

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 078**

51 Int. Cl.:

A61K 31/192	(2006.01) A61K 8/365	(2006.01)
A61K 31/5685	(2006.01) A61K 8/63	(2006.01)
A61P 17/18	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A61P 17/16	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
A61P 17/10	(2006.01) A61Q 19/08	(2006.01)
A61P 17/08	(2006.01) A61K 9/06	(2006.01)
A61P 17/06	(2006.01) A61K 9/107	(2006.01)
A61P 17/02	(2006.01) A61Q 19/00	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01)	
A61K 8/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2015** **PCT/EP2015/077401**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.06.2016** **WO16083325**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2015** **E 15798133 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019** **EP 3223808**

54 Título: **Tratamiento de atrofia de la piel con una combinación de ácido triyodotiroacético (TRIAC) y deshidroepiandrosterona (DHEA)**

30 Prioridad:
25.11.2014 DK 201470737

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.05.2019

73 Titular/es:
TROPHEA DEVELOPMENT AB (100.0%)
Kullagatan 8
252 20 Helsingborg, SE

72 Inventor/es:
FAERGEMANN, JAN;
JOHANSSON, GUDMUNDUR;
OHLSSON, CLAES;
BATCHELLER, DEREK GREGORY;
JOHANSSON, JÖRGEN y
TÖRNELL, JAN

74 Agente/Representante:
DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 714 078 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

Tratamiento de atrofia de la piel con una combinación de ácido triyodotiroacético (TRIAC) y deshidroepiandrosterona (DHEA)

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de una combinación de ácido triyodotiroacético (TRIAC) y deshidroepiandrosterona (DHEA) en el tratamiento de atrofia de la piel. La combinación de TRIAC y DHEA proporciona un efecto sinérgico, inesperado.

Antecedentes de la invención

Es bien conocido que el tratamiento tópico con corticoesteroides provoca atrofia de la piel como efecto secundario. Sin embargo, el tratamiento eficaz de atrofia de la piel provocada por corticoesteroides potentes no está disponible en la actualidad.

La atrofia de la piel implica una reducción en el grosor dérmico y epidérmico, regresión de las glándulas sebáceas, pérdida de grasa subcutánea y atrofia de la capa muscular. Normalmente, tales cambios pueden observarse de 2 a 3 semanas después de iniciarse el tratamiento con el uso de corticoesteroides tópicos de potencia moderada a alta. Las áreas afectadas son normalmente piel con alta permeabilidad tal como la cara, pero puede producirse en cualquier parte donde tenga lugar la aplicación del corticoesteroide. También puede observarse atrofia después de la aplicación de corticoesteroides de baja potencia y se revierte a menudo tras la terminación del tratamiento. Sin embargo, en muchos casos la atrofia es una manifestación permanente que no se revierte.

Se han realizado intentos de desarrollar tratamientos alternativos a los corticoesteroides con otro enfoque farmacológico, pero por ahora solamente están disponibles algunas alternativas con actividad antiinflamatoria menor que los corticoesteroides. Estas modalidades de tratamiento consisten en derivados de vitamina A y D e inhibidores de calcineurina, por ejemplo tacrolimús.

La presente invención proporciona una combinación de TRIAC y DHEA, que puede usarse para tratar de manera eficaz atrofia de la piel, por ejemplo atrofia de la piel inducida por el uso de corticoesteroides o la exposición prolongada a la luz solar.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al uso de una combinación de TRIAC y DHEA en el tratamiento de atrofia de la piel, en particular atrofia de la piel inducida por el uso de corticoesteroides o la exposición prolongada a la luz solar. La invención también se refiere a composiciones que comprenden TRIAC y DHEA. Las composiciones están diseñadas para la administración tópica a la piel. Se muestra que una combinación de TRIAC y DHEA tiene efecto sinérgico en el tratamiento de atrofia de la piel.

También pueden usarse TRIAC y DHEA, en combinación, o proporcionarse en composiciones junto con uno o más corticoesteroides.

Combinación de TRIAC y DHEA

Tal como se demuestra en los ejemplos en el presente documento los presentes inventores han mostrado por primera vez que una combinación de TRIAC y DHEA puede estimular de manera eficaz la síntesis de péptido N-terminal intacto de procolágeno de tipo I (PINP) en piel pretratada con valerato de betametasona y que la combinación era más eficaz que TRIAC o DHEA solos. Esta combinación puede usarse para tratar de manera eficaz atrofia de la piel en atrofia de la piel inducida por corticoesteroides. También puede usarse para tratar atrofia de la piel debida a otras circunstancias tales como por ejemplo piel dañada por el sol y atrofia de la piel debida al envejecimiento. Otra aplicación interesante será combinar TRIAC y DHEA con un corticoesteroide potente con el fin de prevenir atrofia de la piel inducida por corticoesteroides. Se prevé que una combinación de este tipo puede ser eficaz en el tratamiento de eccema y psoriasis y sin el riesgo de atrofia de la piel esta combinación será un avance importante para el uso de corticoesteroides tópicos potentes.

Un tratamiento eficaz de atrofia de la piel provocada por corticoesteroides no está disponible hoy en día. Sin embargo, será ventajoso desarrollar un producto de este tipo. La presente invención proporciona un enfoque novedoso con respecto a esto. El efecto en pacientes con atrofia clínicamente verificada puede evaluarse principalmente usando ecografía para evaluar el grosor de la piel durante el tratamiento con crema/gel de TRIAC y DHEA. También puede evaluarse la eficacia mediante biopsias, escala de clasificación clínica y escala de clasificación del paciente. También pueden registrarse los acontecimientos adversos. Los niveles de hormonas tiroideas en plasma se usan para monitorizar los efectos sistémicos de TRIAC y la medición de sulfato de DHEA puede usarse para monitorizar posibles efectos sistémicos de DHEA.

Tal como se mencionó anteriormente, la presente invención se refiere al uso de una combinación de TRIAC y DHEA así como a una composición para uso tópico que contiene TRIAC y DHEA. Tal como se demuestra en los ejemplos, la combinación de TRIAC y DHEA presenta una eficacia mayor en el tratamiento de atrofia de la piel que cualquiera de los componentes farmacológicamente activos (es decir, TRIAC y DHEA) usados solos. Dicha eficacia se mide preferiblemente como producción de PINP en fluido de ampollas de succión de la piel. Aparecen más detalles en los ejemplos en el presente documento.

La presente invención proporciona una combinación de ácido triyodotiroacético (TRIAC) y deshidroepiandrosterona (DHEA) para su uso en la mejora de la piel de un sujeto. En el presente contexto se pretende que el término "mejora de la piel de un sujeto" signifique que la piel que va a mejorarse es; piel sometida a atrofia de la piel, piel dañada por el sol, piel intrínsecamente envejecida, eccema y psoriasis, daño actínico de la piel, piel intrínsecamente envejecida, piel fotodañada, liquen plano, ictiosis, acné, psoriasis, piel con arrugas, enfermedad de Darier, eccema, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, esclerodermia, piel deficiente en colágeno, atrofia por corticoesteroides inducida por administración de glucocorticoides tópica, por inhalación, sistémica, acné clórico, pitiriasis y cicatrización de la piel.

En particular, la combinación de TRIAC y DHEA es para el tratamiento o la prevención de atrofia de la piel.

La causa más común de atrofia de la piel es atrofia inducida por el sol y (tal como se mencionó en los antecedentes de la invención) debido al tratamiento con un corticoesteroide. En general, se usan corticoesteroides en enfermedades de la piel como dermatitis, dermatitis atópica, exantema y eccema. También puede producirse atrofia de la piel tras la administración o inhalación sistémica de corticoesteroides.

Se usan esteroides tópicos más débiles para áreas sensibles y de piel fina, especialmente áreas bajo oclusión, tal como en la cara, párpados, área del pañal, piel perianal e intertrigo de la región inguinal o pliegues corporales. Se usan esteroides moderados para dermatitis atópica, eccema numular, eccema xerótico, liquen escleroatrófico de la vulva, escabiosis (después de escabificada) y dermatitis grave. Se usan esteroides fuertes para psoriasis, liquen plano, lupus discoide, pies agrietados, liquen simple crónico, exposición a hiedra venenosa grave, alopecia areata, eccema numular y dermatitis atópica grave en adultos. Para prevenir la taquifilaxia, se prescribe a menudo un esteroide tópico que va a usarse en una rutina de una semana sí, una semana no. Algunas personas recomiendan usar el esteroide tópico durante 3 consecutivos sí, seguidos por 4 días consecutivos no. El uso a largo plazo de esteroides tópicos puede conducir a una infección secundaria con hongos o bacterias (véase tiña incógnita), atrofia de la piel, telangiectasia (vasos sanguíneos que sobresalen), moratón cutáneo y fragilidad (Burton JL, Lovell CR. Cutaneous atrophy. CH 44: "Disorder of Connective Tissue". En Rook, Wilkinson, Ebling: Textbook of Dermatology. Editado por Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Vol 3, 6ª edición. Blackwell Science Ltd., Oxford, 1998, págs. 2004-2018).

Los corticoesteroides tópicos se clasifican por la potencia, siendo la clase I la más suave y la clase IV la más fuerte. La clasificación puede variar de un país a otro.

Grupo I

La clase más débil de esteroides tópicos.

- Hidrocortisona comercializada como crema, loción y pomada al 2,5%)
- Hidrocortisona comercializada como el 1%

Grupo II

- Clobetasona
- 14-Butirato de hidrocortisona
- Acetónido de triamcinolona

Grupo III

- Fluocinonida al 0,05%
- Halcinonida al 0,05%
- Amcinonida al 0,05%
- Desoximetasona al 0,25%

- Valerato de betametasona*
- Dipropionato de betametasona
- 5 • Furoato de mometasona

Grupo IV

Muy potentes: hasta 600 veces más fuertes que la hidrocortisona

- 10 • Propionato de clobetasol al 0,05%
- Propionato de halobetasol al 0,05%
- 15 • Diacetato de diflorasona al 0,05%

* de 50-100 veces tan potente como la hidrocortisona

Cualquier corticoesteroide (tal como los mencionados anteriormente) puede combinarse con TRIAC y DHEA con el fin de prevenir o tratar estados de la piel tal como se mencionan en el presente documento. Además, pueden añadirse TRIAC y DHEA a cualquier de los productos existentes tales como los mencionados anteriormente.

Dosificación

La dosificación y frecuencia de dosificación de una combinación de la invención dependerá de la composición tópica particular, y la identidad y gravedad del trastorno de la piel que va a tratarse.

Normalmente, una composición de la invención contendrá desde aproximadamente el 0,005 hasta aproximadamente el 2% p/p de TRIAC, en particular desde aproximadamente el 0,01 hasta aproximadamente el 0,5% p/p de TRIAC.

Normalmente, una composición de la invención contiene desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 5% de DHEA, en particular desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 3% p/p de DHEA.

DHEA (% p/p)	TRIAC (% p/p)	Razón DHEA/TRIAC
0,5	0,005	100
0,5	2	0,25
5	0,005	1000
5	2	2,5
1	0,005	200
1	2	0,5
3	0,005	600
3	2	1,5
0,5	0,01	50
0,5	0,5	1
5	0,01	500
5	0,5	10
1	0,01	100
1	0,5	2
3	0,01	300
3	0,5	6

Tal como se observa en la tabla anterior, la razón en peso entre DHEA y TRIAC en una combinación o composición según la invención es de desde aproximadamente 0,25 hasta aproximadamente 1.000, tal como de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 600. Además, la razón puede ser de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 o desde aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 300. La razón en peso también puede ser de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 200 o desde aproximadamente 2,5 hasta aproximadamente 100. Un intervalo de razón en peso adecuada entre DHEA y TRIAC puede construirse a partir de cualquiera de los números mencionados en la tabla anterior, es decir cualquier combinación está dentro del alcance de la presente solicitud.

Una razón particular interesante es de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 200, tal como de desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 150 o desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100. Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento, se ha usado una composición que contiene DHEA y TRIAC en una razón en peso de $2/0,03 = 66,7$ y se ha demostrado que tiene efecto sinérgico. Por tanto un intervalo de peso incluso más estrecho de interés es de desde aproximadamente 60 hasta aproximadamente 75 o

desde aproximadamente 60 hasta 70.

Normalmente, se aplica TRIAC en una cantidad de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 50 microgramos/cm² de superficie de piel y se aplica DHEA en una cantidad de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 1000 microgramos/cm² de superficie de piel. Tal como se mencionó anteriormente las cantidades de DHEA y TRIAC se ajustan de manera que la razón en peso entre DHEA y TRIC esté dentro de los intervalos mencionados anteriormente o calculados a partir de los números anteriormente mencionados.

En los ejemplos en el presente documento se aplica TRIAC en una cantidad de 1,5 microgramos/cm² de superficie de piel y DHEA en una cantidad de 100 microgramos/cm² de superficie de piel que corresponde a una razón en peso entre DHEA y TRIAC de desde aproximadamente 66 hasta aproximadamente 67.

Composiciones

La combinación de la invención se administra al área afectada de la piel en una composición que contiene la combinación de TRIAC y DHEA en un vehículo aceptable por vía tópica. Tal como se usa en el presente documento, un vehículo aceptable por vía tópica es un vehículo que es aceptable para aplicar a la superficie de la piel para administración tópica o dérmica de la combinación de TRIAC y DHEA.

La combinación de la invención puede incluirse en cualquier composición adecuada para la aplicación a la piel. Por tanto, una composición de la invención no se limita a una forma de dosificación específica o un tipo de formulación específico. La forma de dosificación específica o tipo específico de formulación elegido no influye negativamente en la eficacia de la combinación cuando se aplica a la piel. Ejemplos de formas y formulaciones de dosificación adecuadas para la aplicación a la piel y ejemplos de cómo preparar tales composiciones pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences por ejemplo 18ª edición, Mack Publishing Company, 1990 y ediciones posteriores a la que se hace referencia.

La presente invención proporciona una composición tópica en forma de una pomada, una crema, una loción, un linimento u otra preparación líquida o semilíquida que puede extenderse, una disolución, una dispersión, una emulsión tal como microemulsión, emulsión de aceite en agua o emulsión de agua en aceite, una suspensión, un gel, liposomas, una composición pulverizable, un aerosol, una película, polvos, lavados, champús, etc.

Tal como se mencionó anteriormente, la composición puede estar en forma de una emulsión. Cremas y lociones son normalmente ejemplos de composiciones que están en forma de una emulsión. Una emulsión es un sistema dispersado que comprende al menos dos fases líquidas inmiscibles (una fase oleosa y una fase acuosa), una fase dispersada en la otra. Se incluye normalmente un agente emulsionante para mejorar la estabilidad física. La elección del agente emulsionante depende de si se desea una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. En general, para obtener una emulsión de aceite en agua, se elige un agente emulsionante que tiene un número HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) por debajo de aproximadamente 10, mientras que para obtener una emulsión de agua en aceite, se elige un agente emulsionante con un número HLB de 8 y más. Hay una determinada superposición tal como se indica en la tabla a continuación.

Intervalo de HLB	Uso
0-3	Agentes antiespumantes
4-6	Agentes emulsionantes w/o
7-9	Agentes humectantes
8-18	Agentes emulsionantes o/w
13-15	Detergentes
10-18	Agentes solubilizantes

Los agentes emulsionantes pueden ser aniónicos, catiónicos o no iónicos. Ejemplos de agentes emulsionantes aniónicos son por ejemplo alcoholes sulfatados tales como ésteres de ácido sulfúrico de alcoholes grasos como alcohol laurílico o cetílico. Agentes emulsionantes catiónicos son por ejemplo compuestos de amonio cuaternario como bromuro de cetiltrimetilamonio. Ejemplos de agentes emulsionantes no iónicos son por ejemplo ésteres de glicerilo como ésteres de glicerilo como monoestearato de glicerilo, ésteres o éteres de polioxietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitano como monopalmitato de sorbitano, derivados de polioxietileno de ésteres de ácidos grasos de sorbitano, etc.

Los agentes emulsionantes mencionados anteriormente también pueden usarse en composiciones que no están en forma de una emulsión ya que estos agentes tienen propiedades activas de superficie que pueden ser útiles por ejemplo como agente estabilizante o como agentes de mejora de la disolución.

Una composición de la invención también puede estar en forma de una suspensión. Ejemplos de suspensiones son por ejemplo dispersiones, pomadas, linimentos, pulverizaciones y aerosoles. Una suspensión es un sistema de dos fases, siendo una fase sólidos finamente divididos en la otra fase, que puede ser un sólido, líquido o gas.

Normalmente dentro del campo farmacéutico o cosmético una suspensión es una dispersión de un sólido en un líquido o gas.

Las suspensiones contienen un medio de dispersión, que normalmente es un disolvente o mezcla de disolventes como agua, alcohol (etanol, propanol, isopropanol, etc.), propilenglicol, un aceite natural o sintético, un gas etc. Puede contener agentes activos de superficie (tal como se mencionó anteriormente como agentes emulsionantes), agentes humectantes (por ejemplo alcohol, glicerol), agentes floculantes (por ejemplo electrolitos), agentes de aumento de la viscosidad (por ejemplo metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, pectina, alginato, etc.) así como aditivos mencionados anteriormente.

Los aerosoles contienen normalmente gas a presión tal como un fluorocarburo. Un aerosol es un producto en el que la administración de los agentes activos es dependiente de un gas licuado o comprimido. El agente activo se administra en una niebla, espuma o semisólido finamente dispersado. El aerosol también puede contener por ejemplo agentes formadores de película si la composición resultante sobre la piel es una película que contiene la sustancia activa. Agentes formadores de película típicos son celulosa y derivados de celulosa incluyendo metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa.

Una composición de la invención puede estar en forma de un gel o hidrogel. Un gel contiene normalmente un polímero que puede hincharse como celulosa o derivados de celulosa (tales como los mencionados en el presente documento anteriormente), pectina, alginato, tragacanto, carbómero, poli(alcoholes vinílicos), gelatina, polímeros a base de acrilato, etc.

La composición también puede estar en forma de una pomada, que es un semisólido oleaginoso que contiene poco agua, si es que la contiene. Normalmente, una pomada se basa en un hidrocarburo tal como cera, vaselina o aceite mineral gelificado.

Una composición de la invención también puede contener uno o más aditivos tales como agentes de ajuste del pH, agentes de tamponamiento, agentes de ajuste de la viscosidad, aromas, antioxidantes, humectantes, conservantes, estabilizadores, etc.

A continuación se ofrece una revisión de los dos principios activos que son objeto de la presente invención.

Ácido triyodotiroacético (TRIAC)

El ácido triyodotiroacético (TRIAC) es un metabolito de hormonas tiroideas (1). En el cuerpo humano, se forma TRIAC mediante una desaminación oxidativa de tiroxina (T_4) a ácido tetrayodotiroacético (Tetrac) seguido por la 5'-desyodación para formar finalmente TRIAC (1). La triyodotiroidina (T_3) también puede convertirse en TRIAC mediante desaminación oxidativa (2). Son necesarias dosis mayores de 15 veces que de T_3 (3) y 10 veces que de T_4 (4) para obtener efectos metabólicos similares. Se ha mostrado que TRIAC no provoca taquicardia de manera tan eficaz como T_4 o T_3 (4-5). Por tanto la ventana terapéutica para TRIAC es mayor que para T_4 y T_3 .

El TRIAC ha estado bajo investigación clínica desde 1957 (3). Las formas de administración han sido principalmente por vía oral o inyección (4, 6). El TRIAC está disponible en el mercado de Francia en preparaciones orales y dérmicas (7). La crema al 0,2% crema está indicada para el tratamiento de dermatopaniculosis deformante. La indicación para la formulación oral es la supresión de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y las dosis recomendadas son de 0,7 a 1,75 mg diarios. Estudios clínicos de hasta 3 semanas con administración oral han mostrado que dosis diarias de 3,4 mg se toleran bien (4).

La toxicidad general de TRIAC se ha estudiado en dos experimentos de dosis individual en ratas. En un estudio con administración intraperitoneal de TRIAC suspendido en gel de hidroxipropilmetilcelulosa gel al 0,8% se encontró que el nivel de efecto no observado (NOEL) era de 46,4 mg/kg y la dosis letal mínima de 100 mg/kg. Fue posible calcular valores de DL_{50} en este estudio y se encontró que eran de 143 y 295 mg/kg para ratos macho y hembra, respectivamente. En un estudio con aplicación dérmica en el lomo de las ratas durante 24 horas de 2000 mg/kg de TRIAC, suspendido como en el estudio intraperitoneal, no se observó ningún signo clínico de toxicidad general ni de irritación local en el sitio de aplicación (3-6).

El estudio de tolerancia local de crema de TRIAC se ha realizado en conejos del Himalaya con administración tópica repetida, dos veces al día durante 4 semanas. Se aplicó crema de TRIAC con tres concentraciones: el 0,03%, el 0,1% y el 0,3%, y con un volumen de 0,5 ml, se aplicó sobre piel intacta (lado izquierdo) y sobre piel raspada (lado derecho) sobre el lomo de los conejos. En total se usaron 24 conejos (3 machos y 3 hembras en cada grupo de dosis). El grupo de control recibió la crema de vehículo. No se observaron cambios patológicos relacionados con la sustancia (ni macroscópica ni microscópicamente).

El potencial genotóxico del TRIAC se ha investigado en la prueba de Ames y en el ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* en linfocitos periféricos humanos cultivados. A partir de los resultados de estas pruebas puede

concluirse que el TRIAC no tiene potencial genotóxico.

Se han usado derivados de vitamina A y D para tratar piel dañada por el sol y atrofia de la piel (11-13). Sin embargo, ambos tienen efectos secundarios tales como irritación de la piel con enrojecimiento y descamación. El aumento en el grosor de la piel obtenido con derivados de vitamina A y D puede deberse de hecho a edemas tanto en la epidermis como en la dermis y no a un efecto anabólico de las proteínas. Con TRIAC no se observaron efectos secundarios (8-10).

Resultados de estudios preclínicos en ratones muestran que la administración tópica de TRIAC previene la atrofia de la piel inducida por el uso de glucocorticoides tópicos potentes (8-10). También puede aumentar el grosor de la piel de la piel normal en ratones (9).

Se han realizado tres estudios clínicos usando TRIAC aplicado por vía tópica por algunos de los inventores (14-16). El objetivo del primer estudio era investigar los efectos de pomada de TRIAC al 0,1% sobre psoriasis en un estudio piloto (14). La conclusión del estudio fue que el tratamiento tópico con TRIAC es seguro pero no se encontraron efectos estadísticamente significativos sobre la psoriasis en comparación con el placebo. El segundo estudio tenía como objetivo la investigación de los efectos de crema de TRIAC al 0,03% y al 0,1% en el restablecimiento de la síntesis de colágeno de piel normal tras el tratamiento previo con 17-valerato de betametasona tópico (15). Hubo un aumento estadísticamente significativo tanto en procolágeno I como en III en ambos grupos en comparación con el placebo 7 días tras el comienzo del tratamiento. En el tercer estudio se trataron pacientes con atrofia de la piel en el dorso de sus manos debido al tratamiento tópico con corticosteroides potentes con una crema de TRIAC al 0,1% (16). Tras 8 semanas de tratamiento el grosor de la piel tanto en la epidermis como en la dermis era significativamente superior en el grupo de TRIAC.

Ya que la sustancia activa es un metabolito de hormonas tiroideas, puede producir síntomas de hipertiroidismo, por ejemplo taquicardia, nerviosismo, sudoración y diarrea. La penetración percutánea de la formulación de crema de investigación se espera que sea baja o insignificante. En los 3 estudios clínicos no se observaron efectos significativos sobre los niveles de hormonas tiroideas tras 8 semanas de tratamiento (14-16). Incluso otros análisis de sangre mostraron niveles normales (15-16).

Otros análogos de hormonas tiroideas así como hormonas tiroideas que se producen de manera natural también pueden tener el mismo efecto beneficioso en combinación con DHEA.

Deshidroepiandrosterona (DEAH)

La deshidroepiandrosterona (DHEA) es una hormona esteroidea producida y secretada por la corteza suprarrenal. Se encuentra en una alta concentración en el torrente circulatorio desde la media infancia, alcanza un máximo en la edad adulta temprana y entonces descende con el aumento de la edad. La DHEA se considera un andrógeno débil porque se metaboliza para dar testosterona y estradiol en tejidos periféricos. Se cree que su acción es a través de receptores de testosterona y estrógenos, pero todavía existe un debate en curso sobre si la DHEA puede tener efectos propios a través de sus propios u otros receptores. Cuando se administra por vía oral tiene un efecto positivo sobre estados de la piel en personas mayores (19). En un estudio abierto se aplicó por vía tópica una formulación de DHEA al 1% o el vehículo a piel facial y de las manos durante 4 meses, en dos grupos de 20 mujeres posmenopáusicas. El resultado de este estudio piloto fue que la DHEA tópica, pero no el vehículo, mejoró el brillo de la piel y contrarrestó el aspecto parecido al papel de la piel y la atrofia epidérmica que son rasgos característicos de envejecimiento de la piel.

Alternativa o adicionalmente a la DEAH, pueden usarse esteroides anabólicos tales como androstenediona, dihidrotestosterona, Apoptone, oxandrolona, oxabolona, nandrolona o testosterona. Específicamente una combinación de TRIAC, DEAH y testosterona es de interés.

Se han realizado otros estudios en mujeres posmenopáusicas (20, 21) y los resultados facilitados en (21) indican que la DHEA tiene un efecto antienvjecimiento sobre la piel.

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

Efecto sinérgico de una combinación de TRIAC y DHEA

El objetivo del presente estudio era demostrar si se encontró un efecto sinérgico o aditivo de TRIAC y DHEA tópicos sobre la síntesis de procolágeno I en la piel.

Material y métodos

Sujetos. Seis voluntarios masculinos sanos de 40-65 años de edad. Los criterios para la exclusión son: tratamiento

con glucocorticoides tópicos o sistémicos, infecciones graves en curso, inmunosupresión.

Formulaciones de estudio. Se obtuvieron TRIAC y DHEA de Sigma. Se mezclaron con crema Essex (Merck) para obtener 4 formulaciones de estudio diferentes:

A. TRIAC al 0,03% en crema Essex

B. TRIAC al 0,03% y DHEA al 2% en crema Essex

C. Crema Essex sola.

D. DHEA al 2% en crema Essex

La crema Essex es una crema que contiene cera de parafina blanda blanca (150 mg/g) y aceite de parafina (también denominada parafina líquida) (60 mg/g). Otros componentes son ácido fosfórico concentrado, agua purificada, alcohol cetosteárilico, cetosteáril éter de macrogol, dihidrogenofosfato de sodio dihidratado y clorocresol. Se comercializa en los países nórdicos por Merck, Sharp & Dome.

Diseño del estudio. Estudio prospectivo abierto, de simple ciego, de prueba de concepto que compara TRIAC, DHEA y la combinación de los dos en comparación con tratamiento sin principio activo sobre atrofia de la piel inducida por glucocorticoides a corto plazo.

El área de prueba era piel abdominal de aspecto normal en 6 voluntarios masculinos. Cuatro áreas de piel diferentes de 10 x 10 cm se marcaron con un rotulador permanente.

Se trataron previamente todas las áreas dos veces diariamente con valerato de betametasona (Betnovate, GSK) 0,5 g dos veces al día durante 21 días. Entonces se trató cada área de prueba con 0,5 g dos veces al día de una de las formulaciones de prueba, durante 14 días.

Ampollas de piel inducidas por succión. Se indujeron ampollas de succión con un dispositivo desechable (Dermovac, Ventipress, Lappeeranta, Finlandia) colocado en las áreas de prueba y conectado a una bomba de vacío con un vacío de aproximadamente 60 mm de Hg. Cada dispositivo produce cinco ampollas de succión en el plazo de aproximadamente una hora. Se recogió el fluido resultante, usando una jeringa, y luego se combinó y se congeló a -70°C.

Análisis de péptido amino terminal del procolágeno de tipo I humano (PINP) en fluido de ampollas de succión. Se realizó el análisis para detectar PINP a partir de fluido de ampollas de succión obtenido tras 14 días de tratamiento con las formulaciones de prueba usando un kit de RIA disponible comercialmente. (UniQ PINP RIA, Orion Diagnostics, Espoo, Finlandia; límite de detección 2 µg/l; coeficiente de variación dentro del ensayo, 5,4%; coeficiente de variación entre ensayos, 9,5%).

Estadística. Se realizó comparación por parejas entre los cuatro tratamientos diferentes usando la prueba de Kruskal-Wallis.

Resultados

Se produjeron ampollas de succión con éxito en todos los voluntarios y se almacenó fluido de ampollas de succión para el análisis de procolágeno de tipo I humano (PINP) de todos los voluntarios.

En la tabla 1 se presenta el valor medio para las cuatro alternativas diferentes (TRIAC, TRIAC + DHEA, DHEA y placebo). El análisis estadístico demostró un efecto significativo del tratamiento. La concentración de PINP fue la menor en el área tratada con placebo. El PINP aumentó mediante el tratamiento a partir de DHEA, TRIAC y la combinación de TRIAC y DHEA que demostró la mayor concentración. Los resultados muestran que el tratamiento con DHEA es sólo ligeramente mejor que con placebo. Sin embargo, la combinación de TRIAC y DHEA mejora el efecto notablemente y demuestra un efecto sinérgico entre los dos principios activos.

Tabla 1. Los valores medios para el análisis de procolágeno I (PINP) (µg/l) en cuatro áreas de piel tratadas previamente con valerato de betametasona durante 3 semanas. Entonces se trataron las áreas de piel con una de las siguientes alternativas: A: TRIAC, B: TRIAC + DHEA, C: Placebo, D: DHEA durante 2 semanas.

A. TRIAC	555
B. TRIAC+DHEA	729
C. Placebo	257
D. DHEA	279

Discusión

En estudios anteriores en ratones se ha mostrado que TRIAC sólo en concentraciones del 0,03% puede restablecer el grosor de la piel en ratones tratados previamente con valerato de betametasona (8-9). En voluntarios sanos humanos el tratamiento con una crema de TRIAC al 0,03% fue significativamente más eficaz en la estimulación de la síntesis de PINP, en piel tratada previamente con valerato de betametasona, en comparación con el placebo (15). En otro estudio el tratamiento tópico con TRIAC parece revertir la atrofia de la piel inducida por glucocorticoides en pacientes tratados con corticoesteroides tópicos potentes para eccema en la mano (16).

La DHEA es una hormona esteroidea implicada en el envejecimiento fisiológico. Cuando se administra por vía oral tiene un efecto positivo sobre estados de la piel en personas mayores (19).

En otro estudio que implica mujeres posmenopáusicas los resultados indican la posibilidad que la DHEA aplicada por vía tópica pueda ejercer un efecto antienvjecimiento en la piel a través de la estimulación de la biosíntesis de colágeno, organización estructural mejorada de la dermis y modulación del metabolismo de queratinocitos (20).

En este estudio se ha mostrado por primera vez que una combinación de TRIAC y DHEA puede estimular de manera eficaz la síntesis de PINP en piel tratada previamente con valerato de betametasona y que la combinación era más eficaz que TRIAC o DHEA sólo. Esta combinación puede usarse para tratar de manera eficaz la atrofia de la piel en atrofia de la piel inducida por corticoesteroides. También puede usarse para tratar atrofia de la piel debida a otras circunstancias tales como por ejemplo piel dañada por el sol y atrofia de la piel debida a edad avanzada. Otra aplicación interesante será combinar TRIAC y DHEA con un corticoesteroide potente con el fin de prevenir atrofia de la piel inducida por corticoesteroides. Si esta combinación todavía es eficaz en el tratamiento de eccema y psoriasis y sin el riesgo de atrofia de la piel, esta combinación será un avance importante para el uso de corticoesteroides tópicos potentes.

En los siguientes ejemplos se proporcionan composiciones de la invención. No se pretende que limiten la invención en modo alguno.

Ejemplos de formulación

A continuación se proporcionan ejemplos de formulación, es decir ejemplos sobre vehículos adecuados para su uso en la presente invención. Se añaden normalmente TRIAC y DHEA, y opcionalmente un corticoesteroide, a los vehículos o pueden disolverse en uno o más de los componentes opcionalmente mediante el uso de calentamiento hasta un máximo de 80°C. Se encuentran detalles relativos a los métodos preparatorios y a ejemplos adicionales de vehículos adecuados en Remington's Pharmaceutical Sciences, por ejemplo 18ª ed. Mack Publishing Company, 1990.

Ejemplo de formulación 1

Una base de loción para su uso en la preparación de una composición de la invención

Óxido de cinc	8 g
Glicerina	2 ml
Gel Avicel®	2 g
Carboximetilcelulosa	2 g
Disolución de hidróxido de calcio	hasta 100 ml

Ejemplo de formulación 2

Emulsión o/w

Vaselina líquida (HLB 10,5)	50 g
Agente emulsionante	5 g
Monooleato de sorbitano (HLB 4,3)	
Monooleato de polioxietileno 20 sorbitano (HLB 15)	
Agua	hasta 100 ml

Ejemplo de formulación 3

Pomada

5 1 g de pomada contiene:

Parafina líquida 30 mg

Alfa-tocoferol 20 µg

10 Parafina blanda blanca hasta constituir 1 g

Ejemplo de formulación 4

15 Una composición pulverizable

1 g contiene

20 Hidroximetilcelulosa 150 mg

Etanol hasta constituir 1 g

Ejemplo de formulación 5

25 Una loción

1 g contiene

30 Fosfato de disodio deshidratado 2,5 mg

Diazolidinilurea 3 mg

Estearil éter de polioxipropileno-15 50 mg

35 Brij® 72 30 mg

Agua, purificada hasta constituir 1 g

Bibliografía

- 40 1. Braverman LE, Utiger RD (ed.). En Werner e Ingbar's. The Thyroid (ed. 7) Filadelfia. Lippincott-Raven Publishers, capítulo 8, 1996:127.
- 45 2. Braverman LE, Utiger RD (ed.). En Werner e Ingbar's. The Thyroid (ed. 7) Filadelfia. Lippincott-Raven Publishers, capítulo 7, 1996:562.
3. Rail JE, Pearson OH, Lipsett MB, Rawson RW. Metabolic effects in man of the acetic acid analogues of thyroxine and triiodothyronine. J Clin Endocrinol Metab 1956;16:1299-1310.
- 50 4. Bracco D, Morin O, Schutz Y, Liang H, Jequier E, Burger AG. Comparison of the metabolic and endocrine effects 3,5,3'-Triiodothyroacetic acid and thyroxine. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:221-228.
5. Bentin J, Desir D, Mockel J. TriAC (3,5,3'-Triiodothyroacetic acid) induced pseudo-hypothyroidism. Acta Clin Belg 1984;39:285-289.
- 55 6. Burger AG, Engler D, Sakoloff C, Stacheli V. The effects of tetraiodothyroacetic and triiodothyroacetic acids on thyroid function in euthyroid and hyperthyroid subjects. Acta Endocrinologica 1979;92:455-467.
7. Directonaire Vidal (1995). Product information on Tricana pills and on Triacana cream.
- 60 8. Faergemann J, Särnhult T, Hedner E, Zhao X-H, Sun X-Y, *et al.* Dose-response effects of tri-iodothyroacetic acid (TriAc) and other thyroid hormone analogs on glucocorticoid induced skin atrophy in the mouse. Acta Derm Venereol 2002;82:179-183.
- 65 9. Yazdanparast P, Carlsson B, Sun X-Y, Chao X-H, Hedner T, Faergemann J. Action on topical thyroid hormone analogues on glucocorticoid-induced skin atrophy in mice. Thyroid 2006; 16(3): 273-280.

10. Safer JD, Fraser LM, Ray S, Holick MF. Topical triiodothyronine stimulates epidermal proliferation, dermal thickening and hair growth in mice and rats. *Thyroid* 2001;11:717-724.
- 5 11. Gniadecki R, Gniadecki M, Serup J. Inhibition of glucocorticoid-induced epidermal and dermal atrophy with KH-1060 - a potent 20 epi-analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Br J Dermatol* 1994;133:439-444.
12. Gniadecki R, Gniadecki M, Serup J. The effects of KH-1060, a potent 20 epi analogue of the vitamin D₃ hormone, on hairless mouse skin *in vivo*. *Br J Dermatol* 1995;132:841-852.
- 10 13. Schwartz E, Mezick J, Gendimenico G, Kligman L. In vivo prevention of corticosteroid-induced skin atrophy by tretinoin in the hairless mouse is accompanied by modulation of collagen, glucosaminoglycans, and fibronectin. *J Invest Dermatol* 1994;102:241-246.
- 15 14. Vahlquist A, Törmä H, Carlsson B. Inefficacy of topical thyroid hormone analogue TriAc in plaque psoriasis: results of a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2004;151:489-491.
15. Yazdanparast P, Carlsson B, Oikarinen A, Risteli J, Faergemann J. A thyroid hormone analogue, triiodothyroacetic acid, corrects corticosteroid-downregulated collagen synthesis. *Thyroid* 2004; 14(5):345-353.
- 20 16. Yazdanparast P, Carlsson B, Oikarinen A, Risteli J, Lavin T, Faergemann J. Action of topical thyroid hormone analogue, triiodothyroacetic acid in reversing glucocorticoid-induced skin atrophy in humans. *Thyroid* 2006; 16(11):1157-1162.
- 25 17. Patente EP 0831769 (B1 y B2). Novel uses for thyroid hormones or thyroid hormone-like compounds. Inventor Thomas N. Lavin.
18. Informe de la patente y protección de patente de EP 0831769 y solicitudes de patente y patentes relacionadas. Ström y Gulliksson 2007 y 2008.
- 30 19. Nouveau S, Bastien P, Baldo F, de Lacharriere O. Effects of topical DHEA on aging skin: A pilot study. *Maturitas* 2008;59:174-181.
20. El-Alfy M, Deloche C, Azzi L, Bernard BA, Bernerd F, Coutet J, Chaussade V, Martel C, Leclaire J, Labrie F. Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? *Br J Dermatol*. 2010;163:968-76.
- 35 21. Calvo E, Luu-The V, Morissette J, Martel C, Labrie C, Bernard B, Bernerd F, Deloche C, Chaussade V, Leclaire J, Labrie F. Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Diciembre de 2008;112(4-5):186-93.

40

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende ácido triyodotiroacético (TRIAC) y deshidroepiandrosterona (DHEA).
- 5 2. Composición según la reivindicación 1, para uso tópico.
3. Composición según la reivindicación 1 y 2, que contiene desde el 0,01 hasta el 2% p/p de TRIAC.
- 10 4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene desde el 0,01 hasta el 0,5% p/p de TRIAC.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene desde el 0,5 hasta el 5% de DHEA.
- 15 6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene desde el 1 hasta el 3% p/p de DHEA.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un corticoesteroide.
- 20 8. Combinación de ácido triyodotiroacético (TRIAC) y deshidroepiandrosterona (DHEA) para su uso en la mejora o el tratamiento de la piel de un sujeto.
- 25 9. Combinación para su uso según la reivindicación 8, en la que la piel que va a mejorarse o tratarse se selecciona de atrofia de la piel, piel dañada por el sol, piel intrínsecamente envejecida, eccema y psoriasis, daño actínico de la piel, piel intrínsecamente envejecida, piel fotodañada, liquen plano, ictiosis, acné, psoriasis, piel con arrugas, enfermedad de Darier, eccema, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, esclerodermia, piel deficiente en colágeno, atrofia por corticoesteroides, acné clórico, pitiriasis y cicatrización de la piel.
- 30 10. Combinación para su uso según la reivindicación 8 ó 9, en el tratamiento o la prevención de atrofia de la piel.
- 35 11. Combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en el tratamiento o la prevención de atrofia de la piel inducida por corticoesteroides.
12. Combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en la que la combinación comprende además un corticoesteroide.
- 40 13. Preparación que comprende TRIAC y DHEA para su uso en el tratamiento de piel deteriorada de un sujeto, que comprende aplicar la preparación a la piel del sujeto.