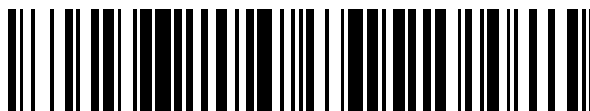


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 360**

51 Int. Cl.:

A01N 47/00 (2006.01)

A61K 31/21 (2006.01)

A61K 31/26 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2012** **PCT/US2012/044593**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013** **WO13003560**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2012** **E 12804776 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018** **EP 2725907**

54 Título: **Método de tratamiento de eczema**

30 Prioridad:

28.06.2011 US 201161502113 P
12.01.2012 US 201213348821

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
02.11.2018

73 Titular/es:

THE WILLIAM M. YARBROUGH FOUNDATION
(100.0%)
9312 North Picture Ridge Road
Peoria IL 61615, US

72 Inventor/es:

SILVER, MICHAEL, E.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 688 360 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

Método de tratamiento de eczema

La presente invención se refiere en general a un tensioactivo y al tensioactivo para uso en el tratamiento de eczema (es decir, dermatitis).

- 5 Eczema es un término general para muchos tipos de inflamación de la piel, también conocida como dermatitis. La forma más común de eczema es eczema o dermatitis atópica (obsérvese, Muchos médicos usan los términos eczema y dermatitis indistintamente). Sin embargo, hay muchas otras formas diferentes de eczema que incluyen eczema de contacto, eczema de contacto alérgico, eczema seborreico, eczema numular, neurodermatitis, dermatitis de estasis, eczema dishidróico, entre otros.
- 10 El eczema se produce en personas de todas las razas y puede afectar a personas de cualquier edad, aunque la afección es más común en los lactantes y aproximadamente el 85% de las personas tiene un inicio antes de cumplir los cinco años. Por lo general, el eczema se resolverá en forma permanente a la edad de tres años en casi la mitad de los lactantes afectados. En otros, la afección tiende a repetirse a lo largo de la vida. Las personas con eczema a menudo tienen antecedentes familiares de la afección o antecedentes familiares de otras afecciones alérgicas, tales
- 15 como asma y/o fiebre del heno. Aproximadamente el 20% de los niños y aproximadamente el 1% -5% de los adultos se considera que tienen eczema. Esto significa que más de aproximadamente 15 millones de personas solo en los Estados Unidos expresan síntomas de la enfermedad. Aunque se desconoce si el eczema es contagioso, se considera que se hereda al menos parcialmente. Como tal, no es raro encontrar miembros de la misma familia afectados.
- 20 Si bien los médicos desconocen la causa exacta del eczema, se considera que un defecto de la piel que deteriora su función como barrera, posiblemente combinado con una función anormal del sistema inmunitario, son factores importantes. Los estudios han demostrado que en personas con dermatitis atópica, hay defectos genéticos que llevan a anomalías en ciertas proteínas (por ejemplo, filagrina) que son importantes para mantener la barrera de la piel normal. Algunas formas de eczema se pueden desencadenar por sustancias que entran en contacto con la
- 25 piel, tales como jabones, cosméticos, ropa, detergentes, joyas o sudor. Los alérgenos ambientales (sustancias que causan reacciones alérgicas) también pueden causar brotes de eczema. Los cambios en la temperatura o la humedad, o incluso el estrés psicológico, pueden provocar brotes de eczema en algunas personas.
- El eczema más comúnmente causa piel seca y enrojecida que pica y/o arde, aunque la apariencia del eczema varía de persona a persona y varía de acuerdo con el tipo específico de eczema. La picazón intensa generalmente es el
- 30 primer síntoma en la mayoría de las personas con eczema. A veces, el eczema puede causar ampollas y lesiones supurantes, pero el eczema también puede producir una piel seca y escamosa. Los rascados repetidos pueden provocar una piel engrosada con costra.
- Mientras que cualquier región del cuerpo puede ser afectada por el eczema, en niños y adultos, el eczema generalmente aparece en la cara, cuello e interior de los codos, rodillas y tobillos. En los lactantes, el eczema
- 35 generalmente aparece en la frente, mejillas, antebrazos, piernas, cuero cabelludo y cuello.
- El eczema a veces puede aparecer como una reacción breve que solo produce síntomas durante algunas horas o días, pero en otros casos, los síntomas persisten durante un tiempo prolongado y se conocen como dermatitis crónica.
- 40 Existen muchas formas diferentes de eczema, que incluyen eczema o dermatitis atópica, eczema de contacto, eczema de contacto alérgico, eczema seborreico, eczema numular, neurodermatitis, dermatitis de estasis y eczema dishidróico.
- La dermatitis atópica es una enfermedad crónica de la piel caracterizada por picazón en la piel inflamada y es la causa más común de eczema. La afección tiende a aparecer y desaparecer, de acuerdo con la exposición a factores desencadenantes o factores causales. Los factores que pueden causar dermatitis atópica (alérgenos) incluyen
- 45 factores ambientales como mohos, polen o contaminantes; irritantes de contacto como jabones, detergentes, níquel (presente en joyería) o perfumes; alergias alimentarias; u otras alergias. Alrededor de dos tercios de los que desarrollan la afección lo hacen antes de cumplir un año de edad. Cuando la enfermedad comienza en la infancia, a veces se denomina eczema infantil.
- El eczema de contacto (es decir, dermatitis de contacto) es una reacción localizada que incluye enrojecimiento,
- 50 picazón y ardor en áreas donde la piel ha estado en contacto con un alérgeno (una sustancia que causa alergia a la cual un individuo está sensibilizado) o con un irritante general tal como un ácido, un agente de limpieza u otro producto químico. Otros ejemplos de eczema de contacto incluyen reacciones a detergentes para ropa, jabones, níquel (presente en joyería), cosméticos, telas, ropa y perfume. Debido a la gran cantidad de sustancias con las que los individuos tienen contacto, puede ser difícil determinar el desencadenante de la dermatitis de contacto. La
- 55 afección a veces se denomina eczema de contacto alérgico (es decir, dermatitis de contacto alérgica) si el desencadenante es un alérgeno y eczema de contacto irritante (es decir, dermatitis de contacto irritante) si el desencadenante es irritante. Las reacciones cutáneas a la hiedra venenosa, roble y/o zumaque son ejemplos de

eczema de contacto alérgico. Las personas que tienen un historial de alergias tienen un mayor riesgo de desarrollar eczema de contacto.

El eczema seborreico (es decir, dermatitis seborreica) es una forma de inflamación de la piel de causa desconocida. Los signos y síntomas del eczema seborreico incluyen manchas de piel amarillentas, grasas y escamosas en el cuero cabelludo, la cara y ocasionalmente otras partes del cuerpo. La caspa y la "costra láctea" en los lactantes son ejemplos de eczema seborreico. Es común que la dermatitis seborreica inflame la cara en los pliegues de las mejillas y/o los pliegues nasales. La dermatitis seborreica no está necesariamente asociada con picazón. Esta afección tiende a ser un rasgo de familias. El estrés emocional, piel grasa, lavado con champú poco frecuente y las condiciones climáticas pueden aumentar el riesgo de una persona de desarrollar eczema seborreico. Un tipo de eczema seborreico también es común en personas con SIDA.

El eczema numular (es decir, dermatitis numular) se caracteriza por parches en forma de moneda de piel irritada, que se localizan más comúnmente en los brazos, espalda, nalgas y pantorrillas, que pueden tener costra, escamas y causar picazón extrema. Esta forma de eczema es relativamente poco común y ocurre con mayor frecuencia en hombres de edad avanzada. El eczema numular usualmente es una enfermedad crónica. Un historial personal o familiar de dermatitis atópica, asma o alergias aumenta el riesgo de desarrollar la afección.

La neurodermatitis, también conocida como liquen simple crónico, es una inflamación crónica de la piel causada por un ciclo de rascado-picazón que comienza con una picazón localizada (por ejemplo, una picadura de insecto) que se irrita intensamente al rascarse. Las mujeres son más comúnmente afectadas por la neurodermatitis que los hombres, y la afección es más frecuente en personas de 20 a 50 años de edad. Esta forma de eczema produce parches escamosos de piel en la cabeza, la parte inferior de las piernas, muñecas o antebrazos. Con el tiempo, la piel puede estar engrosada y curtida. El estrés puede exacerbar los síntomas de la neurodermatitis.

La dermatitis por estasis es una irritación de la piel en la parte inferior de las piernas, generalmente relacionada con el problema circulatorio conocido como insuficiencia venosa, en la cual está comprometida la función de las válvulas dentro de las venas. La dermatitis de éxtasis ocurre casi exclusivamente en personas de mediana edad y personas de edad avanzada, aproximadamente un 6%-7% de la población mayor de 50 años está afectada por la enfermedad. El riesgo de desarrollar dermatitis de estasis aumenta con la edad avanzada. Los síntomas incluyen picazón y/o cambio de color marrón rojizo de la piel en una o ambas piernas. La progresión de la afección puede producir ampollas y lesiones cutáneas supurantes que se observan con otras formas de eczema, y se pueden desarrollar úlceras en las áreas afectadas. Los problemas circulatorios crónicos conducen a un aumento en la acumulación de líquido o edema en las piernas. La dermatitis de estasis también se conoce como eczema varicoso.

El eczema dishidrótico (es decir, dermatitis dishidrótica) es una irritación de la piel en las palmas de las manos y las plantas de los pies caracterizada por ampollas claras y profundas que pican y arden. La causa del eczema dishidrótico es desconocida. El eczema dishidrótico también se conoce como dermatitis vesicular palmoplantar, dishidrosis o ponfólix. Esta forma de eczema se produce en hasta un 20% de las personas con eczema de manos y es más común durante los meses de primavera y verano y en climas más cálidos.

Según el mejor conocimiento del solicitante, y hasta ahora, los objetivos tradicionales para el tratamiento del eczema eran simplemente minimizar la picazón, inflamación y/o empeoramiento de la afección. El tratamiento para el eczema típicamente involucra cambios en el estilo de vida y el uso de medicamentos.

En algunos casos, se han prescrito cremas con corticosteroides para disminuir la reacción inflamatoria en la piel. Sin embargo, tales cremas están repletas de inconvenientes. Además, dos medicamentos tópicos (crema) han sido aprobados por la FDA US para el tratamiento del eczema: tacrolimus (Protopic) y pimecrolimus (Elidel). Estos fármacos pertenecen a una clase de fármacos inmunosupresores conocidos como inhibidores de calcineurina. En 2005, la FDA emitió una advertencia sobre el uso de estos medicamentos, que cita estudios en animales que mostraron una posible asociación entre el uso de estos medicamentos y el desarrollo de ciertos tipos de cáncer. Como tal, el uso de inhibidores de calcineurina parece ser problemático desde el punto de vista cancerígeno y otras perspectivas.

Valentine et al., Toxicology and Applied Pharmacology, 1993, vol. 121, páginas 71 a 77, describe la reticulación covalente de espectrina de eritrocitos mediante disulfuro de carbono in vivo.

El documento WO 2010/140902 A1 describe el uso de compuestos de isotiocianato para tratar enfermedades.

Sundaram et al., Amino Acids, 2010, vol. 39, páginas 1381 a 1384, describe una síntesis de aminoácidos bioortogonales y reticulantes para usar en la síntesis de péptidos.

Mironov, SPIE, 1996, vol. 2625, páginas 23 a 32, describe una síntesis y propiedades de fotosensibilizadores de clorina y bacterioclorina.

El documento WO 2012/010644 A1 describe un proceso para la síntesis de isotiocianatos y el uso de los mismos.

El documento EP 1 961 418 A1 describe el uso de compuestos isotiocianatos en el tratamiento de enfermedades

prostáticas y cáncer de piel.

Mientras que los tratamientos médicos identificados anteriormente parecen proporcionar al menos algo de alivio a aquellos afectados por eczema, tal tratamiento sigue siendo no deseable y/o problemático en la medida en que, entre otras cosas, ninguno de los tratamientos identificados anteriormente proporciona suficiente alivio terapéutico de los efectos debilitantes del eczema sin inconvenientes materiales.

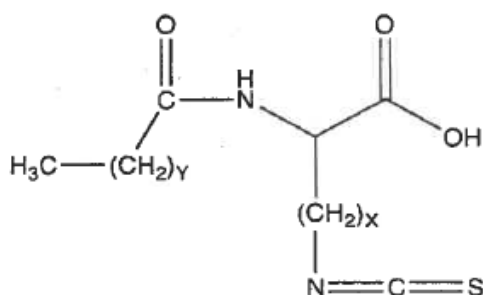
5

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un tensioactivo para tratar el eczema que ofrece un alivio oportuno de los síntomas que se presentan cuando se está afectado por eczema.

Estos y otros objetos de la presente invención serán evidentes a la luz de la presente memoria descriptiva, las reivindicaciones y los dibujos.

10 La presente invención se refiere a un tensioactivo que comprende:

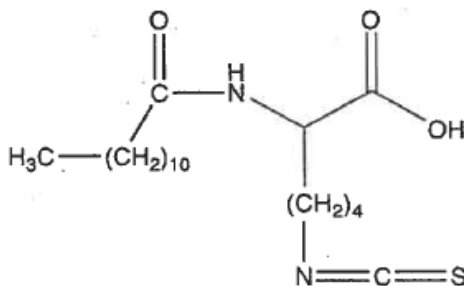
un tensioactivo funcionalizado con isotiocianato, en el que el tensioactivo funcional con isotiocianato comprende al menos un grupo funcional isotiocianato asociado con un átomo de carbono alifático y/o aromático del tensioactivo con grupo funcional isotiocianato, y en el que la forma protonada del tensioactivo está representado por la siguiente estructura química:



15

en la que X comprende un número entero que varía de 1 a 25, y en la que Y comprende un número entero que varía de 6 a 25.

Preferentemente, la forma protonada del tensioactivo está representada por la siguiente estructura química:



20 La presente invención también se dirige al tensioactivo para usar en el tratamiento del eczema.

Preferentemente, el eczema se selecciona del grupo que consiste en eczema atópico, eczema de contacto, eczema de contacto alérgico, eczema seborreico, eczema numular, neurodermatitis, dermatitis de estasis y eczema dishidrótico.

25

Aunque esta invención es susceptible de realización en muchas formas diferentes, se muestra en los dibujos y se describe en la presente en detalle varias realizaciones específicas en el entendimiento de que la presente descripción se debe considerar como una ejemplificación de los principios de la invención y no está destinada a limitar la invención a las realizaciones ilustradas.

De acuerdo con la presente invención, en la presente se proporciona un tensioactivo sorprendentemente efectivo para tratar el eczema. En particular, se describe un tensioactivo para tratar una pluralidad de tipos de eczema que incluyen eczema atópico, eczema de contacto, eczema de contacto alérgico, eczema seborreico, eczema numular, neurodermatitis, dermatitis de estasis y eczema dishidrótico.

30

En una realización, la presente invención se refiere a un tensioactivo para tratar el eczema que comprende un tensioactivo con grupo funcional isotiocianato que se puede aplicar a un área afectada por eczema. El tensioactivo con grupo funcional isotiocianato comprende uno o más grupos funcionales de isotiocianato asociados con un átomo de carbono alifático y/o aromático del tensioactivo con grupo funcional isotiocianato. Se entenderá que un área afectada por eczema puede comprender áreas próximas y/o contiguas a áreas donde está presente una manifestación de síntomas físicos. Los síntomas físicos incluyen, por ejemplo, molestias, picazón, ardor, eritema, ampollas, necrosis epidérmica, descamación, decoloración y/o hiperpigmentación, por nombrar algunos. Se entenderá además que los tensioactivos con grupo funcional isotiocianato, independientemente de su significado ordinario, se definen en la presente como tensioactivo que tiene un grupo funcional de isotiocianato asociado a los mismos. Se entenderá aún más que el término asociado como se usa en el presente contexto químico, independientemente de su significado ordinario, se define en la presente como unido, un enlace covalente, un enlace covalente polar, un enlace iónico, un enlace de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, interacción electrostática, directa y/o indirectamente unida.

El término tensioactivo se deriva de la contracción de los términos agente tensioactivo y se define aquí como una molécula y/o grupo de moléculas que pueden modificar las propiedades interfaciales de los líquidos (acuosos y no acuosos) en los que están presentes. Las propiedades tensioactivas de estas moléculas residen en su carácter anfílico que deriva del hecho de que cada molécula de tensioactivo tiene tanto un resto hidrófilo como un resto hidrófobo (o lipófilo), y que el grado de cada uno de estos restos está equilibrado de modo que a concentraciones en o por debajo de la concentración crítica de micelas (es decir, CMC) generalmente se concentran en la interfaz aire-líquido y disminuyen materialmente la tensión interfacial. Por ejemplo, las sales de sodio de ácidos carboxílicos saturados son extremadamente solubles en agua hasta una longitud C8 y, por lo tanto, no son tensioactivos verdaderos. Se vuelven menos solubles en agua desde longitud C9 hasta C18, el dominio de tensioactivos efectivos para esta clase de compuestos. Los ácidos carboxílicos (ácidos grasos) pueden ser saturados o insaturados a partir de longitudes de cadena C16.

Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se considera que los tensioactivos con grupo funcional isotiocianato descritos en la presente facilitan el tratamiento de numerosas formas de eczema al reforzar el sistema inmunitario del cuerpo. También se considera que los tensioactivos con grupo funcional isotiocianato descritos en la presente facilitan la elevación de enzimas de fase II (por ejemplo, HAD(P)H quinina oxidoreductasa) que se cree que, entre otras cosas, regulan las respuestas inflamatorias dentro del cuerpo, así como desintoxican carcinógenos y/o carcinógenos activados.

De acuerdo con la presente invención, los tensioactivos con grupo funcional isotiocianato se pueden usar como un producto tópico sin enjuague en el que uno o más tensioactivos permanecen en la piel y no se enjuagan inmediatamente y/o nunca de la piel. Alternativamente, los tensioactivos con grupo funcional isotiocianato de la presente invención se pueden usar como un lavado tópico en un modo de aplicar y enjuagar. Para cualquier caso, se prefiere que los tensioactivos con grupo funcional isotiocianato sean generalmente suaves para la piel humana (por ejemplo, no irritantes o poco irritantes). En particular, los tensioactivos de N-alcanoílo aniónicos derivados de aminoácidos son especialmente preferidos porque, aunque no son completamente predecibles, tienen una tendencia a ser suaves. Los métodos generales de preparación detallados en la presente emplean aminoácidos que poseen al menos dos funcionalidades amina, al menos uno de los cuales se convierte en una funcionalidad N-alcanoílo, y al menos una de los cuales se convierte en una funcionalidad isotiocianato. Los aminoácidos incluyen los α -aminoácidos lisina, ornitina, ácido 2,4-diaminobutanoico, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 2,7-diaminoheptanoico y ácido 2,8-diaminooctanoico. Se entenderá que se prefieren los tensioactivos derivados de aminoácidos debido a su naturaleza suave.

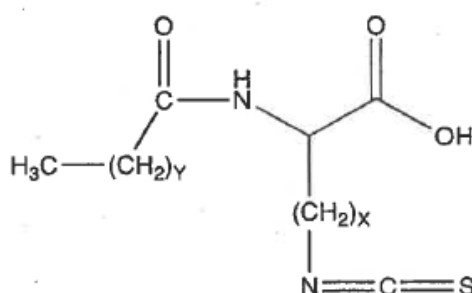
Los métodos para preparar tensioactivos con grupo funcional isotiocianato y/o sus precursores pueden implicar la conversión de una funcionalidad amina en una funcionalidad isotiocianato. Los métodos de conversión de funcionalidades amina a funcionalidades isotiocianato incluyen: (1) reacción con disulfuro de carbono para producir un ditiocarbamato intermedio, seguido de reacción con cloroformiato de etilo o su equivalente funcional tal como carbonato de bis(triclorometilo), cloroformiato de triclorometilo o fosgeno; (2) reacción con tiofosgeno; (3) reacción con 1,1'-tiocarbonildiimidazol; (4) reacción con feniltiocloroformiato; (5) reacción con tiocianato de amonio o metal alcalino para preparar una tiourea intermedia seguido de escisión al isotiocianato mediante calentamiento; y (6) reacción con un isotiocianato acil haluro $[\text{SCN}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{Cl}]$. El tensioactivo con grupo funcional isotiocianato resultante, de acuerdo con el método de preparación, se puede aislar como un material puro o como una mezcla con otros tensioactivos. El tensioactivo con grupo funcional isotiocianato resultante, de acuerdo con el método de preparación, se puede aislar y usar directamente en forma no iónica, forma aniónica, forma catiónica, forma zwitteriónica (anfótera), y/o en forma de precursor de tensioactivo neutra en combinación con una base tal como hidróxido de sodio o trietanol amina si la forma de precursor de tensioactivo neutro posee un grupo de ácido carboxílico protonado de modo que la reacción (desprotonación) con la base convierte la forma de precursor de tensioactivo neutro a un tensioactivo aniónico, o en forma de precursor de tensioactivo neutra en combinación con un ácido si la forma de precursor de tensioactivo neutro posee funcionalidad amina de modo que la reacción (protonación) con el ácido convierte la forma de precursor de tensioactivo neutro en un tensioactivo catiónico.

De acuerdo con la presente invención, la etapa de aplicación comprende pulverizar, gotear, untar, frotar, secar, sumergir y cualquiera de sus combinaciones.

En una realización preferida de la presente invención, el tensioactivo con grupo funcional isotiocianato se elimina del área afectada después de un período de tiempo. Dicho período comprende segundos (por ejemplo, 1 segundo, 2 segundos, 5 segundos, 10 segundos, 15 segundos, 20 segundos, 30 segundos, 45 segundos y 60 segundos), minutos (por ejemplo, 1 minuto, 2 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 60 minutos), horas (por ejemplo, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 5 horas, 8 horas, 10 horas, 15 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas y 60 horas), días (por ejemplo, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 14 días, 21 días, 30 días). Se entenderá que la etapa de eliminación se produce preferiblemente mediante enjuague, limpieza y/o extracción, solo por nombrar algunas.

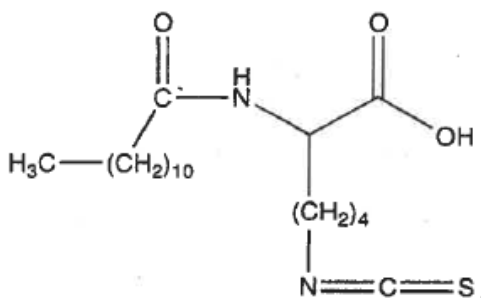
De acuerdo con el sujeto y/o la gravedad del eczema, pueden ser necesarias múltiples aplicaciones. Como tal, las etapas de aplicar y/o eliminar el tensioactivo funcional con isotiocianato se pueden repetir una o una pluralidad de veces.

La presente invención se refiere a un tensioactivo, en el que la forma protonada del tensioactivo está representada por la siguiente estructura química:



en la que X comprende un número entero que varía de 1 a 25, y en la que Y comprende un número entero que varía de 6 a 25.

Más preferiblemente, el tensioactivo está representado por la siguiente estructura química:



De acuerdo con la presente invención, el tensioactivo con grupo funcional isotiocianato también puede estar asociado con uno o más tensioactivos adicionales, en el que los tensioactivos adicionales se seleccionan de al menos uno del grupo que comprende un tensioactivo no iónico, un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo zwitteriónico y sus combinaciones.

Los ejemplos no limitantes de tensioactivos aniónicos preferidos incluyen tauratos; isetionatos; alquil y alquil éter sulfatos; succinamatos; alquilsulfonatos, alquilaril sulfonatos; olefina sulfonatos; alcoxi alcanosulfonatos; sales de sodio y potasio de ácidos grasos derivados de fuentes vegetales o animales naturales o preparados sintéticamente; sales de sodio, potasio, amonio y amonio alquilado de aminoácidos y péptidos alquilados y acilados; sulfoacetatos alquilados; sulfosuccinatos alquilados; sulfonatos de acilglicérido, alcoxiéter sulfonatos; ésteres de ácido fosfórico; fosfolípidos; y sus combinaciones. Los tensioactivos aniónicos específicos contemplados para uso incluyen, pero no están limitados a, cocoilisetonato de amonio, cocoilisetonato de sodio, lauroilisetonato de sodio, estearoilsetonato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio, cocoil sarcosinato de sodio, lauroil sarcosinato de sodio, laureth sulfosuccinato de sodio, lauroil sulfacetato de sodio, cocoil glutamato de sodio, TEA-cocoil glutamato, TEA cocoil alaninato, cocoil taurato de sodio, cetil fosfato de potasio

Los ejemplos no limitantes de tensioactivos catiónicos preferidos incluyen sales de amonio cuaternario alquiladas R_4NX ; aminoamidas alquiladas $(RCONH-(CH_2)_n)NR_3X$; alquilimidazolinias; aminas alcoxladas; y sus combinaciones.

Los ejemplos específicos de tensioactivos aniónicos contemplados para usar incluyen, pero no son de ninguna manera se limitan a, cloruro de cetil amonio, bromuro de cetil amonio, cloruro de lauril amonio, bromuro de lauril amonio, cloruro de estearil amonio, bromuro de estearil amonio, cloruro de cetil dimetil amonio, bromuro de cetil dimetil amonio, cloruro de lauril dimetil amonio, bromuro de lauril dimetil amonio, cloruro de estearil dimetil amonio, bromuro de estearil dimetil amonio, cloruro de cetil trimetil amonio, bromuro de cetil trimetil amonio, cloruro de lauril trimetil amonio, bromuro de lauril trimetil amonio, cloruro de estearil trimetil amonio, bromuro de estearil trimetil amonio, cloruro de lauril dimetil amonio, cloruro de estearil dimetil cetil disebo dimetil amonio, cloruro de dicetil amonio, cloruro de dilauril amonio, bromuro de dilauril amonio, cloruro de diestearil amonio, bromuro de diestearil amonio, cloruro de dicetil metil amonio, bromuro de dicetil metil amonio, bromuro de dicetil metil amonio, cloruro de dilauril metil amonio, cloruro de diestearil metil amonio, bromuro de diestearil metil amonio, cloruro de disebo dimetil amonio, sulfato de disebo dimetil amonio, cloruro de di(sebo hidrogenado) dimetil amonio, acetato de di(sebo hidrogenado) dimetil amonio, fosfato de disebo propil amonio, nitrato de disebo dimetil amonio, cloruro de di(cocoalquil)dimetil amonio, bromuro de di(cocoalquil) dimetil amonio, cloruro de sebo amonio, cloruro de coco amonio, fosfato cloruro de estearamidopropil PG-imonio, etosulfato de estearamidopropil etildimonio, cloruro de estearimidopropildimetil (acetato de miristilo) amonio, tosilato de estelaramidopropil dimetil cetearil amonio, cloruro de estearamidopropil dimetil amonio, lactato de estearamidopropil dimetil amonio, cloruro de diseboil oxietil dimetil amonio, cloruro de behenamidopropil PG dimonio, cloruro de dilauril dimetil amonio, cloruro de diestearil dimetil amonio, cloruro de dimiristil dimetil amonio, cloruro de dipalmitil dimetil amonio, cloruro de diestearil dimetil amonio, fosfato cloruro de estearamidopropil PG-dimonio, etosulfato de estearamidopropil etildiamonio, cloruro de estearamidopropil dimetil (acetato de miristilo) amonio, tosilato de estearimidopropil-dimetil-cetearil amonio, cloruro de estearamido propil dimetil amonio, lactato de estearamidopropil dimetil amonio.

Los ejemplos no limitantes de tensioactivos no iónicos preferidos incluyen alcoholes, alcanolamidas, óxidos de aminas, ésteres (que incluyen glicéridos, glicéridos etoxilados, ésteres de poliglicerilo, ésteres de sorbitano, ésteres de carbohidratos, ácidos carboxílicos etoxilados, triésteres de ácido fosfórico), éteres (que incluyen alcoholes etoxilados, alquilglucósidos, éteres de óxido de polipropileno etoxilados, óxidos de polietileno alquilados, óxidos de polipropileno alquilados, copolímeros de PEG/PPO alquilados), copolíoles de silicona. Los ejemplos específicos de tensioactivos no iónicos contemplados para uso incluyen, pero no están limitados a, alcohol cetearílico, cetearith-20, nonoxinol-9, pareth-9 C12-15, POE (4) lauril éter, cocamida DEA, diestearato de glicol, estearato de glicerilo, estearato de PEG-100, estearato de sorbitano, laurato de PEG-8, trilaurato de poliglicerilo-10, lauril glucósido, octilfenoxi-poliethoxietanol, laurato de PEG-4, diisosteato de poliglicerilo, polisorbato-60, palmitato de isosteato PEG-200, monooleato de sorbitano, polisorbato-80.

Los ejemplos no limitantes de tensioactivos zwitteriónicos o anfóteros preferidos incluyen betaínas; sultaínas; hidroxisultaínas, amido betaínas, amidosulfo betaínas; y sus combinaciones. Los ejemplos específicos de tensioactivos anfóteros contemplados para usar incluyen, pero sin limitación, cocoamidopropil sultaína, cocoamidopropil hidroxil sultaína, cocoamidopropilbetaína, coco dimetil carboximetil betaína, lauril dimetil carboximetil betaína, lauril dimetil alfacarboxietil betaína, cetil dimetil carboximetil betaína, cetil dimetil betaína, lauril (2-bishidroxil)carboximetil betaína, estearil bis-(2-hidroxietil)carboximetil betaína, oetil dimetil gamma-carboxipropil betaína, lauril bis-(2-hidroxipropil)alfa carboximetil betaína, coco dimetil sulfopropil betaína, estearil dimetil sulfopropil betaína, lauril dimetil sulfoetil betaína, lauril bis(2-hidroxietil) sulfopropil betaína, oleil betaína, cocamidopropil betaína.

La invención también se describe mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo I

Preparación de una mezcla de N_{α} -lauroil- N_{ϵ} -isotiocianato-L-Lisina con N_{α},N_{ϵ} -bis-lauroil-L-lisina

Un vaso de precipitado de 1 litro equipado con un agitador mecánico de paletas de acero inoxidable se cargó con 100 ml de NaOH 1 M (0,100 mol). Se inició la agitación y el vaso de precipitado se enfrió a -5 °C a -10 °C usando un baño de sal/hielo. A continuación, se añadieron 23,4 g (0,100 moles) de N_{ϵ} -benciliden-L-lisina (preparada mediante el método de Bezas, B y Zervas, L., JACS, 83, 1961, 719-722). Inmediatamente después y mientras se mantiene la solución fría, se añadieron 140 ml (0,140 moles) de NaOH 1 M preenfriado (en baño de sal/hielo) y 26,1 ml de cloruro de lauroilo en dos porciones iguales durante un período de 6 minutos. La mezcla se agitó durante 10 minutos más a -5 a -10 °C, posteriormente se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora más mientras se calienta a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió usando un baño de sal/hielo y posteriormente se añadió HCl concentrado suficiente para ajustar el pH a 7,5-7,8. Con el pH a 7,8-7,8 y con enfriamiento y agitación continuos, se añadieron 4,6 ml (60% estequiométrico, 0,068 mol) de tiofosgeno gota a gota a través de un embudo adicional durante el período de 1 hora. Durante este tiempo, se añadió suficiente NaOH 1 M para mantener un intervalo de pH entre 7,5-7,8. Después de que se completó la adición de tiofosgeno, se añadió NaOH 1 M adicional según sea necesario hasta que el pH se estabilizó en un intervalo de 7,5-7,8. A continuación, se añadió suficiente NaOH 30% para ajustar el pH a aproximadamente 8,5. A continuación, se añadieron rápidamente 12 ml (0,051 mol) de cloruro de lauroilo, seguido de suficiente NaOH 1 M para mantener el pH en el intervalo de 8,00 - 8,50. A continuación, se añadió suficiente HCl concentrado para ajustar el pH a 1,5. La mezcla de reacción se filtró por filtración al vacío, y el precipitado se lavó con HCl diluido (pH = 2). El producto, un sólido blanco húmedo, se secó al vacío mientras se calienta a 60 °C. Se recuperaron 45,19 g de producto sólido

blanco, una mezcla de predominantemente N_α -lauroil- N_ϵ -isotiocianato-L-lisina y N_α , N_ϵ -bis-lauroil-L-lisina (determinada mediante análisis de LC-MS). Ambos compuestos en esta mezcla se pueden convertir simultáneamente en tensioactivos aniónicos (carboxilato) por reacción con NaOH acuoso para producir una solución acuosa transparente de los tensioactivos.

5 Ejemplo II

Preparación de N_α -lauroil- N_ϵ -isotiocianato-L-lisina puro

Etapla 1: Preparación de N_α -lauroil- N_ϵ -carbобензоxi-L-Lisina

Se añadieron 60,0 g de N_ϵ -cbz-L-Lisina (cbz es carbобензоxi) adquiridos de Atomole Scientific Company, LTD a un vaso de precipitado de tres litros junto con 1200 ml de agua RO y la mezcla se agitó. A continuación, se añadieron 39 ml de NaOH acuoso 30%, lo que produce la disolución de N_ϵ -cbz-L-Lisina. La solución resultante se enfrió en un baño de hielo y posteriormente se añadieron 52,5 ml de cloruro de lauroilo. El baño de hielo se retiró 30 minutos más tarde, y la agitación continuó durante seis horas adicionales, en tal momento se añadieron 18 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se filtró a continuación mediante filtración a vacío, el producto sólido blanco se lavó con HCl acuoso 1 M, y posteriormente el producto sólido se secó al vacío mientras se calienta a aproximadamente 85 °C. Se obtuvieron 96,5 g de producto sólido blanco seco. El producto se purifica adicionalmente mediante la disolución en metanol, filtración de cualquier precipitado insoluble, y eliminación del metanol al vacío para recuperar un producto sólido blanco (p. f. 99,5-103,0 °C).

Etapla 2: Preparación de cloruro-L-lisina de N_α -lauroil- N_ϵ -amonio

Se pesaron 10,0 g de N_α -lauroil- N_ϵ -carbобензоxi-L-Lisina en un matraz Erlenmeyer de un litro equipado con una barra de agitación magnética. Se añadieron 150 ml de ácido clorhídrico concentrado y la solución se agitó y calentó en un baño de aceite a 104 °C, posteriormente se dejó enfriar con el baño de aceite nuevamente a temperatura ambiente. La solución se enfrió posteriormente a 9 °C durante aproximadamente cuatro horas, durante tal tiempo se formó una gran masa de precipitado blanco. La mezcla de reacción se filtró al vacío y se enjuagó con una pequeña cantidad de HCl 1 M frío. El producto de reacción sólido blanco se secó posteriormente al vacío mientras se calienta a 78 °C, lo que produce 7,89 g de producto sólido blanco (p. f. 191 - 193 °C).

Etapla 3: Preparación de N_α -lauroil- N_ϵ -isotiocianato-L-Lisina

Se añadieron 0,46 ml de tiofosgeno a 30 ml de diclorometano en un matraz Erlenmeyer de 125 ml equipado con una barra de agitación magnética. A esta solución se añadió gota a gota durante 15 minutos una solución que consistía en 2,00 g de N_α -lauroil- N_ϵ -amonio-L-Lisina, 10 ml de agua RO y 2,7 ml de NaOH acuoso 20%. Se continuó la agitación durante 30 minutos adicionales, después de lo cual se añadió ácido clorhídrico concentrado suficiente para reducir el pH a 1, como se indicó mediante el ensayo con papel pHDrion. La solución de reacción se transfirió después a un embudo de separación y la capa de diclorometano turbia inferior se aisló y se secó con sulfato de magnesio anhidro y se filtró por gravedad. Al filtrado se añadieron 50 ml de hexanos. La solución se concentró posteriormente mediante la eliminación de 34 ml de disolvente mediante destilación trampa a trampa y luego se colocó en un congelador a -19 °C. Se formó una masa de precipitado blanco después de algunas horas y se aisló por filtración al vacío y luego se secó al vacío durante 2 horas. Se obtuvieron 1.130 g de un producto en polvo sólido ligeramente blanquecino. [p. f. 37,0 - 39,0 °C; IR (cm⁻¹), 3301 sb, 2923s, 2852s, 2184m, 2099s, 1721s, 1650s, 1531s, 1456m, 1416w, 1347m, 1216m, 1136w]. Análisis (Midwest Microlab, LLC): Calculado: C, 61,58%; H 9,25%; N, 7,56%; O, 12,95%; S, 8,65%. Real: C, 61,64%; H, 9,21%; N, 7,58%; O, 13,01%; S, 8,55%.

40 Etapla 4: Aislamiento de N_α -lauroil- N_ϵ -isotiocianato-Lisinato de sodio por medio de liofilización

Se combinaron 0,147 g de N_α -lauroil- N_ϵ -isotiocianato-L-Lisina y se agitaron con 2 g de agua RO y 0,39 ml de NaOH 1,00 M en un balón de 5 bocas individuales de 50 ml y se filtraron en un balón de boca única de 250 ml para producir una querida solución de color ámbar pálido. El matraz se sumergió posteriormente mientras se hacía girar en un baño de hielo seco/acetona para producir un revestimiento sólido en las paredes del matraz, después de lo cual se evacuó el matraz (0,10 mm de Hg) y se retiró del baño de hielo. La evacuación durante una hora produjo un polvo sólido blanco seco del tensioactivo soluble en agua N_α -lauroil- N_ϵ -isotiocianato-L-Lisinato de sodio. [p. f. 47 -55 °C a pequeñas gotitas de líquido viscoso transparente e incoloro; IR (emulsión de aceite mineral, cm⁻¹), 3300m amida N-H str; 2188s, 2107s N=C str; 1627s, amida C=O str; 1593s carboxilato C=O str].

Ejemplo III

50 Preparación de una formulación de dos partes para el tratamiento del eczema

Se preparó una formulación de dos partes para la aplicación tópica sobre la piel de la siguiente manera:

Parte I: se preparó una mezcla 25% en masa de N_α -lauroil- N_ϵ -L-Lisina en fluido Dow Corning DC344 (una mezcla de octametil-ciclotetrasiloxano y decametil-ciclopentasiloxano) en un mortero y mano para producir una pasta que se cargó en una jeringa desechable de plástico de 5 ml. No se utilizó una aguja de jeringa. Por el contrario, el extremo

de dispensación de la jeringa estaba tapado, excepto cuando se dispensó sin una aguja de jeringa en la palma de la mano.

Parte II: La Parte II consistió en la Loción humectante Cetaphil a la cual se añadió trietanol amina (TEA) adicional de manera que la concentración de trietanol amina adicional fue 0,006 g de trietanol amina por gramo de loción, elevando el pH de la Loción Cetaphil de 7,74 a 8,77.

Instrucciones preferidas para la aplicación de formulaciones para la piel: Se dispensa una porción de 0,2 ml de la mezcla de N_{α} -lauroil- N_{ϵ} -isotiocianato-L-Lisina/DC344 desde la jeringa en la palma de la mano (aproximadamente 0,13 g de la mezcla). A continuación, se dispensan dos chorros completos de la loción Cetaphil/TEA encima de la mezcla de N_{α} -lauroil- N_{ϵ} -isotiocianato-L-Lisina/DC344 (aproximadamente 2,8 g de la loción). A continuación, usando el dedo índice de la otra mano, los componentes se mezclan completamente durante aproximadamente 30 segundos, durante los cuales el tensioactivo-precursor N_{α} -lauroil- N_{ϵ} -isotiocianato-L-Lisina insoluble en agua se desprotona para producir el tensioactivo aniónico soluble en agua (carboxilato) y produce una loción blanca lisa homogénea (esto reduce el pH a 7,4). Esta mezcla se aplica posteriormente a las áreas afectadas por frotamiento suave como se aplicaría cualquier loción humectante. Se recomienda un tratamiento de dos a tres veces por día hasta que disminuyan los síntomas del eczema.

Ejemplo IV

Preparación de una formulación de una parte para el tratamiento de eczema

Una formulación de una parte para la aplicación tópica a la piel se preparó de la siguiente manera:

En primer lugar, se mezclaron 0,00025% (en peso, 5,0 micromolar) de N_{α} -lauroil- N_{ϵ} -isotiocianato-L-Lisinato de sodio, la sal sódica del material proporcionado en la etapa tres del Ejemplo II, con Lauril PEG-10 metil éter dimeticona 2% (comercialmente disponible en Clear Chemical Corporation, Holland, Michigan) que era QS para alcanzar el 100% con 2,6,10,15,19,23-hexametiltricosano (comercialmente disponible en Sigma-Aldrich). Se entenderá que la concentración de N_{α} -lauroil- N_{ϵ} -isotiocianato-L-Lisinato de sodio puede variar de aproximadamente el 0,000001% a aproximadamente 50%. Los ejemplos no limitantes de concentraciones adicionales incluyen 0,0005%, 0,005%, 0,005%, 0,005%, 0,05%, 0,5%, 5%, solo por nombrar algunos. Se entenderá además que la concentración de Lauril PEG-10 metil éter dimeticona puede variar des aproximadamente el 0,00001% hasta aproximadamente 50%.

Instrucciones preferidas para la aplicación de la formulación de una parte a la piel: se dispensa una porción de 0,1-1,0 ml de la formulación de una parte de un recipiente en la palma de una mano para su administración posterior a un área afectada y/o se dispensa directamente sobre una zona afectada mediante frotación suave mientras se aplica una loción humectante. El tratamiento se recomienda de una a cuatro veces por día hasta que disminuyen los síntomas del eczema.

Ejemplo V

Preparación de una formulación de una parte para el tratamiento de eczema

Se preparó una formulación a base de aceite de una parte para la aplicación tópica sobre la piel de la siguiente manera:

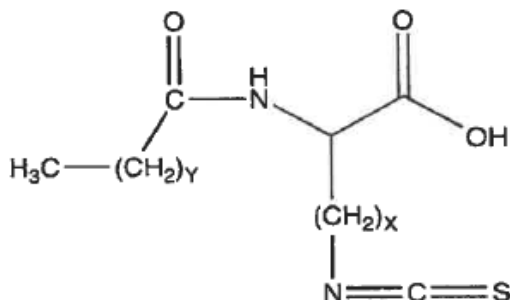
El N_{α} -lauroil- N_{ϵ} -isotiocianato-L-Lisinato de sodio liofilizado (0,15 g) se disuelve en 29,85 g de aceite de jojoba refinado mientras se agita y se calienta a 50 °C para dar una solución transparente incolora que es 0,50% en masa de N_{α} -lauroil- N_{ϵ} -isotiocianato-L-Lisinato de sodio. A continuación, se combinaron 0,10 g de esta solución con 69,90 g de aceite de jojoba refinado, 20,0 g de aceite mineral pesado y 10,0 g de escualano para producir una formulación a base de aceite que es 0,00050% en masa de N_{α} -lauroil- N_{ϵ} -isotiocianato-L-Lisinato de sodio. Los aceites empleados se proporcionan con fines de ilustración, y no se deben interpretar como limitantes de la invención de ninguna manera. Como tales, los aceites pueden ser líquidos, sólidos o en gel, y pueden ser sintéticos o de origen natural e incluyen ceras, ésteres, lípidos, grasas, glicéridos, siliconas cíclicas, siliconas lineales, siliconas reticuladas, alquilsiliconas, copolíoles de silicona, copolíoles de silicona alquilada, y/o hidrocarburos, y/o versiones etoxiladas de todos estos.

La descripción anterior simplemente explica e ilustra la invención y la invención no se limita a la misma excepto en la medida en que las reivindicaciones adjuntas estén así limitadas.

REIVINDICACIONES

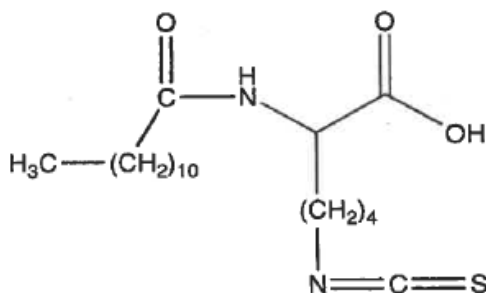
1. Un tensioactivo, que comprende:

- 5 un tensioactivo con grupo funcional isotiocianato, en el que el tensioactivo con grupo funcional isotiocianato comprende al menos un grupo funcional isotiocianato asociado con un átomo de carbono alifático y/o aromático del tensioactivo con grupo funcional isotiocianato, y en el que la forma protonada del tensioactivo está representada por la siguiente estructura química:



en la que X comprende un número entero que varía de 1 a 25, y el que Y comprende un número entero que varía de 6 a 25.

- 10 2. El tensioactivo de acuerdo con la reivindicación 1, en que la forma protonada del tensioactivo está representada por la siguiente estructura química:



3. El tensioactivo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para usar en el tratamiento del eczema.

- 15 4. El tensioactivo para usar de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el eczema se selecciona del grupo que consiste en eczema atópico, eczema de contacto, eczema de contacto alérgico, eczema seborreico, eczema numular, neurodermatitis, dermatitis de estasis y eczema dishidrótico.