

[0062] Las formulaciones tópicas (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) de la invención se pueden preparar combinando el compuesto antioxidante descrito con un apropiado vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en una preparación de formulación tópica, y pueden formularse en preparaciones en forma sólida, semi-sólida, gel, crema, coloide, suspensión o líquido o de otras formas de aplicación tópica, tales como polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, lavados, geles, pastas, yesos, apósitos, bioadhesivos, suspensiones de microesferas, y aerosoles. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en el mismo, y en realizaciones particularmente preferidas el compuesto antioxidante descrito en el presente documento que comprende un resto catiónico lipófilo unido por un resto enlazante a un resto antioxidante, y un complemento aniónico (por ejemplo, mitoQuinol C₁₀ mesilato), estén biodisponibles tras la administración tópica de la composición a la piel de un sujeto, tal como un mamífero, incluyendo un ser humano, y en ciertas realizaciones preferidas un paciente humano que tiene una enfermedad de la piel que resulta de la producción de ROS.

[0063] Las formulaciones tópicas descritas en el presente documento liberan una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto antioxidante a fibroblastos y queratinocitos de la piel. Por lo tanto, las formulaciones preferidas exhiben una permeabilidad simple en la piel, como puede determinarse de acuerdo con cualquiera de una serie de metodologías establecidas conocidas en la técnica para ensayar la permeabilidad de la piel de una composición de fármaco (véase, por ejemplo, Wagner et al., 2002 J. Invest. Dermatol. 118: 540, y las referencias citadas en la misma; Bronaugh et al, 1985 J. Pharm Sci 74:64; Bosman et al, 1998 J. Pharm Biomed Anal 17: 493-499; Bosman et al., 1996 J. Pharm Biomed Anal 1996 14: 1015-1023; Bonferoni et al, 1999 Pharm Dev Technol 4: 45-53; Frantz, Instrumentation and methodology for in vitro skin diffusion cells in methodology for skin absorption. en: MMethods for skin absorption (Kemppainen y Reifenrath, Eds), CRC Press, Florida, 1990, pp 35-59; Tojo, Design and calibration of in vitro permeation apparatus en: Transdermal Controlled Systemic Medications (Chien YW, Ed), Marcel Dekker, Nueva York, 1987, 127-158; Barry, Methods for studying percutaneous absorption, en: Dermatological formulations: percutaneous absorption, Marcel Dekker, Nueva York, 1983, 234-295).

[0064] Las composiciones que se administrarán a la piel de un sujeto o paciente puede, en ciertas realizaciones, tomar la forma de una o más unidades de dosificación, donde por ejemplo, una cápsula rellena de líquido o ampolla puede contener una sola unidad de dosificación, y un envase de una formulación tópica como se describe en el presente documento en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los procedimientos reales para preparar tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase The Science and Practice in Pharmacy, 20ª edición (Facultad de Farmacia y Ciencia de Filadelfia, 2000). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una afección de la piel que resulta de la producción de ROS en la piel de un sujeto, de acuerdo con las presentes enseñanzas.

[0065] Como se señaló anteriormente, las presentes formulaciones tópicas pueden adoptar cualquiera de una amplia variedad de formas, e incluyen, por ejemplo, cremas, lociones, soluciones, sprays, geles, pomadas, pastas o similares, y/o pueden prepararse de manera que contenga liposomas, micelas, y/o microesferas. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 7.205.003. Por ejemplo, las cremas, como es bien conocido en las técnicas de formulación farmacéutica y de cosmeceúticos, son líquidos viscosos o emulsiones semisólidas, de aceite-en-agua o agua-en-aceite. Las bases de crema son lavables con agua, y contienen una fase oleosa, un emulsionante, y una fase acuosa. La fase oleosa, también llamada la fase "interna", está comprendida, generalmente de vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera la fase oleosa en volumen, y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema es generalmente un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

[0066] Las lociones, que se prefieren para la liberación de agentes cosméticos, son preparaciones para ser

aplicadas a la superficie de la piel sin fricción, y son típicamente preparaciones líquidas o semilíquidas en las que las partículas sólidas, incluyendo el agente activo, están presentes en agua o base alcohol. Las lociones son habitualmente suspensiones de sólidos, y preferiblemente comprenden una emulsión aceitosa líquida del tipo aceite-en-agua. Las lociones son formulaciones preferidas en la presente memoria para el tratamiento de áreas grandes del cuerpo, debido a la facilidad de aplicación de una composición más fluida. En general, se prefiere que la materia insoluble en una loción se divida finamente. Las lociones típicamente contendrán agentes de suspensión para producir mejores dispersiones así como compuestos útiles para localizar y mantener el agente activo en contacto con la piel, por ejemplo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, o similares.

[0067] Las soluciones son mezclas homogéneas preparadas mediante la disolución de una o más sustancias químicas (solutos) en un líquido de tal manera que las moléculas de la sustancia disuelta se dispersan entre las del disolvente. La solución puede contener otros productos químicos farmacéuticamente aceptables y/o cosmeceúticamente aceptables para amortiguar, estabilizar o conservar el soluto. Ejemplos comunes de disolventes utilizados en la preparación de soluciones son etanol, agua, propilenglicol o cualquier otro vehículo farmacéuticamente aceptables y/o cosmeceúticamente aceptables.

[0068] Los geles son sistemas de tipo suspensión semisólidos. Los geles de una sola fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de manera sustancialmente uniforme en todo el líquido portador, que es típicamente acuoso, pero también, preferentemente, contienen un alcohol y, opcionalmente, un aceite. "Macromoléculas orgánicas," preferidas es decir, agentes gelificantes, pueden ser polímeros reticulados químicamente, tales como polímeros de ácido acrílico reticulados, por ejemplo, la familia "carbómero" de polímeros, por ejemplo, carboxipolialquilenos, que se pueden obtener comercialmente bajo la marca Carbopol®. También se prefieren en ciertas realizaciones polímeros hidrófilos, tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímeros celulósicos tales como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas, tales como goma de tragacanto y goma de xantano; alginato de sodio; y gelatina. A fin de preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes de dispersión, tales como alcohol o glicerina, o el agente de gelificación se puede dispersar por trituración, mezcla mecánica o agitación, o combinaciones de los mismos.

[0069] Las pomadas o ungüentos, como también es bien conocido en la técnica, son preparaciones semisólidas que se basan típicamente en petrolato u otros derivados del petróleo. La base de pomada específica a utilizar, tal como será entendido por los expertos en la técnica, es una que prevé un número de características deseables, por ejemplo, emolencia o similares. Al igual que con otros portadores o vehículos, una base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Como se explica en Remington: The Science y Practice of Pharmacy, 19^a ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), en las páginas 1399-1404, las bases de pomada pueden agruparse en cuatro clases: bases oleaginosas; bases emulsionables; bases de emulsión; y bases solubles en agua. Las bases de pomada oleaginosas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales, e hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Las bases de pomadas emulsionables, conocidas también como bases de pomada absorbentes, contienen poco o nada de agua e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxiestearina, lanolina anhidra y vaselina hidrófila. Las bases de pomada en emulsión son o bien emulsiones de agua en aceite (W/O) o emulsiones de aceite-en-agua (O/W), e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Las bases de pomada solubles en agua preferidas se preparan a partir de polietilenglicoles de peso molecular variable (véase, por ejemplo, Remington, Id.).

[0070] Las pastas son formas de dosificación semisólidas en las que el agente activo se suspende en una base adecuada. Dependiendo de la naturaleza de la base, las pastas se dividen entre pastas grasas o las fabricadas a partir de geles acuosos monofásicos. La base en una pasta de grasa es generalmente vaselina o vaselina hidrófila o similares. Las pastas hechas de geles acuosos monofásicos incorporan generalmente carboximetilcelulosa o similares como base.

[0071] Las formulaciones se pueden preparar también con liposomas, micelas, y microesferas. Los liposomas son vesículas microscópicas que tienen de una (unilamelar) o una pluralidad (multilamelares) de paredes de lípidos que comprenden una bicapa lipídica y, en el presente contexto, pueden encapsular y/o han adsorbido en sus superficies membranosas lipídicas uno o más componentes de las formulaciones tópicos descritos en este documento, tales como los compuestos antioxidantes o ciertos vehículos o excipientes. Las preparaciones de liposomas en el presente documento incluyen preparaciones catiónicas (cargadas positivamente), aniónicas (cargadas negativamente), y neutras. Los liposomas catiónicos están fácilmente disponibles. Por ejemplo, N[1-2,3-dioleiloxi]propil]-N, N, N-trietilamonio (DOTMA) está disponibles bajo la marca comercial Lipofectin® (GIBCO BRL, Grand Island, NY). Del mismo modo, los liposomas aniónicos y neutros están fácilmente disponibles, así, por ejemplo, a partir de Avanti Polar Lipids (Birmingham, AL), o pueden prepararse fácilmente usando materiales fácilmente disponibles. Tales materiales incluyen fosfatidil colina, colesterol, fosfatidil etanolamina, dioleoilfosfatidil colina (DOPC), dioleoilfosfatidil glicerol (DOPG), y dioleoilfosfatidil etanolamina (DOPE), entre otros. Estos materiales pueden también mezclarse con DOTMA en relaciones apropiadas. Los procedimientos para hacer liposomas usando estos materiales son bien conocidos en la técnica.

[0072] Las micelas son conocidas en la técnica como compuestas de moléculas de tensioactivo dispuestas de

manera que sus grupos de cabeza polares forman una cubierta esférica exterior, mientras que las cadenas de hidrocarburos hidrofóbicas se orientan hacia el centro de la esfera, formando un núcleo. Las micelas se forman en una solución acuosa que contiene un tensioactivo a una concentración lo suficientemente alta para que las micelas den lugar de forma natural. Los tensioactivos útiles para formar micelas incluyen, pero no se limitan a, laurato de potasio, octanosulfonato de sodio, decanosulfonato de sodio, dodecano sulfonato de sodio, lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, deciltrimetilamonio, bromuro de dodeciltrimetilamonio, bromuro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de tetradeciltrimetilamonio, cloruro de dodecilamonio, polioxil-8 dodecil éter, polioxil-12 dodecil éter, nonoxinol 10, y nonoxinol 30.

[0073] Las microesferas, de manera similar, se pueden incorporar en las formulaciones tópicas descritas en este documento. Al igual que los liposomas y las micelas, las microesferas esencialmente encapsulan uno o más componentes de las presentes formulaciones. Están generalmente, pero no necesariamente, formadas a partir de lípidos, preferentemente lípidos cargados, tales como fosfolípidos. La preparación de microesferas lipídicas es bien conocido en la técnica.

[0074] Diversos aditivos, tal como es conocido para los expertos en la técnica, también se pueden incluir en las formulaciones tópicas. Por ejemplo, disolventes, incluyendo cantidades relativamente pequeñas de alcohol, se pueden usar para solubilizar ciertos componentes de la formulación. Aunque los cationes lipófilos dirigidos mitocondrialmente de los compuestos antioxidantes descritos en este documento atraviesan las membranas celulares y se acumulan intracelularmente dentro de la mitocondria de fibroblastos y queratinocitos de la piel, puede ser deseable, para ciertas formulaciones tópicas o en casos de afecciones de la piel particularmente severas que resultan de ROS, incluir en la formulación tópica un potenciador de la permeación de la piel agregado en la formulación. Los ejemplos de potenciadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, éteres tales como dietilenglicol monoetil éter (disponible comercialmente como Transcutol® y dietilenglicol monometil éter; agentes tensioactivos, tales como laurato de sodio, laurilsulfato de sodio, bromuro de cetiltrimetilamonio, cloruro de benzalconio, Poloxamer® (231, 182, 184), Tween® (20, 40, 60, 80) y lecitina (patente de Estados Unidos No. 4.783.450); alcoholes, tales como etanol, propanol, octanol, alcohol bencílico, y similares; polietilenglicol y ésteres de los mismos tales como monolaurato de polietilenglicol (PEGML; véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 4.568.343); amidas y otros compuestos nitrogenados, tales como urea, dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), 2-pirrolidona, 1-metil-2-pirrolidona, etanolamina, dietanolamina, y trietanolamina; terpenos; alcanonas; y ácidos orgánicos, particularmente ácido cítrico y ácido succínico. Azone® y sulfóxidos tales como DMSO y C₁₀MSO también se pueden usar, pero son menos preferidos.

[0075] Los potenciadores de la permeación de la piel más preferidos son los copotenciadores lipófilos referidos típicamente como potenciadores "plastificantes", es decir, potenciadores que tienen un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 150 a 1.000 daltons, una solubilidad acuosa de menos de aproximadamente 1% en peso, preferiblemente menos de aproximadamente 0,5% en peso, y lo más preferiblemente menos de aproximadamente 0,2% en peso. El parámetro de solubilidad de Hildebrand de potenciadores de plastificantes se encuentra en el intervalo de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10. Los potenciadores lipófilos preferidos son ésteres grasos, alcoholes grasos y éteres grasos. Ejemplos de ésteres de ácidos grasos específicos y más preferidos incluyen el laurato de metilo, oleato de etilo, monolaurato de propilenglicol, dilaurato de propilenglicol, monolaurato de glicerol, monooleato de glicerol, n-decanoato de isopropilo y miristato de octildodecilo. Los alcoholes grasos incluyen, por ejemplo, alcohol estearílico y alcohol oleílico, mientras que los éteres grasos incluyen compuestos en los que un diol o triol, preferiblemente un alcano diol o triol C₂-C₄, están sustituidos con uno o dos sustituyentes de éter graso. Potenciadores de permeación de la piel adicionales son conocidos por los expertos en la técnica de la administración tópica de fármacos, y/o se describen en la literatura relevante. Véase, por ejemplo, Percutaneous Penetration Enhancers, eds. Smith et al. (CRC Press, 1995).

[0076] Varios otros aditivos pueden incluirse en las formulaciones tópicas de acuerdo con ciertas realizaciones de la presente invención, además de los identificados anteriormente. Estos incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, astringentes, perfumes, conservantes, emolientes, pigmentos, colorantes, humectantes, propelentes, y agentes de filtro solar adicionales, así como otras clases de materiales cuya presencia puede ser cosméticamente, medicinalmente o de otra manera deseable. Los ejemplos típicos de aditivos opcionales para su inclusión en las formulaciones de la invención son los siguientes: conservantes, tales como sorbato; disolventes, tales como isopropanol y propilenglicol; astringentes, tales como mentol y etanol; emolientes, tales como glucósidos de polialquilen metilo; humectantes, tales como glicerina; emulsionantes, tales como estearato de glicerol, estearato de PEG-100, poligliceril-3 hidroxilauril éter, y polisorbato 60; sorbitol y otros polihidroxialcoholes, tales como polietilenglicol; agentes de protección solar, tales como cinamato de octil metoxilo (comercialmente disponible como Parsol MCX) y butil metoxi benzoilmetano (disponible con el nombre comercial de Parsol 1789); antioxidantes, tales como ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E), β -tocoferol, γ -tocoferol, Δ -tocoferol, ϵ -tocoferol, ξ_1 -tocoferol, ξ_2 -tocoferol, η -tocoferol y retinol (vitamina A); aceites esenciales, ceramidas, ácidos grasos esenciales, aceites minerales, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de soja, aceite de palma, fracción líquida de manteca de karité, aceite de girasol), aceites animales (por ejemplo, perhidroescualeno), aceites sintéticos, aceites de silicona o ceras (por ejemplo, ciclometicona y dimeticona), aceites fluorados (generalmente perfluoropolíéters), alcoholes grasos (por ejemplo, alcohol cetílico), y ceras (por ejemplo, cera de abejas, cera de carnauba, y cera de

parafina); modificadores del tacto de la piel; y espesantes y estructurantes tales como arcillas expandibles y carboxipolialquilenos reticulados que pueden obtenerse comercialmente bajo la marca Carbopol®.

[0077] Otros aditivos incluyen agentes beneficiosos, tales como aquellos materiales que acondicionan la piel (en particular, las capas superiores de la piel en el estrato córneo) y la mantienen suave retardando la disminución de su contenido de agua y/o protegen la piel. Dichos acondicionadores y agentes hidratantes incluyen, a modo de ejemplo, ácido pirrolidin carboxílico y aminoácidos; agentes antimicrobianos orgánicos, tales como 2,4,4'-tricloro-2-hidroxi difenil éter (triclosan) y ácido benzoico; agentes antiinflamatorios, tales como el ácido acetilsalicílico y el ácido glicirretínico; agentes antiseborreicos, tales como el ácido retinoico; vasodilatadores, tales como el ácido nicotínico; inhibidores de la melanogénesis, tales como el ácido cójico; y sus mezclas. Otros agentes cosmeceúticamente activos incluidos ventajosamente pueden estar presentes, por ejemplo, α -hidroxiácidos, α -cetoácidos, hidroxiácidos poliméricos, cremas hidratantes, colágeno, extractos marinos, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E) u otros tocoferoles, tales como los descritos anteriormente, y retinol (vitamina A), y/o sales, ésteres, amidas, u otros derivados de los mismos cosmeceúticamente aceptables. Los agentes cosméticos adicionales incluyen aquellos que son capaces de mejorar el suministro de oxígeno en el tejido de la piel, tal como se describe, por ejemplo, en el documento WO 94/00098 y WO 94/00109. Pueden incluirse también protectores solares.

[0078] Otras realizaciones pueden incluir una variedad de materiales de curación no cancerígenos, no irritantes que facilitan el tratamiento con las formulaciones de la invención. Tales materiales de curación pueden incluir nutrientes, minerales, vitaminas, electrolitos, enzimas, hierbas, extractos de plantas, extractos glandulares o de animales, o agentes terapéuticos seguros que pueden añadirse a la formulación para facilitar la curación de trastornos dérmicos. Las cantidades de estos diferentes aditivos son las clásicamente utilizadas en el campo cosmético, y el intervalo, por ejemplo, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 20% del peso total de la formulación tópica.

[0079] Las formulaciones de la invención pueden incluir también aditivos convencionales, tales como agentes de opacidad, fragancias, colorantes, agentes gelificantes, agentes espesantes, estabilizadores, tensioactivos, y similares. Otros agentes también pueden añadirse, tales como agentes antimicrobianos, para evitar el deterioro durante el almacenamiento, es decir, para inhibir el crecimiento de microbios, tales como levaduras y mohos. Los agentes antimicrobianos adecuados se seleccionan típicamente de ésteres de metilo y propilo de ácido p-hidroxibenzoico (por ejemplo, metilparabeno y propilparabeno), benzoato de sodio, ácido sórbico, imidurea, y combinaciones de los mismos. Las formulaciones también pueden contener aditivos mitigantes de la irritación para minimizar o eliminar la posibilidad de irritación de la piel o daños en la piel resultantes de la entidad química a administrar, o de otros componentes de la composición. Los aditivos mitigantes de la irritación adecuados incluyen, por ejemplo: α -tocoferol; inhibidores de monoamina oxidasa, en particular los alcoholes de fenilo, tales como 2-fenil-1-etanol; glicerina; salicilatos; ascorbatos; ionóforos, tales como monensina; aminas anfifílicas; cloruro de animonio; N-acetilcisteína; capsaicina; y cloroquina. El aditivo mitigante de la irritación, si está presente, se puede incorporar en la formulación tópica a una concentración eficaz para mitigar la irritación o el daño en la piel, típicamente representa no más de aproximadamente el 20% en peso, más típicamente no más de aproximadamente el 5% en peso de la formulación.

[0080] Las formulaciones tópicas también pueden contener, además de los compuestos antioxidantes dirigidos mitocondrialmente descritos en este documento (por ejemplo, mitoQ-C₁₀ mesilato), una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes adicionales farmacológicamente activos adecuados para la administración tópica. Dichos agentes pueden incluir un agregado lamelar asimétrico que consiste en fosfolípidos y fluorocarbono cargado con oxígeno o una mezcla de compuestos de fluorocarbono, que son capaces de mejorar la liberación de oxígeno en el tejido de la piel, tal como se describe, por ejemplo, en la publicación de patente internacional Nos. WO 94/00098 y WO 94/00109.

[0081] Los agentes farmacológicamente activos adecuados que se pueden incorporar en las presentes formulaciones tópicas y por lo tanto se aplican tópicamente, junto con el compuesto antioxidante farmacéuticamente y/o cosmeceúticamente activo dirigido mitocondrialmente (por ejemplo, MitoQ-C₁₀ mesilato) incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: agentes que mejoran o erradican las manchas de la edad pigmentadas o no pigmentadas, queratosis y arrugas; agentes antimicrobianos; agentes antibacterianos; agentes antipruriginosos y antixeróticos; agentes antiinflamatorios; anestésicos y analgésicos locales; corticosteroides; retinoides (por ejemplo, ácido retinoico, vitaminas, hormonas; y antimetabolitos. Algunos ejemplos de agentes farmacológicamente activos tópicos incluyen aciclovir, anfotericinas, clorhexidina, clotrimazol, ketoconazol, econazol, miconazol, metronidazol, minociclina, nistatina, neomicina, kanamicina, fenitoína, ésteres de ácido para-aminobenzoico, metoxicinamato de octilo, salicilato de octilo, oxibenzona, dioxibenzona, tocoferol, acetato de tocoferol, sulfuro de selenio, piritiona de zinc, difenhidramina, pramoxina, lidocaína, procaína, eritromicina, tetraciclina, clindamicina, crotamitón, hidroquinona y sus éteres monometílico y bencílico, naproxeno, ibuprofeno, cromolina, ácido retinoico, retinol, palmitato de retinilo, acetato de retinilo, alquitrán de hulla, griseofulvina, estradiol, hidrocortisona, hidrocortisona 21-acetato, hidrocortisona 17-valerato, hidrocortisona 17-butilato, progesterona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, triamcinolona acetónido, fluocinonida, propionato de clobetasol, minoxidil, dipiridamol, difenilhidantoína, peróxido de benzoilo, y 5-fluorouracilo.

[0082] Un vehículo farmacológico aceptable también se puede incorporar en la formulación tópica de ciertas realizaciones del presente documento y puede ser cualquier vehículo usado convencionalmente en la técnica. Los ejemplos incluyen agua, alcoholes inferiores, alcoholes superiores, alcoholes polivalentes, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos, aceites de hidrocarburos, grasas y aceites, ceras, ácidos grasos, aceites de silicona, tensioactivos no iónicos, tensioactivos iónicos, tensioactivos de silicona, y mezclas a base de agua y mezclas a base de emulsión de dichos vehículos.

[0083] Las composiciones descritas en este documento pueden usarse cosméticamente, farmacéuticamente, o ambos al mismo tiempo. Las aplicaciones cosméticas y farmacéuticas pueden incluir productos tales como aerosoles, productos para bebés, aceites de baño, baños de burbujas, limpiadores, productos cosméticos de color, acondicionadores, correctores, cremas, desodorantes, desinfectantes, gotas, maquillaje de ojos y facial, esmalte de uñas, bases de maquillaje, geles, bálsamo para los labios, brillo de labios, lápiz de labios, máscaras, leches, cremas hidratantes, crema de noche, ungüentos, aceites, perfumes, parches (incluyendo parches transdérmicos), polvos, champús, geles de afeitado o lociones, cremas beneficiosos para la piel y lociones, jabones, esponjas, aerosoles, tonificantes, tónicos, toallitas, y similares. Un experto en la técnica entenderá que las realizaciones de la presente invención no se limitan a los ejemplos proporcionados en este documento.

[0084] Las realizaciones de formulación tópica de la presente invención pueden aplicarse regularmente a cualquier área de la piel que requiere el tratamiento con la frecuencia y en la cantidad necesaria para lograr los resultados deseados. La frecuencia de tratamiento depende de la naturaleza de la afección de la piel (por ejemplo, una afección de la piel que resulta de la producción de ROS en la piel), el grado de daño o deterioro de la piel, la capacidad de respuesta de la piel del usuario, la fuerza de los ingredientes activos (por ejemplo, los compuestos antioxidantes dirigidos mitocondrialmente descritos en este documento y opcionalmente uno o más ingredientes farmacéutica o cosmeceúticamente activos) en la realización particular, la eficacia del vehículo usado para liberar los ingredientes activos en la capa apropiada de la piel, la facilidad con que la fórmula se elimina por contacto físico con la ropa o su eliminación por el sudor u otros fluidos intrínsecos o extrínsecos y la conveniencia para el estilo de vida del usuario.

[0085] Las concentraciones típicas de sustancias bioquímicamente activas, tales como la nueva composición de tratamiento descrito en el presente documento pueden variar, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 a 30% en peso basado en el peso total de la composición, a aproximadamente 0,01-5,0%, y más preferiblemente a aproximadamente 0,1-2,0%. Como ejemplo representativo, las composiciones de la presente invención se pueden aplicar a la piel a una tasa igual a de aproximadamente 1,0 mg/cm² de piel a aproximadamente 20,0 mg/cm² de piel. Los ejemplos representativos de formulaciones tópicas incluyen, pero no se limitan a, los aerosoles, los alcoholes, bases anhidras (tales como barras de labios y polvos), soluciones acuosas, cremas, emulsiones (incluyendo emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua), grasas, espumas, geles, soluciones hidroalcohólicas, liposomas, lociones, microemulsiones, pomadas, aceites, disolventes orgánicos, polioles, polímeros, polvos, sales, derivados de silicona, y ceras. Las formulaciones tópicas pueden incluir, por ejemplo, agentes quelantes, agentes acondicionadores, emolientes, excipientes, humectantes, agentes protectores, agentes espesantes, o agentes absorbentes de UV. Un experto en la técnica entenderá que se pueden usar formulaciones diferentes a las mencionadas en realizaciones de la presente invención.

[0086] Los agentes quelantes pueden incluirse opcionalmente en las formulaciones tópicas, y se pueden seleccionar de cualquier agente que sea adecuado para uso en una composición cosmética, y pueden incluir cualquier producto químico natural o sintético que tenga la capacidad de unirse a metales catiónicos divalentes, tales como Ca²⁺, Mn²⁺ o Mg²⁺. Los ejemplos de agentes quelantes incluyen, pero no se limitan a EDTA, EDTA disódico, EGTA, ácido cítrico, y ácidos dicarboxílicos.

[0087] Los agentes acondicionadores también pueden incluirse opcionalmente en las formulaciones tópicas. Los ejemplos de agentes acondicionadores de la piel incluyen, pero no se limitan a, acetil cisteína, N-acetil dihidroesfingosina, copolímero de acrilatos/acrilato de behenilo/acrilato de dimeticona, adenosina, fosfato de adenosina cíclico, fosfato de adenosina, trifosfato de adenosina, alanina, albúmina, extracto de algas, alantoína y derivados, extractos de aloe barbadensis, PCA de aluminio, amiloglucosidasa, arbutina, arginina, azuleno, bromelina, polvo de suero de leche, butilenglicol, cafeína, gluconato de calcio, capsaicina, carbocisteína, carnosina, beta-caroteno, caseína, catalasa, cefalinas, ceramidas, extracto de flor chamomilla recutita (matricaria), colecalciferol, ésteres de colesterol, coco-betaína, coenzima A, almidón de maíz modificado, cristalinas, cicloetoximeticona, ADN cisteína, citocromo C, Darutósido, sulfato de dextrano, copoliosoles de dimeticona, hialuronato de dimetilsilanol, ADN, elastina, aminoácidos de elastina, factor de crecimiento epidérmico, ergocalciferol, ergosterol, PCA de etilhexilo, fibronectina, ácido fólico, gelatina, gliadina, beta-glucano, glucosa, glicina, glucógeno, glicolípidos, glicoproteínas, glucosaminoglicanos, glicoesfingolípidos, peroxidasa de rábano picante, proteínas hidrogenadas, proteínas hidrolizadas, aceite de jojoba, queratina, aminoácidos de queratina, y kinetina, lactoferrina, lanosterol, PCA, lecitina, ácido linoleico, ácido linolénico, lipasa, lisina, lisozima, extracto de malta, maltodextrina, melanina, metionina, sales minerales, niacina, niacinamida, aminoácidos de avena, orizanol, proteínas hidrolizadas de palmitoil, pancreatina, papaína, PEG, pepsina, fosfolípidos, fitosteroles, enzimas placentarias, lípidos placentarios, piridoxal-5-fosfato, quercetina, acetato de resorcinol, riboflavina, ARN, extracto de lisado de saccharomyces, aminoácidos de seda, esfingolípidos, estearamidopropil betaína, palmitato de estearilo, tocoferol, acetato de tocoferilo, linoleato de tocoferilo, ubiquinona, aceite de semilla de *vitis vinifera* (uva), aminoácidos de trigo, goma de

xantano, y gluconato de zinc. Los agentes acondicionadores de la piel distintos de los enumerados anteriormente se pueden combinar con una composición descrita o preparación proporcionada de este modo, tal como se puede entender fácilmente por un experto en la técnica.

- 5 **[0088]** Las formulaciones tópicas también pueden incluir opcionalmente uno o más emolientes, ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a, lanolina acetilada, alcohol de lanolina acetilado, polímero reticulado de acrilatos/acrilato de alquilo C₁₀₋₃₀, copolímero de acrilatos, alanina, extracto de algas, extracto o gel de aloe barbadensis, extracto de *Althea officinalis*, octenilsuccinato de almidón aluminio, estearato de aluminio, aceite de nuez de albaricoque (*Prunus armeniaca*), arginina, aspartato de arginina, extracto de árnica montana, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido aspártico, aceite de aguacate (*Persea gratissima*), sulfato de bario, barrera de esfingolípidos, alcohol butílico, cera de abeja, alcohol behenílico, beta-sitosterol, BHT, extracto de corteza de abedul (*Betula alba*), extracto de borraja (*Borago officinalis*), 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, extracto de rusco (*Ruscus aculeatus*), butilenglicol, extracto de calendula *officinalis*, aceite de calendula *officinalis*, cera de candelilla (*Euphorbia cerifera*), aceite de canola, triglicérido caprílico/cáprico, aceite de cardamomo (*Eleutheria cardamomum*), cera de carnauba (*Cerifera copernicia*), carragenina (*Chondrus crispus*), aceite de zanahoria (*Daucus carota sativa*), aceite de ricino (*Ricinus communis*), ceramidas, cerasina, cetareth-5, cetareth-12, cetareth-20, octanoato de cetearilo, ceteth-20, ceteth-24, acetato de cetilo, octanoato de cetilo, palmitato de cetilo, aceite de manzanilla (*Anthemis nobilis*), colesterol, ésteres de colesterol, hidroxiestearato de colesterol, ácido cítrico, aceite de salvia romana (*Salvia sclarea*), manteca de cacao (*Theobroma cacao*), coco-caprilato/caprato, aceite de coco (*Cocos nucifera*), colágeno, aminoácidos de colágeno, aceite de maíz (*Zea mays*), ácidos grasos, oleato de decilo, dextrina, diazolidinilurea, copoliol de dimeticona, dimeticonol, adipato de dioctilo, succinato de dioctilo, dipentaeritritil hexacaprilato/hexacaprato, DMDM hidantoína, ADN, eritritol, etoxidiglicol, linoleato de etilo, aceite de eucalipto globulus, aceite de onagra (*Oenothera biennis*), ácidos grasos, fructosa, gelatina, aceite de geranio maculatum, glucosamina, glutamato de glucosa, ácido glutámico, glycereth-26, glicerina, glicerol, diestearato de glicerilo, hidroxiestearato de glicerilo, laurato de glicerilo, linoleato de glicerilo, miristato de glicerilo, oleato de glicerilo, estearato de glicerilo, estearato de glicerilo SE, glicina, estearato de glicol, estearato de glicol SE, glicosaminoglicanos, aceite de semillas de uva (*Vitis vinifera*), aceite de nuez de avellana (*Corylus americana*), aceite de nuez de avellana (*Corylus avellana*), hexilenglicol, miel, ácido hialurónico, aceite de cártamo híbrido (*Carthamus tinctorius*), aceite de ricino hidrogenado, coco-glicéridos hidrogenados, aceite de coco hidrogenado, lanolina hidrogenada, lecitina hidrogenada, glicérido de palma hidrogenado, aceite de semilla de palma hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, glicérido de sebo, aceite vegetal hidrogenado, colágeno hidrolizado, elastina hidrolizada, glicosaminoglicanos hidrolizados, queratina hidrolizada, proteína de soja hidrolizada, lanolina hidroxilada, hidroxiprolina, imidazolidinilurea, butilcarbamato de yodopropinilo, estearato de isocetilo, estearato isocetil estearoilo, oleato de isodecilo, isoestearato de isopropilo, lanolato de isopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, DEA isoestearamida, ácido isoesteárico, lactato de isoestearilo, neopentanoato de isoestearilo, aceite de jazmín (*Jasminum officinale*), aceite de jojoba (*Buxus chinensis*), algas, aceite de nuez de kukui (*Aleurites moluccana*), MEA lactamida, laneth-16, acetato de laneth-10, lanolina, ácido de lanolina, alcohol de lanolina, aceite de lanolina, cera de lanolina, aceite de lavanda (*Lavandula angustifolia*), lecitina, aceite de limón (*Citrus medica limonum*), ácido linoleico, ácido linolénico, aceite de nuez de macadamia *ternifolia*, estearato de magnesio, sulfato de magnesio, maltitol, aceite de matricaria (*Chamomilla recutita*), sesquiestearato de metil glucosa, PCA metilsilanol, cera microcristalina, aceite mineral, aceite de visón, aceite de mortierella, lactato de miristilo, miristato de miristilo, propionato de miristilo, neopentilglicol dicaprilato/dicaprato, octildodecanol, miristato de octildodecilo, estearato de octildodecil estearoilo, hidroxiestearato de octilo, palmitato de octilo, salicilato de octilo, estearato de octilo, ácido oleico, aceite de oliva (*Olea europaea*), aceite de naranja (*Citrus aurantium dulcis*), aceite de palma (*Elaeis guineensis*), ácido palmítico, pantetina, pantenol, pantenil etil éter, parafina, PCA, aceite de nuez de melocotón (*Prunus persica*), aceite de cacahuete (*Arachis hypogaea*), PEG-8 C12 18 éster, PEG-15 cocamina, PEG-150 diestearato, PEG-60 isoestearato de glicerilo, PEG-5 estearato de glicerilo, PEG-30 estearato de glicerilo, PEG-7 aceite de ricino hidrogenado, PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, PEG-60 aceite de ricino hidrogenado, PEG-20 sesquiestearato de metil glucosa, PEG-40 sorbitán peroleato, PEG-5 esteroil de soja, PEG-10 esteroil de soja, estearato de PEG-2, estearato de PEG-8, estearato de PEG-20, estearato de PEG-32, estearato de PEG-40, estearato de PEG-50, estearato de PEG-100, estearato de PEG-150, pentadecalactona, aceite de menta (*Mentha piperita*), vaselina, fosfolípidos, condensado de poliamino azúcar, poligliceril-3 diisoestearato, policuaturnio-24, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, polisorbato 85, miristato de potasio, palmitato de potasio, sorbato de potasio, estearato de potasio, propilenglicol, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, dioctanoato de propilenglicol, dipelargonato de propilenglicol, laurato de propilenglicol, estearato de propilenglicol, estearato de propilenglicol SE, PVP, dipalmitato de piridoxina, quaternium-15, quaternium-18 hectorita, quaternium-22, retinol, palmitato de retinilo, aceite de salvado de arroz (*Oryza sativa*), ARN, aceite de romero (*Rosmarinus officinalis*), aceite de rosas, aceite de cártamo (*Carthamus tinctorius*), aceite de salvia (*Salvia officinalis*), ácido salicílico, aceite de sándalo (*Santalum album*), serina, proteína de suero, aceite de sésamo (*Sesamum indicum*), manteca de karité (*Butyrospermum parkii*), polvo de seda, sulfato sódico de condroitina, ADN de sodio, hialuronato de sodio, lactato de sodio, palmitato de sodio, PCA sódico, poliglutamato sódico, estearato sódico, colágeno soluble, ácido sórbico, laurato de sorbitán, oleato de sorbitán, palmitato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, estearato de sorbitán, sorbitol, aceite de soja (*Glycine soja*), esfingolípidos, escualano, escualeno, estearamida MEA-estearato, ácido esteárico, estearoxi dimeticona, estearoxitrimetilsilano, alcohol estearílico, glicirretinato estearílico, heptanoato de estearilo, estearato de estearilo, aceite de semilla de girasol (*Helianthus annuus*), aceite de almendra dulce (*Prunus amygdalus dulcis*), cera de abeja sintética, tocoferol, acetato de tocoferilo, linoleato de tocoferilo, tribehenina,

neopentanoato de tridecilo, estearato de tridecilo, trietanolamina, triestearina, urea, aceite vegetal, agua, ceras, aceite de germen de trigo (*triticum vulgare*), y aceite de ylang ylang (*cananga odorata*).

5 **[0089]** En algunas realizaciones, una formulación tópica puede contener un excipiente adecuado, que normalmente debe tener una alta afinidad por la piel, ser bien tolerado, estable, y producir una consistencia que permita su fácil utilización. Los excipientes y vehículos tópicos adecuados se pueden seleccionar de forma rutinaria para un uso particular por los expertos en la técnica, y especialmente con referencia a uno de los muchos textos estándar en la técnica, tal como Remington Pharmaceutical Sciences, vol. 18, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990), en particular el Capítulo 87. Opcionalmente, también se incluyen uno o más humectantes en la formulación
10 tópica. Ejemplos de humectantes incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos, sulfato de condroitina, diglicerina, eritritol, fructosa, glucosa, glicerina, glicerol, glicol, 1,2,6-hexanotriol, miel, ácido hialurónico, miel hidrogenada, hidrolizado de almidón hidrogenado, inositol, lactitol, maltitol, maltosa, manitol, factor de hidratación natural, PEG-15 butanodiol, poligliceril sorbitol, sales de ácido pirrolidona carboxílico, PCA potásico, propilenglicol, glucuronato sódico, PCA sódico, sorbitol, sacarosa, trehalosa, urea, y xilitol.

15 **[0090]** Ciertas realizaciones contemplan formulaciones tópicas que contienen uno o más agentes protectores de la piel adicionales. Ejemplos de agentes protectores de la piel pueden incluir, pero no se limitan a, extracto de algas, alantoína, hidróxido de aluminio, sulfato de aluminio, betaína, extracto de hoja de camelia *sinensis*, cerebrósidos, dimeticona, glucuronolactona, glicerina, caolín, lanolina, extracto de malta, aceite mineral, vaselina, gluconato de potasio, y talco. Un experto en la técnica entenderá fácilmente que protectores de la piel distintos de los enumerados anteriormente también se pueden combinar con una composición descrita de la presente invención o la preparación proporcionada de este modo.

25 **[0091]** Los tensioactivos pueden también deseablemente incluirse en ciertas formulaciones tópicas contempladas en este documento, y se pueden seleccionar de cualquier tensioactivo natural o sintético adecuado para usar en composiciones cosméticas, tales como tensioactivos catiónicos, aniónicos, zwitteriónicos, o tensioactivos no iónicos, o mezclas de los mismos. (Ver Rosen, M., "Surfactants and Interfacial Phenomena", Segunda Edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1988, Capítulo 1, páginas 4 31). Ejemplos de tensioactivos catiónicos pueden incluir, pero no se limitan a, DMDAO u otros óxidos de amina, aminas primarias de cadena larga, diaminas y poliaminas y sus sales, sales de amonio cuaternario, aminas de cadena larga polioxi-etilenadas, y aminas de cadena larga cuaternizadas polioxi-etilenadas. Ejemplos de tensioactivos aniónicos pueden incluir, pero no se limitan a, SDS; sales de ácidos carboxílicos (por ejemplo, jabones); sales de ácidos sulfónicos, sales de ácido sulfúrico, ésteres de ácidos fosfórico y polifosfóricos; fosfatos de alquilo; fosfato de monoalquilo (MAP); y sales de ácidos perfluorocarboxílicos. Los ejemplos de tensioactivos zwitteriónicos pueden incluir, pero no se limitan a, cocoamidopropil hidroxisultaina (CAPHS) y otros que son sensibles al pH y requieren especial cuidado en el diseño del pH apropiado de la fórmula (es decir, ácidos alquilaminopropiónicos, carboxilatos de imidazolina, y betaínas) o aquellos que no son sensibles al pH (por ejemplo, sulfobetaínas, sultainas). Ejemplos de tensioactivos no iónicos pueden incluir, pero no están limitados a, etoxilatos de alquilfenol, etoxilatos de alcoholes, glicoles de polioxi-propileno polioxi-etilenados, mercaptanos polioxi-etilenados, ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga, alconolamidas, glicoles acetilénicos terciarios, siliconas polioxi-etilenados, N-alquilpirrolidonas, y alquilpoliglicosidasas. Cualquier combinación de agentes tensioactivos es aceptable. Ciertas realizaciones pueden incluir al menos un tensioactivo aniónico y un tensioactivo catiónico, o al menos uno catiónico y un tensioactivo zwitteriónico que son compatibles, es decir, no forman complejos que precipitan apreciablemente cuando se mezclan.

45 **[0092]** Ejemplos de agentes espesantes, que también pueden estar presentes en ciertas formulaciones tópicas incluyen, pero no se limitan a, copolímero de acrilamidas, agarosa, amilopectina, bentonita, alginato de calcio, carboximetilcelulosa de calcio, carbómero, carboximetil quitina, goma de celulosa, dextrina, gelatina, sebo hidrogenado, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón de hidroxipropilo, alginato de magnesio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, pectina, varios PEG, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, alcohol polivinílico, diversos PPG, copolímero de acrilatos de sodio, carragenano de sodio, goma de xantano, y beta glucano de levadura. Los agentes espesantes distintos de los enumerados anteriormente también pueden usarse en realizaciones de esta invención.

55 **[0093]** De acuerdo con ciertas realizaciones contempladas en el presente documento, una formulación tópica para usar en el tratamiento de una afección de la piel que resulta de la producción de ROS en la piel puede comprender uno o más agentes de protección solar o absorción de UV. Cuando se desean propiedades absorbentes de luz ultravioleta (UVA y UVB), dichos agentes pueden incluir, por ejemplo, benzofenona, benzofenona-1, benzofenona-2, benzofenona-3, benzofenona-4, benzofenona-5, benzofenona-6, benzofenona 7, benzofenona-8, benzofenona-9, benzofenona-10, benzofenona-11, benzofenona-12, salicilato de bencilo, PABA de butilo, ésteres de cinamato, cinoxato, DEA-metoxicinamato, cinamato de diisopropil metilo, PABA de dihidroxipropil etilo, diisopropilcinamato de etilo, metoxicinamato de etilo, PABA de etilo, urocanato de etilo, dimetoxicinamato de octanoato de glicerilo, PABA de glicerilo, salicilato de glicol, homosalato, p-metoxicinamato de isoamilo, óxidos de titanio, zinc, circonio, silicio, manganeso y cerio, PABA, ésteres de PABA, Parsol 1789 y salicilato de isopropilbencilo, y mezclas de los mismos. Un experto en la técnica entenderá que agentes de protección solar y de absorción de UV distintos de los enumerados se pueden usar en la presente invención.

65

[0094] Las formulaciones tópicas descritas en este documento son típicamente eficaces a valores de pH entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 10,0. Preferiblemente, el pH de la composición está en o aproximadamente los siguientes intervalos de pH: de aproximadamente pH 5,5 a aproximadamente pH 8,5, de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 10, de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 9, de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 8, de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 10, de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 9, de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 8 y de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 8,5. Más preferiblemente, el pH es de aproximadamente pH 7 a aproximadamente pH 8. Un experto en la técnica puede agregar los ingredientes de ajuste del pH adecuados para las composiciones de la presente invención para ajustar el pH a un intervalo aceptable.

Aplicación

[0095] Una crema, loción, gel, ungüento, pasta o similares, pueden extenderse sobre la superficie afectada y se frota suavemente. Una solución puede aplicarse de la misma forma, pero más típicamente se aplicará con un cuentagotas, hisopo, o similares, y se aplicará cuidadosamente sobre las zonas afectadas. El régimen de aplicación dependerá de un número de factores que se pueden determinar fácilmente, tales como la gravedad de la afección y su capacidad de respuesta al tratamiento inicial, pero normalmente implicará una o más aplicaciones por día sobre una base continua. Un experto puede determinar fácilmente la cantidad óptima de la formulación a administrar, las metodologías de administración y las tasas de repetición. En general, se contempla que las formulaciones de la invención se aplicarán en el intervalo de una vez o dos veces por semana hasta una vez, dos veces o tres veces al día.

[0096] Como también se ha discutido anteriormente, las formulaciones tópicas útiles en este documento (por ejemplo, composiciones farmacéuticas y/o cosmeceúticas) por lo tanto también contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, que incluye cualquier diluyente o excipiente adecuado, que incluye cualquier agente farmacéutico que por sí mismo no perjudica el sujeto que recibe la composición y que puede administrarse sin toxicidad indebida. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, líquidos, tales como agua, solución salina, glicerol y etanol, y similares, y también pueden incluir potenciadores de la viscosidad (por ejemplo, resina de bálsamo fir) o formadores de película tales como soluciones colloidion o de nitrocelulosa. Una discusión minuciosa de vehículos diluyentes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables, se presenta en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., NJ edición actual).

[0097] Cuando la formulación tópica está en forma de una cápsula de gel o rellena de líquido, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como polietilenglicol o aceite. Las composiciones líquidas farmacéuticas y cosmeceúticas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otras formas similares, pueden incluir uno o más de los siguientes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos tales como monoglicéridos o diglicéridos sintéticos que pueden servir como el medio disolvente o de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes adicionales, tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro sódico o dextrosa.

[0098] Para la administración tópica el vehículo adecuado puede comprender una base de solución, emulsión, pomada o gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes, tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica o cosmética para administración tópica. Si se destina para la administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de la invención de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v (peso por unidad de volumen). Una formulación tópica se puede proporcionar en forma de una crema, loción, solución, aerosol, gel, ungüento, pasta o similares, y/o puede contener liposomas, micelas, microesferas y/u otros elementos de liberación de micropartículas o de nanopartículas.

[0099] La formulación tópica puede incluir un agente que se une al compuesto antioxidante y por lo tanto facilita su liberación a fibroblastos y queratinocitos de la piel. Los agentes adecuados que pueden actuar con esta capacidad incluyen agentes de clatrado, tales como ciclodextrinas; otros agentes pueden incluir una proteína o un liposoma.

[0100] La formulación tópica de la invención también pueden proporcionarse en forma de unidades de dosificación que se pueden administrar como un aerosol. El término aerosol se usa para indicar una variedad de sistemas que van desde los de naturaleza coloidal a sistemas que consisten en envases presurizados. La liberación puede ser mediante un gas licuado o comprimido o por un sistema de bombeo adecuado que dispensa los ingredientes activos. Los aerosoles de compuestos de la invención se pueden suministrar en sistemas de una sola fase, bifásicos, o trifásicos para suministrar el ingrediente o ingredientes activos. La administración del aerosol incluye el recipiente necesario, activadores, válvulas, subcontenedores y similares, que juntos pueden formar un kit. Un experto en la técnica, sin excesiva experimentación, puede determinar los aerosoles preferidos para la

administración de formulaciones tópicas para la piel.

[0101] Las formulaciones tópicas pueden prepararse por una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a ser administrada a la piel como una pulverización, lavado o enjuague se pueden preparar mediante la combinación de un compuesto antioxidante tal como se describe en el presente documento con agua estéril destilada a fin de formar una solución. Un agente tensioactivo puede añadirse para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de forma no covalente con el compuesto activo antioxidante con el fin de facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de liberación acuoso.

[0102] Los compuestos antioxidantes para usar en formulaciones tópicas, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva, que variará dependiendo de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto antioxidante específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto; la edad, peso corporal, salud general, sexo, tipo de piel y la dieta del sujeto; el modo y tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad de la afección particular de la piel que resulta de la producción de ROS en la piel; y si el sujeto se somete a terapia. Generalmente, una dosis diaria terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,001 mg/kg (es decir, 0,07 mg) a aproximadamente 100 mg/kg (es decir, 7,0 g); preferiblemente una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, 7 mg) a aproximadamente 50 mg/kg (es decir, 3,5 g); más preferiblemente una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 1 mg/kg (es decir, 70 mg) a aproximadamente 25 mg/kg (es decir, 1,75 g).

[0103] Los intervalos de dosis eficaces proporcionados en este documento no pretenden ser limitantes y representan intervalos de dosis preferidos. Sin embargo, la dosificación más preferida se adaptará al sujeto individual, tal como se entiende y es determinable por un experto en las técnicas relevantes. (Véase, por ejemplo, Berkow et al, eds, The Merck Manual, 16ª edición, Merck and Co., Rahway, NJ, 1992; Goodman et al, eds, Goodman y Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, décima edición, Pergamon Press, Inc., Elmsford, Nueva York, (2001); Avery's drug treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3ª edición, ADIS Press, Ltd., Williams y Wilkins, Baltimore, MD (1987); Ebadi, Farmacology, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci al, eds, Pharmaceutical Sciences, 18ª edición de Remington, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton y Lange, Norwalk, CT (1992)).

[0104] La dosis total requerida para cada tratamiento puede administrarse mediante múltiples dosis o en una dosis única en el transcurso del día, si se desea. Ciertas realizaciones preferidas contemplan una sola aplicación de la formulación tópica por día. Generalmente, y en realizaciones distintas, el tratamiento puede iniciarse con dosificaciones más pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. A continuación, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias.

[0105] La formulación tópica se puede administrar sola o conjuntamente con otros tratamientos y/o productos farmacéuticos dirigidos a la afección de la piel que resulta de ROS, o dirigidos a otros síntomas asociados o factores etiológicos. Por ejemplo, y como también se ha indicado anteriormente, la formulación tópica puede comprender además ácido retinoico. Como otro ejemplo, la formulación tópica puede comprender el compuesto antioxidante dirigido mitocondrialmente descrito en este documento que tiene un resto antioxidante especificado, o puede comprender dos o más de dichos compuestos antioxidantes que tienen diferentes restos antioxidantes (por ejemplo, una quinona o quinol tal como mitoquinol, y vitamina E (tocoferol)), o puede comprender uno o más compuestos antioxidantes dirigidos mitocondrialmente tal como se describe en el presente documento en combinación con otros antioxidantes dirigidos o no dirigidos. Por ejemplo, se contempla que MitoQ® (Mitoquinona/mitoquinol) es capaz de regenerar vitamina E (tocoferol) reducida, de manera que la inclusión en una formulación de MitoQ y vitamina E (ya sea como el resto antioxidante de un compuesto antioxidante dirigido mitocondrialmente o como un antioxidante no conjugado) puede considerarse que proporciona ventajosamente una fuente renovable de potencial antioxidante de acuerdo con dicha realización de ejemplo, de manera similar, la inclusión dentro de una formulación tópica de otras combinaciones de restos antioxidantes, mediante lo cual un antioxidante puede regenerar otro, está dentro de las realizaciones relacionadas que se contemplan en el presente documento.

[0106] Los receptores de las formulaciones tópicas descritas en este documento pueden ser cualquier animal vertebrado, tal como los mamíferos. Entre los mamíferos, los receptores preferidos son mamíferos de los órdenes de primates (incluyendo seres humanos, simios y monos), Arteriodactyla (incluyendo caballos, cabras, vacas, ovejas, cerdos), Rodenta (incluyendo ratones, ratas, conejos y hámsteres) y Carnivora (incluyendo gatos y perros). Entre las aves, los receptores preferidos son pavos, pollos y otros miembros del mismo orden. Los receptores más preferidos son los seres humanos.

[0107] Para aplicaciones tópicas, se prefiere administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica o cosmética que comprende un compuesto antioxidante de acuerdo con la invención a un área objetivo, por ejemplo, las superficies afectadas de la piel, las zonas de riesgo de la piel, y similares. Esta cantidad variará generalmente de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1 g de un compuesto de la invención por aplicación, dependiendo del área a ser tratada, la gravedad de los síntomas, y la naturaleza del vehículo tópico empleado. Una preparación

tópica preferida es una pomada, en la que se usa de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg de ingrediente activo por cm³ de base de pomada. La composición farmacéutica se puede formular como composiciones transdérmicas o dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales composiciones incluyen, por ejemplo, un soporte, depósito de compuesto activo, una membrana de control, forro y adhesivo de contacto. Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar pulsos continuos, o liberación bajo demanda de los compuestos de la presente invención, tal como se desee.

[0108] Las composiciones de la invención se pueden formular de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de suministro de fármaco de liberación controlada incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Ejemplos de sistemas de liberación controlada se dan en las patentes de los Estados Unidos. N° 3.845.770 y 4.326.525 y en PJ Kuzma et al, *Regional Anesthesia* 22 (6): 543-551 (1997).

[0109] La vía más adecuada dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección a tratar. Los expertos en la técnica también están familiarizados con la determinación de los procedimientos de administración tópicos (sprays, cremas, aplicación abierta, vendaje oclusivo, absorción, lavados, etc.), formas de dosificación, excipientes farmacéuticos adecuados y otros puntos de interés para la liberación de los compuestos a un sujeto en necesidad del mismo.

[0110] Tal como se ha indicado anteriormente, de acuerdo a las realizaciones preferidas descritas en este documento, el compuesto antioxidante anteriormente descrito es capaz de alterar (es decir, aumentar o disminuir de una manera estadísticamente significativa) un indicador detectable de especies reactivas de oxígeno (ROS) en una célula o tejido de un sujeto, que de acuerdo con realizaciones muy preferidas es un fibroblasto y/o un queratinocito de la piel en un sujeto humano. La identificación de fibroblastos y queratinocitos de la piel (por ejemplo, usando marcadores histológicos o inmunohistológicos específicos de tipo celular), y la detección de la producción de ROS en tales células, por ejemplo cuando están presentes en una muestra biológica que se obtiene de un sujeto humano, son bien conocidos para personas que tienen experiencia en las técnicas relevantes.

[0111] Un nivel de ROS alterado (es decir, aumento o disminución con significación estadística) puede ser detectable como una indicación de una función mitocondrial alterada. Aunque las mitocondrias son una fuente primaria de radicales libres en sistemas biológicos (véase, por ejemplo, Murphy et al., 1998, en *Mitochondria and Free Radicals in Neurodegenerative Diseases*, Beal, Howell y Bodis-Wollner, Eds., Wiley-Liss, Nueva York, pp. 159-186 y las referencias citadas en la misma), las realizaciones contempladas no pretenden ser tan limitadas y la producción alterada de ROS puede ser un indicador de una afección de la piel que resulta de la producción de ROS en la piel sin tener en cuenta el sitio de origen subcelular particular. Por ejemplo, numerosas vías bioquímicas intracelulares que conducen a la formación de radicales a través de la producción de metabolitos, tales como peróxido de hidrógeno, óxido nítrico o radical superóxido a través de reacciones catalizadas por enzimas, tales como oxidasas unidas a flavina, la superóxido dismutasa o la óxido nítrico sintetasa, son conocidas en la técnica, como son los procedimientos para detectar dichos radicales (véase, por ejemplo, Kever, 1993 *Crit Rev. Toxicology* 23:21; Halliwell B. y Gutteridge JMC, *Free radicals in Biology and Medicine*, 1989 Clarendon Press, Oxford, Reino Unido; Davies, KJA y F. Ursini, *The oxugen paradox*, Cleup Univ. Press, Padua, IT). La alteración de la función mitocondrial, tal como la alteración en cualquier etapa de la ETC, puede también llevar a la generación de radicales libres altamente reactivos. Como se señaló anteriormente, los radicales resultantes de dicha función mitocondrial alterada o de otras fuentes incluyen especies reactivas de oxígeno (ROS), por ejemplo, superóxido, peroxinitrito y radicales hidroxilo, y potencialmente otras especies reactivas que pueden ser tóxicas para las células. Por consiguiente, en ciertas realizaciones preferidas, un nivel detectable de un indicador de ROS alterado (por ejemplo, aumentado o disminuido de una forma estadísticamente significativa, con relación a un control apropiado) puede estar presente en una muestra biológica que comprende un fibroblasto de la piel y un queratinocito de piel humana de un sujeto que ha sido tratado con una formulación tópica que contiene un compuesto antioxidante tal como se describe en el presente documento, en el que el nivel del indicador de ROS alterado será más alto en una muestra de control de un sujeto que no ha sido tratado de ese modo.

[0112] Los procedimientos para la detección de ROS tales como los que pueden ser útiles para confirmar que un compuesto antioxidante es capaz de alterar los niveles de ROS son conocidos en la técnica y dependerán del radical ROS particular. Típicamente, un nivel de producción de radicales libres en una muestra biológica puede determinarse según los procedimientos con los que los expertos en la técnica serán familiares, incluyendo pero no limitado a la detección y/o medida de: productos de glicoxidación, incluyendo pentosidina, carboximetilisina y pirrolina; productos de lipoxidación incluyendo glioxal, malondialdehído y 4-hidroxinonanal; sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS; véase, por ejemplo, Steinbrecher et al, 1984 *Proc Nat Acad Sci USA* 81: 3883; Wolff, 1993 *Br Med Bull* 49: 642) y/u otros medios de detección química, tales como atrapamiento por salicilato de radicales hidroxilo (por ejemplo, Ghiselli et al, 1998 *Meths Mol Biol* 108: 89; Halliwell et al, 1997 *Free Radic Res* 27: 239) o formación de aductos específicos (véase, por ejemplo, Mecocci et al 1993 *Ann Neurol* 34: 609; Giulivi et al, 1994 *Meths Enzymol* 233: 363), incluyendo la formación de malondialdehído, la nitrosilación de proteínas, la oxidación del ADN incluyendo la oxidación de ADN mitocondrial, los aductos de 8'-OH-guanosina (por ejemplo, Beckman et al, 1999 *Mutat Res* 424: 51), la oxidación de proteínas, la modificación carbonilo de proteínas (por ejemplo, Baynes et

al, 1991 Diabetes 40: 405; Baynes et al, 1999 Diabetes. 48: 1); sondas de resonancia de spin electrónico (ESR); voltametría cíclica; indicadores fluorescentes y/o quimioluminiscentes (véase también por ejemplo, Greenwald, RA (ed), Handbook of Methods for Oxygen Radical Research, 1985 CRC Press, Boca Raton, FL; Acworth y Bailey, (eds), Handbook of Oxidative Metabolism, 1995 ESA, Inc., Chelmsford, MA; Yla-Herttuala et al, 1989 J. Clin Invest. 84: 1086; Velazques et al, 1991 Diabetic Medicine 8: 752; Belch et al, 1995 Int Angiol. 14: 385; Sato et al, 1979 Biochem Med 21: 104; Traverso et al, 1998 Diabetologia 41: 265; Haugland, 1996 Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, Sexta Ed, Molecular Probes, Eugene, OR, pp. 483-502, y las referencias citadas en los mismos). Por ejemplo, a modo de ilustración y no de limitación, la oxidación de las sondas fluorescentes diacetato de diclorodihidrofluoresceína y su derivado carboxilado diacetato de carboxidiclorodihidrofluoresceína (véase, por ejemplo, Haugland, 1996, supra) puede cuantificarse siguiendo la acumulación en células, un proceso que es dependiente de, y proporcional a, la presencia de especies reactivas de oxígeno (véase también, por ejemplo, Molecular Probes On-line Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, en <http://www.probes.com/handbook/toc.html>). Otros compuestos detectables fluorescentes que pueden utilizarse para la detección de la producción de radicales libres (por ejemplo, ROS) incluyen, pero no se limitan a dihidrorrodamina y derivados de dihidrorrodamina, ácido cis-parinarico, derivados de resorufina, lucigenina y cualquier otro compuesto adecuado que puede ser conocido por los expertos en la materia.

[0113] Por lo tanto, y como también se describe anteriormente, el daño mediado por radicales libres (por ejemplo, ROS) puede inactivar una o más de las proteínas de la miríada de la cadena de transporte de electrones mitocondrial (ETC) y, al hacerlo, puede desacoplar el mecanismo quimiosmótico mitocondrial responsable para la fosforilación oxidativa y la producción de ATP. Los indicadores resultantes de ROS por lo tanto pueden comprender uno o más indicadores de una función mitocondrial alterada que son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos No. 6.140.067).

[0114] Los indicadores detectables adicionales de ROS pueden estar presentes en una muestra biológica (por ejemplo, un explante de piel, biopsia, cultivo primario, línea celular, o de otro tipo de muestra que contiene células o tejidos clínicamente relevantes) que se obtiene de un sujeto (por ejemplo, un ser humano que tiene, es sospechoso de tener o estar en riesgo de tener una enfermedad de la piel que resulta de la producción de ROS en la piel) y que comprende fibroblastos y/o queratinocitos de la piel. Estos indicadores incluyen la detección de la expresión alterada (por ejemplo, aumentada o disminuida de una forma estadísticamente significativa) de uno o más miembros de la familia de genes de metaloproteinasas de matriz (MMP) bien conocidos (por ejemplo, Heppner et al., 1996 Am. J. Pathol. 149: 273), y la detección de un estado de fosforilación alterado (por ejemplo, aumentado o disminuido de una manera estadísticamente significativa) de los polipéptidos de quinasa relacionados con la señal extracelular (ERK) ERK1 y ERK 2 bien conocidos (por ejemplo, Seger et al, 1995 FASEB. J. 9: 726; Pages et al, 1999 Science 286: 1374; Blume-Jensen et al, 2001 Nature 411: 355; Boulton et al, 1990 Science 249: 64; Boulton et al, 1991 Cell 65: 663; Ferrell et al, 1997 J. Biol Chem 272: 19008), o la detección de un estado de fosforilación alterado de un componente molecular de la vía ERK (por ejemplo, Dancy et al, 2003 Nat Rev. Drug Dis 2: 296; Grunwald et al, 2003 J. Nat Canc Inst 95: 851; Darnell, 2002 Nat Rev. Canc. 2: 740; Sebolt-Leopold, 2000 Oncogene 19: 6594).

[0115] Los siguientes ejemplos se presentan a modo de ilustración y no de limitación.

EJEMPLO 1

FORMULACIÓN DE ANTIOXIDANTE TÓPICO

[0116] Los componentes indicados se combinan para preparar una crema formulación antioxidante tópica para el tratamiento de afecciones de la piel que resultan de la producción de ROS en la piel.

Tabla 1.

Formulación tópica: Crema de MitoQuinol-C₁₀-metanosulfonato (0,05% p/v)		
Componente	Cantidad (g/ml)	Utilidad
Metanosulfonato de [10-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxo-1,4-ciclohexadien-1-il)decil] trifenilfosfonio	0,0025	Compuesto antioxidante active, dirigido mitocondrialmente
Aceite de parafina ligero	0,159	Vehículo
Polisorbato 60	0,024	Emulsionante
Líquido de lanolina	0,006	Emulsionante
Monoestearato de sorbitano	0,016	Emulsionante
Alcohol cetílico 95%	0,004	Emulsionante
Alcohol estearílico	0,03	Espesante
Monoestearato de glicerol	0,03	Espesante
Glicerina	0,05	Disolvente
Alcohol bencílico	0,03	Conservante
Agua	CS hasta 1 ml	Disolvente

Tabla 2.

Formulación tópica: Crema de MitoQuinol-C₁₀-metanosulfonato (0,05% p/v)	
Ingrediente	Cantidad
Metanosulfonato de [10-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxo-1,4-ciclohexadien-1-il)decil] trifenilfosfonio con β -Ciclodextrina (Mitoquinona al 20% p/p)	0,0025 g/ml
Aceite de parafina ligero	0,159 g/ml
Polisorbato 60	0,024 g/ml
Líquido de lanolina	0,006 g/ml
Monoestearato de sorbitano	0,016 g/ml
Alcohol cetílico 95%	0,004 g/ml
parahidroxibenzoato de propilo	0,002 g/ml
parahidroxibenzoato de metilo	0,002 g/ml
Carbómero 974P	0,005 g/ml
Glicerina	0,050 g/ml
Trietanolamina	0,005 g/ml
Agua purificada	CS hasta 1 ml

EJEMPLO 2

5 EI MESILATO DE MITOQ₁₀ SUPRIME LA PRODUCCIÓN DE ROS Y COLAGENASA POR FIBROBLASTOS DE PIEL HUMANA EN UN MODELO DE ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL IN VITRO

10 [0117] En piel humana fotoenvejecida in vivo, arrugas en la piel estaban acompañadas por niveles de colagenasa elevados que estimularon la fragmentación del colágeno y la producción de ROS. Este ejemplo describe un modelo in vitro de la fragmentación del colágeno de la piel que se creó y se probaron los efectos de los compuestos antioxidantes. Los materiales y procedimientos para la preparación de redes de colágeno de matriz extracelular (ECM) tridimensional, para el cultivo de fibroblastos y queratinocitos de la piel sobre las mismas, y para el tratamiento de tales matrices con, y la caracterización de los efectos sobre ellos, se han descrito metaloproteinasas de matriz (MMP) (véase, por ejemplo, Pilcher et al, 1997 J. Cell Biol. 137: 1445; Hotary et al, 2000 J. Cell Biol. 149: 1309; Netzel-Arnett et al, 2002 J. Biol Chem 277: 45.154; Fisher et al, 2002 Arch Dermatol 138: 1462; Kang et al, 2003 J. Invest Dermatol 120: 835; Xu et al, 2006 Am J Pathol 169: 823; Xu et al, 2006 J Biol. Chem 281: 27389).

20 [0118] Se cultivaron fibroblastos de piel humana en redes de colágeno tridimensionales, que imitaban la matriz extracelular dérmica. En las redes de colágeno intactas, los fibroblastos dérmicos se extienden por la unión al colágeno, y producen niveles relativamente bajos de la colagenasa conocida como la metaloproteinasa de matriz-1 (MMP1). La fragmentación de las redes de colágeno por la colagenasa (MMP1) introducida exógenamente hizo que los fibroblastos se destruyeran (es decir, perdieran tensión mecánica) y también causó que los fibroblastos produjeran niveles elevados de la metaloproteinasa de matriz-1. Además, la fragmentación del colágeno inducida por colagenasa causó que los fibroblastos generaran niveles relativamente altos de ROS, similar a lo observado en 25 la piel humana envejecida in vivo (Figura 1).

30 [0119] Cuando los fibroblastos de piel humana se cultivaron en redes de colágeno tridimensionales fragmentadas por colagenasa en ausencia o presencia de 1 nM mesilato de MitoQ₁₀ ("MitoQ₁₀", [metanosulfonato de 10-(4,5-dimetoxi-2-metil-3,6-dioxo-1,4-ciclohexadien-1-il)decil]trifenilfosfonio), los niveles de oxidantes (ROS) se redujeron significativamente cuando MitoQ₁₀ estaba presente (figura 2) respecto a los controles, al igual que los niveles de expresión de metaloproteinasas de la matriz-1 evaluados mediante la cuantificación de ARNm de MMP1 y mediante la cuantificación de la proteína MMP1 (Figura 3). Estos datos fueron consistentes con una reducción en el estrés oxidativo en fibroblastos de piel cuando MitoQ₁₀ estaba presente, disminuyendo de ese modo la expresión de MMP y por tanto la fragmentación de colágeno catalizada por MMP.

35

EJEMPLO 3

40 EL MESILATO DE MITOQ₁₀ SUPRIME LA ACTIVACIÓN DE ERK INDUCIDA POR RADIACIÓN UV EN QUERATINOCITOS HUMANOS

45 [0120] La radiación ultravioleta (UV) de irradiación provoca el fotoenvejecimiento de la piel y se ha descrito que activa los mecanismos de transducción de señales de proteína quinasa (MAP). (Fisher et al, 1998 J. Clin Invest 101: 1432; Kang et al, 2003 J. Invest Dermatol 120: 835). Se desconoce el mecanismo de la activación UV del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en tales mecanismos, aunque se ha observado un papel para ROS (Xu et al, 2006 Am J. Pathol 169: 823; Xu et al, 2006 J. Biol Chem 281: 27389). Este ejemplo describe un modelo in vitro de la transducción de señales inducida por UV en queratinocitos humanos. Publicaciones que describen materiales y procedimientos de ejemplo que se adaptaron para llevar a cabo estos experimentos incluyen, por ejemplo, Pilcher et al., 1997 J. Cell Biol. 137: 1445; Hotary et al., 2000 J. Cell Biol. 149: 1309; Netzel-Arnett et al., 2002 J. Biol. Chem. 277: 45154; Fisher et al., 2002 Arch Dermatol. 138: 1462; Kang et al., 2003 J. Invest. Dermatol. 120: 835; Xu et al., 2006 Am J Pathol. 169: 823; Xu et al., 2006 J Biol. Chem 281: 27389.

50

[0121] La exposición de los queratinocitos humanos cultivados a radiación UV activó ERK MAP quinasa, tal como se evidencia por los niveles elevados de polipéptido ERK fosforilado en inmunoprecipitados de queratinocitos irradiados con UV en relación con los queratinocitos de control no tratados. (Figura 4)

5
[0122] Como también se muestra en la figura 4, el pretratamiento de los queratinocitos con las concentraciones indicadas de mesilato de MitoQ₁₀ inhibía sustancialmente la activación de ERK MAP quinasa por radiación UV posterior. La Figura 4 (panel superior, primer y segundo carriles desde la izquierda) muestra que la radiación UV aumentó la fosforilación de ERK1 (banda superior en el panel superior) y ERK2 (banda inferior en el panel superior). La incubación de queratinocitos con las concentraciones indicadas de MitoQ₁₀, antes de la irradiación con UV, redujo significativamente la fosforilación de ERK1 y ERK2. El panel inferior indica que las cantidades de Erk1 y Erk2 en los queratinocitos no se alteraron por la exposición a radiación UV, ni por la exposición a MitoQ₁₀. Estos datos fueron consistentes con una reducción en el estrés oxidativo inducido por UV en los queratinocitos humanos cuando MitoQ₁₀ estaba presente durante la irradiación con UV.

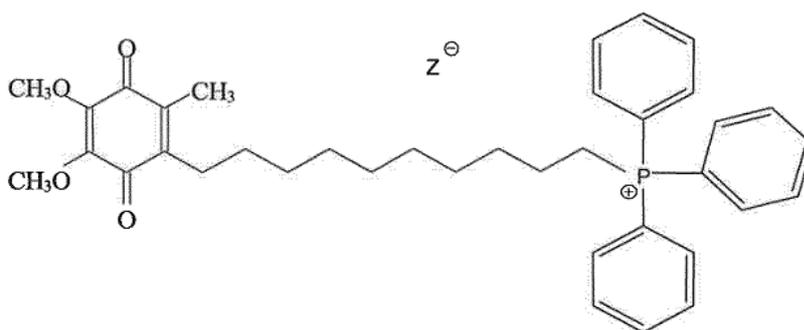
15

REIVINDICACIONES

1. Formulación tópica para usar en el tratamiento tópico de una afección de la piel que resulta de la producción de especies reactivas de oxígeno en la piel de un sujeto y/o para usar en la inducción de la curación tópica de heridas en la piel de un sujeto, que comprende una composición que comprende

(1) un compuesto antioxidante que se selecciona entre:

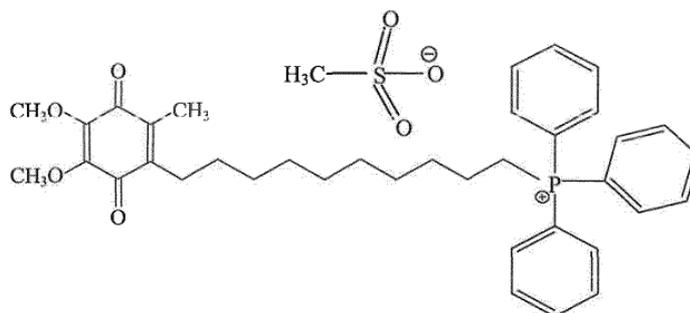
(a) el compuesto antioxidante que tiene la fórmula II:



II

o su forma quinol, en el que Z es un complemento aniónico que es un sulfonato de alquilo o se selecciona del grupo que consiste en metanosulfonato, p-toluenosulfonato, etanosulfonato, benzenosulfonato o 2-naftalenosulfonato; y

(b) el compuesto antioxidante que tiene la fórmula III:



(III)

o su forma quinol, y

(2) un excipiente o vehículo farmacéutico para uso tópico,

en la que la formulación libera una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto antioxidante a fibroblastos y queratinocitos de la piel y el resto catiónico es capaz de dirigir mitocondrialmente el resto antioxidante, y en la que, opcionalmente, la formulación tópica comprende además ácido retinoico.

2. Utilización de una formulación tópica en la fabricación de un medicamento para el tratamiento tópico de una afección de la piel que resulta de la producción de especies reactivas de oxígeno en la piel de un sujeto y/o para la inducción de la curación tópica de heridas en la piel de un sujeto, comprendiendo la formulación tópica una composición que comprende

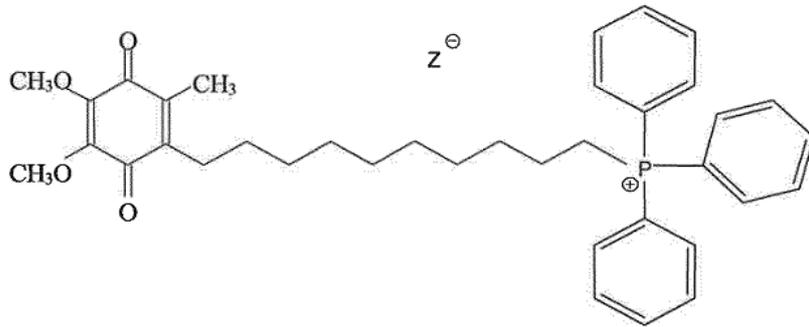
(1) un compuesto antioxidante que se selecciona entre:

(a) el compuesto antioxidante que tiene la fórmula II:

5

10

15



II

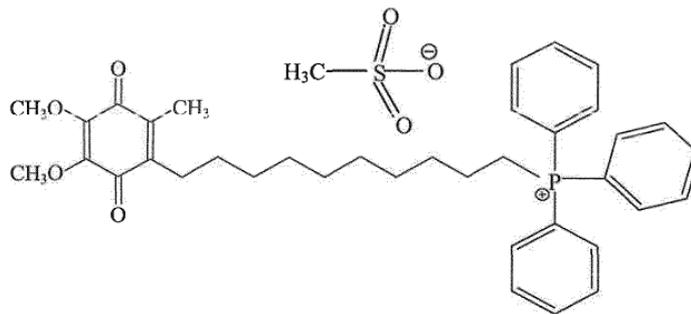
20

o su forma quinol, en el que Z es un complemento aniónico que es un sulfonato de alquilo o se selecciona del grupo que consiste en metanosulfonato, p-toluenosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato o 2-naftalenosulfonato; y
 (b) el compuesto antioxidante que tiene la fórmula III:

25

30

35



(III)

40

o su forma quinol, y

(2) un excipiente o vehículo farmacéutico para uso tópico,

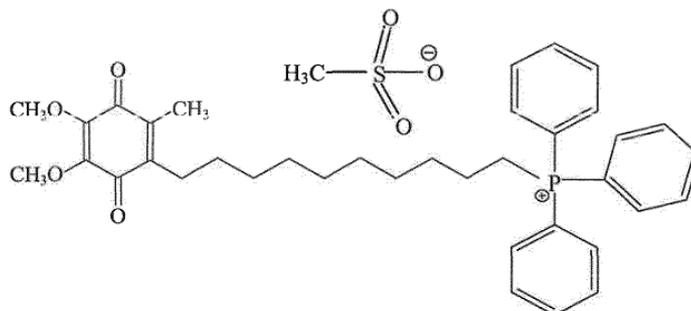
45

en la que la formulación libera una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto antioxidante a fibroblastos y queratinocitos de la piel y el resto catiónico es capaz de dirigir mitocondrialmente el resto antioxidante, y en la que, opcionalmente, la formulación tópica comprende además ácido retinoico.

50

55

60



(III)

65

o su forma quinol.

- 5 4. Formulaci3n t3pica, seg3n la reivindicaci3n 1 o la reivindicaci3n 3, para usar, seg3n la reivindicaci3n 1 o la reivindicaci3n 3, o la utilizaci3n de la formulaci3n t3pica, seg3n la reivindicaci3n 2 o la reivindicaci3n 3, en la que el compuesto antioxidante es capaz de alterar (i) un indicador detectable de especies reactivas de ox3geno en fibroblastos de piel humana, y (ii) un indicador detectable de especies reactivas de ox3geno en queratinocitos de piel humana.
- 10 5. Formulaci3n t3pica, seg3n la reivindicaci3n 1 o la reivindicaci3n 3, para usar, seg3n la reivindicaci3n 1 o la reivindicaci3n 3, o la utilizaci3n de la formulaci3n t3pica, seg3n la reivindicaci3n 2 o la reivindicaci3n 3, en la que el excipiente o veh3culo farmac3utico comprende ciclodextrina, por ejemplo, β -ciclodextrina, opcionalmente en la que el compuesto antioxidante y la ciclodextrina est3n presentes en una relaci3n molar de compuesto a ciclodextrina que se selecciona del grupo que consiste en (i) de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, (ii) de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, (iii) de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, (iv) aproximadamente 1:1, (v) aproximadamente 1:2, y (vi) de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10.
- 15 6. Formulaci3n t3pica, seg3n la reivindicaci3n 1 o la reivindicaci3n 3, para usar, seg3n la reivindicaci3n 1 o la reivindicaci3n 3, o la utilizaci3n de la formulaci3n t3pica, seg3n la reivindicaci3n 2 o la reivindicaci3n 3, en la que la afecci3n de la piel que resulta de la producci3n de especies reactivas de ox3geno **se caracteriza por** la alteraci3n de al menos uno de (i) un indicador detectable de especies reactivas de ox3geno en fibroblastos de piel humana, y (ii) un indicador detectable de especies reactivas de ox3geno en queratinocitos de piel humana, y se selecciona de:
- 20 (i) un da3o en la piel relacionado con la edad,
(ii) angioma, telangiectasia, quemaduras de sol, sequedad, picor, neoplasia y crecimiento precanceroso,
(iii) una infecci3n de la piel, que comprende opcionalmente al menos una de una infecci3n bacteriana, una infecci3n v3rica, una infecci3n parasitaria y una infecci3n f3ngica, y
- 25 (iv) una o m3s de acn3, amiloidosis, un tumor benigno de la piel, una ampolla o 3lcera, enfermedad ampollosa, c3ncer de piel, dermatitis, eczema, inflamaci3n, ictiosis, una picadura de insecto o mordedura de insecto, queratosis pilaris, prurito, psoriasis, enfermedad descamativa, erupci3n, vit3ligo, un trastorno de las gl3ndulas sudor3paras, eritema, enrojecimiento de la piel e inflamaci3n causados por cirug3a l3ser, terapia de radiaci3n, ros3cea, una quemadura y sepsis.
- 30 7. Formulaci3n t3pica, seg3n la reivindicaci3n 1 o la reivindicaci3n 3, para usar, seg3n la reivindicaci3n 1 o la reivindicaci3n 3, o la utilizaci3n de la formulaci3n t3pica, seg3n la reivindicaci3n 2 o la reivindicaci3n 3, en la que el compuesto antioxidante es capaz de alterar (i) al menos un indicador detectable de especies reactivas de ox3geno en fibroblastos de piel humana que se selecciona del grupo que consiste en la generaci3n de especies reactivas de ox3geno, expresi3n de metaloproteinasas de matriz y un estado de fosforilaci3n de quinasas relacionadas con se3al extracelular (ERK), y (ii) al menos un indicador detectable de especies reactivas de ox3geno en queratinocitos de piel humana que se selecciona del grupo que consiste en la generaci3n de especies reactivas de ox3geno, expresi3n de metaloproteinasas de matriz y un estado de fosforilaci3n de quinasas relacionadas con se3al extracelular (ERK).
- 35

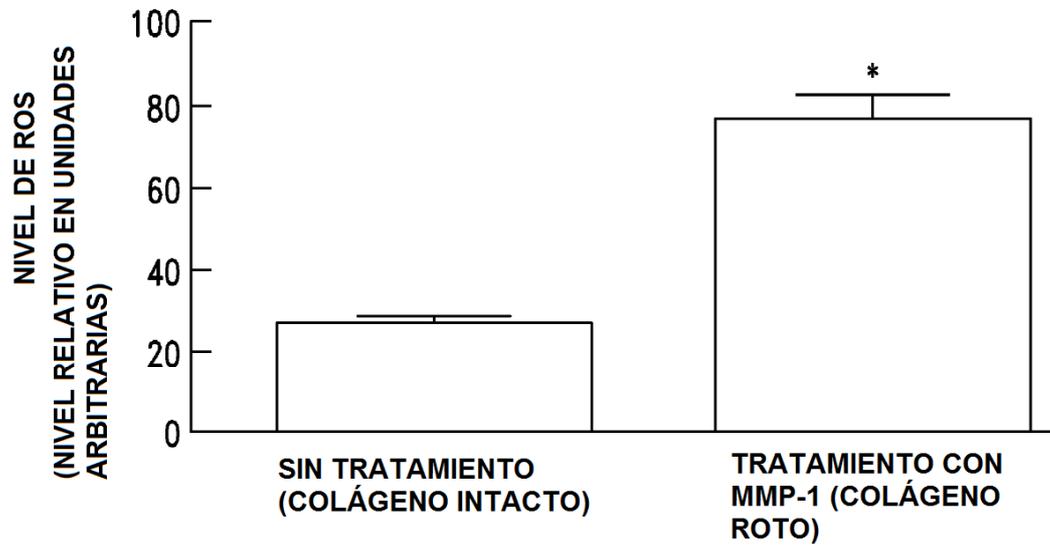


Figura 1

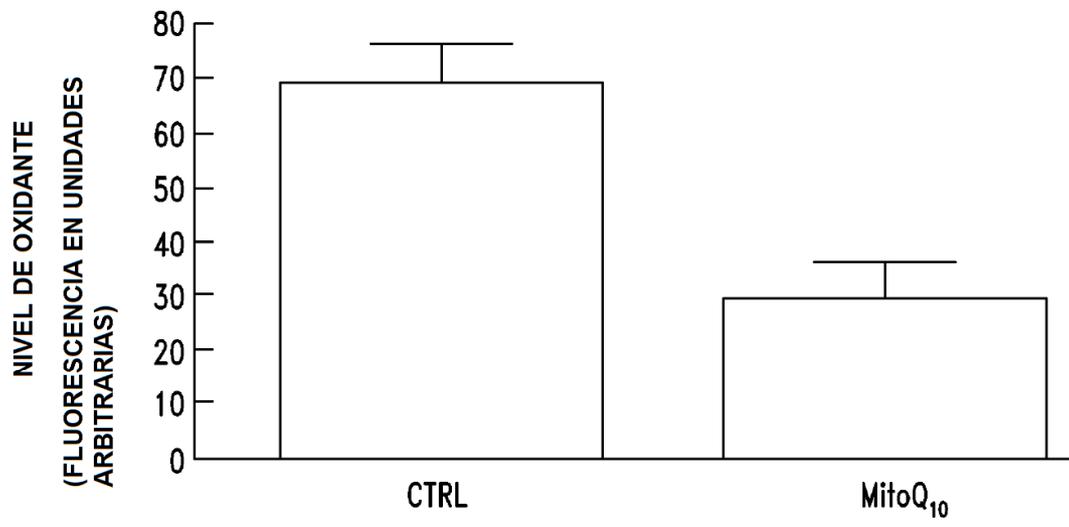


Figura 2

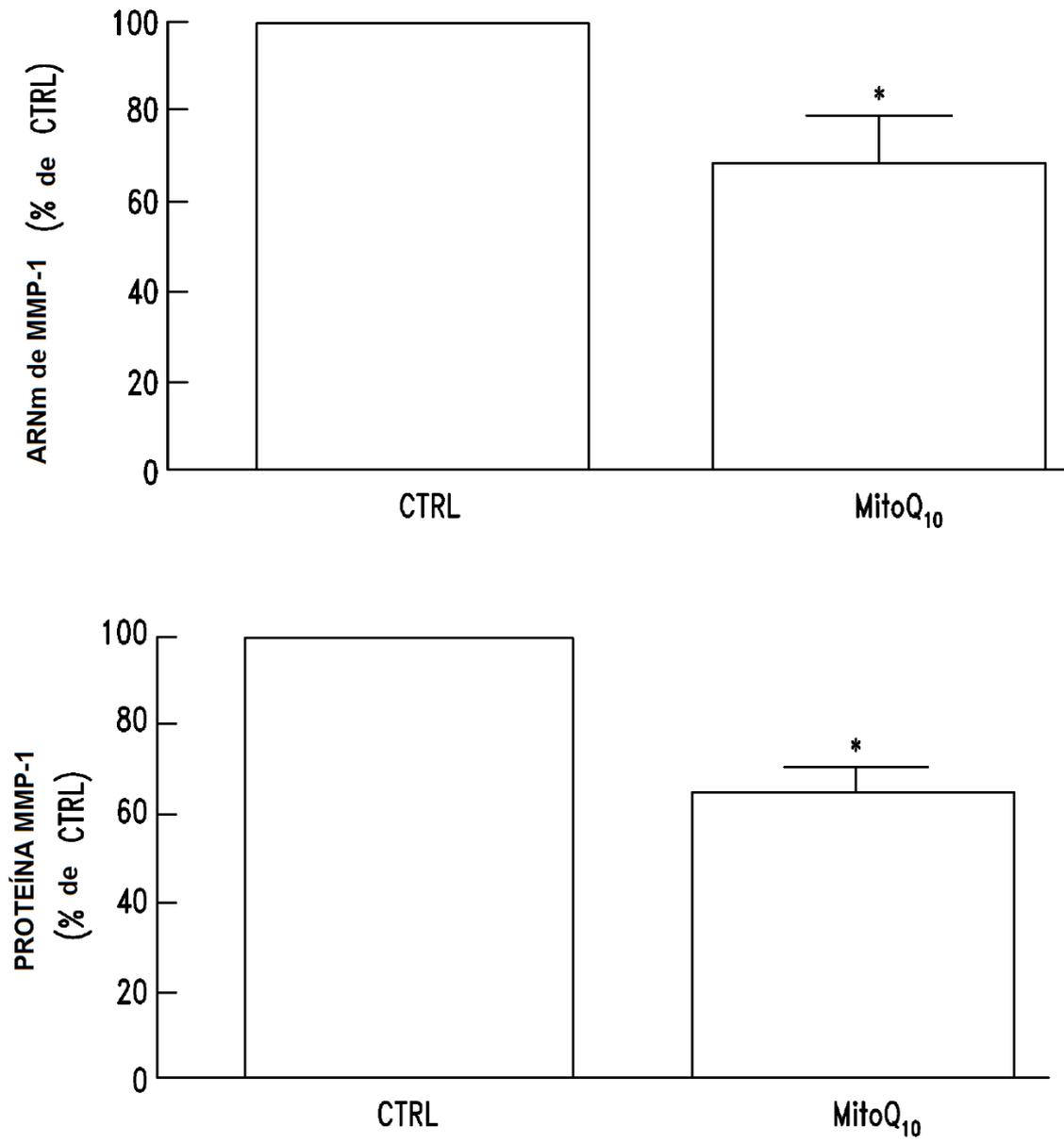


Figura 3

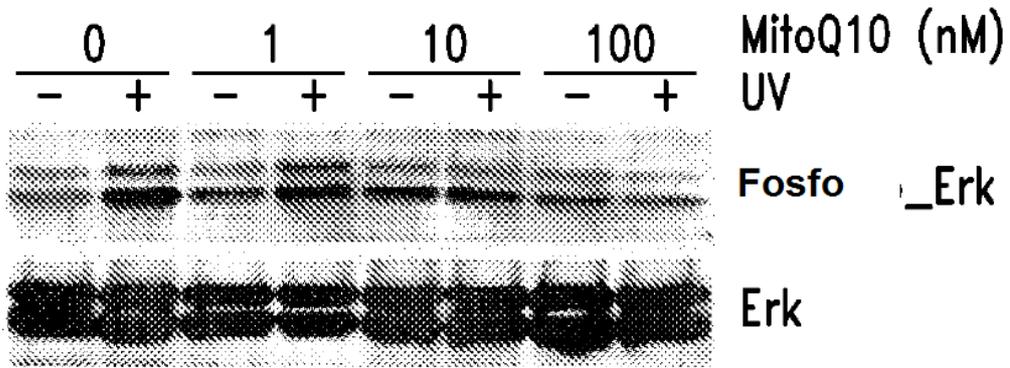


Figura 4