

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 535**

51 Int. Cl.:

A61K 8/30 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.10.2008** **PCT/US2008/079534**
87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2009** **WO09049172**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2008** **E 08837020 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017** **EP 2244690**

54 Título: **Composiciones tópicas para tratar trastornos, enfermedades y dolencias inflamatorias**

30 Prioridad:

10.10.2007 US 998345 P
05.05.2008 US 126478

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.12.2017

73 Titular/es:

THERAMETICS, LLC (100.0%)
655 Research Parkway Suite 546
Oklahoma City, OK 73104, US

72 Inventor/es:

FULLER, BRYAN, B.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 645 535 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones tópicas para tratar trastornos, enfermedades y dolencias inflamatorias

La presente invención se refiere a composiciones transdérmicas para su uso en el tratamiento de un trastorno, dolencia o enfermedad inflamatoria de la piel que comprende dihidroeuugenol o una de sus sales.

- 5 La piel humana comprende una capa de epidermis que está predominantemente compuesta de queratinocitos y un pequeño número de melanocitos y células de Langerhans (células presentadoras de antígenos) y una capa de dermis que está principalmente compuesta de fibroblastos. La mayoría de los trastornos de la piel implican inflamación estimulada por alguna agresión a la piel. Los queratinocitos responden rápidamente a los estímulos ambientales (por ejemplo, radiación UV (UVR), alérgenos, irritantes o daño físico) produciendo una variedad de mediadores inflamatorios, incluyendo citoquinas (por ejemplo, IL-1, TNF-alfa, e IL-6) y quimioquinas (por ejemplo, IL-8).
- 10 Uno de los mediadores inflamatorios más activos es PGE-2 (Prostaglandina E2) y, por supuesto, se han diseñado muchos fármacos dermatológicos tópicos para disminuir los niveles de PGE-2. Los fibroblastos de la dermis producen también PGE-2 junto con una variedad de quimioquinas, citoquinas y enzimas que destruyen la matriz tales como colagenasa (MMP-1).
- 15 La identificación de los compuestos que pueden suprimir la producción de mediadores inflamatorios en la piel permitiría desarrollar productos tópicos eficaces para tratar una variedad de enfermedades o trastornos inflamatorios de la piel incluyendo eczema, dermatitis por radiación, dermatitis atópica, queratosis actínica, dermatitis seborreica, otras enfermedades dermatíticas y acné. Serían también deseables composiciones capaces de tratar otras dolencias dermatológicas tales como los efectos del envejecimiento y la hiperpigmentación.
- 20 El documento WO-A-2004/000305 desvela pomadas que comprenden isoeugenol para administración tópica para tratar la psoriasis, el crecimiento del cabello y el eczema.

Un aspecto de la presente invención proporciona una composición transdérmica para su uso en el tratamiento de un trastorno, enfermedad o dolencia inflamatoria en la piel en un sujeto, comprendiendo la administración tópica:

- 25 un principio activo que comprende dihidroeuugenol o una de sus sales, en el que el principio activo está presente en el intervalo de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % en peso de la composición transdérmica; y siendo el resto de la composición transdérmica un transportador o vehículo acuoso, acuoso mixto o no acuoso, farmacéuticamente aceptable en el que el principio activo se suspende o disuelve, en el que el transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable es eficaz para llevar o permitir el paso del principio activo en la epidermis o dermis de la piel del sujeto cuando el principio activo tiene su efecto sobre el trastorno, enfermedad o dolencia inflamatoria de la piel y en el que el trastorno, enfermedad, o dolencia inflamatoria de la piel del sujeto es al menos uno de inflamación, rosácea, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante, dermatitis seborreica, dermatitis por radiación, eritema, psoriasis, dermatitis atópica, eczemas, queratosis actínica, acné, cicatrices, envejecimiento y alopecia areata.
- 30

El transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender un potenciador de la penetración.

- 35 El transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser no acuoso y puede estar ausente de emulsionantes.

El transportador puede comprender principalmente al menos 25 % en peso de una silicona.

La composición tópica puede comprender además cinnamaldehído.

- 40 La composición tópica puede ser eficaz en la transmisión percutánea de tal manera que el principio activo puede mantenerse en la epidermis o la dermis a una concentración en un intervalo de entre 10 μ M a 500 μ M.

La composición tópica puede estimular la producción dérmica de colágeno, elastina y TIMP e inhibe la producción de MMP.

La dolencia dermatológica puede ser rosácea o dermatitis atópica.

El principio activo puede comprender además isoeugenol o una sal, su éster o éter.

- 45 La dolencia dermatológica puede ser una dermatitis por radiación y/o eritema.

El dihidroeuugenol puede ser de 0,5 % a 5 % en peso de la composición tópica.

El dihidroeuugenol puede ser de 1 % a 4 % en peso de la composición tópica.

El principio activo puede ser dihidroeuugenol, isoeugenol o una de sus sales o éster y cinnamaldehído, en el que la dolencia dermatológica es acné.

El principio activo puede comprender dihidroeuugenol o una de sus sales e isoeugenol o una de sus sales, su éster o éter, en el que la dolencia dermatológica es psoriasis.

El principio activo puede mantenerse en la epidermis o dermis de la piel a una concentración en un intervalo de entre 10 µM a 500 µM.

- 5 La Figura 1 es una gráfica que muestra los efectos de dihidroeuugenol (DHE) o PGE-2 inducido por UV en fibroblastos.
 La Figura 2 es una gráfica que muestra los efectos de DHE sobre PEG-2 inducido por UV en queratinocitos.
 La Figura 3 es una gráfica que muestra los efectos de DHE sobre TNF-α inducido por TPA en queratinocitos.
 10 La Figura 4 es una gráfica que muestra los efectos de DHE sobre las citoquinas inflamatorias inducidas por LPS en monocitos.
 La Figura 5 es una fotografía de un brazo de un sujeto humano que se expuso a radiación UVB que incluía eritema y se trató con una loción de la presente invención.
 La Figura 6 muestra fotografías del rostro de un sujeto humano que tiene síntomas de rosácea. Las áreas faciales de rosácea se muestran en (A) mientras que estas áreas, 12 semanas después del inicio del tratamiento con DHE, IE y cinnamaldehído, se muestran en (B).
 15 La Figura 7 muestra los efectos de la aplicación de DHE tópico en pacientes que experimentan tratamiento por radiación. (A) Dermatitis por radiación en un paciente que experimenta radiación normal no tratado para dermatitis por radiación. (B) Un paciente se trató con una loción de DHE al 2 % tópica diariamente durante 35 tratamientos de radiación. Se tomó la fotografía después del 35º tratamiento y la piel no muestra evidencias de dermatitis por radiación. (C) Una fotografía de primer plano del paciente de (B), un mes después del final de los tratamientos de radiación. No existe evidencia de daño por radiación a la piel.
 20 La Figura 8 es una gráfica que muestra la estimulación del ARNm del colágeno 1 en fibroblastos por DHE, isoeugenol (IE), y etil vainillina (EV).
 La Figura 9 es una gráfica que muestra la estimulación del ARNm de la elastina en fibroblastos por DHE, IE y EV.
 25 La Figura 10 es una gráfica que muestra la estimulación de ácido hialurónico sintasa-2 en ARN en fibroblastos por DHE, IE y EV.
 La Figura 11 es una gráfica que muestra la estimulación del inhibidor tisular del ARNm de la metaloproteinasa-1 (TIMP-1) en fibroblastos por DHE, IE y EV.
 30 La Figura 12 es una gráfica que muestra la inhibición de las metaloproteinasas de matriz (MMP) en fibroblastos por la etil vainillina.
 La Figura 13 es una gráfica que muestra la inhibición de la síntesis de melanina *in vitro* por el isoeugenol (denominado en la figura TH-212).
 35 La Figura 14 muestra fotografías que demuestran la pérdida de pigmento en cultivos de melanocitos humanos tratados con isoeugenol (TH-212) y acetato de isoeugenol (denominado en la figura TH-213) durante 9 días.
 La Figura 15 muestra fotografías que demuestran cómo una formulación aplicada tópicamente de acetato de isoeugenol (denominada en la figura éster TH-212) más ácido salicílico produce una limpieza del acné e hiperpigmentación después de un tratamiento de 4 semanas.
 40 La Figura 16 muestra fotografías que demuestran cómo una formulación aplicada tópicamente de acetato de isoeugenol (éster TH-212) más ácido salicílico al 2 % elimina la hiperpigmentación después de un periodo de tratamiento de 30 días.
 La Figura 17 muestra fotografías que demuestran cómo una formulación aplicada tópicamente de acetato de isoeugenol (éster TH-212) más ácido salicílico al 2 % reduce la hiperpigmentación inducida por el sol después de un periodo de tratamiento de 30 días.
 45 La Figura 18 muestra una fotografía de extractos celulares tratados con isoeugenol (TH-212) y acetato de isoeugenol (TH-213) a los que se proporciona a continuación L-DOPA, un sustrato de tirosinasa.
 La Figura 19 muestra fotografías que demuestran la piel psoriásica antes (A) y después (B) del tratamiento con una formulación que comprende DHE e IE.

50 La presente invención se refiere a composiciones tópicas para su uso en el tratamiento de una variedad de trastornos, enfermedades y dolencias de la piel incluyendo rosácea, dermatitis por radiación, eritemas (quemaduras solares), psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, alérgica e irritante, queratosis actínica, acné, cicatrices, dermatitis seborreica, eczema y alopecia areata. Las composiciones tópicas actúan (por ejemplo) sobre los queratinocitos de la piel y los fibroblastos y sobre las células inmunitarias tales como monocitos y en melanocitos.

55 Las enfermedades inflamatorias de la piel son el problema más común en dermatología. Vienen en muchas formas, de erupciones ocasionales acompañadas de picazón y enrojecimiento a dolencias crónicas tales como dermatitis (eczema), rosácea, dermatitis seborreica y psoriasis. Sin embargo, todas están vinculadas por un factor común, la inflamación. Se ha encontrado que los marcadores inflamatorios (citoquinas) producidos por la piel y las células inmunitarias se requieren para el desarrollo de una respuesta inflamatoria, tal como dermatitis atópica y dermatitis por radiación. Las composiciones tópicas utilizadas en la presente invención comprenden agentes que suprimen la
 60 producción de una variedad de respuestas inflamatorias en células de la piel cultivadas (queratinocitos y fibroblastos) y células inmunitarias (monocitos y linfocitos T) y en piel viva intacta. Como resultado del bloqueo de estos procesos inflamatorios en la piel, los agentes son capaces de reducir o eliminar eficazmente una variedad de síntomas inflamatorios que se producen con problemas de la piel comunes.

Rosácea es un trastorno de la piel, inflamatorio, vascular, que afecta aproximadamente a un 5 % de la población y se caracteriza por periodos frecuentes de enrojecimiento facial o enrojecimiento producidos por capilares activos en exceso. Con el tiempo, este estado crónico de inflamación de la piel proporciona un aumento de una variedad de síntomas de rosácea. La rosácea se caracteriza algunas veces erróneamente como acné en adultos debido a que los pacientes presentan rostro enrojecido y síntomas similares al acné. Sin embargo, los individuos afectados con esta enfermedad de la piel pueden tener enrojecimiento persistente acompañado por dolor y picazón en zonas tales como la frente, el mentón, la nariz, las orejas, el pecho y la espalda. A medida que la enfermedad progresa, los pequeños vasos sanguíneos y pequeños granos (denominados pápulas o pústulas) comienzan a aparecer en y alrededor del área enrojecida. En casos graves, la rosácea puede afectar a los ojos (rosácea ocular) y producir la desfiguración de la nariz (rinoforma). Además de los síntomas físicos asociados con la rosácea, los pacientes padecen también problemas psicológicos y sociales significativos si se dejan sin tratar.

Las investigaciones muestran que existen dos tipos distintos de envejecimiento de la piel. El envejecimiento producido por los genes que se heredan se denomina *envejecimiento intrínseco* (interno). El otro tipo de envejecimiento se conoce como *envejecimiento extrínseco* (externo) y se produce por factores ambientales, tales como la exposición a los rayos del sol. El envejecimiento intrínseco, conocido también como el proceso de envejecimiento natural, es un proceso que comienza normalmente a mediados de la veintena. En la piel, la dermis de la piel normal (exenta de arrugas) está compuesta de abundantes cantidades de colágeno de tipo I y colágeno de tipo VII, así como la elastina, que proporciona resistencia al tejido, resiliencia y retroceso. Sin embargo, a medida que los fibroblastos dérmicos que producen colágeno y elastina comienzan a envejecer, producen cantidades decrecientes de estas proteínas. Además, el envejecimiento de los fibroblastos producen cantidades crecientes de enzimas denominadas metaloproteinasas de matriz (MMO) que degradan el colágeno y la elastina. Esto da como resultado una pérdida drástica de colágeno y elastina en el tiempo y da como resultado una laxitud y fragilidad en la piel, visible en la forma de líneas y arrugas finas. Los signos de envejecimiento intrínseco son: arrugas finas, piel fina y transparente, pérdida de grasa subyacente, que conduce a mejillas y cuencas oculares huecas así como una notable pérdida de firmeza en las manos y el cuello, piel seca que puede picar, cabello canoso que finalmente se vuelve blanco, y pérdida de cabello. Los genes controlan qué tan rápido se desarrolla el proceso de envejecimiento normal. Algunas personas notan sus primeros pelos grises en su veintena; otras no ven el encanecimiento hasta la cuarentena.

Numerosos factores de envejecimiento extrínsecos actúan conjuntamente con el proceso de envejecimiento normal para envejecer prematuramente la piel. El envejecimiento más prematuro está producido por la exposición al sol. Otros factores externos que envejecen prematuramente la piel son las expresiones faciales repetitivas, el embarazo y el tabaquismo. Sin protección de los rayos del sol, solo unos pocos minutos de exposición cada día sobre los ojos pueden producir cambios notables en la piel. Pecas, manchas de la edad, venas varicosas sobre el rostro, piel áspera y correosa, arrugas finas que desaparecen cuando se estira, aflojamiento de la piel, una tez manchada y cáncer de piel pueden todas deberse a una exposición al sol. "Fotoenvejecimiento" es el término que los dermatólogos usan para describir este tipo de envejecimiento producido por la exposición a los rayos del sol. La cantidad de fotoenvejecimiento que se desarrolla depende de: (1) el color de piel de una persona y (2) y sus antecedentes de exposición prolongada o intensa al sol. Las personas con piel blanca que tienen antecedentes de exposición al sol desarrollan más signo de fotoenvejecimiento que aquellos con piel oscura. En la piel más oscura, los signos de fotoenvejecimiento están limitados usualmente a arrugas finas y una tez moteada.

El fotoenvejecimiento se produce durante un periodo de años. Con la exposición repetida al sol, la piel pierde la capacidad de repararse por sí misma y acumula daños. Los estudios científicos han mostrado que la exposición repetida al ultravioleta (UV) perjudica la síntesis de nuevo colágeno y aumenta la expresión de las enzimas MMP que rompen el colágeno. El sol da lugar también a una producción excesiva de elastina pero la elastina producida es anómala y se agrega en grupos, produciendo a una dolencia denominada por los dermatólogos como elastosis. Debido a la pérdida de colágeno y a la producción de elastina anómala, la piel debilitada por el sol deja de retroceder en comparación con la piel protegida de los rayos UV. La piel también se afloja, se arruga y se vuelve coriácea mucho antes con la exposición sin protección a la luz del sol.

Si bien no hay nada actualmente disponible para detener el proceso de envejecimiento, es posible disminuir la velocidad a la que envejece la piel. Tal como se describe anteriormente, el envejecimiento intrínseco y el fotoenvejecimiento son debidos a la rotura y a la pérdida de colágeno y elastina en la piel. La presente invención es una composición tópica para su uso que contiene un agente que se ha probado científicamente en el presente documento que aumenta la producción de colágeno y elastina así como reduce la expresión de las enzimas MMP. Estos dos efectos retrasan el proceso de envejecimiento y pueden incluso ayudar en la reconstrucción de la matriz dérmica que reduce la aparición de nuevas arrugas y arrugas existentes y líneas finas.

El acné es el trastorno de la piel más común observado por los médicos y afecta a casi todos en algún momento. Los adolescentes se ven afectados con mayor frecuencia. El acné pueda causar una gran cantidad de vergüenza y ansiedad y puede llegar incluso a producir que las personas lleguen a deprimirse, los que puede llevar a la pérdida de amigos, y tener un rendimiento malo en la escuela o en el trabajo. La causa exacta del acné es desconocida, pero los siguientes factores se consideran importantes. (1) En algún caso el acné es el resultado final visible de perturbaciones hormonales, bacterianas e inflamatorias que tienen lugar al nivel del poro sebáceo (foliculo pilosebáceo). (2) A medida que el proceso avanza, se pueden producir cantidades mayores de sebo en las glándulas

sebáceas, aunque el cambio en la composición y la calidad del sebo puede ser más importante que la cantidad, la escama producida en las paredes interiores del folículo piloso se vuelve más pegajosa y se acumula y bloquea el poro, que aparece como puntos blancos y puntos negros (comedones). (3) Las bacterias del acné (*Propionibacterium acnes*) crecen y se multiplican en el sebo retenido. El sebo actúa como una fuente de nutrición para las bacterias, que a su vez liberan sustancias químicas en el poro. Estas alertan y atraen a los glóbulos blancos de la sangre conduciendo a la inflamación. (4) A medida que estos folículos pilosos inflamados (poros) y glándulas se agrandan, la piel que las rodea llega también a inflamarse y puede conducir incluso a grumos y quistes más grandes (denominados también nódulos). (5) La inflamación puede dañar las células que producen el colágeno. Menos producción de colágeno que causa el adelgazamiento de la piel, que se ve como cicatrices deprimidas. De manera ocasional, aumentará la producción de colágeno, que luego hace que las cicatrices engrosen. Las presentes composiciones tópicas pueden utilizarse para curar cicatrices de acné y estrías mejorando su estructura y coloración.

La psoriasis es una enfermedad de la piel crónica (de larga duración) caracterizada por escamas e inflamación. Las escamas se producen cuando las células en la capa externa de la piel se reproducen más rápido de lo normal y se acumulan en la superficie de la piel. La psoriasis afecta de 2 a 2,6 por ciento de la población de los Estados Unidos (casi de 5,8 a 7 millones de personas). Ocurre en todos los grupos de edad y aproximadamente por igual en hombres y mujeres. Las personas con psoriasis pueden sufrir molestias, movimiento restringido de las articulaciones y angustia emocional. Cuando se desarrolla psoriasis, parches de piel gruesa, se enrojecen y se cubren de escamas plateadas. Estos parches se denominan algunas veces placas. Pueden picar o quemar. La piel en las articulaciones se puede agrietar. La psoriasis se produce con mayor frecuencia en los codos, rodillas, cuero cabelludo, zona lumbar, rostro, palmas y plantas de los pies. La enfermedad también puede afectar a las uñas, uñas de los pies y los tejidos blandos en el interior de la boca y los genitales. Aproximadamente un 10 por ciento de personas con psoriasis tienen inflamación de las articulaciones que produce síntomas de artritis. Esta dolencia se denomina artritis psoriática.

Las investigaciones indican que la psoriasis puede ser un trastorno del sistema inmunitario. El sistema inmunitario incluye un tipo de glóbulo blanco, denominado linfocito T, que ayuda normalmente a proteger el cuerpo contra la infección y la enfermedad. En la psoriasis, el sistema inmunitario produce demasiados linfocitos T en la piel. Estos linfocitos T desencadenan la inflamación y se observa una reproducción excesiva de células de la piel en personas con psoriasis. Esto conduce a la inflamación y descamación de la piel. La presente composición tópica inhibe la producción de los mismos mediadores inflamatorios que los otros tratamientos diana de la psoriasis. Como está en forma tópica, no requiere frecuentes inyecciones ni disminuye la función inmunitaria general del cuerpo.

El eczema es un término general para muchos tipos de inflamación de la piel (dermatitis). La dermatitis atópica es el más común de los muchos tipos de eczema. Algunas otras formas pueden tener síntomas muy similares. Los diversos tipos de eczemas se relacionan y se describen brevemente a continuación.

(1) La dermatitis atópica es una enfermedad de la piel crónica caracterizada por picor, piel inflamada. La palabra "dermatitis" significa inflamación de la piel. "Atópica" se refiere a enfermedades que son hereditarias, tienden a darse en familias y a menudo se producen juntas. Estas enfermedades incluyen asma, fiebre del heno y dermatitis atópica. En la dermatitis atópica, la piel se vuelve extremadamente picante e inflamada, causando enrojecimiento, hinchazón, agrietamiento, llanto, formación de costras y escamas. La dermatitis atópica afecta más a menudo a bebés y niños pequeños, pero puede continuar en la edad adulta o aparecer primero más tarde en la vida. En la mayoría de los casos, hay periodos de tiempo, cuando la enfermedad empeora (denominados exacerbaciones o brotes) que son seguidos cuando la piel mejora o se aclara completamente (denominados remisiones). Muchos niños con dermatitis atópica entran en una permanente remisión de la enfermedad cuando envejecen, aunque su piel permanece a menudo seca y fácilmente irritada. Los factores ambientales pueden activar los síntomas de la dermatitis atópica en cualquier momento en las vidas de los individuos que han heredado el rasgo de enfermedad atópica. La causa de la dermatitis atópica es desconocida, pero la enfermedad parece ser el resultado de una combinación de factores genéticos y ambientales. Las evidencias sugieren que la enfermedad está asociada con otros trastornos atópicos así denominados tales como la fiebre del heno y asma, que muchas personas con dermatitis atópica también tienen. Además, muchos niños que superan los síntomas de la dermatitis atópica continúan desarrollando fiebre del heno o asma. Aunque un trastorno no causa el otro, pueden estar relacionados, dando así pistas a los investigadores para entender la dermatitis atópica. La dermatitis atópica es muy común y afecta a hombres y mujeres por igual y representa del 10 al 20 % de todas las derivaciones a dermatólogos. La dermatitis atópica se produce más a menudo en bebés y niños y su inicio disminuye sustancialmente con la edad. Los científicos estiman que el 65 por ciento de los pacientes desarrollan síntomas en el primer año de vida, y el 90 por ciento desarrolla síntomas antes de la edad de 5 años. El inicio después de los 30 años es menos común y se produce a menudo tras la exposición de la piel a las condiciones duras. Las personas que viven en áreas urbanas y en climas con una humedad baja parecen tener un riesgo creciente de desarrollar dermatitis atópica. Aproximadamente un 10 % de todos los bebés y niños pequeños experimentan síntomas de la enfermedad. Aproximadamente el 60 % de estos bebés continúan teniendo uno o más síntomas de dermatitis atópica incluso después que alcanzan la edad adulta. Esto significa que más de 15 millones de personas en los Estados Unidos tienen síntomas de la enfermedad.

(2) El eczema de contacto es una reacción localizada que incluye enrojecimiento, picazón y ardor donde la piel ha entrado en contacto con un alérgeno (una sustancia que produce alergia) o con un irritante tal como un ácido,

un detergente (jabón, gel de baño) u otra sustancia química.

(3) El eczema de contacto alérgico es una reacción de enrojecimiento, picazón, lloros donde la piel ha entrado en contacto con una sustancia que el sistema inmunitario reconoce como extraña, tal como la hiedra venenosa o ciertos conservantes en cremas y lociones.

(4) el eczema seborreico es una forma de inflamación de la piel de causa desconocida, pero que se asocia con un determinado tipo de levadura que vive sobre la piel. El eczema seborreico se presenta en forma de manchas de piel amarillentas, oleosas y escamosas, sobre el cuero cabelludo, el rostro, y ocasionalmente otras partes del cuerpo (denominadas costra láctea en bebés).

(5) el eczema numular son parches con forma de moneda de la piel irritada, más comúnmente en los brazos, espalda, glúteos y parte inferior de las piernas, que pueden tener costra, escamas y picazón extremada.

(6) la neurodermatitis son parches escamosos de piel en la cabeza, miembros inferiores, muñecas o antebrazos producidos por picazón localizada (tal como una picadura de insecto) que se irrita intensamente cuando se rasca.

(7) La dermatitis por estasis es una irritación de la piel en la parte inferior de las piernas, relacionada generalmente con problemas circulatorios.

(8) El eczema dishidrótico es una irritación de la piel en las palmas de las manos y plantas de los pies caracterizado por ampollas claras y profundas que pican y arden.

El tratamiento por radiación es otro trastorno de la piel que puede tener efectos secundarios desagradables en la piel. Lo siguiente son los efectos secundario agudos y crónicos más comunes resultantes de la radiación. Pueden suceder efectos secundarios imprevistos debido a la única y variada tolerancia de las personas individuales. Los efectos tardíos del tratamiento pueden no ser siempre predecibles y puede estar influenciado por el tratamiento simultáneo y/o posterior para esta y otras enfermedades.

Los efectos secundarios específicos de la radioterapia dependen en parte del cuerpo que se está tratando así como la dosis dada. En general, el primer cambio es un enrojecimiento de la piel, parecido a una quemadura de sol. En muchos pacientes esto es todo lo que se experimenta. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes la quemadura puede ser grave, y en muchos casos equivalente a quemaduras de segundo grado. Como una quemadura de sol, la zona implicada es a menudo sensible e incluso dolorosa al tacto. Además, la piel que la cubre puede romperse y la zona puede permanecer abierta de varios días a semanas después que se completa el curso de la radiación. Una vez que se ha completado el curso de la radioterapia, el enrojecimiento desaparecerá gradualmente y cualquier zona abierta normalmente sanará. Sin embargo, es probable que la piel en esta zona desarrolle características de piel envejecida incluyendo arrugas pronunciadas, adelgazamiento de la piel, rigidez y/o sequedad, así como posibles cambios de pigmentación.

La mayoría de las opciones de tratamiento actuales para la dermatitis por radiación implican el uso de emolientes o geles de aloe en un intento de mantener la piel hidratada. Sin embargo, como aquellos que han tenido la experiencia de las quemaduras solares saben, la hidratación ayuda a que la piel no se seque, pero no reduce el dolor o el enrojecimiento que son producidos por la inflamación. Las composiciones tópicas actuales que contienen DHE pueden ser una loción hidratante que contiene el principio activo en la forma de una sustancia bioactiva que es capaz de reducir el enrojecimiento de la piel y el dolor asociado con el tratamiento de radiación.

La composición tópica que contiene DHE puede administrarse a un sujeto que tiene rosácea, por ejemplo, tratando y reduciendo la rosácea sobre la piel del sujeto. La composición tópica que contiene DHE puede utilizarse también, por ejemplo, para tratar y/o inhibir la psoriasis y la dermatitis por radiación en un sujeto. La composición tópica que contiene DHE puede comprender además uno o más de isoeugenol (IJE) o una de sus sales, ésteres o éteres (por ejemplo, acetato de isoeugenilo o metil isoeugenol). Estas composiciones tópicas que contienen DHE pueden utilizarse también para tratar dolencias inflamatorias de la piel tales como queratosis actínica, acné, cicatrices, dermatitis de contacto, alérgica e irritante, dermatitis atópica, eritema (quemaduras solares), eczema de mano, dermatitis seborreica o alopecia areata.

En realizaciones preferidas, las composiciones tópicas que contienen DHE comprenden versiones sintéticas y/o naturales de dihidroeuogenol (DHE) o una de sus sales (y opcionalmente isoeugenol (IE), etil vainillina (EV) o sus sales, ésteres, éteres o derivados).

Un componente opcional de la composición que contiene DHE es cinnamaldehído a una concentración que está preferentemente en el intervalo de 0,01 % a 5 %. Cinnamaldehído está incluido preferentemente en la composición que contiene DHE para su uso en el tratamiento de la rosácea, el acné y la dermatitis seborreica. El cinnamaldehído proporciona efectos antiinflamatorios y antibacteriano/antimicrobianos frente (por ejemplo) bacterias que contribuyen al acné y levaduras que contribuyen a la dermatitis seborreica.

Definiciones

Determinados términos utilizados en el presente documento tienen los siguientes significados:

"Radiación ionizante" se refiere a cualquier radiación que ioniza átomos o moléculas de materia. Puede consistir en partículas (tales como electrones) o puede ser electromagnética (radiación ultravioleta; rayos X; radiación gamma). La radiación ionizante se produce naturalmente (por ejemplo como un componente de la luz del sol) y

se emite por sustancias radioactivas. Se produce también (por ejemplo) artificialmente en máquinas de rayos X, aceleradores de partículas y reactores nucleares.

5 "Aislado", utilizado para definir el estado de pureza de los compuestos sintéticos o naturales utilizados en la invención significa sustancialmente liberado de (es decir, al menos aproximadamente 90 % y especialmente al menos aproximadamente 95 %) o separado de las materias primas relacionadas, materias primas, coproductos o (en el caso de mezclas que se producen naturalmente), materiales relacionados con los que el compuesto aparece en la naturaleza.

10 "Transportador tópico farmacéuticamente aceptable" y términos equivalentes se refieren a un líquido inactivo o vehículo de crema capaz de suspender o disolver los compuestos descritos en el presente documento y/o las sales, ésteres, éteres, o sus derivados o sus combinaciones y que tienen las propiedades de ser generalmente no tóxicas y no inflamatorias cuando se aplican a la piel. Se pretende que este término abarque específicamente los materiales transportadores homologados para su uso en cosméticos tópicos y sustancias farmacéuticas tópicas. Los transportadores representativos incluyen agua, fluidos de silicona, aceites vegetales, aceites minerales, bases de cremas, bases de lociones, bases de pomadas y similares. Estas bases incluyen agentes suspensores, espesantes, 15 potenciadores de la penetración y similares. Su formulación es bien conocida por los expertos en la técnica de cosméticos y sustancias farmacéuticas tópicas. Se puede encontrar información adicional que se refiere a transportadores en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edición, 2000, Lippincott, Williams y Wilkins.

20 "Dosis terapéuticamente eficaz" significa una dosis que cuando se aplica tópicamente a la piel de un paciente afectado con una enfermedad dermatológica u otra enfermedad, trastorno, o dolencia cosmética o médica da como resultado una mejora observable en la dolencia del paciente.

"Tópico" usado para definir un modo de administración significa que un material se administra aplicándose a la piel o a una capa epitelial interna tal como en el interior del recto, o el colon o un paso nasal o respiratorio.

25 "Tópicamente eficaz" significa que un material aplicado a la piel o a la capa epitelial descrita anteriormente produce un resultado farmacológico deseado ya sea localmente en el lugar de la aplicación o bien sistemáticamente como un resultado del paso transdérmico de un principio activo en el material.

"Formulación de aceite en agua" se refiere a una formulación en la que una fase de agua continua rodea gotículas de aceite o lípido en una emulsión.

"Formulación de agua en aceite" se refiere a una formulación en la que una fase de lípido o aceite continua rodea gotículas de agua en una emulsión.

30 "Formulación no acuosa" se refiere a una formulación que tiene menos de un 1 % y preferentemente menos de un 0,1 %, en peso de agua en la formulación. Se pretende también que el término "no acuoso" incluya formulaciones que tienen una cantidad insignificante de agua debido a la absorción de la humedad atmosférica.

"Emulsionante" se refiere a un compuesto que se utiliza para promover y mantener una mezcla o dispersión estable (emulsión) de gotículas de aceite en una fase acuosa, o gotículas de agua en una fase oleosa.

35 Los emulsionantes son esencialmente tensioactivos. Estos tensioactivos pueden ser iónicos (catiónicos o aniónicos) o no iónicos y se pueden usar solos o en combinación. Los emulsionantes contemplados para su uso en el presente documento incluyen, aunque no de forma limitativa, alcohol cetearílico y cetearil sulfato de sodio, monocetil éter de PEG-1000, estearato de glicol, estearato de glicerilo, alcohol cetílico, estearato de PEG-100, cetearth-20 o sales de amonio cuaternario tales como bromuro de alquil trimetil amonio, el éster de poliol monoestearato de glicerol, 40 estearato de potasio, lauril sulfato de sodio, y alcoholes grasos etoxilados. Pueden incluirse ácidos esteáricos del tipo ácidos grasos para regular la consistencia de la emulsión. Se pueden incluir polímeros tales como carbómeros en pequeñas cantidades para estabilizar la emulsión.

45 Los potenciadores de la penetración son sustancias que potencian el paso de compuestos aplicados tópicamente en el estrato, córneo de la piel y de ahí a la epidermis y a la dermis. Los ejemplos incluyen, aunque no de forma limitativa: dimetilisorbida, etoxidiglicol, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona, propilenglicol, alcohol oleílico, éster de polioxietileno, mono-9-octadecenoato de sorbitán, poli(oxi-1,2-etanodiilo) y sus derivados, etanol, monoetil éter de glicerilo, monoglicéridos, miristato de isopropilo, alcohol laurílico, ácido láurico, lauril lactato, terpinol, mentol, D-limoneno, beta-ciclodextrina, DMSO (dimetilsulfóxido), polisorbato, ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), sales biliares, N-metilpirrolidona, glicéridos poliglicosilados, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona (Azone®), 50 Ciclopentadecalactona (CPE-215®), Éster de alquil-2-(N,N amino disustituido)-alcanoato (NexAct®), 2-(n-nonil)-1,3-dioxolano (DEPA®), y los potenciadores de la penetración que se muestran, por ejemplo en las patentes de Estados Unidos 3.909.816; 4.405.616; 4.801.586; 4.861.764; 4.886.783; 4.983.396; 5.118.845; y 5.196.410.

55 Aunque la invención se describirá ahora vinculada a determinados ejemplos y realizaciones de tal manera que sus aspectos se pueden entender y apreciarse más completamente, no se pretende que la invención se vea limitada a estas realizaciones o ejemplos concretos. Por lo tanto, los ejemplos descritos en el presente documento que incluyen las realizaciones preferidas servirán para ilustrar la práctica de la presente invención, entendiéndose que

los detalles mostrados son únicamente a modo de ejemplo y para los fines de la descripción ilustrativa de las realizaciones preferidas de la presente invención y se presentan como la causa de proporcionar lo que se cree que es más útil y la descripción más fácilmente comprensible de los procedimientos así como de los principios y aspectos conceptuales de la invención.

5 Ejemplo 1

En un estudio, se añadieron diversas concentraciones de DHE al medio de cultivo que se colocaron sobre cultivos celulares de fibroblastos humanos (los resultados se muestran en la Fig. 1). Las células no se indujeron o se indujeron con radiación UVB para estimular la producción de citoquina/PEG-2. A las 24 horas después del tratamiento, se retiró el medio de cultivo celular y se evaluó mediante procedimientos ELISA para la expresión de PGE-2, varias citoquinas y quimioquinas.

Como se muestra en la Fig. 1, el tratamiento con radiación UV (UVR) de los fibroblastos dio como resultado un aumento de 6 veces en PGE-2. Cuando se introdujo DHE a una concentración tan baja como 10 micromolar en el medio de cultivo tras la irradiación, esta bloqueó completamente la inducción UVR de PGE-2.

Cuando se llevaron a cabo experimentos similares con queratinocitos humanos, Se encontró de nuevo que DHE suprime marcadamente la inducción UVR de PGE-2, con una concentración de 50 uM que inhibe la producción de PGE-2 por encima del 60 % (se muestran los resultados en la Fig. 2). Debido a que PGE-2 es el mediador inflamatorio principal responsable de las quemaduras del sol, estos datos indican la eficacia de DHE en el tratamiento de las quemaduras del sol. Además, debido a que se sabe que PGE-2 es un factor principal en el desarrollo de la queratosis actínica y el cáncer de piel, DHE puede utilizarse también en el tratamiento de estas dolencias.

Los mediadores inflamatorios producidos en la piel contribuyen al desarrollo y propagación de dichas enfermedades como rosácea, psoriasis y dermatitis atópica. Aunque muchos mediadores inflamatorios están implicados en estas enfermedades, se sabe que TNF- α es una citoquina principal implicada en la psoriasis. En la dermatitis atópica, TNF- α , IL-8 y MCP-1 son importantes mediadores de la inflamación en estas enfermedades. DHE es eficaz para suprimir la producción de TNF- α inducido por TPA (TPA es el éster de tetradecanoil forbol) en aproximadamente un 50 % a una concentración 100 micromolar (véase la Fig. 3).

En monocitos (como se muestra en la Fig.4), dihidroeugenol puede inhibir la producción de la citoquina TNF- α así como las quimioquinas, IL-8 y MCP-1 (proteína 1 monocítica quimiotáctica). Debido a que estos mediadores inflamatorios son críticamente importantes para el desarrollo de enfermedades inflamatorias inmunoestimuladas tales como dermatitis atópica y psoriasis, los resultados indican que DHE puede utilizarse para tratar estas enfermedades.

Se muestra un resumen de algunos de los mediadores inflamatorios bloqueados en los queratinocitos, fibroblastos y monocitos a continuación en las Tablas 1, 2 y 3.

La Tabla 1 muestra los efectos inhibidores de DHE e IE sobre la producción de algunos mediadores inflamatorios (PGE-2, IL-6, IL-8, y TNF- α) inducidos en queratinocitos por la exposición a TPA y luz UV. DHE e IE tienen efectos inhibidores sobre la producción de los mediadores inflamatorios en queratinocitos.

TABLA 1. Porcentaje de inhibición de los mediadores inflamatorios de los queratinocitos por DHE e IE

Compuestos activos	DHE	IE
Concentración	100 uM	100 uM
Queratinocitos (TPA)		
PGE2	77 %	82 %
IL-6	30 %	94 %
IL-8	45 %	75 %
TNF- α	12 %	71 %
Queratinocitos (UV)		
PGE2	68 %	76 %
IL-6	30 %	93 %
IL-8	40 %	76 %
TNF- α	31 %	60 %

La Tabla 2 muestra los efectos inhibidores de DHE e IE sobre la producción de algunos mediadores inflamatorios (PGE-2, IL-6, e IL-8) inducidos en fibroblastos por la exposición a IL-1 y luz UV. DHE e IE tienen efectos inhibidores sobre la producción de los mediadores inflamatorios en fibroblastos.

TABLA 2. Porcentaje de inhibición de los mediadores inflamatorios por DHE e IE

Compuestos activos	DHE	IE
Concentración	100 uM	100 uM
Fibroblastos (IL-1)		
PGE-2	86 %	81 %
IL-6	47 %	53 %
IL-8	46 %	98 %
Fibroblastos (UV)		
PGE-2	67 %	77 %
IL-6	49 %	39 %
IL-8	11 %	2 %

5

La Tabla 3 muestra los efectos inhibidores de DHE e IE sobre la producción de algunos mediadores inflamatorios (MCP-1 (proteína-1 monocítica quimiotáctica), IL-12, TNF- α , e IL-8) inducidos en monocitos por LPS (lipopolisacárido) y TNF- α . DHE e IE tienen efectos inhibidores sobre la producción de los mediadores inflamatorios en monocitos.

10

TABLA 3. Porcentaje de inhibición de los mediadores inflamatorios de los monocitos por DHE e IE

Compuestos activos	DHE	IE
Concentración	100 uM	100 uM
Monocitos (LPS)		
MCP-1	60 %	87 %
IL-12	66 %	80 %
TNF- α	78 %	80 %
IL-8	70 %	75 %
Monocitos (TNF- α)		
MCP-1	46 %	82 %
IL-8	72 %	78 %
IL-12	98 %	100 %

Ejemplo 2

15

20

En un estudio de eficacia clínica humana, el antebrazo de un sujeto clínico se irradió en dos sitios con una dosis de UVB, radiación suficiente para inducir eritema (Fig.5). Inmediatamente después de la dosis de irradiación, pero no antes, un sitio irradiado se trató con una loción tópica que contenía 2 % en peso de DHE mientras que el otro sitio irradiado se trató con la misma composición tópica sin DHE (vehículo del control). Después de 4 horas, fue visible un eritema pronunciado en el sitio tratado con el vehículo del control mientras que el sitio tratado con una loción de DHE al 2 % presentó solo un eritema mínimo. Este resultado fue inesperado debido a que cuando se utilizan compuestos antiinflamatorios más fuertes (tales como esteroides) normalmente son incapaces de prevenir el eritema inducido por la irradiación UVB incluso aunque sean más eficaces que DHE en bloquear los mediadores inflamatorios (incluyendo PGE-2) *in vitro*. Por tanto, el mecanismo real de acción de DHE en la reducción de la reducción del eritema inducido por UVB implica probablemente más que solo inhibir las citoquinas inflamatorias y las hormonas tales como PGE-2. Las composiciones tópicas que contienen DHE no solo son capaces de evitar la inducción de eritema sino que son también capaces de invertir el eritema que es preexistente.

Ejemplo 3

Además de su capacidad de bloquear el eritema inducido por radiación (como se muestra en el Ejemplo 2), otro hallazgo inesperado es que DHE aplicado tópicamente es eficaz en la reducción de los síntomas de rosácea, una enfermedad cuya etiología en su mayor parte no se comprende. Los tratamientos típicos para rosácea incluyen metronidazol tópico, que es un antibiótico eficaz contra las bacterias y algunos parásitos, y antibióticos orales. Cuando se aplicó DHE o una combinación de DHE, IE y cinnamaldehído tópicamente durante 8-12 semanas a pacientes que padecían rosácea, los resultados desvelaron una mejora general en su dolencia frente a la misma base de loción sin DHE o DHE/IE/cinnamaldehído. En la Fig. 6A-B, se muestran los resultados de este estudio.

Ejemplo 4

Un estudio clínico llevado a cabo con pacientes de cáncer que experimentan radioterapia mostró que la loción de DHE al 2 % aplicada tópicamente (aplicada dos veces al día) puede evitar casi completamente el inicio de la dermatitis por radiación. Por ejemplo, en un paciente que experimentó 35 tratamientos de radiación para el cáncer de mama y que se trató con una loción de DHE al 2 % (por ejemplo, Formulación 5 como se muestra a continuación) diariamente durante 35 tratamientos de radiación, no hubo daño por radiación después de los 35 días de tratamiento o un mes tras el final del tratamiento por radiación (véase la Fig. 7A-C).

Ejemplo 5

Para todos los estudios de envejecimiento, se utilizaron cultivos celulares de fibroblastos humanos normales. Estas células producen normalmente colágeno, elastina y ácido hialurónico. A medida que la piel envejece, los fibroblastos en la dermis pierden su capacidad de producir estos tres componentes claves de la piel, y por consiguiente, la piel pierde elasticidad, espesor y textura suave. Además, a medida que los fibroblastos envejecen, aumentan la expresión de determinadas enzimas que destruyen el colágeno y la elastina. Existen aproximadamente 13 de estas enzimas, denominadas en su conjunto MMP (metaloproteinasas de matriz). MMP-1 es una de las principales MMP responsable de la degradación del colágeno. Para determinar los efectos de DHE, IE y EV sobre el colágeno, la elastina y el ácido hialurónico, se trataron los fibroblastos con los compuestos durante 72 horas, a continuación se aisló el ARNm y se analizó para la abundancia mediante RT-PCR (transcriptasa inversa - reacción en cadena de la polimerasa). Se mostró que IE, DHE y EV estimulan la producción de colágeno en fibroblastos.

Los cultivos celulares de fibroblastos se trataron tanto con IE, DHE o EV durante 72 horas momento en el cual se determinó la cantidad de ARNm de colágeno presente en las células. Cada uno de DHE, IE y EV produjeron la estimulación de la producción de colágeno en fibroblastos, como se indica por la producción creciente de ARNm de colágeno (Fig. 8).

Además de estimular la síntesis de ARNm de colágeno y la síntesis de la proteína colágeno, Cada uno de DHE, IE y EV y sus sales, ésteres, éteres, y derivados pueden aumentar el nivel de ARNm de elastina en fibroblastos dérmicos humanos como se muestra en la Fig. 9. La imagen es de una electroforesis en gel de ADN amplificado mediante la PCR de ARNm de fibroblastos. Se analizó este gel y se cuantificó la densidad de cada banda mediante software de análisis de imágenes. El gráfico de barras que muestra el análisis densitométrico se muestra por encima de la imagen. DHE, IE y EV aumentan los niveles de elastina en fibroblastos dérmicos humanos.

DHE, IE y EV, se muestran también en el presente documento para estimular el ARNm de HAS-2. HAS-2 (Ácido hialurónico sintasa-2) es la enzima que fabrica ácido hialurónico (HA) en la piel. HA es un glucosaminoglicano importante para mantener la humedad y la flexibilidad en la piel. HA tiene una semivida de 24 horas y debe por tanto sustituirse continuamente. A medida que la piel envejece, la producción de HA disminuye y esto hace que la piel se hunda y adelgace. Se muestra en el presente documento que DHE tanto solo como en combinación con EV puede estimular también el gen HAS-2 como se muestra en la Fig. 10. Además EV solo puede estimular HAS-2, pero la combinación de DHE y sus sales y ésteres y EV trabaja sinérgicamente mejor que cualquiera de uno de ellos solo.

Se ha mostrado también en el presente documento que la producción de TIMP puede estar regulada en exceso por DHE, IE y EV. Los fibroblastos en la piel no solo producen enzimas (MMP) que destruyen la matriz de piel sino que también producen proteínas (Inhibidores tisulares de las metaloproteinasas, es decir, TIMP) que inhiben estas enzimas. Existen algunos TIMP, pero uno que es más importante para inhibir MMP es TIMP-1. Se muestra también en el presente documento que DHE, IE y EV (y sus sales, ésteres, éteres y derivados) pueden estimular significativamente la producción de TIMP-1, proporcionando por tanto protección a la piel frente a la actividad de la colagenasa que destruye la matriz (MMP-1), la enzima que inhibe TIMP-1. Se muestran en la Fig. 11 los datos de la PCR que muestran la regulación en exceso del ARNm de TIMP-1 por estos compuestos.

Como se ha mencionado anteriormente, a medida que los fibroblastos envejecen aumentas su producción de enzimas MMP que destruyen el colágeno y la elastina, particularmente la colagenasa, MMP-1. Se utilizó una técnica de transferencia de matriz de proteínas para determinar el efecto de DHE, IE y EV sobre la abundancia de proteínas de estas enzimas. Como se muestra a continuación, EV es capaz de reducir el nivel de algunos MMP en los fibroblastos dérmicos humanos, incluyendo MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10 y MMP-13 (Fig. 12). Este efecto remarcable hace de este compuesto una adición ideal para un producto antienvjecimiento debido a que los niveles de MMP en la piel envejecida son demasiado elevados.

Ejemplo 6

IE inhibe la síntesis de melanina.

Se ha descubierto que IE tiene un efecto sorprendente e inesperado para bloquear la síntesis de melanina catalizada por tirosinasa. Dos ml de un tampón fosfato de sodio, pH 6,8 que contenía L-DOPA (dihidroxifenilalanina - un sustrato de tirosinasa) al 0,2 % se introdujeron en dos tubos de ensayo. A un tubo de ensayo se añadieron 20 microlitros de etanol, y al otro tubo se añadieron 20 microlitros de una solución madre de IE 1 M hecha en etanol (marcada como TH-212). Para iniciar la síntesis de melanina a partir del sustrato de L-DOPA, 20 microlitros de una preparación de tirosinasa (0,5 mg/ml) se añadieron a ambos tubos, los tubos se mezclaron y se dejaron a temperatura ambiente. La fotografía de la Fig. 13 se tomó 2 horas después del inicio de la reacción. Como puede observarse en la Fig. 13, la síntesis de melanina quedó prácticamente bloqueada en el tubo que contenía IE.

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, no parece que IE inhiba directamente la tirosinasa, sino que, en su lugar, interfiere las etapas posteriores a la tirosinasa necesarias para la síntesis de melanina. IE no parece que interfiera con la conversión de DOPA en dopaquinona o de dopaquinona en dopacroma mediada por tirosinasa hasta, o desde, el tubo de ensayo que contiene la tirosinasa, DOPA e IE se vuelve temporalmente de color rojizo. Puesto que la dopacroma es de color rojo, esto indica que IE permite que la tirosinasa convierta la DOPA en dopaquinona. La conversión de dopaquinona en dopacroma es espontánea y no requiere tirosinasa. Isoeugenol puede estar convirtiendo la dopacroma en alguna entidad química que no puede seguir la ruta de la síntesis de melanina, sino que permanece como un compuesto intermedio incoloro. Como alternativa, IE puede permitir que la dopacroma se convierta en 5,6 dihidroxiindol, el siguiente compuesto intermedio en la ruta de la melanina. A continuación, puede evitar la polimerización de 5,6 dihidroxiindol (un compuesto intermedio incoloro) en melanina.

Las Figs. 14-17 muestran los efectos aclaradores de la piel de las formulaciones aplicadas por vía tópica de isoeugenol y su éster acetato de isoeugenol (o lo que es lo mismo, acetato de isoeugenilo) en el tratamiento de las zonas hiperpigmentadas en la piel, en el que una reducción del pigmento melanina en la piel está causada por la aplicación tópica de las formulaciones. Además de bloquear una etapa posterior a tirosinasa en la síntesis de melanina, IE y el acetato de IE puede inhibir la expresión de la proteína tirosinasa en melanocitos humanos. Este efecto inhibitor se puede demostrar preparando extractos celulares a partir de melanocitos tratados durante 9 días con IE o acetato de IE o dejados sin tratamiento. Si los extractos celulares contienen tirosinasa donde una alícuota de extracto se introduce en un tubo que contiene L-DOPA (un sustrato de tirosinasa) en tampón, la enzima convertirá la DOPA en melanina. La melanina aparecerá de color marrón negruzco en el tubo de ensayo. Si IE o acetato de IE inhibieran la síntesis de tirosinasa en los melanocitos, entonces, los extractos de estas células no contendrán enzima y no podrán producir melanina a partir de DOPA en el tubo de ensayo. Como se muestra en la Fig. 18, se sintetizó muy poca melanina en los tubos de ensayo que contienen DOPA junto con extractos celulares de células tratadas tanto con IE como con acetato de IE. También se puede demostrar un efecto inhibitor tanto con IE como de acetato de IE sobre la síntesis de tirosinasa mediante el uso de inmunotransferencias Western. En este ensayo, los extractos celulares procedentes de melanocitos humanos bien se dejaron sin tratamiento o se trataron con 200 micromolar tanto de IE como de acetato de isoeugenol durante 9 días y se analizaron en electroforesis en gel de poliácridamida SDS para separar la tirosinasa de otras proteínas. A continuación, la tirosinasa del gel se bloqueó en la membrana, y la tirosinasa se detectó mediante tinción con un anticuerpo específico contra tirosinasa. La tirosinasa unida al anticuerpo se visualizó a continuación mediante quimioluminiscencia. Los resultados muestran que, aunque los melanocitos sin tratar tienen una elevada abundancia de tirosinasa, los melanocitos tratados durante 9 días tanto con IE como con acetato de isoeugenol no tienen prácticamente nada de tirosinasa presente. Esto indica que estos compuestos suprimen la síntesis de la enzima en melanocitos humanos.

Las inmunotransferencias Western de la abundancia de tirosinasa en extractos de melanocitos humanos tratados durante 9 días con isoeugenol o acetato de isoeugenol mostraron una reducción notable en la tirosinasa (medida como unidades densitométricas relativas RDU). El control mostró aproximadamente 7,25 RDU, mientras que concentraciones de 200 µM de isoeugenol y acetato de isoeugenol dieron como resultado aproximadamente 3 RDU y 3,75 RDU, respectivamente (no se muestran los datos).

Independientemente del mecanismo por el cual tanto IE como acetato de IE u otros compuestos descritos en el presente documento tienen su efecto, la inhibición de la producción de melanina queda bloqueada prácticamente de forma permanente porque los tubos de ensayo que contienen DOPA, IE y tirosinasa no se oscurecen ni siquiera después de 2 semanas.

Ejemplo 7

Tratamiento de la psoriasis

Las composiciones de IE y DHE (y sus sales, ésteres y éteres) se pueden usar para tratar los parches escamosos que aparecen en la piel de las personas que padecen psoriasis. Los resultados clínicos habían mostrado una reducción significativa de la escamación e inflamación después de un ciclo de tratamiento de 30 días usando las composiciones de los Ejemplo 4-7. Por ejemplo, la Fig. 19 muestra imágenes antes (A) y después (B) de una única lesión cutánea psoriásica después de un tratamiento de 30 días de duración con una composición tópica que

comprende DHE e IE.

Ejemplo 8

Efecto del agua sobre la estabilidad de EV.

Una formulación no acuosa de etilvainillina se puede aplicar por vía tópica a la piel para estimular la producción en los fibroblastos de colágeno, elastina, y TIMP en la dermis, y para reducir la producción de MMP en la dermis, inhibiendo y contrarrestando de esta forma los efectos del envejecimiento de la piel y que causan un aspecto mejorado de la misma. Preferentemente, la formulación comprende de 0,1 al 5 % de etilvainillina. La formulación puede utilizarse adicionalmente para "remodelar" cicatrices de la piel, en el que las cicatrices en la piel (incluyendo estrías y cicatrización debida al acné) se tratan de forma que se produce su "desaparición" es decir, recuperar la coloración y textura naturales de la piel.

Se ha demostrado en el presente documento que la EV no puede ponerse en una emulsión agua-aceite sin que la EV se descomponga de forma significativa en un plazo de 24-48 horas. Este hallazgo sorprendente e inesperado significa que era necesario identificar un transportador/vehículo para permitiría poner la EV en una forma soluble y, al mismo tiempo, mantener su estabilidad química (definida en el presente documento como al menos un 95 % de la etilvainillina que permanece químicamente intacta durante al menos 3 meses). En una formulación, EV se disuelve en triglicérido caprílico/cáprico u otro triglicérido de ácido graso y, a continuación, mezclarse en un fluido de silicona en el que la silicona es el componente principal (mayor porcentaje) de la formulación. El fluido de silicona cosmética utilizado en la presente realización acepta el triglicérido caprílico/cáprico, y permita que la EV permanezca en solución. Puesto que la formulación no contiene agua (o una cantidad insignificante, tal como menos del 0,5 %, debido a la absorción de la humedad atmosférica) y sin emulsionantes, la EV permanece estable. Por tanto, las formulaciones de EV en soluciones no acuosas pueden comprender al menos de 20 % al 25 % al 30 % al 35 % al 40 % al 45 % al 50 %, o hasta un 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de silicona, explícitamente excluyendo por tanto las emulsiones de agua en aceite o de aceite en agua. Adicionalmente, además del triglicérido caprílico/cáprico, EV se puede solubilizar en aceite de jojoba, aceite de girasol o escualeno o cualquier otro solubilizante compatible con las siliconas.

Por ejemplo, una formulación de agua en aceite en la que la EV se descompone en un plazo de 24 horas es:

agua (62,8 %), butanodiol (5 %), glicerina (4 %), etoxidiglicol (3 %), glicereth-7 (2 %), polisorbato 20 (0,2 %), estearato de glicerilo (y) estearato de PEG-100 (4 %), estearato de isocetilo (3,5 %), aceite de jojoba (3,5 %), aceite mineral (3 %), palmitato de isoestearilo (3 %), cocoato de glicerilo PEG-7 (2 %), alcohol de isocetilo (2 %), ricinoleato de cetilo (1 %), etilvainillina (1 %).

Composiciones tópicas farmacéuticas y cosméticas

Las composiciones tópicas que contienen DHE se administran preferentemente en la forma de composiciones farmacéuticas o cosméticas. Dichas composiciones se pueden preparar de una forma bien conocida de los expertos en las técnicas farmacéuticas y cosméticas. Como se ha indicado anteriormente, las composiciones tópicas que contienen DHE pueden comprender además cinnamaldehído.

En general, las composiciones tópicas que contienen DHE usadas en la presente invención se administran en una cantidad cosmética o una dosis terapéuticamente o cosméticamente eficaz. La cantidad del compuesto realmente administrada en un escenario terapéutico puede determinarse, de forma típica, por un médico, tal como un dermatólogo, a la vista de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se va a tratar, la ruta de administración seleccionada, el compuesto efectivamente administrado, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares. En escenarios cosméticos, la cantidad a aplicar se selecciona para conseguir un efecto cosmético deseado.

La DHE o sal de la misma (y cuando está presente IE, EV o sales, ésteres, éteres o derivados de los mismos) habitualmente un componente (o componentes minoritarios) (de aproximadamente 0,001 a aproximadamente un 20 % en peso, o preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente un 10 % o 0,1 % al 5 %, o 1,0 % al 3 %, en peso), siendo el resto diferentes vehículos o transportadores y auxiliares de procesamiento de utilidad para conformar la forma farmacéutica deseada, y para llevar el principio activo al interior de la epidermis. Se puede añadir el cinnamaldehído en cantidades de 0,001 % al 0,5 %, o más preferentemente de 0,01 % al 1 %, o más preferentemente de 0,05 % al 0,5 %. Una formulación preferida comprende 0,4 % del DHE, acetato de IE al 0,16 % y EV al 0,04 % y opcionalmente el cinnamaldehído al 0,1 %.

Las formas farmacéuticas tópicas cosméticas y farmacéuticas pueden incluir lociones, champús, líquidos para remojo, geles, cremas, pomadas y pastas. Las lociones habitualmente utilizadas son de base acuosa o alcohólica. Los geles son emulsiones o suspensiones semisólidas. Las cremas generalmente contienen una proporción significativa de agua en su base, mientras que las pomadas suelen ser más oleosas.

Las formas líquidas, tales como lociones adecuadas para administración tópica o para aplicación cosmética, puede incluir un vehículo acuoso o no acuoso con tampones, agentes de suspensión y dispersantes, espesantes,

potenciadores de la penetración y similares. Las formas más sólidas tales como cremas o pastas o similares puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes: agua, aceite, alcohol o grasa como sustrato con tensioactivo, polímeros tales como polietilenglicol, espesantes, sólidos y similares. Las formulaciones líquidas o sólidas pueden incluir las tecnologías de administración mejoradas tales como liposomas, microsomas, microesponjas y similares.

Los componentes anteriormente descritos para composiciones tópicas líquidas, semisólidas y sólidas son meramente representativos. Otros materiales, así como técnicas de procesamiento y similares, se definen en Remington's Pharmaceutical Sciences [supra].

Cuando las composiciones farmacéuticas se van a administrar por vía transdérmica, se suelen emplear como soluciones líquidas o geles. En este escenario, la concentración de la DHE o sal de la misma (y cuando está presente IE, EV o sales, ésteres, éteres o sus derivados) están comprendidos en un intervalo, individualmente o en combinación, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 20 %, y preferentemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, y más especialmente de 1 % al 5 %, de la composición, siendo el resto un vehículo mixto o no acuoso, tales como alcoholes y similares, agentes suspensores, agentes gelificantes, tensioactivos, y similares. Se describen a continuación ejemplos de materiales adecuados.

La composición tópica que contiene DHE también se puede administrar en formas transdérmicas de liberación continua o a partir de sistemas de suministro de fármacos de liberación continua. Puede encontrarse una descripción de los materiales de liberación sostenida representativos en *Remington's Pharmaceutical Sciences* [supra].

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones cosméticas y farmacéuticas representativas utilizadas en la presente invención, pero no se limitan a las mismas.

Formulación 1 - Loción

En una realización preferida, DHE se formuló en una loción con una concentración final del 2 % y se ensayó su capacidad para bloquear una quemadura solar inducida por irradiación UV. Se irradiaron voluntarios con una fuente de radiación UVB suficiente para producir una quemadura solar (una dosis de aproximadamente 3 MED) y después de la irradiación, se aplicó 1 ml de una loción de DHE tópica al 2 % en uno de los dos sitios. Otro sitio de irradiación se dejó sin tratar. En 2-6 horas, se notó el eritema en el sitio de UVB no tratado, mientras que el sitio tratado con la loción de DHE tópica no mostró eritema.

Formulación 2 - Líquido

Se combinó una formulación de DHE (total de 125 mg) y goma xantana (4 mg), se hizo pasar a través de un tamiz de malla US nº 10, y posteriormente se mezcló con una solución previamente hecha de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa de sodio, (11:89, 50 mg) en una mezcla de agua/isopropanol (75:25). A continuación se añadió agua/isopropanol y ácido salicílico al 2 % en peso, o una cantidad suficiente para mantener un pH de 3-6,5 para producir un volumen total de 5 ml.

Formulación 3 - Crema

Se consiguió una base de crema de aceite mineral-agua comercial. A 100 gramos de esta base, se añadió 1 g de DHE (y cuando están presentes, IE, EV o sales, ésteres o derivados de los mismos) en forma de un polvo fino o líquido con un mezclado y agitación continuos para suspender el polvo en la base, proporcionando una composición cosmética o farmacéutica.

En una realización, la presente composición incluye lo siguiente: agua desionizada (55,6 % en peso); niacinamida (2,0 %); glicerina (4,0 %); phenonip (1,0 %); propilenglicol (5,0 %); transcutol (3,2 %); aceite de jojoba (3,5 %); alcohol de isocetilo (2,0 %); estearato de isocetilo (3,5 %); aceite mineral (3,0 %); dihidroeuogenol (1,0 %); ácido salicílico (2 %); palmitato de isoestearilo (3,0 %); cocoato de glicerilo PEG-7 (2,0 %); Glicereth-7 (2,0 %); POLYSORBATE-20® (0,2 %); ricinoleato de cetilo (1,0 %); estearato de glicerilo / estearato de PEG-100 (4,0 %); y SEPIGEL® (2,0 %).

Formulación 4 - Crema

Agua desionizada (56,4 % en peso); cafeína (1,0 %); butanodiol (4,0 %); glicerina (1,0 %); phenonip (1,0 %); POLYSORBATE-20® (0,2 %); niacinamida (2,0 %); arlacel (6,0 %); estearato de isocetilo (3,5 %); ricinoleato de cetilo (1,0 %); protaderm B (10,0 %); aceite de jojoba (3,5 %); alcohol de estearilo (3,0 %); cetearth 20 (0,4 %); PEG-12 (3,0 %); dihidroeuogenol (2,0 %); SEPIGEL™ (2,0 %).

Formulación 5 - Crema

Agua (44,4 % en peso); niacinamida (2,0 %); propilenglicol (3 %); estearato de PEG-100 (1 %); ajidew (1 %); glicerina (1 %); EDTA (0,1 %); carbopol (20 %); escualeno (2 %); aceite de jojoba (2 %); ácido esteárico (2 %); estearato de glicerilo (1 %); alcohol cetílico (1,5 %); vitamina E (1 mg); dimeticona (1 %); triglicérido caprílico/cáprico (2 %); dihidroeuogenol (2 %); vaselina (1 %); promulgen D (2 %); PP2 (2 %); estearato de glicol (1 %); dimetil

isoresbida-DMI (3 %); y después de la emulsión se añadió: germaben (1 %) < 55°; y trietanolamina (1 %).

Formulaciones de etilvainillina (EV) - Tópicas

Se indican a continuación cinco formulaciones no acuosas que comprenden EV que mantienen EV en un estado químicamente estable que se proporcionan como ejemplos exclusivamente con fines ilustrativos.

- 5 1. Ciclometicona (y) dimeticonol (20-90 %), triglicérido caprílico/cáprico (1-20 %), dimeticona (1-10 %), etilvainillina (0,1-5 %).
2. Ciclometicona (y) dimeticonal (5-60 %), polímero reticulado de ciclopentasiloxano (y) dimeticona (5-60 %), triglicérido caprílico/cáprico (1-20 %), dimeticona (1-10 %), aceite de jojoba (1-10 %), escualano (1-10 %), etilvainillina (0,1-5 %).
- 10 3. Alcohol SD (5-50 %), octanoato de cetearilo (1-10 %), vitamina E (0,5 mg), ciclometicona (10-50 %), oleato de PPG-26 (1-10 %), triglicérido caprílico/cáprico (1-10 %), etilvainillina (0,1-5 %).
4. Estearil éter de ciclometicona PPG-15 (10-50 %), Aceite de girasol (10-50 %), alcohol de isopropilo (1-10 %), palmitato de isoestearilo (1-10 %), etilvainillina (0,1-5 %).
- 15 5. Laurato de bencilo (5-25 %), butanodiol PPG-10 (1-10 %), aceite mineral (10-70 %), escualano (1-10 %), triglicérido caprílico/cáprico (1-10 %), etilvainillina (0,1-5 %).

6. Utilidades y dosificación

La composición tópica se puede usar en la presente invención de forma tópica para tratar dolencias dermatológicas tales como queratosis actínica, acné, cicatrices, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, eritema (quemaduras solares), eczema de mano, picor, dermatitis de contacto irritante, psoriasis, eczema seborreico (dermatitis), otros eczemas, rosácea, alopecia areata, daño derivado de radiación (dermatitis por radiación) incluyendo radiación UV, radiación IR, y cualquier otra radiación ionizante, y similares, y otras dolencias dermatológicas descritas en otra parte del presente documento.

Las composiciones tanto cosméticas como farmacéuticas se pueden usar para tratar e inhibir quemaduras solares y para tratar y prevenir otras formas de inflamación y daños inducidos por UV, así como daños derivados de otras formas de radiación ionizante.

En estos usos, los niveles de dosis o los niveles de aplicación se pueden expresar en términos de DHE (y, cuando están presentes IE, EV o sales, ésteres, éteres o derivados de los mismos) administrados a la piel. Por ejemplo, de 1 a aproximadamente 5 dosis o aplicaciones por día, conteniendo cada una de aproximadamente 0,001 g a aproximadamente 1 gramo de cada uno de DHE, IE y EV y sales, ésteres, éteres o derivados de los mismos o combinaciones de los mismos, son de utilidad.

Como alternativa, los niveles de dosis se pueden expresar en términos del volumen de la composición tópica administrada. Por ejemplo, de 1 a aproximadamente 5 dosis o aplicaciones por día, conteniendo cada una de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 gramos de composición tópica sola o en combinación de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 10 % en peso de DHE (y cuando están presentes IE, EV o sales, ésteres, éteres o derivados de los mismos) y especialmente de 0,02 % a aproximadamente 8 % en peso o de 0,1 % al 5 % en peso, o más preferentemente 1,0-4 %.

Cuando se usa en productos de tratamiento solar, tal como una loción de protección solar, la concentración de DHE (y cuando están presentes IE, EV o sales, ésteres, éteres o derivados de los mismos) se puede definir como anteriormente, y el producto se puede aplicar según sea necesario dependiendo de la intensidad y la duración de la exposición solar antes, durante o después de la exposición al sol.

En el caso de la administración transdérmica para tratar dichas dolencias inflamatorias, se puede administrar una cantidad de composición tópica usada en la invención hasta una zona superficie de la piel adecuada para conseguir una concentración sistémica en sangre eficaz de DHE (y cuando están presentes IE, EV o sales, ésteres, éteres o derivados de los mismos) por ejemplo, de aproximadamente 0,5 µM a aproximadamente 1000 µM y más preferentemente de aproximadamente 1 µM a aproximadamente 500 µM u otras concentraciones indicadas en el presente documento. Se prefiere que la capa de piel (epidermis y/o dermis) a tratar mediante el principio activo mantenga una concentración de principio activo en la misma en un intervalo de 1 µM a 1000 µM, más preferentemente de 10 µM a 500 µM, más preferentemente de 50 µM a 300 µM, y aún más preferentemente entre 100 µM y 200 µM.

50

REIVINDICACIONES

1. Composición transdérmica para su uso en el tratamiento de un trastorno, enfermedad o dolencia inflamatoria de la piel en un sujeto, comprendiendo la composición transdérmica:

5 un agente activo que comprende dihidroeugenol o una de sus sales, en el que el principio activo está presente en el intervalo de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 % en peso de la composición transdérmica; y siendo el resto de la composición transdérmica un transportador o vehículo acuoso, acuoso mixto o no acuoso farmacéuticamente aceptable en la que el agente activo está suspendido o disuelto, en la que el transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable es eficaz para llevar o permitir el paso del agente activo en la epidermis o dermis de la piel del sujeto cuando el agente activo tiene su efecto sobre el trastorno, enfermedad o dolencia inflamatoria de la piel y en el que el trastorno, enfermedad, o dolencia inflamatoria de la piel del sujeto es al menos uno de inflamación, rosácea, dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante, dermatitis seborreica, dermatitis por radiación, eritema, psoriasis, dermatitis atópica, eczemas, queratosis actínica, acné, cicatrices y alopecia areata.

15 2. Composición transdérmica para su uso según la reivindicación 1, en la que el transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un mejorador de la penetración.

3. Composición transdérmica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable comprende un fluido de silicona.

20 4. Composición transdérmica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que es eficaz en la transmisión percutánea de tal manera que el agente activo puede mantenerse en la epidermis o la dermis a una concentración en un intervalo de entre 10 μM y 500 μM .

5. Composición transdérmica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el agente activo comprende del 1 % al 5 % en peso de la composición transdérmica.

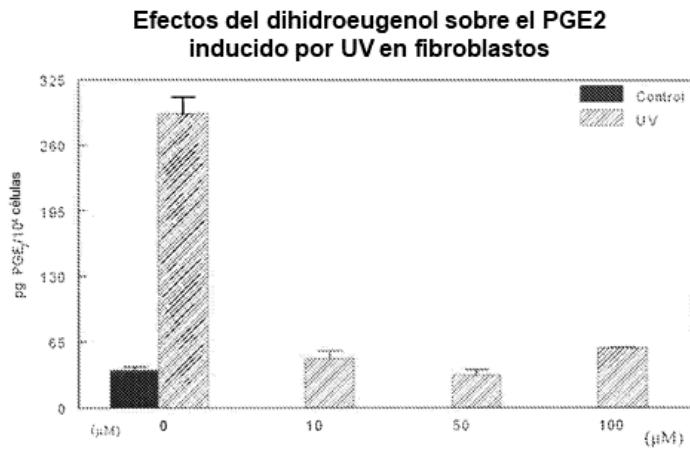


Figura 1

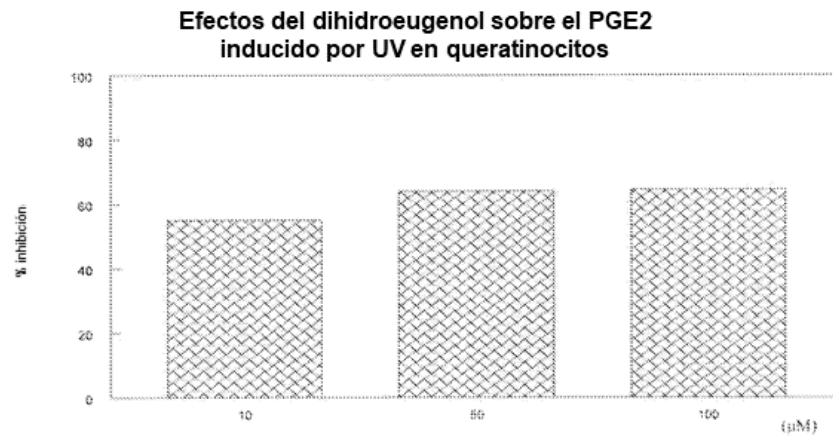


Figura 2

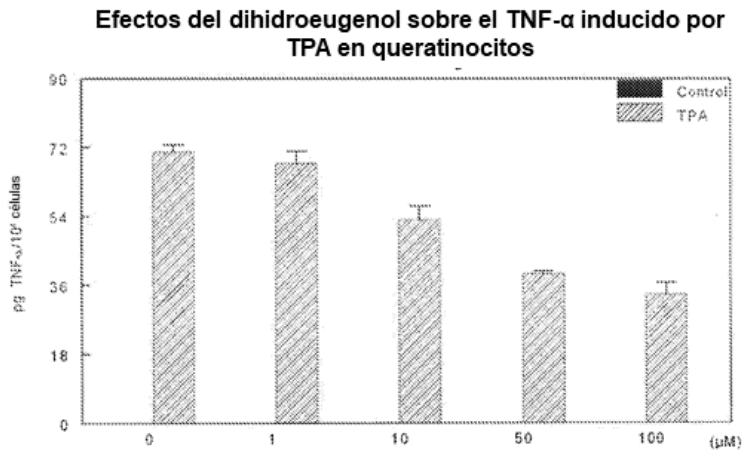


Figura 3

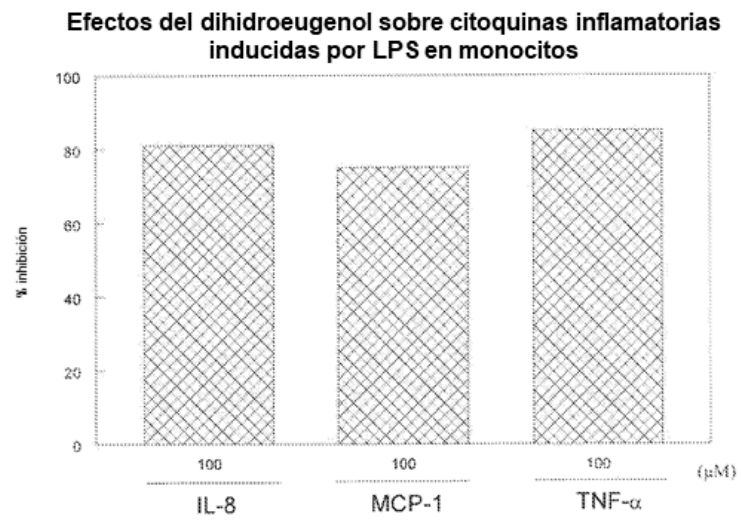


Figura 4

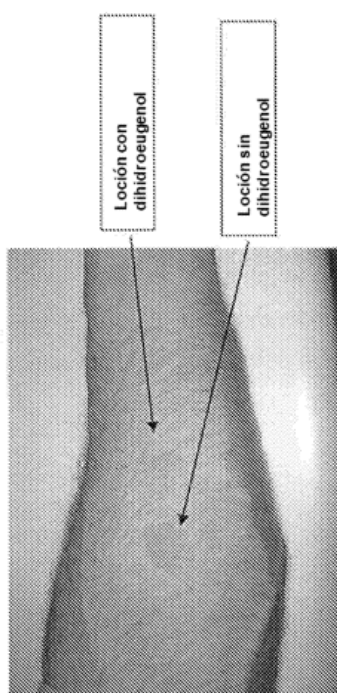


Figura 5

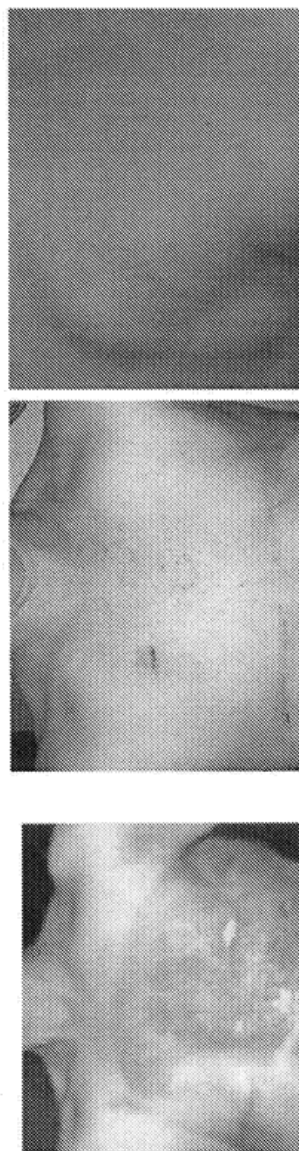
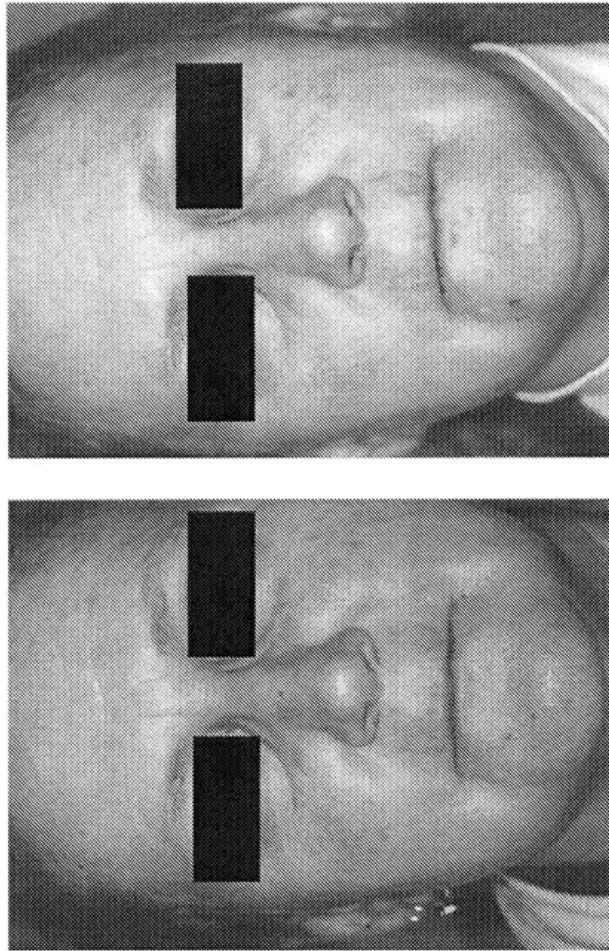


Figura 7



B

A

Figura 6

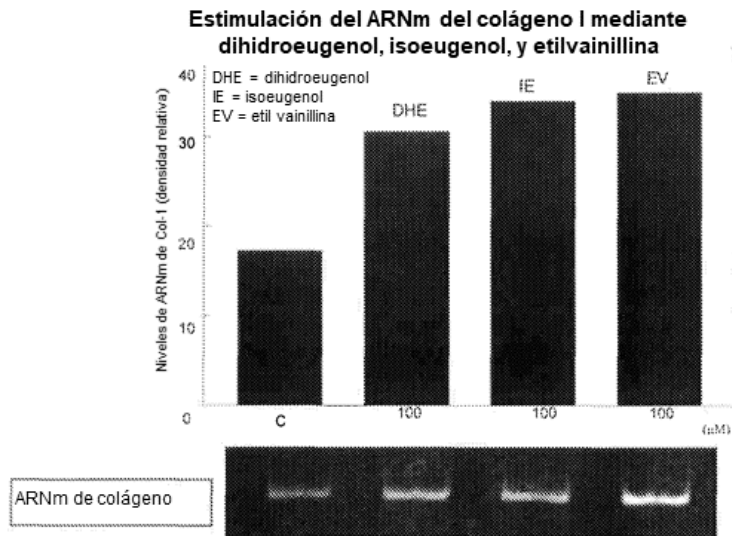


Figura 8

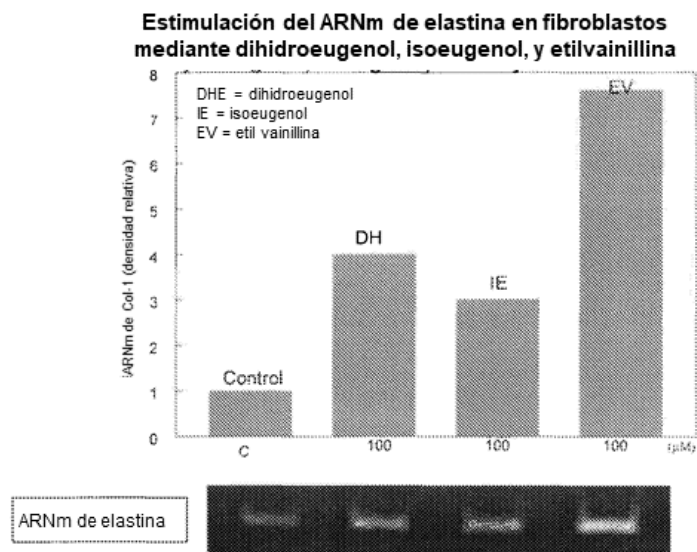


Figura 9

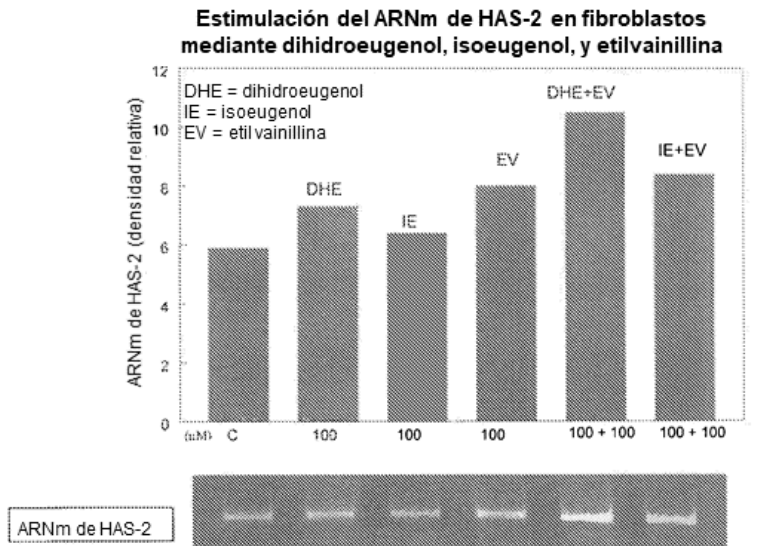


Figura 10

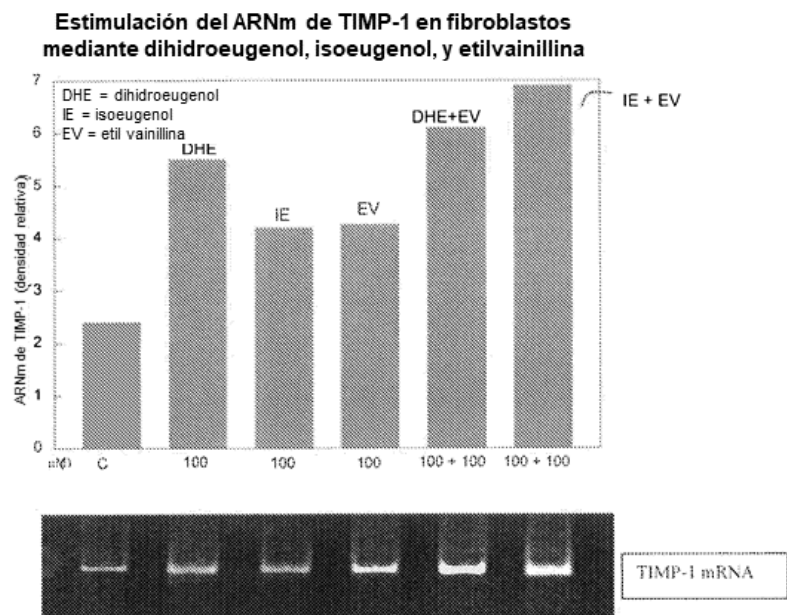


Figura 11

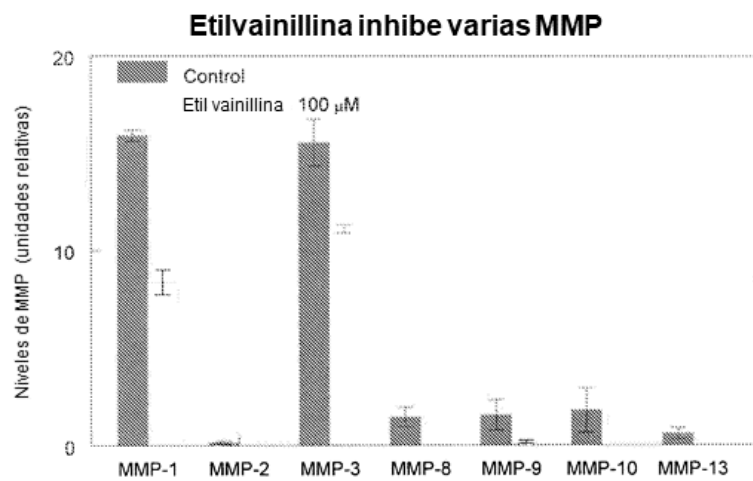


Figura 12

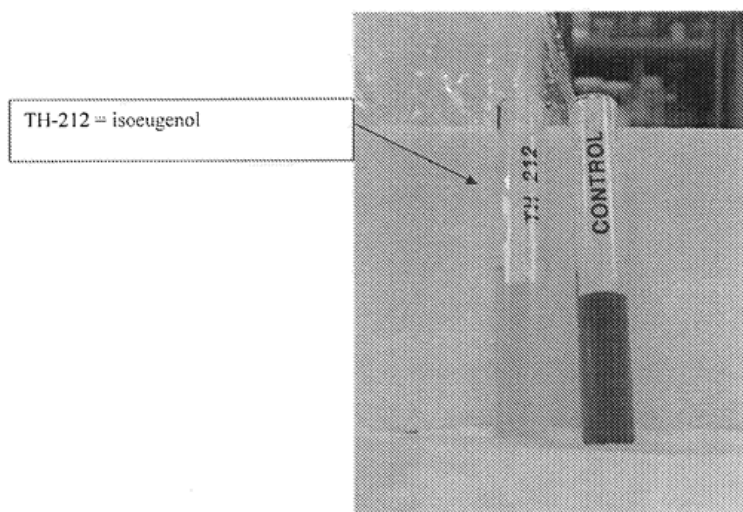
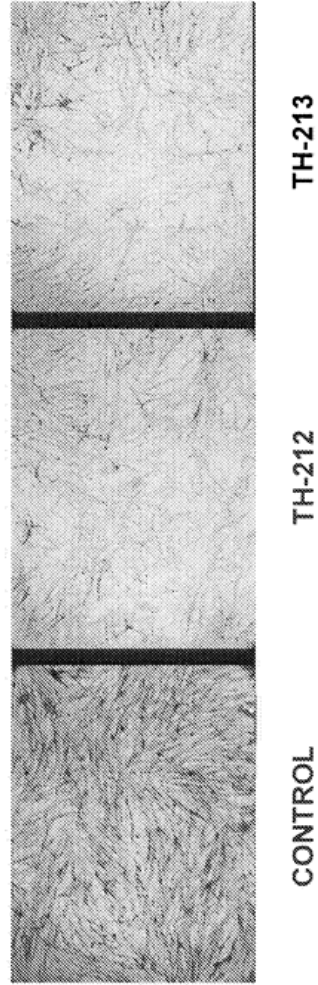


Figura 13

Despigmentación de melanocitos humanos tratados con TH-212 y TH-213



**A destacar la importante pérdida de melanina en células tratadas
con TH-212 o TH-213 durante solo 9 días**

Figura 14

La formulación tópica de éster TH-212 con ácido salicílico elimina el acné y la hiperpigmentación en 4 semanas

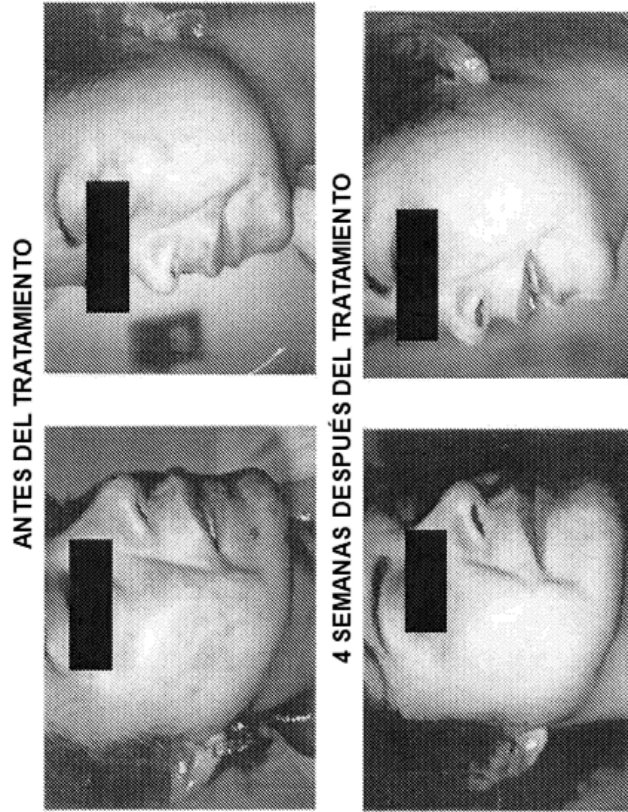
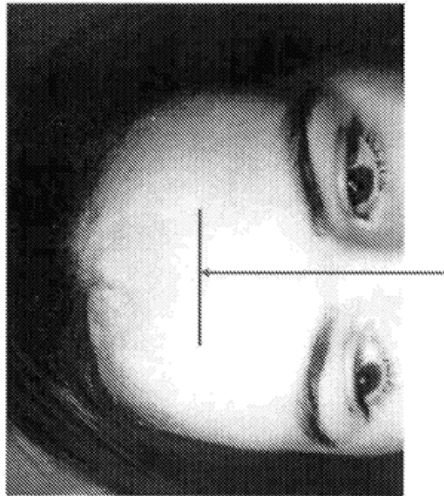


Figura 15

El éster TH-212/ácido salicílico 2% elimina
la hiperpigmentación en 30 días



A destacar la hiperpigmentación en
la parte central superior de la frente



Hiperpigmentación completamente
eliminada en 30 días

Figura 16

Reducción de la hiperpigmentación inducida por el sol
con el éster TH-212/ácido salicílico 2% durante 30 días

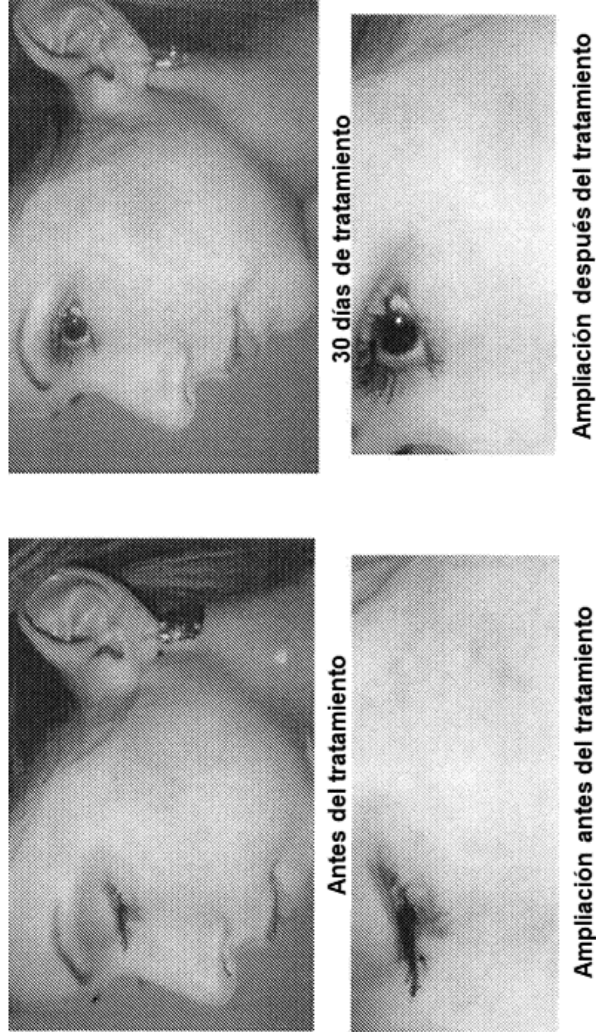
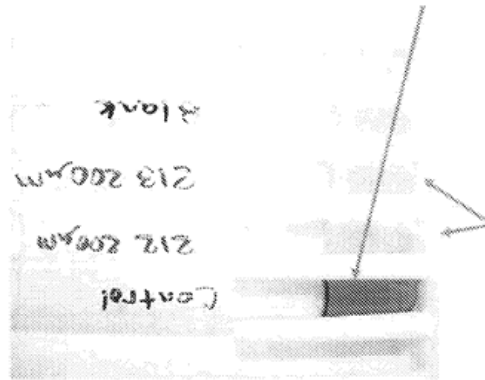


Figura 17

TH-212/TH-213 reduce la cantidad de tirosinasa en melanocitos humanos

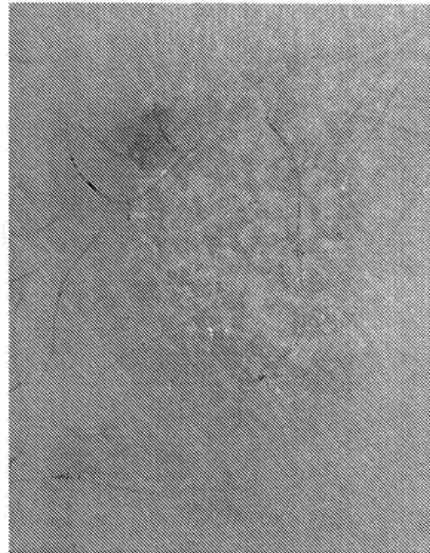
En este ensayo hay NO TH-12 o TH-13 en el tubo de ensayo. La ausencia de actividad tirosinasa (conversión de dopa en melanina) se debe probablemente a una falta de tirosinasa en el lisado celular utilizado en el ensayo,

Se prepararon lisados celulares a partir de los melanocitos humanos mostrados en la transparencia anterior. La cantidad de tirosinasa en dichos lisados celulares se determinó mediante ensayo con DOPA oxidasa. A DESTACAR el elevado nivel de tirosinasa en los lisados celulares del Control (sin tratar)

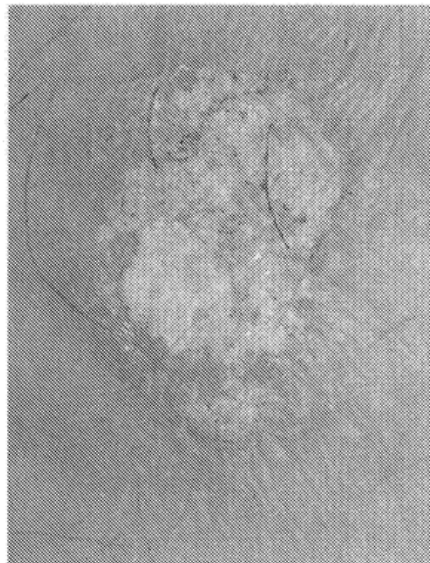


A destacar la ausencia de actividad tirosinasa en los lisados celulares procedentes de melanocitos tratados con TH-12 o TH-13

Figura 18



B



A

Figura 19