

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 691**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/192** (2006.01)

**A61P 17/02** (2006.01)

**A61K 31/136** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2010 PCT/KR2010/002070**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.10.2010 WO10117170**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2010 E 10761831 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2417972**

54 Título: **Composición farmacéutica para tratar o prevenir lesiones por quemaduras**

30 Prioridad:

**06.04.2009 KR 20090029233**

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

**22.09.2017**

73 Titular/es:

**NEUROTECH PHARMACEUTICALS CO., LTD.**  
**(100.0%)**

**14F. Gyeonggi Bio Center 864-1 Iui-dong**  
**Yeongtong-gu**

**Suwon-si, Gyeonggi-do 443-270, KR**

72 Inventor/es:

**GWAG, BYOUNG-JOO y**  
**PARK, UI-JIN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 633 691 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

Composición farmacéutica para tratar o prevenir lesiones por quemaduras.

### Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica y el método de uso para tratar o prevenir lesión de la piel por quemaduras en pacientes o individuos que lo requieran.

### Antecedentes

Las quemaduras son producidas principalmente por accidentes y pueden clasificarse en quemaduras térmicas, quemaduras producidas por corrientes, quemaduras químicas y quemaduras por radiación según las causas.

10 La importancia de las quemaduras puede clasificarse en quemaduras de primer grado, segundo grado, tercer grado y cuarto grado según el área quemada, la profundidad de las quemaduras, la temperatura y el tiempo de contacto con el objeto que ocasiona las quemaduras y el estado de la piel. En quemaduras de segundo grado o mayor, pueden quedar cicatrices y se requieren cuidados hospitalarios.

15 Las quemaduras de primer grado enrojecen la piel y van acompañadas de dolor con picor. También, la capa más externa de la capa cutánea, la epidermis se daña y con frecuencia se hincha, lo que va acompañado de dolor y eritema.

Los síntomas desaparecen en unos días, pero puede quedar una ligera descamación y pigmentación en su lugar. Después de la recuperación, no se quitan las cicatrices. El caso de la quemadura por el sol es el ejemplo más común de quemaduras de primer grado.

20 Las quemaduras de segundo grado afectan tanto a la epidermis como a la dermis y pueden ocasionar enrojecimiento, dolor, hinchazón y ampollas en las 24 horas después del accidente. También, está quemadura afecta también a la glándula sudorípara y a los poros. Subjetivamente, pueden quedar una intensa sensación de quemadura o dolor. Si revientan las ampollas, se expone un área erosionada de la piel y sale gran parte del jugo líquido. En el caso de que el área quemada sea más de aproximadamente 15% de la superficie corporal, se requiere atención especial. La herida sana en unas semanas, pero en muchos casos puede quedar pigmentación o despigmentación en su lugar. Si tienen lugar infecciones secundarias, los síntomas locales llegan a ser más importantes y duran más tiempo.

30 Las quemaduras de tercer grado afectan a la epidermis, la dermis y la hipodermis, ennegreciendo la piel o poniéndola blanca translúcida y formando coágulos de sangre debajo de la superficie de la piel. Estas áreas quemadas pueden estar entumecidas, pero los pacientes pueden tener la sensación de un dolor severo y la necrosis de los tejidos cutáneos y las estructuras cutáneas requiera mucho tiempo para el tratamiento, quedando cicatrices más tarde. En 2 semanas después del accidente, cae la postilla y aparecen partes ulcerosas. Hay abundantes fluidos de secreción y el sangrado es fácil, pero la formación gradual de nuevo tejido por regeneración de la epidermis sana el área quemada, quedando cicatrices. Si la necrosis de la piel es profunda o tiene lugar infección secundaria, el procedimiento de curación se retrasa y las superficies de las cicatrices llegar a ser irregulares, conduciendo con frecuencia a generación queloide y restos de transformación o trastornos de movimiento. Si el área quemada es aproximadamente 10% de la superficie corporal, se requiere atención especial.

40 Las quemaduras de cuarto grado son casos en que se carboniza el tejido quemado y cambia a negro y la capa de grasa situada bajo la capa de piel, ligamentos, fascia, músculo o hueso, también experimenta quemaduras. Las quemaduras de cuarto grado tienen lugar por lesiones eléctricas por alto voltaje y, a veces, en el caso de infección fúngica durante quemaduras de segundo y tercer grado, profundas. Si el alcance de las quemaduras es más del 20% de la superficie corporal, el cuerpo puede producir reacciones físicas, puede tener lugar hipotensión debido a excesiva pérdida de fluido corporal, choque y fallo renal agudo y más adelante puede tener lugar posterior infección de la herida, neumonía, sepsis o múltiples síndromes de disfunción de órganos.

45 Para el tratamiento de las quemaduras, es importante curar las heridas por quemadura tempranas tan pronto como sea posible o reducir el área quemada. En los vendajes iniciales de heridas por quemaduras, se hace énfasis en el tratamiento inicial para evitar la transición a quemaduras profundas por control de la infección e inflamación, mantenimiento de entorno húmedo y tratamiento de factores de crecimiento o citocinas que ayuden a la regeneración de la piel, uso local de heparina, etc.

50 Se han descrito antagonistas de NMDA en la técnica para evitar la extensión de daño en tejido neuronal que se haya quemado de manera selectiva por tratamiento con láser quirúrgico, como se describe en la Patente de EE. UU. N° 5.013.540. Los antagonistas de NMDA también se han descrito para evitar hiperplasia primaria, así como alodinia primaria y secundaria (véase la patente europea EP 1 674 087). En la patente internacional WO 2004/000786, se describe esta clase de compuestos para prevenir y tratar enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas. También, la patente internacional WO 2005/013885 describe el uso de esta clase de compuestos para acelerar la curación de las heridas.

55

Si se desarrollan compuestos terapéuticos útiles para tratar o prevenir la lesión por quemaduras, sería enormemente útil tratar a los pacientes con quemaduras, mejorar el estado y reducir las cicatrices considerando la importancia de la lesión por quemadura.

### Descripción

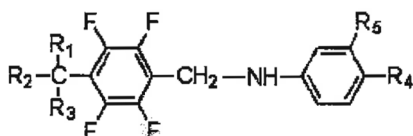
#### 5 Problema técnico

De acuerdo con esto, el objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica y un método médico usando la composición útil para tratar o prevenir lesión de la piel por quemaduras.

#### Solución técnica

10 Para resolver el problema técnico, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar o prevenir lesión de la piel por quemaduras, que comprende derivados de tetrafluorobencilo representados por la fórmula química 1 a continuación o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables como agentes eficaces:

[Fórmula química 1]



en la que,

15  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son independientemente hidrógeno o halógeno;

$R_4$  es hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, alcoxi que es sustituido con halógeno, alcanoiloxi o nitro;

$R_5$  es ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico con alquilo, carboxiamida, ácido sulfónico, halógeno o nitro.

20 La presente invención proporciona una composición farmacéutica o un método médico para tratar o prevenir lesión de la piel por quemaduras, que comprende derivados de tetrafluorobencilo representados por la fórmula química 1 o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, en la fórmula química 1, alquilo es alquilo  $C_1$ - $C_5$  y más preferiblemente alquilo  $C_1$ - $C_3$ . Más específicamente, alquilo preferible incluye, pero no se limita a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y *tert*-butilo. Alcoxi, preferiblemente, es alcoxi  $C_1$ - $C_5$  y más preferiblemente alcoxi  $C_1$ - $C_3$ . Más específicamente, alcoxi preferible incluye, pero no se limita a, metoxi, etoxi y propanoxi. Halógeno incluye, pero no se limita a, fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro. Preferiblemente, alcanoilo es alcanoilo  $C_2$ - $C_{10}$  y más preferiblemente alcanoilo  $C_2$ - $C_5$ . Más específicamente, alcanoilo preferible incluye, pero no se limita a, etanoilo, propanoilo y ciclohexanocarbonilo. Preferiblemente, alcanoiloxi es alcanoiloxi  $C_1$ - $C_4$ .

30 Ejemplos preferibles del derivado de tetrafluorobencilo representado por la fórmula química 1 anterior incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

Ácido 2-hidroxi-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-bencilamino)-benzoico (de ahora en adelante, referido como '2-Hidroxi-TTBA'),

Ácido 2-nitro-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilbencilamino)benzoico,

Ácido 2-cloro-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilbencilamino)benzoico,

35 Ácido 2-bromo-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilbencilamino)benzoico,

Ácido 2-hidroxi-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metilbencilamino)benzoico,

Ácido 2-metil-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilbencilamino)benzoico,

Ácido 2-metoxi-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilbencilamino)benzoico,

Ácido 5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometilbencilamino)-2-trifluorometoxibenzoico.

40 En la presente invención, quemaduras de la piel normalmente se refiere al fenómeno de que se destruyen células cutáneas por calor o conduce a necrosis. Ejemplos de quemaduras de la piel incluyen quemaduras por llama producidas por el fuego, quemaduras de la piel por escaldadura producidas por líquido caliente (agua, aceite, etc.),

quemaduras de la piel por contacto producidas por contacto con objetos calientes (tales como planchas eléctricas, ollas arroceras, etc.), quemaduras químicas producidas por ácidos fuertes, álcalis fuertes, quemaduras solares producidas por luz ultravioleta fuerte, quemaduras de la piel por radiación producidas por exposición a radiación y rayos X, pero no se limitan a las mismas. También, la invención de quemaduras puede ser quemaduras de la piel de primer grado, segundo grado, tercer grado y cuarto grado.

El derivado de tetrafluorobencilo representado por la fórmula química 1 anterior o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables puede usarse para tratar o prevenir lesión de la piel por quemaduras, pero no se limitan a un tipo o grado (gravedad) específico de las quemaduras.

El derivado de tetrafluorobencilo o sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden prepararse por, pero no se limitan a, los esquemas de reacción desprendidos de la patente de EE. UU. 6.927.303.

Algunos compuestos según la presente invención pueden administrarse en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" de la presente invención significa sales producidas por base no tóxica o poco tóxica. En el caso de que el compuesto de la presente invención sea ácido, las sales de adición de base del compuesto de la presente invención pueden prepararse haciendo reaccionar la base libre del compuesto con cantidad suficiente de la base deseable y disolvente inerte adecuado. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, litio, sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio o sal preparada por amino orgánico. En el caso de que el compuesto de la presente invención sea alcalino, las sales de adición de ácido del compuesto del compuesto pueden prepararse haciendo reaccionar la base libre del compuesto con cantidad suficiente del ácido deseable y disolvente inerte adecuado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido propiónico, ácido isobutílico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido p-tolilsulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico, ácido brómico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido monohidrogenocarbónico, ácido fosfórico, ácido monohidrogenofosfórico, ácido dihidrogenofosfórico, ácido sulfúrico, ácido monohidrogenosulfúrico, yoduro de hidrógeno y ácido fosforoso. Además, las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, una sal de aminoácido como arginato y un análogo de ácido orgánico como glucurónico o galactunórico.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden estar en forma hidratada y pueden existir como forma solvatada o no solvatada. Una parte de los compuestos según la presente invención que existe como una forma cristalina o forma amorfa y cualquier forma física se incluye en el alcance de la presente invención. Además, algunos compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos o dobles enlaces y existen por lo tanto en dos o más formas estereoisómeras como racemato, enantiómero, diastereómero, isómero geométrico, etc. La presente invención incluye estos estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente invención.

La presente invención también describe una composición farmacéutica que comprende el compuesto anterior o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables. El derivado de tetrafluorobencilo representado por la fórmula química 1 anterior o sus sales/solvatos farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse solos o con cualquier portador, diluyente, etc., conveniente y dicha formulación para administración puede ser una unidad de una sola dosis o unidad de dosis múltiples.

La composición farmacéutica de la presente invención puede formularse en una forma sólida o líquida. La formulación sólida incluye, pero no se limita a, un polvo, un gránulo, un comprimido, una cápsula, un supositorio, etc. También, la formulación sólida puede incluir, además, pero no se limita a, un diluyente, un agente saborizante, un aglutinante, un conservante, un agente disgregante, un lubricante, una carga, etc. La formulación líquida incluye, pero no se limita a, una disolución tal como disolución acuosa y disolución de propilenglicol, una suspensión, una emulsión, etc. y se puede preparar por adición de aditivos adecuados tales como un agente de coloración, un agente saborizante, un estabilizante, un espesante, etc.

Por ejemplo, se puede preparar un polvo por mezclamiento simplemente del derivado de tetrafluorobencilo de la presente invención y excipientes farmacéuticamente aceptables como lactosa, almidón, celulosa microcristalina, etc. Puede prepararse un gránulo como sigue: mezclando derivados de tetrafluorobencilo o sus sales farmacéuticamente aceptables, un diluyente farmacéuticamente aceptable y un aglutinante farmacéuticamente aceptable tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, etc., y efectuando granulación en húmedo con disolvente adecuado como agua, etanol, isopropanol, etc., o realizando compresión directa con polvo de compresión. Además, se puede preparar un comprimido por mezclamiento del gránulo con un lubricante farmacéuticamente aceptable tal como estearato de magnesio y comprimiendo para formar comprimidos la mezcla usando una máquina para fabricar comprimidos.

La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse en formas de, pero no limitándose a, formulación oral, formulación inyectable (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, infusión, subcutánea, implante), inhalable, intranasal, vaginal, rectal, sublingual, transdérmica, tópica, etc., dependiendo de

los trastornos que se tengan que tratar y el estado del paciente. La composición de la presente invención puede formularse en una dosis unitaria adecuada que comprende un portador, aditivo y/o vehículo, farmacéuticamente aceptable y no tóxico, todos los cuales se usan en general en la técnica, dependiendo de las vías que se tengan que administrar. Un tipo de medicamento de liberación lenta de formulación capaz de liberar fármaco de manera continua durante el tiempo deseable también se incluye en el alcance de la presente invención.

La presente invención también describe un método para usar el derivado de tetrafluorobencilo o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables para tratar y/o prevenir lesión de la piel por quemaduras; incluyendo la administración a objetos que requieren el tratamiento o la prevención de lesión de la piel por quemaduras con cantidad terapéuticamente eficaz.

Para tratar lesión de la piel por quemaduras, puede administrarse el compuesto o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de la presente invención diariamente a una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1.000 mg/kg, preferiblemente aproximadamente 2,5 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg. Sin embargo, la dosis puede variarse según las condiciones del paciente (edad, sexo, peso corporal, etc.), la gravedad de los pacientes con necesidad de la misma, los compuestos eficaces usados, etc. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse una vez al día o varias veces al día en dosis divididas, si es necesario.

### Efectos ventajosos

La presente invención se refiere a un método y una composición farmacéutica para tratar lesión de la piel por quemaduras, el compuesto representado por la fórmula química como principio activo o sus sales farmacéuticamente aceptables.

### Descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el efecto protector de 2-hidroxi-TTBA frente a una lesión por quemadura térmica usando un resultado de análisis químico sanguíneo, es decir, una reducción de lactato deshidrogenasa en suero.

La Figura 2 es la fotografía que muestra un resultado de observación morfológica de la piel a los 7 días después una lesión por quemadura térmica. Esta figura muestra los efectos terapéuticos de 2-hidroxi-TTBA para la lesión por quemadura.

La Figura 3 es la fotografía que muestra estados comparativos de epitelios coloreados con hematoxilina-eosina según cada grupo experimental.

La Figura 4 es la fotografía que muestra el estado de piel de espesor completo en la zona de estasis (zona de lesión del tejido) a los 7 días después de una lesión por quemadura térmica coloreada con hematoxilina-eosina con microscopio x10.

La Figura 5 es la fotografía que muestra el estado de células vivas de tejidos cutáneos de espesor completo en la zona de estasis (zona de lesión del tejido) coloreada con violeta de cresilo con microscopio x10.

La Figura 6 es la fotografía que muestra el estado del colágeno y fibras musculares de tejidos cutáneos de espesor completo en la zona de estasis (zona de lesión del tejido) por coloración con tricromo de Masson.

### Modo para invención

De ahora en adelante, la presente invención se describe con considerables detalles para ayudar a los expertos en la materia a entender la presente invención. Sin embargo, pueden transformarse varios ejemplos según la presente invención en otras formas y no debería interpretarse el alcance de la invención como limitado a los siguientes ejemplos. Se proporcionan ejemplos de la presente invención para explicar más completamente al experto artesano en este campo.

<Ejemplo 1> El efecto terapéutico contra lesión por quemadura de contacto.

Para confirmar el efecto terapéutico de 2-hidroxi-TTBA frente a lesión por quemadura, se induce lesión por quemadura de contacto durante 30 segundos en el lomo de ratas (en los dos lados de la piel) usando un peine de latón precalentado durante 3 minutos en agua hirviendo (que se mantiene a 100 °C). Después de 5 minutos, se administraron 10 mg/5 ml/kg de 2-hidroxi-TTBA por vía intravenosa durante 5 minutos. Desde entonces, se mantuvo una administración dos veces al día (a un intervalo de 10~12 horas) durante 7 días en las mismas condiciones. Se administró la misma cantidad de disolución salina sin el compuesto al grupo tratado con vehículo de la misma manera. Los grupos de experimentos de quemaduras fueron los mismos que se muestran en la tabla 1.

50

[Tabla 1]

Grupos	Grupo normal	Quemadura (grupo de control)	Grupo tratado con vehículo	Grupo tratado con 2-hidroxi-TTBA
Número total de animales experimentales	6	9	8	7
Número de animales muertos	N/A	2	0	0
N/A: no aplicable				

5 Cuando se analizan los resultados, número de animales del grupo normal para comparación, número de animales en cada grupo y el número de animales que muere en los 7 días después de lesión por quemadura se mostraron en la tabla 1 anterior. Dos ratas en el grupo de control de quemaduras murieron a los 5 y 7 días, respectivamente, después de lesión por quemadura, pero sobrevivieron todas de otro grupo experimental.

#### **La medición de lactato deshidrogenasa en suero a través de química sanguínea.**

La lactato deshidrogenasa (LDH) es una enzima distribuida a casi todos los tejidos y que cataliza reacciones reversibles entre ácido pirúvico y ácido láctico.

10 Se sabe que el nivel en suero de LDH es elevado cuando se destruyen los tejidos y las células. Así, la cantidad de LDH se midió en muestras de suero de cada grupo excepto muestras hemolizadas que podían interferir con los resultados del ensayo. El resultado se muestra en la figura 1.

15 Como se muestra en la figura 1, el valor de LDH del grupo de control de quemaduras aumentó aproximadamente 2 veces comparado con el grupo normal y el valor de LDH de grupo tratado con 2-hidroxi-TTBA se redujo significativamente comparado con grupo de control de quemaduras.

#### **Observación del aspecto de la piel sobre el lomo después de lesión por quemadura.**

20 La Figura 2 son fotografías que observan la piel en el lomo 7 días después de lesión por quemadura. Se indujeron quemaduras de espesor completo en los dos lados del lomo de ratas experimentales usando un peine de latón precalentado con 4 formas rectangulares de tamaño 10 x 20 mm. A las 2 horas después de inducción, aparecieron 4 zonas de coagulación de color pálido u oscurecidas (o zonas de necrosis de tejido) y 3 zonas de estasis (o zonas de lesión del tejido) en los dos lados del lomo. La zona de coagulación (o zona de necrosis de tejido) es una región celular que se daña de manera irreversible y la recuperación es imposible con el tiempo y la zona de estasis (o zona de lesión del tejido) es una región en que continúa la necrosis celular sin un tratamiento específico en 24 ~ 48 horas, que conduce a muerte celular por isquemia ocasionada por deposición continua de fibrina, vasoconstricción, trombosis, etc.

25 Por lo tanto, para evaluar la eficacia en este experimento, entre la zona de estasis, se analizaron las restantes 4 regiones (un área rectangular indicaba las líneas discontinuas) excepto las regiones hacia la cabeza próximas a un chaleco de medicación entre 6 áreas aparecidas en una sola rata.

30 Como se muestra en la figura 2, puede observarse la formación de costra en la zona de estasis, cambio a la herida, separación de heridas o eliminación de piel en el grupo de control de quemaduras sin realizar ninguna acción.

La formación de costra tal como postilla ocurrió rara vez en el grupo tratado con vehículo y 2-hidroxi-TTBA. Especialmente, se recuperó la piel del grupo tratado con 2-hidroxi-TTBA a tal buen estado de la piel que pudo observarse crecimiento del cabello a simple vista.

#### **Aspecto histológico de formación de costra y formación de epidermis de la herida después de lesión por quemadura.**

35 La Figura 3 es el resultado que compara el estado de la capa epitelial con coloración con hematoxilina-eosina de tejidos según los grupos. Como se muestra en la figura 3, se observaron diferentes controles normales que capas epiteliales normales (parte indicada por la flecha) así como folículos sanos, no se observaron células epiteliales normales excepto las células inflamatorias debido a formación de costra en el grupo de control de quemaduras. Se identificó que se estaba desarrollando la formación de epidermis en la herida en los grupos tratados con vehículo y tratados con 2-hidroxi-TTBA. También se pudieron observar algunos casos de que tenía lugar hiperplasia de epidermis más gruesa que las capas epiteliales normales.

40

La formación de costra y la frecuencia de formación de epidermis de la herida se midieron analizando 28 áreas de tejido totales por grupo (4 zonas de estasis por rata, 7 ratas por grupo). Como resultado, el cambio en la herida de la frecuencia de aproximadamente 93% acaecido en el grupo de control de quemaduras disminuyó a aproximadamente 18% y 4%, respectivamente, en los grupos tratados con vehículo y tratados con 2-hidroxi-TTBA. También, aumentó la velocidad de formación de epidermis de la herida por aproximadamente 32% y 72%, respectivamente, en comparación con el grupo de control de quemaduras. El resultado se mostró en la tabla 2 a continuación (aspecto histológico: Formación de costra y frecuencia de formación de epidermis de la herida).

[Tabla 2]

Grupos	Grupo de control de quemaduras	Grupo tratado con vehículo	grupo tratado con 2-hidroxi-TTBA
Formación de costra (%)	92,857	17,857	3,571
Formación de epidermis de la herida (%)	10,714	32,143	71,429

#### 10 **Histología de piel de espesor completo por coloración con hematoxilina-eosina.**

La Figura 4 era la fotografía que observó el estado de tejidos de piel de espesor completo por coloración con hematoxilina-eosina vía microscopio x10.

Mostró que el epitelio, la dermis, el tejido subcutáneo y las capas de músculo han sido dañados por el espesor completo en el grupo de control de quemaduras. Se observó que se formaba costra, se infiltraron debajo las células inflamatorias y hay un gran número de células inflamatorias entre el tejido subcutáneo y las capas de músculo. En el grupo tratado con vehículo, no se formó costra tal como postilla, pero se observaron cantidades considerables de células inflamatorias por todos los tejidos cutáneos y tejidos subcutáneos, mostrando aún infiltración de las muchas células inflamatorias debajo del epitelio regenerado. En el grupo tratado con 2-hidroxi-TTBA, la infiltración de células inflamatorias estuvo considerablemente inhibida excepto en las áreas de células musculares y tejidos subcutáneos y no sólo apareció una formación de epidermis de la herida sino también efectos protectores incluso en los folículos capilares, glándulas sebáceas y capas de músculo.

#### **Histología de espesor completo de la piel por coloración con violeta de cresilo.**

La Figura 5 es la fotografía que observa las células vivas en la zona de estasis por coloración con violeta de cresilo vía microscopio x10. En el grupo de control de quemaduras y el grupo tratado con vehículo, rara vez se observaron folículos y grandes cantidades de células inflamatorias por toda la piel de espesor completo. Por otra parte, se observaron folículos vivos y epitelios y se observaron relativamente pocas células inflamatorias en el grupo tratado con 2-hidroxi-TTBA.

#### **Histología de piel de espesor completo por coloración con tricromo de Masson.**

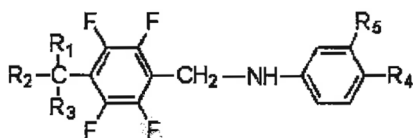
La Figura 6 es la fotografía que observa el colágeno de tejidos cutáneos y fibras musculares en la zona de estasis por coloración con tricromo de Masson. En el grupo normal, se distribuyó de manera uniforme colágeno coloreado de azul por toda la dermis y se colorearon fibras musculares de rojo. En el grupo de control de quemaduras, se depositó colágeno de manera irregular debajo de la costra, el nivel de coloración fue relativamente débil para el grupo normal. Casi se dañaron las fibras musculares y no se colorearon. En el grupo tratado con vehículo, la cantidad de colágeno fue la más abundante observada en relación con los otros grupos, incluso a un nivel muy alto comparado con el control normal. Además, no se colorearon las fibras musculares con daño y se acompañaron de cantidad significativa de sangrado e infiltración de células inflamatorias. Sin embargo, en el grupo tratado con 2-hidroxi-TTBA, similar al grupo normal, se dispusieron epitelio, dermis, grasa subcutánea y capas de músculo, mostrando collages uniformemente distribuidos alrededor de los folículos capilares vivos y fibras musculares coloreadas de rojo.

40

## REIVINDICACIONES

1. Los derivados de tetrafluorobencilo representados por la fórmula química 1 o sus sales farmacéuticamente aceptables:

[Fórmula química 1]



5 en la que,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno o halógeno;

R<sub>4</sub> es hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, alcoxi que es sustituido con halógeno, alcaniloxi o nitro;

10 R<sub>5</sub> es ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carboxiamida, ácido sulfónico, halógeno o nitro,

para uso en un método para tratar o prevenir lesión de la piel por quemaduras.

2. Los derivados de tetrafluorobencilo para uso en un método según la reivindicación 1, en el que el derivado de tetrafluorobencilo es uno cualquiera seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 2-hidroxi-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-bencilamino)benzoico,

15 ácido 2-nitro-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-bencilamino)benzoico,

ácido 2-cloro-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-bencilamino)benzoico,

ácido 2-bromo-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-bencilamino)benzoico,

ácido 2-hidroxi-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metil-bencilamino)benzoico,

ácido 2-metil-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-bencilamino)benzoico,

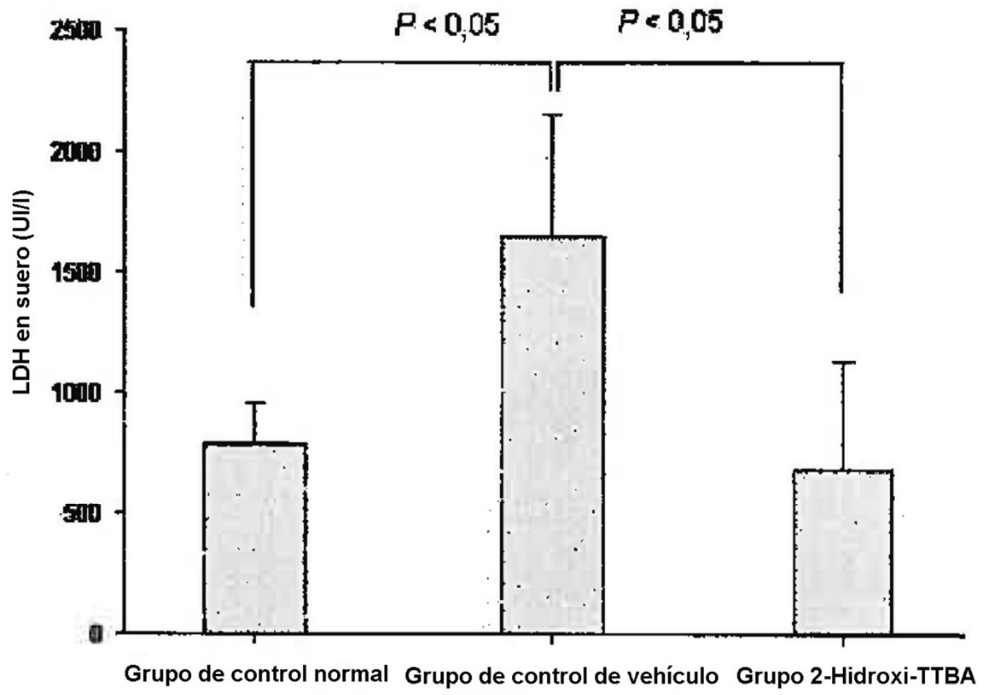
20 ácido 2-metoxi-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-bencilamino)benzoico,

ácido 5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-bencilamino)-2-trifluorometoxibenzoico.

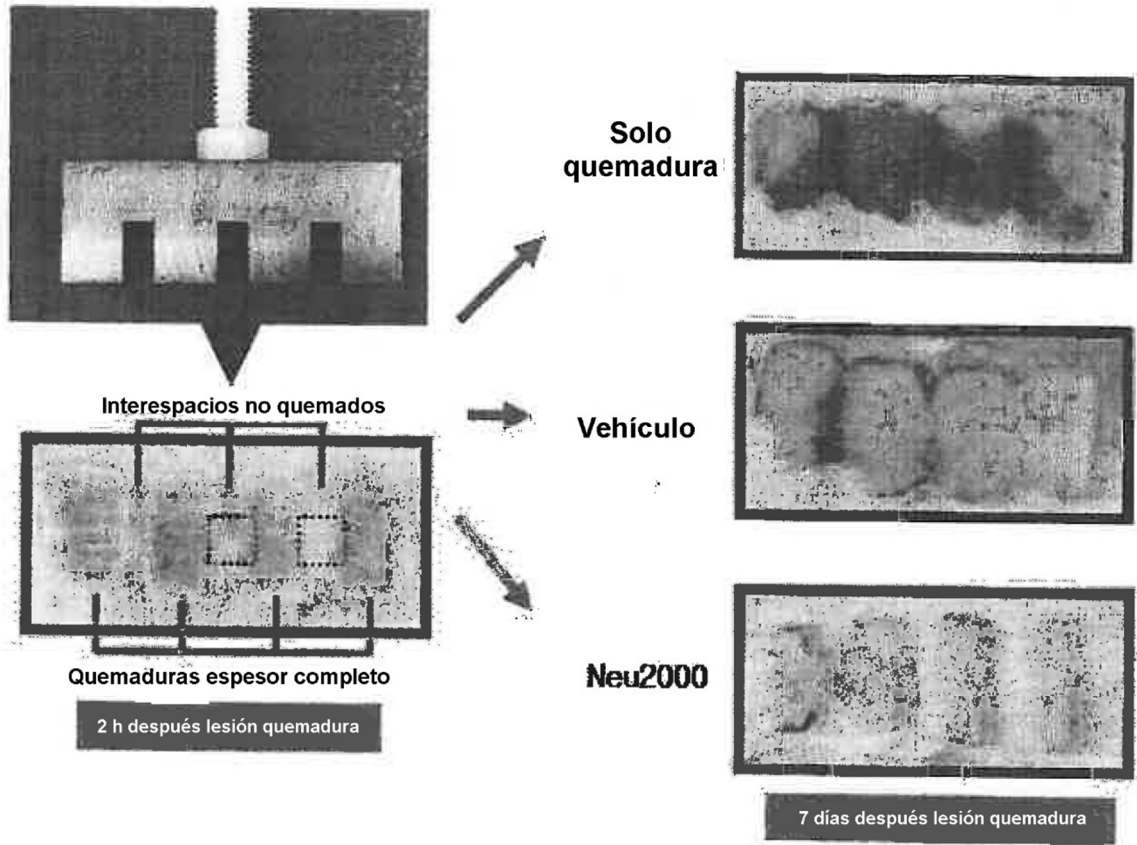
3. Los derivados de tetrafluorobencilo para uso en un método según la reivindicación 2, en el que el derivado de tetrafluorobencilo es ácido 2-hidroxi-5-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil-bencilamino)benzoico.



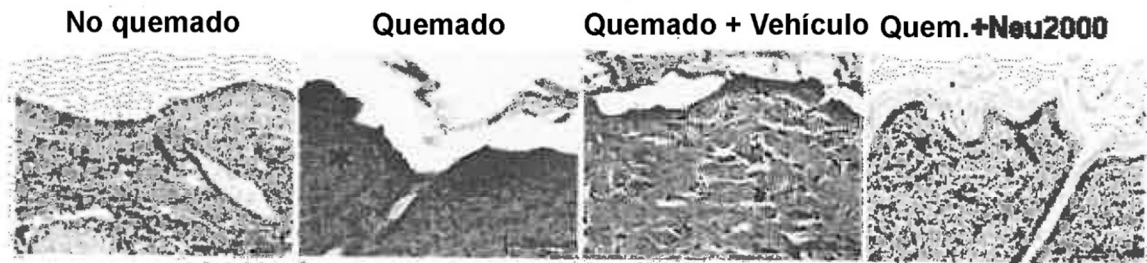
FIG. 1



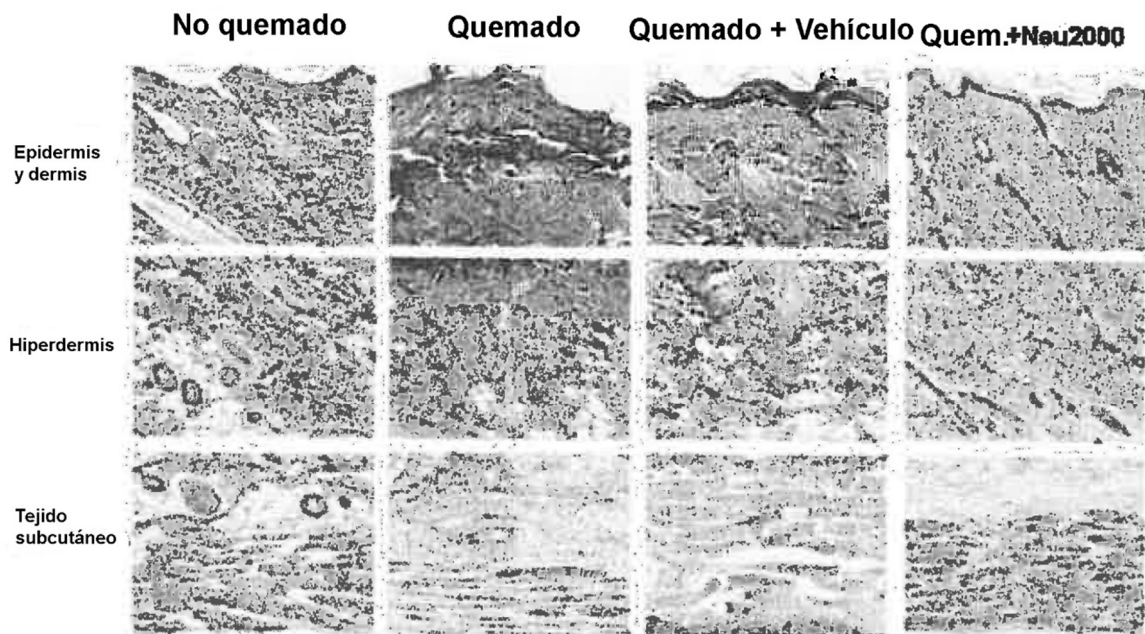
**FIG. 2**



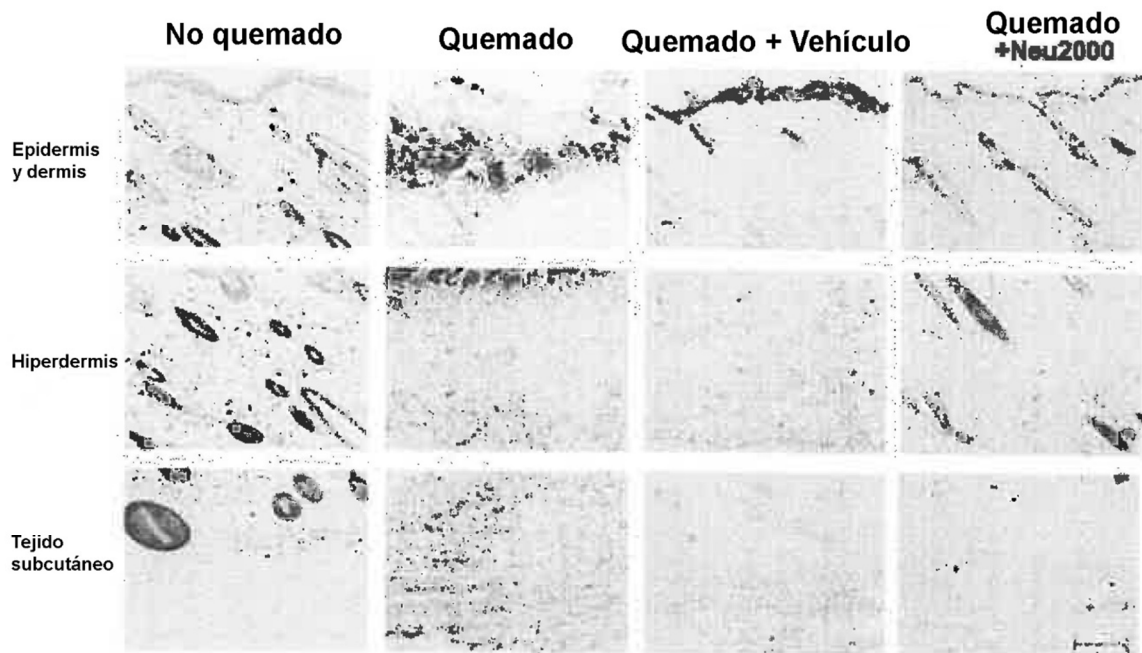
**FIG. 3**



**FIG. 4**



**FIG. 5**



**FIG. 6**

