

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 458**

51 Int. Cl.:

A61K 31/202 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2010** **PCT/GB2010/000844**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2010** **WO10125340**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2010** **E 10717730 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019** **EP 2424520**

54 Título: **Uso de PUFAS para el tratamiento de la inflamación de la piel**

30 Prioridad:

29.04.2009 GB 0907413
13.05.2009 US 177811 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
02.03.2020

73 Titular/es:

DS BIOPHARMA LIMITED (100.0%)
Trintech Building, South County Business Park,
Leopardstown
Dublin, 18, IE

72 Inventor/es:

KELLIHER, ADAM;
MORRISON, ANGUS y
KNOWLES, PHIL

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones:

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

ES 2 745 458 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

Uso de PUFAS para el tratamiento de la inflamación de la piel

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento de la inflamación de la piel, en particular la inflamación de la piel causada por eccema atópico.

10 Antecedentes de la invención

Los trastornos y las afecciones cutáneas más comunes comprenden varios componentes diferentes. Por lo tanto, muchos trastornos cutáneos implican (a) hiperproliferación, (b) inflamación y/o (c) deshidratación. La hiperproliferación implica un estado de división celular anormalmente alta, que puede conducir a un exceso de descamación de la piel. La inflamación implica hinchazón y enrojecimiento de la piel, así como sensaciones de aumento de calor y dolor en la piel. La deshidratación implica la pérdida de agua de la piel y puede deberse, por ejemplo, a daños en la capa superior de la piel normalmente impermeable (epidermis).

La inflamación de la piel (dermatitis) en mamíferos puede ser el resultado de varias etiologías diferentes. La dermatitis puede ser causada por eccema, en particular eccema atópico (dermatitis atópica), neurodermatitis diseminada, eccema flexural, eccema infantil, prurigo diatésico, dermatitis de contacto (p. ej. dermatitis de contacto irritante, dermatitis de contacto alérgica y dermatitis por fotocontacto), eczema xerótico, eczema seborreico, dishidrosis, eccema discoide, eccema venoso, dermatitis herpetiforme, neurodermatitis y autoeczematización. La dermatitis también puede ser causada por inflamación de la piel como resultado de la exposición a la radiación, en particular la exposición a la radiación ultravioleta. Otras causas de dermatitis incluyen prurito urémico y enfermedades autoinmunitarias, en particular lupus y psoriasis.

La inflamación de la piel provoca erupciones, enrojecimiento, edema cutáneo (hinchazón), picazón, ampollas, sensaciones de dolor y/o calor y puede ser desagradable. La picazón causada por la inflamación puede provocar rascado. Si se rasca la piel que ya está dañada de alguna manera, se puede romper fácilmente la barrera de la epidermis, lo que provoca sangrado e infección secundaria con patógenos. Tal infección secundaria puede requerir tratamiento con antibióticos.

Es bien sabido que cuando se trata una afección cutánea que tiene varios componentes diferentes, es decir, componentes hiperproliferativos, inflamatorios y/o deshidratantes, se pueden utilizar varios tratamientos diferentes. Por lo tanto, en el tratamiento de la psoriasis, por ejemplo, se puede utilizar un antihiperproliferativo para tratar el componente hiperproliferativo de la enfermedad, se puede utilizar un antiinflamatorio para tratar el componente inflamatorio y se puede utilizar un emoliente para tratar el componente deshidratante.

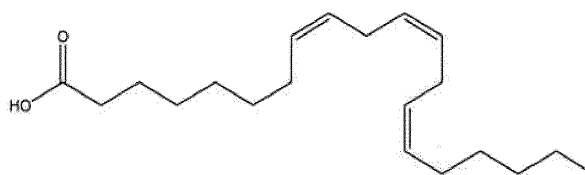
La forma más común de tratamiento para la inflamación de la piel son los esteroides orales y/o tópicos. Sin embargo, existen inconvenientes asociados con los tratamientos con esteroides. Los efectos secundarios comunes asociados con los esteroides incluyen retraso en el crecimiento, adelgazamiento de la piel, pérdida muscular y osteoporosis.

El documento EP0139480A2 describe un producto para aplicación tópica contra afecciones inflamatorias y pruriginosas de la piel que comprende un alquitrán dermatológico o una preparación a base de alquitrán y ácido γ -linolénico (GLA) o ácido dihomo- γ -linolénico (DGLA) como tal o en forma de un derivado activo del mismo.

El documento EP1852114A1 describe una composición, tal como un agente alimenticio y farmacéutico, que comprende ácido dihomo- γ -linolénico, y que tiene el efecto de prevenir o tratar enfermedades cutáneas.

La presente descripción se refiere a nuevos métodos para tratar la inflamación de la piel, en particular la inflamación de la piel causada por eccema atópico, dermatitis de contacto, psoriasis o prurito urémico, en mamíferos.

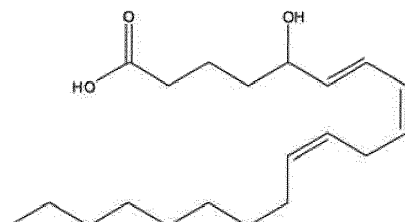
El ácido eicosa-8Z,11Z,14Z-trienoico (ácido dihomo- γ -linolénico o DGLA) es un ácido graso poliinsaturado (PUFA) disponible en el mercado. El DGLA tiene la estructura que se muestra a continuación.



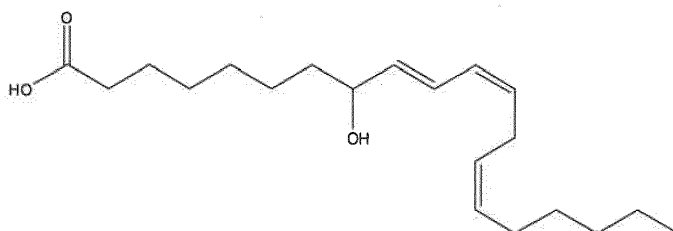
El documento EP-A-0085579 describe el uso de DGLA combinado con sales de litio antipruríficas. El documento EP-

A-0173478 describe el uso de DGLA combinado con glucocorticoides antiinflamatorios. En estas aplicaciones, el tratamiento con sales de litio y glucocorticoides se complementa con DGLA, ya que se cree que tanto las sales de litio como los glucocorticoides bloquean la liberación de DGLA de las reservas endógenas en el organismo. Ventajosamente, se ha descubierto ahora que el DGLA se puede utilizar eficazmente como monoterapia.

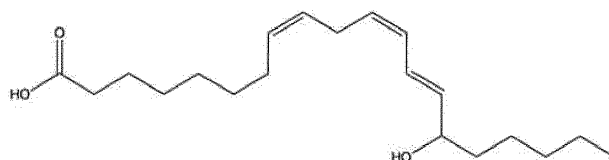
El ácido 5-hidroxi-eicosa-6E,8Z,11Z-trienoico (5-HETrE) es un derivado de PUFA disponible comercialmente derivado del ácido "Mead". El 5-HETrE tiene la estructura que se muestra a continuación.



El ácido 8-hidroxi-eicosa-9E,11Z,14Z-trienoico (8-HETrE) es un derivado de PUFA disponible comercialmente derivado del ácido eicosa-8Z,11Z,14Z-trienoico (ácido dihomo- γ -linolénico o DGLA). El 8-HETrE tiene la estructura que se muestra a continuación.

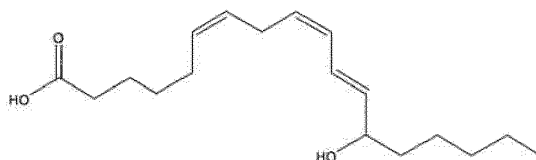


El ácido 15-hidroxi-eicosa-8Z,11Z,13E-trienoico (15-HETrE) es un derivado de PUFA comercialmente derivado del ácido eicosa-8Z,11Z,14Z-trienoico (ácido dihomo- γ -linolénico o DGLA). 15-HETrE tiene la estructura que se muestra a continuación.



El 15-HETrE es conocido por tener propiedades antiproliferativas cuando se aplica directamente a la piel (Xi y col.; Prostaglandins, Leukotrienes y Essential Fatty Acids (2000) 62(1), 13 a 19).

El ácido 13-hidroxi-octadeca-6Z,9Z,11E- γ -trienoico (13-HOTrE(γ)) es un derivado de PUFA disponible comercialmente derivado del ácido gamma-linolénico (GLA). El 13-HOTrE (γ) tiene la estructura que se muestra a continuación.

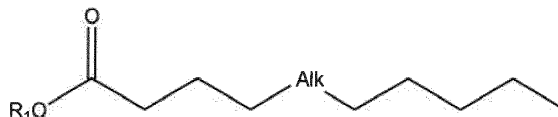


Ahora se ha encontrado sorprendentemente que DGLA, 5-HETrE, 8-HETrE, 15-HETrE, 13-HOTrE (γ) y sus derivados son clínicamente útiles para tratar la inflamación de la piel, en particular la inflamación de la piel causada por eccema atópico, dermatitis de contacto, psoriasis o prurito urémico, mediante administración tópica a mamíferos. Un hallazgo particular de la presente invención es que estos compuestos reducen el nivel de enzimas COX-2 en la piel cuando se aplican tópicamente. La familia de enzimas COX-2 se ha relacionado fuertemente con la inflamación y se ha encontrado que está presente en mayores cantidades en el tejido inflamado.

Compendio de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento de la inflamación de la piel en un mamífero mediante administración tópica, como se define en la reivindicación 1 independiente. Las características opcionales se definen en las reivindicaciones dependientes.

La presente descripción proporciona un compuesto que es un derivado de ácido graso poliinsaturado (PUFA) de fórmula (I),



I

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en donde

- -Alk- es -CH(O₂)-[*trans*]CH=CH-[*cis*]CH=CH-CH₂-[*cis*]CH=CH-C₃H₆-, -(CH₂)₃-CH(O₂)-[*trans*]CH=CH-[*cis*]CH=CH-CH₂-[*cis*]CH=CH-, -(CH₂)₃-[*cis*]CH=CH-CH₂-[*cis*]CH=CH-[*trans*]CH=CH-CH(OR₂)- o -CH₂-[*cis*]CH=CH-CH₂-[*cis*]CH=CH-[*trans*]CH=CH-CH(OR₂)-;
- R₁ es un átomo de hidrógeno; o
R₁ es un grupo alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, arilo C6-C10, heteroarilo de 5 a 10 miembros, carbociclilo C3-C7 o heterociclilo de 5 a 10 miembros; o
R₁ es un grupo de fórmula -CH₂-CH(O₃)-CH₂-(OR₄), en donde R₃ y R₄ son cada uno independientemente átomos de hidrógeno o -(C=O)-R₆, en donde R₆ es un grupo alifático que tiene de 3 a 29 átomos de carbono; o
R₁ es un grupo de fórmula -(CH₂OCH₂)_mOH, en donde m es un número entero de 1 a 200;
- R₂ es un átomo de hidrógeno; o
R₂ es un grupo -(C=O)-R₅, en donde R₅ es un grupo alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, arilo C6-C10, heteroarilo de 5 a 10 miembros, carbociclilo C3-C7 o heterociclilo de 5 a 10 miembros, o R₅ es un grupo alifático que tiene de 3 a 29 átomos de carbono; o
R₂ es un grupo de fórmula -(CH₂OCH₂)_nOH, en donde n es un número entero de 1 a 200; y en donde
- dichos grupos alquilo, alqueno, alquino y alifático son iguales o diferentes y están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos alcoxi C1-C4, alquenoil(C2-C4)oxi, haloalquilo C1-C4, haloalqueno C2-C4, haloalcoxi C1-C4, haloalquenoil(C2-C4)oxi, hidroxilo, -SR' y -NR'R" donde R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C2 no sustituido;
- dichos grupos arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo son iguales o diferentes y están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno, y grupos ciano, nitro, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, alqueno C2-C4, alquenoil(C2-C4)oxi, haloalquilo C1-C4, haloalqueno C2-C4, haloalcoxi C1-C4, haloalquenoil(C2-C4)oxi, hidroxilo, hidroalquilo C1-C4, -SR' y -NR'R" en donde cada R' y R" es igual o diferente y representa hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido;

y en donde el derivado de PUFA está en forma de un racemato, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, cuyo compuesto se utiliza para tratar la inflamación de la piel en un mamífero, mediante administración tópica.

Descripción detallada de la invención

La Figura 1 muestra los resultados de un ensayo de inmunohistoquímica para determinar la cantidad de enzimas COX-2 presentes en piel de oreja porcina *ex vivo* 0 y 6 horas después de la tinción con diaminobencidina.

La Figura 2 muestra los resultados de un ensayo de inmunohistoquímica para determinar la cantidad de enzimas COX-2 presentes en piel de oreja porcina *ex vivo*, que ha sido tratada con ketoprofeno en aceite de pescado, 0 y 6 horas después de la tinción con diaminobencidina.

La Figura 3 muestra los resultados de un ensayo de inmunohistoquímica para determinar la cantidad de enzimas COX-2 presentes en piel de oreja porcina *ex vivo*, que ha sido tratada con un compuesto representativo de la invención, DGLA, 0 y 6 horas después de la tinción con diaminobencidina.

La Figura 4 muestra los resultados de un ensayo de inmunohistoquímica para determinar la cantidad de enzimas COX-2 presentes en piel de oreja porcina *ex vivo*, que ha sido tratada con un compuesto representativo de la invención, 15-HETrE, 0 y 6 horas después de la tinción con diaminobencidina.

La Figura 5 muestra los resultados de un análisis de Transferencia Western para determinar el efecto de DGLA (segunda barra) y 15-HETrE (tercera barra) en la expresión de COX-2 en la piel porcina con respecto a la barra de agua (primera). A los niveles en control se les asignó un valor de 100%.

Preferiblemente, los grupos alquilo, alqueno, alquino y alifático no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2 o 3, preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente 1, sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y alcoxi C1-C4, hidroxilo, haloalquilo C1-C4, haloalqueno C2-C4, haloalquil(C1-C4)oxi y -NR'R" en donde R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C₁-do₂ alquilo. Los sustituyentes más preferidos son halógeno, grupos alcoxi C1-C4, hidroxilo y -NR'R" donde R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C2 no sustituido. Los sustituyentes particularmente preferidos incluyen grupos hidroxilo y -NR'R" donde R' y R" son iguales y representan hidrógeno.

Cuando los grupos alquilo, alqueno, alquino y alifático anteriores están sustituidos con dos o tres sustituyentes, se prefiere que no más de dos sustituyentes se seleccionen entre hidroxilo. Más preferiblemente, no más de un sustituyente se seleccione entre hidroxilo.

Lo más preferiblemente, los grupos alquilo, alqueno y alquino anteriores no están sustituidos.

Como se emplea en la presente memoria, un grupo alquilo C1-C6 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo alquilo C₁-C₄ que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₂ que contiene de 1 a 2 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alquilo C1-C4 incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo y t-butilo. Para evitar dudas, cuando están presentes dos grupos alquilo en un compuesto de la presente invención, los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes.

Como se emplea en la presente memoria, un grupo alqueno C2-C6 es un grupo alqueno lineal o ramificado que tiene al menos un doble enlace de configuración *cis* o *trans* donde corresponda y que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo alqueno C₂-C₄ que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, tal como -CH=CH₂ o -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-CH₂-CH=CH₂, -CH₂-CH=CH-CH₃, -CH=C(CH₃)-CH₃ y -CH₂-C(CH₃)=CH₂, preferiblemente un grupo alqueno C₂ que tiene 2 átomos de carbono. Para evitar dudas, cuando están presentes dos grupos alqueno en un compuesto de la presente invención, estos pueden ser iguales o diferentes.

Como se emplea en la presente memoria, un grupo alquino C₂-C₆ es un grupo alquino lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo alquino C₂-C₄ que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquino C₂ que contiene 2 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen -C≡CH o -CH₂-C≡CH, así como 1- y 2-butinilo, 2-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo. Para evitar dudas, cuando están presentes dos grupos alquino en un compuesto de la presente invención, estos pueden ser iguales o diferentes.

Preferiblemente, dicho grupo alquilo C₁-C₆ es un grupo alquilo C1-C2, dicho grupo alqueno C2-C6 es un grupo alqueno C₂ y dicho grupo alquino C2-C6 es un grupo alquino C₂.

Como se emplea en la presente memoria, un átomo de halógeno es cloro, flúor, bromo o yodo.

Como se emplea en la presente memoria, un grupo alcoxi C₁-C₆ o grupo alqueno C₂-C₆ es típicamente dicho alquilo C1-C6 (p. ej., un alquilo C₁-C₄) o dicho alqueno C₂-C₆ (p. ej., un grupo alqueno C₂-C₄) respectivamente que está anclado a un átomo de oxígeno.

Un grupo haloalquilo, haloalqueno, haloalcoxi o haloalqueno C₂-C₆ es típicamente dicho grupo alquilo, alqueno, alcoxi o alqueno C₂-C₆, respectivamente, que está sustituido con uno o más de dichos átomos de halógeno. Típicamente, está sustituido con 1, 2 o 3 de dichos átomos de halógeno. Los grupos haloalquilo y haloalcoxi preferidos incluyen grupos perhaloalquilo y perhaloalcoxi, tales como -CX₃ y -OCX₃ en donde X es dicho átomo de halógeno, por ejemplo, cloro y flúor.

Como se emplea en la presente memoria, un grupo, alquil(C1-C4)io o alqueno(C2-C4)io es típicamente dicho grupo alquilo C1-C4 o un grupo alqueno C2-C4 respectivamente, que está anclado a un átomo de azufre, por ejemplo -S-CH₃.

Como se emplea en la presente memoria, un grupo hidroxialquilo C1-C4 es un grupo alquilo C1-C4 sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Típicamente, está sustituido con uno, dos o tres grupos hidroxilo. Preferiblemente, está sustituido con un único grupo hidroxilo.

Como se emplea en la presente memoria, un grupo arilo C₆-C₁₀ es un anillo aromático monocíclico o policíclico, preferiblemente monocíclico, que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo arilo C₆ que contiene 6 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos arilo incluyen fenilo, naftaleno y azuleno. Se prefiere fenilo.

Como se usa en la presente memoria, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros es un anillo aromático monocíclico o policíclico, preferiblemente monocíclico, de 5 a 10 miembros, tal como un anillo de 5 o 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados entre O, S y N. Cuando el anillo contiene 4 heteroátomos, estos son preferiblemente todos átomos de nitrógeno. Los ejemplos incluyen grupos tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazolilo. Se prefieren los grupos tienilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, p. ej. grupos pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los grupos más preferidos son tienilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo y triazinilo, p. ej. piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo y triazinilo, lo más preferiblemente piridinilo.

Como se emplea en la presente memoria, un grupo heterociclilo de 5 a 10 miembros es un anillo carbocíclico C₅-C₁₀ monocíclico o policíclico, preferiblemente monocíclico, saturado o insaturado, no aromático en el que uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, de los átomos de carbono se reemplazan con un radical seleccionado entre N, O, S, S(O) y S(O)₂, y en donde uno o más de los átomos de carbono restantes están reemplazados opcionalmente por un grupo -C(O)- o -C(S)-. Cuando uno o más de los átomos de carbono restantes se reemplazan por un grupo -C(O)- o -C(S)-, preferiblemente solo se reemplazan uno o dos (más preferiblemente dos) de tales átomos de carbono. Típicamente, el anillo heterociclilo de 5 a 10 miembros es un anillo de 5 a 6 miembros. Los grupos heterociclilo adecuados incluyen grupos y radicales azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, ditiolanilo, dioxolanilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexahidropirimidinilo, metilendioxfenilo, etilendioxfenilo, tiomorfolinilo, S-oxo-tiomorfolinilo, S,S-dioxo-tiomorfolinilo, morfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxolanilo, trioxolanilo, tritiano, imidazolinilo, piranilo, pirazolinilo, tioxolanilo, tioxtiazolidinilo, 1H-pirazol-5-(4H)-onilo, 1,3,4-tiadiazol-2(3H)-tionilo, oxopirrolidinilo, oxotiazolidinilo, oxopirazolidinilo, succinimido y maleimido. Los grupos heterociclilo preferidos son grupos y radicales pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, ditiolanilo, dioxolanilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexahidropirimidinilo, tiomorfolinilo y morfolinilo.

Para evitar dudas, aunque las definiciones anteriores de grupos heteroarilo y heterociclilo se refieren a un radical "N" que puede estar presente en el anillo, como será evidente para un químico experto, el átomo de N estará protonado (o portará un sustituyente como se define a continuación) si está anclado a cada uno de los átomos del anillo adyacente a través de un enlace sencillo.

Como se emplea en la presente memoria, un grupo carbocíclico C₃-C₇ es un anillo hidrocarbonado saturado o insaturado no aromático que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Preferiblemente es un anillo hidrocarbonado saturado o monoinsaturado (es decir, un radical cicloalquilo o un radical cicloalquenilo) que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, más preferiblemente que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y sus variantes monoinsaturadas, más particularmente ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo carbociclilo C₃-C₇ también incluye grupos los carbociclilo C₃-C₇ descritos anteriormente, pero en donde uno o más átomos de carbono del anillo están reemplazados por un grupo -C(O)-. Más preferiblemente, 0, 1 o 2 átomos de carbono en el anillo (lo más preferiblemente 0) son reemplazados por -C(O)-. Lo más preferiblemente, dicho grupo carbociclilo C₃-C₇ es ciclohexilo.

Típicamente los grupos arilo, heteroarilo, heterociclilo y carbociclilo en R₁ y R₅ no están sustituidos o están sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes que no están sustituidos, por ejemplo, con 1, 2 o 3 sustituyentes que no están sustituidos. Los sustituyentes preferidos incluyen átomos de halógeno y grupos alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquenil(C₂-C₄)oxi, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, haloalquenil(C₂-C₄)oxi, hidroxilo, mercapto, ciano, nitro, hidroxialquilo C₁-C₄, hidroxialquenilo C₂-C₄, alquil(C₁-C₄)tio, alquenil(C₂-C₄)tio y -NR'R", en donde cada R' y R" es igual o diferente y representa hidrógeno o alquilo C₁-C₄. Los sustituyentes más preferidos incluyen átomos de halógeno y grupos alquilo C₁-C₄ no sustituido, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, ciano, nitro, -SR' y -NR'R" donde R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁-C₂ no sustituido. Los sustituyentes más preferidos incluyen átomos de halógeno, grupos hidroxilo y grupos alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.

Lo más preferiblemente, los grupos arilo, heteroarilo, heterociclilo y carbociclilo anteriores no están sustituidos.

Cuando los grupos arilo, heteroarilo, heterociclilo y carbociclilo en R₁ y R₅ están sustituidos con dos, tres o cuatro sustituyentes, se prefiere que no se seleccionen más de dos sustituyentes entre hidroxilo, ciano y nitro. Más

preferiblemente, no se selecciona más de un sustituyente entre hidroxilo, ciano y nitro.

Como se emplea en la presente memoria, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal con un ácido o base farmacéuticamente aceptables. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico y ácidos orgánicos tales como cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o ácido *p*-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (p. ej., sodio o potasio) y metales alcalinotérreos (p. ej., calcio o magnesio) y bases orgánicas tales como alquilaminas, aralquilaminas y aminas heterocíclicas.

El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, es decir, compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y una o más moléculas de un disolvente. Tales solvatos son típicamente sólidos cristalinos que tienen una razón molar sustancialmente fija de soluto y disolvente. Los disolventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

Los compuestos de la invención pueden contener un centro quiral. Por consiguiente, se pueden utilizar en forma de una mezcla racémica, un enantiómero o una mezcla enriquecida en uno o más estereoisómeros. El alcance de la invención como se describe y reivindica abarca las formas racémicas de los compuestos de la invención, así como los enantiómeros individuales y las mezclas enriquecidas en estereoisómeros.

Se apreciará que se desea que el término "o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo" incluya todas las permutaciones de sales y solvatos, tales como solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención.

R₅ y R₆ pueden ser un grupo alifático que tiene de 3 a 29 átomos de carbono. Típicamente, el grupo alifático no es cíclico. El grupo alifático es típicamente lineal o ramificado, preferiblemente lineal. Típicamente, el grupo alifático tiene de 7 a 25 átomos de carbono, más preferiblemente de 11 a 25 átomos de carbono. El grupo alifático está típicamente no sustituido o sustituido con un grupo hidroxilo. El grupo alifático es preferiblemente no sustituido.

Los grupos alifáticos pueden ser saturados, monoinsaturados o poliinsaturados. Se prefieren los grupos alifáticos saturados.

Típicamente, los grupos alifáticos saturados tienen de 7 a 25 átomos de carbono, preferiblemente de 11 a 17 átomos de carbono.

Los grupos alifáticos monoinsaturados típicamente contienen un único enlace doble C=C. El doble enlace tiene configuración *cis* o *trans*. El único enlace doble puede estar presente en cualquier punto del grupo alifático, pero típicamente tiene 7 o 9 átomos de carbono desde el extremo del grupo alifático distal al grupo (C=O) al que está unido el grupo alifático. Típicamente, los grupos alifáticos monoinsaturados tienen de 7 a 25 átomos de carbono, preferiblemente de 15 a 23 átomos de carbono.

Los grupos alifáticos poliinsaturados típicamente contienen dos o más enlaces dobles C=C, por ejemplo 2, 3, 4, 5 o 6 enlaces dobles C=C. Cada doble enlace puede tener configuración *cis* o *trans*. Los dobles enlaces pueden estar presentes en cualquier punto de la cadena alifática, pero típicamente, el doble enlace C=C más alejado del grupo (C=O) al que está unido el grupo alifático tiene 3, 6 o 9 átomos de carbono desde el extremo del grupo alifático distal al grupo (C=O) al que está unido el grupo alifático. Típicamente, los grupos alifáticos poliinsaturados tienen de 7 a 25 átomos de carbono, preferiblemente de 15 a 23 átomos de carbono.

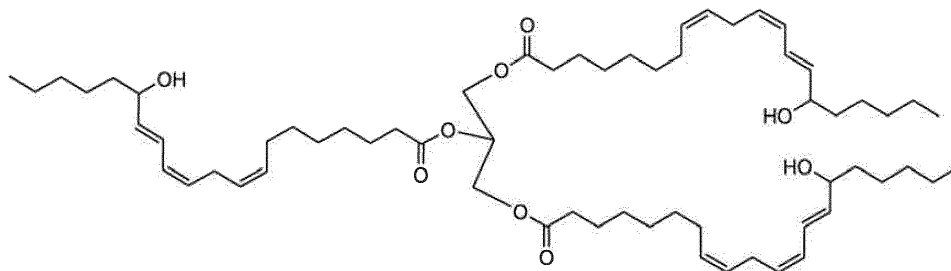
Típicamente, dicho grupo alifático es el grupo R, en donde R-CO₂H es un ácido graso. Preferiblemente, dicho ácido graso es ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido palmitoleico, ácido *cis*-vaccénico, ácido oleico, ácido eicosenoico, ácido erúrico, ácido nervónico, ácido alfa-linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosatetraenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, ácido tetracosapentaenoico, ácido tetracosahexaenoico, ácido linoleico, ácido gamma-linolénico, ácido eicosadienoico, ácido dihomo-gamma-linolénico, ácido araquidónico, ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido docosapentaenoico, o ácido Mead. Más preferiblemente, dicho ácido graso es ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico o ácido esteárico.

El grupo alifático que tiene de 3 a 29 átomos de carbono puede ser el grupo alifático de un derivado de PUFA de fórmula (I) como se define en la presente memoria, es decir, el grupo alifático tiene la fórmula -(CH₂)₃-Alk-(CH₂)₄CH₃, en donde -Alk- se define en la presente memoria.

El grupo alifático que tiene de 3 a 29 átomos de carbono puede ser el grupo alifático de ácido dihomo-gamma-linolénico o ácido 15-hidroxi-eicosatrienoico, es decir, el grupo alifático es -(CH₂)₆-CH=CH-CH₂-CH=CH-CH₂-CH=CH-

(CH₂)₄CH₃, en donde todos los dobles enlaces C=C tienen configuración *cis*, o -(CH₂)₆-[*cis*]CH=CH-CH₂-[*cis*]CH=CH-[*trans*]CH=CH-CH(OH)-(CH₂)₄CH₃. Preferiblemente, el grupo alifático que tiene de 3 a 29 átomos de carbono es el grupo alifático del ácido 15-hidroxi-eicosatrienoico, es decir, el grupo alifático es -(CH₂)₆-[*cis*]CH=CH-CH₂-[*cis*]CH=CH-[*trans*]CH=CH-CH(OH)-(CH₂)₄CH₃.

El derivado de PUFA de fórmula (I) puede tener la fórmula R'(C=O)O-CH₂-CH(O(C=O)R')-CH₂-O(C=O)R', en donde cada R' es el grupo alifático del ácido 15-hidroxi-eicosatrienoico, es decir, R' es -(CH₂)₆-[*cis*]CH=CH-CH₂-[*cis*]CH=CH-[*trans*]CH=CH-CH(OH)-(CH₂)₄CH₃. Por lo tanto, el derivado de PUFA de fórmula (I) es preferiblemente



Debe entenderse que el lado izquierdo del radical -Alk- está unido a la cadena carbonada insaturada que porta el radical -COOR₁ y el lado derecho del grupo -Alk- están unidos a la cadena carbonada saturada.

Típicamente, -Alk- es -CH(O₂)-[*trans*]CH=CH-[*cis*]CH=CH-CH₂-[*cis*]CH=CH-C₃H₆-, -(CH₂)₃-CH(O₂)-[*trans*]CH=CH-[*cis*]CH=CH-CH₂-[*cis*]CH=CH-, o -(CH₂)₃-[*cis*]CH=CH-CH₂-[*cis*]CH=CH-[*trans*]CH=CH-CH(OR₂)-. Preferiblemente, -Alk- es -(CH₂)₃-[*cis*]CH=CH-CH₂-[*cis*]CH=CH-CH₂-[*cis*]CH=CH-.

Típicamente, R₁ es un átomo de hidrógeno; o R₁ es un grupo alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, arilo C₆, heteroarilo de 5 a 6 miembros, carbociclilo C₃-DO₆ o heterociclilo de 5 a 6 miembros; o R₁ es un grupo de fórmula -CH₂-CH(O₃)-CH₂-(OR₄), en donde R₃ y R₄ se han definido en la presente memoria; o R₁ es un grupo de fórmula -(CH₂OCH₂)_mOH, en donde m se ha definido en la presente memoria, en donde dichos grupos alquilo, alqueno y alquino son iguales o diferentes y están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1, o 2 sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno, grupos alcoxi C₁-C₄, hidroxilo y -NR'R'' donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C₁-C₂ no sustituido; y dichos grupos arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo son iguales o diferentes y están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno, y ciano, nitro, alquilo C₁-C₄, grupos alcoxi C₁-C₄ y -NR'R'' en donde cada R' y R'' es igual o diferente y representa hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₂ no sustituido.

Preferiblemente, R₁ es un átomo de hidrógeno; o R₁ es un grupo alquilo C₁-C₄ no sustituido; o R₁ es un grupo de fórmula -CH₂-CH(O₃)-CH₂-(OR₄), en donde R₃ y R₄ se han definido en la presente memoria; o R₁ es un grupo de fórmula -(CH₂OCH₂)_mOH, en donde m se ha definido en la presente memoria.

Más preferiblemente, R₁ es un átomo de hidrógeno; o R₁ es un grupo de fórmula -CH₂-CH(O₃)-CH₂-(OR₄), en donde R₃ y R₄ se han definido en la presente memoria, y en donde al menos uno de R₃ o R₄ es -(C=O)-R₆, en donde R₆ se ha definido en la presente memoria.

Lo más preferiblemente, R₁ es un átomo de hidrógeno.

m es típicamente un número entero de 5 a 150, preferiblemente de 10 a 50.

R₃ es típicamente -(C=O)-R₆, en donde R₆ se ha definido en la presente memoria.

R₄ es típicamente -(C=O)-R₆, en donde R₆ se ha definido en la presente memoria.

Preferiblemente, R₃ y R₄ son -(C=O)-R₆, en donde cada R₆ puede ser igual o diferente y se ha definido en la presente memoria.

Típicamente, cuando R₃ y R₄ son ambos -(C=O)-R₆, R₅ no es un grupo alifático que tiene de 3 a 29 átomos de carbono.

R₆ es un grupo alifático que tiene de 3 a 29 átomos de carbono, como se define en la presente memoria. Típicamente, dicho grupo alifático es saturado. Típicamente, R₆ es un grupo alifático que tiene de 7 a 25 átomos de carbono, preferiblemente de 11 a 17 átomos de carbono. Preferiblemente, R₆ es un grupo R, en donde R-CO₂H es

ácido áurico, ácido mirístico, ácido palmítico o ácido esteárico.

Típicamente, R_2 es un átomo de hidrógeno; o R_2 es un grupo $-(C=O)-R_5$, en donde R_5 es un grupo alquilo C1-C4, alqueno C2-C4, alquino C2-C4, arilo C_6 , heteroarilo de 5 a 6 miembros, carbociclilo C_3-C_6 o heterociclilo de 5 a 6 miembros, o R_5 es un grupo alifático que tiene de 3 a 29 átomos de carbono; o R_2 es un grupo de fórmula $-(CH_2OCH_2)_nOH$, en donde n se ha definido en la presente memoria, en donde dichos grupos alquilo, alqueno y alquino son iguales o diferentes y están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1 o 2 sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno, grupos alcoxi C1-C4, hidroxilo y $-NR'R''$ donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C2 no sustituido; y dichos grupos arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo son iguales o diferentes y están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno, y grupos ciano, nitro, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 y $-NR'R''$ en donde cada uno de R' y R'' es igual o diferente y representa hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_2 no sustituido.

Preferiblemente, R_2 es un átomo de hidrógeno; o R_2 es un grupo $-(C=O)-R_5$, en donde R_5 es alquilo C1-C4 no sustituido; o R_2 es un grupo $-(C=O)-R_5$, en donde R_5 es un grupo alifático que tiene de 3 a 29 átomos de carbono; o R_2 es un grupo de fórmula $-(CH_2OCH_2)_nOH$, en donde n se ha definido en la presente memoria.

Más preferiblemente, R_2 es un átomo de hidrógeno; o R_2 es un grupo $-(C=O)-R_5$, en donde R_5 es un grupo alifático que tiene de 3 a 29 átomos de carbono; o R_2 es un grupo de fórmula $-(CH_2OCH_2)_nOH$, en donde n se ha definido en la presente memoria.

Lo más preferiblemente, R_2 es un átomo de hidrógeno.

n es típicamente un número entero de 5 a 150, preferiblemente de 10 a 50.

Cuando R_5 es un grupo alifático que tiene de 3 a 29 átomos de carbono, dicho grupo alifático se ha definido en la presente memoria. Típicamente, dicho grupo alifático es saturado. Típicamente, R_5 es un grupo alifático que tiene de 7 a 25 átomos de carbono, preferiblemente de 11 a 17 átomos de carbono. Preferiblemente, R_5 es un grupo R, en donde $R-CO_2H$ es ácido áurico, ácido mirístico, ácido palmítico o ácido esteárico.

En una realización, el derivado de PUFA de fórmula (I) está presente como una mezcla racémica de los enantiómeros R y S.

En otra realización, el derivado de PUFA de fórmula (I) está presente como el enantiómero R.

En otra realización, el derivado de PUFA de fórmula (I) está presente como el enantiómero S.

Típicamente, el mamífero es un ser humano.

-Alk- puede ser $-CH(O_2)-[trans]CH=CH-[cis]CH=CH-CH_2-[cis]CH=CH-C_3H_6-$, $-(CH_2)_3-CH(O_2)-[trans]CH=CH-[cis]CH=CH-CH_2-[cis]CH=CH-$, o $-(CH_2)_3-[cis]CH=CH-CH_2-[cis]CH=CH-[trans]CH=CH-CH(OR_2)-$; R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 no sustituido, o un grupo de fórmula $-CH_2-CH(O_3)-CH_2-(OR_4)$, en donde R_3 y R_4 son cada uno independientemente átomos de hidrógeno o $-(C=O)-R_6$, en donde R_6 es un grupo alifático lineal que tiene de 11 a 25 átomos de carbono, cuyo grupo alifático no está sustituido o está sustituido con un grupo hidroxilo, o R_1 es un grupo de fórmula $-(CH_2OCH_2)_mOH$, en donde m es un número entero de 5 a 150; y R_2 es un átomo de hidrógeno, un grupo $-(C=O)-R_5$, en donde R_5 es alquilo C1-C4 no sustituido, o un grupo $-(C=O)-R_5$, en donde R_5 es un grupo alifático lineal que tiene de 11 a 25 átomos de carbono, cuyo grupo alifático no está sustituido o está sustituido con un grupo hidroxilo; o R_2 es un grupo de fórmula $-(CH_2OCH_2)_nOH$, en donde n es un número entero de 5 a 150.

-Alk- puede ser $-(CH_2)_3-[cis]CH=CH-CH_2-[cis]CH=CH-[trans]CH=CH-CH(OR_2)-$; R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 no sustituido, o un grupo de fórmula $-CH_2-CH(O_3)-CH_2-(OR_4)$, en donde R_3 y R_4 son cada uno independientemente átomos de hidrógeno o $-(C=O)-R_6$, en donde R_6 es un grupo alifático lineal que tiene de 11 a 25 átomos de carbono, cuyo grupo alifático no está sustituido o está sustituido con un grupo hidroxilo, o R_1 es un grupo de fórmula

$-(CH_2OCH_2)_mOH$, en donde m es un número entero de 5 a 150; y R_2 es un átomo de hidrógeno, un grupo $-(C=O)-R_5$, en donde R_5 es alquilo C1-C4 no sustituido, o un grupo $-(C=O)-R_5$, en donde R_5 es un grupo alifático lineal que tiene de 11 a 25 átomos de carbono, cuyo grupo alifático no está sustituido o está sustituido con un grupo hidroxilo; o R_2 es un grupo de fórmula $-(CH_2OCH_2)_nOH$, en donde n es un número entero de 5 a 150.

-Alk- puede ser $-(CH_2)_3-[cis]CH=CH-CH_2-[cis]CH=CH-[trans]CH=CH-CH(OR_2)-$; R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo de fórmula $-CH_2-CH(O_3)-CH_2-(OR_4)$, en donde R_3 y R_4 son cada uno independientemente átomos de hidrógeno o $-(C=O)-R_6$, en

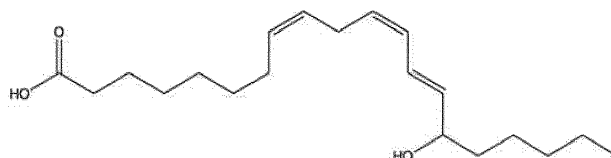
donde R_6 es un grupo alifático saturado lineal no sustituido que tiene de 11 a 17 átomos de carbono, y en el que al menos uno de R_3 o R_4 es $-(C=O)-R_6$; y R_2 es un átomo de hidrógeno, o un grupo $-(C=O)-R_5$, en donde R_5 es un grupo alifático saturado lineal no sustituido que tiene de 11 a 17 átomos de carbono, o R_2 es un grupo de fórmula $-(CH_2OCH_2)_nOH$, en donde n es un número entero de 10 a 50.

Típicamente, en los compuestos de la presente descripción, (a) R_1 es un grupo de fórmula $-CH_2-CH(O_3)-CH_2-(OR_4)$, en donde R_3 y R_4 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o $-(C=O)-R_6$, en donde R_6 es un grupo alifático saturado que tiene de 3 a 29 átomos de carbono, en donde al menos uno de R_3 o R_4 es $-(C=O)-R_6$; o (b) R_1 es un grupo de fórmula $-(CH_2OCH_2)_mOH$, en donde m se ha definido en la presente memoria; y/o (c) R_2 es un grupo $-(C=O)-R_5$, en donde R_5 es un grupo alifático saturado que tiene de 3 a 29 átomos de carbono; o (d) R_2 es un grupo de fórmula $-(CH_2OCH_2)_nOH$, en donde n se ha definido en la presente memoria. Tales compuestos serán particularmente lipófilos, lo que es ventajoso en algunos casos.

En este ejemplo preferido, preferiblemente (a) R_1 es un grupo de fórmula $-CH_2-CH(O_3)-CH_2-(OR_4)$, en donde R_3 y R_4 son cada uno independientemente átomos de hidrógeno o $-(C=O)-R_6$, en donde R_6 es un grupo alifático saturado que tiene de 3 a 29 átomos de carbono, en donde al menos uno de R_3 o R_4 es $-(C=O)-R_6$; y/o (c) R_2 es un grupo $-(C=O)-R_5$, en donde R_5 es un grupo alifático saturado que tiene de 3 a 29 átomos de carbono.

En un ejemplo más preferido, ambos R_1 y R_2 son átomos de hidrógeno

En un ejemplo particularmente preferido, $-Alk-$ es $-(CH_2)_3-[cis]CH=CH-CH_2-[cis]CH=CH-[trans]CH=CH-CH(OR_2)-$, y R_1 y R_2 son ambos átomos de hidrógeno. En esta realización, el derivado PUFA de fórmula (I) es 15-HETRe y está representado por la fórmula



Típicamente, los compuestos de la invención se administran como uno o más tratamientos por día, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos por día, más preferiblemente de 1 a 2 tratamientos por día.

Típicamente, los compuestos de la invención se administran a una dosis diaria de $0,1 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ a $1 \text{ kg/m}^2/\text{día}$, preferiblemente de $1 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ a $100 \text{ g/m}^2/\text{día}$, más preferiblemente de $10 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ a $10 \text{ g/m}^2/\text{día}$, lo más preferiblemente de $100 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ a $1 \text{ g/m}^2/\text{día}$.

La inflamación de la piel incluye erupciones, urticaria, ampollas y/o ronchas y puede ser causada por eccema, exposición a la radiación, enfermedades autoinmunitarias y/o prurito urémico.

En un ejemplo preferido, la inflamación de la piel es causada por eccema atópico, dermatitis de contacto, psoriasis o prurito urémico.

En otro ejemplo preferido, la inflamación de la piel es causada por la exposición de la piel a la radiación electromagnética. Esto incluye, por ejemplo, exposición a la luz solar, calor, rayos X o materiales radiactivos. Por lo tanto, en este ejemplo, el compuesto de la presente descripción se utiliza típicamente para tratar quemaduras solares.

El término eccema se aplica a una amplia gama de afecciones de la piel con una variedad de etiologías. En general, el eccema se clasifica por la inflamación de la epidermis. Los síntomas comunes asociados con el eccema incluyen sequedad, erupciones cutáneas recurrentes, enrojecimiento, edema (hinchazón) cutáneo, picazón, sequedad, formación de costras, descamación, ampollas, grietas, supuración y sangrado. El eccema incluye eccema atópico (dermatitis atópica), dermatitis de contacto, eccema xerótico, dermatitis seborreica, dishidrosis, eczema discoide, eczema venoso, dermatitis herpetiforme, neurodermatitis y autoeczematización. El eccema es típicamente eccema atópico o dermatitis de contacto.

El eccema atópico se agrava principalmente por el contacto o la ingesta de alérgenos, que incluyen pelo y caspa de animales, alérgenos alimentarios, por ejemplo, nueces o mariscos, o medicamentos, por ejemplo, penicilina.

La dermatitis de contacto incluye dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritante y dermatitis de fotocontacto.

La radiación electromagnética incluye ondas de radio, microondas, radiación de terahercios, radiación infrarroja, luz

visible, radiación ultravioleta, rayos X y rayos gamma. La radiación electromagnética es preferiblemente radiación infrarroja, luz visible, radiación ultravioleta, rayos X y rayos gamma, más preferiblemente radiación ultravioleta, rayos X y rayos gamma.

- 5 Las enfermedades autoinmunitarias pueden implicar una respuesta autoinmunitaria contra la piel. Son ejemplos de tales enfermedades autoinmunitarias el lupus y la psoriasis.

El prurito urémico es un trastorno de la piel asociado con insuficiencia renal crónica. También afecta con frecuencia a pacientes sometidos a tratamiento de diálisis.

- 10 Típicamente, el compuesto de la presente invención se administra conjuntamente con un corticosteroide.

Los corticosteroides adecuados que se utilizarán para la administración conjunta con los compuestos de la invención son dipropionato de clobetasol, dipropionato de betametasona, propionato de halobetasol, diacetato de diflorasona, fluciclonida, halocinonida, amcinonida, desoximetasona, acetónido de triamcinolona, furcato de mometasona, propionato de fluticasona, acetónido de fluocinolona, valerato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, desonida, prednicartrato, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, naflacort, deflazacort, acetato de haloprednol, budesonida, dipropionato de beclometasona, hidrocortisona, pivalato de clocortolona, aceponato de metilprednisolona, palmitato de dexametasona, tipredano, aceponato de hidrocortisona, dipropionato de alclometasona, halometasona, sulheptanato de metilprednisolona, rimexolona, farnesilato de prednisolona, ciclesonida, deprodona, etabonato de propionatoloteprednol, butirato propionato de betametasona, flunisolida, prednisolona, fosfato sódico de dexametasona, triamcinolona, 17-valerato betametasona, betametasona, dipropionato de betametasona, acetato de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato sódico de prednisolona y probutato de hidrocortisona.

25 Los corticosteroides preferidos que se utilizarán para la administración conjunta con compuestos de la invención son dipropionato de clobetasol, dipropionato de betametasona, propionato de halobetasol, diacetato de diflorasona, fluciclonida, halocinonida, amcinonida, desoximetasona, acetónido de triamcinolona, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, acetónido de fluocinolona, valerato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, acetónido de triamcinolona, desonida y prednicartrato.

35 Cualquier referencia a corticosteroides dentro del alcance de la presente invención incluye una referencia a sales o derivados de los mismos que se pueden formar a partir de los corticosteroides. Los ejemplos de posibles sales o derivados incluyen: sales de sodio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, dihidrogenofosfatos, palmitatos, pivalatos, farnesilatos, aceponatos, suleptanatos, prednicarbatos, furoatos o acetónidos. En algunos casos, los corticosteroides también pueden aparecer en forma de sus hidratos.

40 Es un hallazgo particular de la presente invención que la administración conjunta de un compuesto de la presente invención con un corticosteroide permite reducir la cantidad de corticosteroides administrados, sin reducir la eficacia del tratamiento. Por lo tanto, en una realización preferida, el compuesto de la presente invención se administra conjuntamente con un corticosteroide, en donde el corticosteroide se administra a una dosis diaria de 50% o menos, preferiblemente 25% o menos, más preferiblemente 10% o menos, la mayoría preferiblemente 5% o menos, de la dosis diaria recomendada de dicho corticosteroide en dicho mamífero.

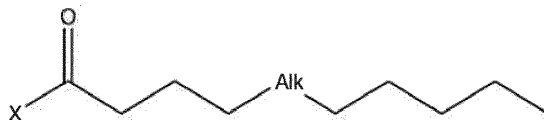
45 El experto en la técnica conoce bien las dosis diarias recomendadas de corticosteroides en mamíferos. Por ejemplo, la dosis diaria recomendada de hidrocortisona en humanos es de aproximadamente $0,35 \text{ g/m}^2/\text{día}$. La dosis diaria recomendada de propionato de clobetasol en seres humanos es de $0,009$ a $0,018 \text{ g/m}^2/\text{día}$.

50 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se administran conjuntamente típicamente con hidrocortisona, en donde la dosificación diaria de hidrocortisona es de $0,175 \text{ g/m}^2/\text{día}$ o menos, preferiblemente $0,0875 \text{ g/m}^2/\text{día}$ o menos, más preferiblemente $0,035 \text{ g/m}^2/\text{día}$, lo más preferiblemente $0,0175 \text{ g/m}^2/\text{día}$ o menos. Los compuestos de la presente invención se administran conjuntamente típicamente con propionato de clobetasol, en donde la dosificación diaria de propionato de clobetasol es de $0,009 \text{ g/m}^2/\text{día}$ o menos, preferiblemente $0,0045 \text{ g/m}^2/\text{día}$ o menos, más preferiblemente $0,0018 \text{ g/m}^2/\text{día}$ o menos, lo más preferiblemente $0,0009 \text{ g/m}^2/\text{día}$ o menos.

55 Los compuestos de la presente invención se administran conjuntamente típicamente con un agente terapéutico adicional, que no es un corticosteroide, que es eficaz en el tratamiento de afecciones/enfermedades de la piel. Dichos agentes terapéuticos son bien conocidos por el experto en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, inmunomoduladores, antibióticos, inmunosupresores y fármacos contra la picazón.

60 Los compuestos de la invención están típicamente disponibles comercialmente, o pueden prepararse por analogía con métodos conocidos. Así, por ejemplo, tanto DGLA como 15-HETrE están disponibles comercialmente. Estos ácidos grasos disponibles se pueden derivatizar fácilmente para obtener derivados de PUFA de fórmula (I) por medio de métodos conocidos.

Por ejemplo, se pueden preparar derivados de PUFA de fórmula (I) como se define en la presente memoria, en donde R_1 es un grupo alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, arilo C6-C10, heteroarilo de 5 a 10 miembros, carbociclilo C3-C7 o heterociclilo de 5 a 10 miembros; o R_1 es un grupo de fórmula $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O}_3)-\text{CH}_2-(\text{OR}_4)$, en donde R_3 y R_4 se han definido en la presente memoria; o R_1 es un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{OH}$, en donde m se ha definido en la presente memoria, esterificando un compuesto de fórmula



en donde -Alk- se ha definido en la presente memoria y X es un grupo eliminable, por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo tosilato o mesilato con un alcohol de fórmula $\text{R}_1'\text{-OH}$, en donde R_1' es un grupo alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, arilo C6-C10, heteroarilo de 5 a 10 miembros, carbociclilo C3-C7 o heterociclilo de 5 a 10 miembros; o R_1' es un grupo de fórmula $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O}_3)-\text{CH}_2-(\text{OR}_4)$, en donde R_3 y R_4 se han definido en la presente memoria; o R_1' es un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_m\text{OH}$, en donde m se ha definido en la presente memoria, para obtener un derivado PUFA de fórmula (I) como se define en la presente memoria. Alternativamente, X puede ser un grupo hidroxilo. En ese caso, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en condiciones ácidas, o en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, piridina. Los compuestos de fórmula $\text{R}_1'\text{-OH}$ están típicamente disponibles comercialmente o pueden prepararse por analogía con métodos conocidos.

Cuando -Alk- es $-\text{CH}(\text{O}_2)-[\text{trans}]\text{CH}=\text{CH}-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_6-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{O}_2)-[\text{trans}]\text{CH}=\text{CH}-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-$, o $-(\text{CH}_2)_3-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-[\text{trans}]\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OR}_2)-$, los derivados de PUFA de fórmula (I) como se define en la presente memoria, en donde R_2 es un grupo $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}_5$, en donde R_5 es un grupo alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, arilo C6-C10, heteroarilo de 5 a 10 miembros, carbociclilo C3-C7 o heterociclilo de 5 a 10 miembros, o R_5 es un grupo alifático que tiene de 3 a 29 átomos de carbono, se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente memoria, en donde -Alk- es $-\text{CH}(\text{OR}_2)-[\text{trans}]\text{CH}=\text{CH}-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_6-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{O}_2)-[\text{trans}]\text{CH}=\text{CH}-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-$, o $-(\text{CH}_2)_3-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-[\text{trans}]\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OR}_2)-$, y R_2 es un átomo de hidrógeno, con un derivado de ácido carboxílico $\text{Y}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}'_5$, en donde R'_5 es un grupo alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, arilo C6-C10, heteroarilo de 5 a 10 miembros, carbociclilo C3-C7 o heterociclilo de 5 a 10 miembros, o R'_5 es un grupo alifático que tiene de 3 a 29 átomos de carbono, e Y es un grupo eliminable, por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo tosilato o mesilato. Los compuestos de fórmula $\text{Y}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}'_5$ están típicamente disponibles comercialmente o pueden prepararse por analogía con métodos conocidos.

Cuando -Alk- es $-\text{CH}(\text{O}_2)-[\text{trans}]\text{CH}=\text{CH}-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_6-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{O}_2)-[\text{trans}]\text{CH}=\text{CH}-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-$, o $-(\text{CH}_2)_3-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-[\text{trans}]\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OR}_2)-$, los derivados de PUFA de fórmula (I) como se define en la presente memoria, en donde R_2 es un grupo de fórmula $-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{OH}$, en donde n se ha definido en la presente memoria, se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula (I) como se define en la presente memoria, en donde -Alk- es $-\text{CH}(\text{OR}_2)-[\text{trans}]\text{CH}=\text{CH}-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_3\text{H}_6-$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}(\text{O}_2)-[\text{trans}]\text{CH}=\text{CH}-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-$, o $-(\text{CH}_2)_3-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-[\text{cis}]\text{CH}=\text{CH}-[\text{trans}]\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OR}_2)-$, y R_2 es un átomo de hidrógeno, con un compuesto de fórmula $\text{Z}-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{OH}$, en donde n se ha definido en la presente memoria y Z es un buen grupo eliminable, por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo tosilato o mesilato. Los compuestos de fórmula $\text{Z}-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{OH}$ están típicamente disponibles comercialmente o pueden prepararse por analogía con métodos conocidos.

La presente descripción también proporciona una composición farmacéutica adecuada para administración tópica que comprende un derivado de PUFA, como se define en la presente memoria, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la inflamación de la piel, como se define en la presente memoria, en un mamífero, como se define en la presente memoria.

Las composiciones farmacéuticas preferidas son estériles y libres de pirógenos.

La composición farmacéutica está típicamente en forma de gel, pomada, crema o loción.

Cuando dicha composición farmacéutica es un gel, típicamente comprende un polímero hidrófilo tal como polietilenglicol entrecruzado, almidón entrecruzado o polivinilpirrolidona.

Una pomada, crema o loción típicamente contienen una fase acuosa y una fase oleaginosa en mezcla.

La composición farmacéutica puede contener adicionalmente uno o más emolientes, emulsionantes, espesantes y/o conservantes, particularmente cuando se trata de una crema o pomada.

Los emolientes adecuados para su inclusión en cremas o pomadas de la presente invención son típicamente alcoholes de cadena larga, por ejemplo, un alcohol C8-C22 tal como alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol cetearílico, hidrocarburos tales como vaselina y aceite mineral ligero, o lanolina acetilada. La cantidad total de emoliente en la composición farmacéutica es preferiblemente de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 30% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 10% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

El emulsionante es típicamente un agente tensioactivo no iónico, p. ej., polisorbato 60 (disponible de ICI Americas), monoestearato de sorbitán, oleato de poliglicerilo-4 y lauriléter de polioxietileno(4). Generalmente, la cantidad total de emulsionante es de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 14% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 2% en peso a aproximadamente 6% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

Se pueden utilizar espesantes farmacéuticamente aceptables, tales como Veegum.TM.K (disponible de R. T. Vanderbilt Company, Inc.), y alcoholes de cadena larga (es decir, alcoholes C8-C22 tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico y alcohol cetearílico). La cantidad total de espesante presente es preferiblemente de aproximadamente 3% en peso a aproximadamente 12% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

En la composición farmacéutica pueden estar presentes conservantes tales como metilparabeno, propilparabeno y alcohol bencílico. Los expertos en la técnica conocen la cantidad apropiada de tales conservantes. La composición farmacéutica también puede comprender un antioxidante liposoluble tal como palmitato de ascorbilo, tocoferol y/o ácido ascórbico en presencia de lecitina.

Opcionalmente, se puede incluir un agente solubilizante adicional tal como alcohol bencílico, ácido láctico, ácido acético, ácido esteárico o ácido clorhídrico en la composición farmacéutica. Si se utiliza un agente solubilizante adicional, la cantidad presente es preferiblemente de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 12% en peso basada en el peso total de la composición farmacéutica.

Opcionalmente, la composición farmacéutica puede contener un humectante tal como glicerina y un potenciador de la penetración en la piel tal como estearato de butilo, urea y DMSO.

Los expertos en la técnica saben que un solo ingrediente puede realizar más de una función en una crema, es decir, el alcohol cetílico puede servir tanto de emoliente como de espesante.

En una realización, la composición farmacéutica está en forma de crema. La crema típicamente consiste en una fase oleosa y una fase acuosa mezcladas para formar una emulsión. Preferiblemente, la crema comprende una emulsión de aceite en agua. Preferiblemente, la cantidad de agua presente en una crema de la invención es de aproximadamente 45% en peso a aproximadamente 85% en peso basada en el peso total de la crema.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de una pomada, esta típicamente comprende una base de pomada farmacéuticamente aceptable tal como vaselina o polietilenglicol 400 (disponible de Union Carbide) combinada con polietilenglicol 3350 (disponible de Union Carbide). La cantidad de base de pomada presente en una pomada de la invención es preferiblemente de aproximadamente 60% en peso a aproximadamente 95% en peso basada en el peso total de la pomada.

En la composición farmacéutica de la presente descripción, la cantidad del derivado de PUFA de fórmula (I) es típicamente de 0,01% en peso a 50% en peso, preferiblemente de 0,5% en peso a 25% en peso, más preferiblemente de 1% en peso a 10% en peso, por ejemplo, aproximadamente 5% en peso, basada en el peso total de la composición farmacéutica.

El compuesto/composición de la presente invención se formula para administración tópica y se puede administrar a un paciente a una cantidad tal que se suministran entre 0,00001 y 10 g, preferiblemente entre 0,0001 y 1 g de ingrediente activo por m² de la zona que se vaya a tratar.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender adicionalmente uno o más corticosteroides como se ha definido en la presente memoria. La cantidad de corticosteroide presente en la composición farmacéutica de la invención es típicamente 50% o menos, preferiblemente 25% o menos, más preferiblemente 10% o menos, lo más preferiblemente 5% o menos, de la cantidad recomendada de dicho corticosteroide en una formulación disponible comercialmente. El experto en la técnica conoce bien la cantidad de corticosteroides presentes en diversas formulaciones tópicas. Por ejemplo, la cantidad de hidrocortisona presente en la mayoría de las formulaciones disponibles comercialmente es típicamente de 1% p/p. La cantidad de propionato de clobetasol presente en la mayoría de las formulaciones disponibles comercialmente es típicamente de 0,0525% p/p.

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención típicamente comprenden hidrocortisona en una cantidad de 0,5% p/p o menos, preferiblemente 0,025% p/p o menos, más preferiblemente 0,01% p/p o menos, lo más preferiblemente 0,005% p/p o menos. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención típicamente comprenden propionato de clobetasol en una cantidad de 0,026% p/p o menos, preferiblemente 0,013% p/p o menos, más preferiblemente 0,0053% p/p o menos, lo más preferiblemente 0,0026% p/p o menos.

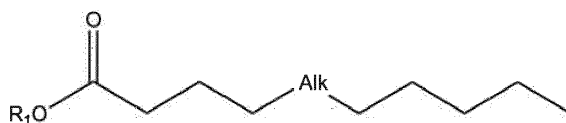
Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden típicamente uno o más agentes terapéuticos adicionales, que no son corticosteroides, como se define en la presente memoria. La cantidad de uno o más agentes terapéuticos adicionales, que no son corticosteroides, presentes en la composición será evidente para el experto en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar simplemente mezclando los ingredientes de una manera adecuada.

La presente divulgación también proporciona el uso de un compuesto que es un derivado de PUFA de fórmula (I) como se define en la presente memoria o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la inflamación de la piel, como se define en la presente memoria, en un mamífero, como se define en la presente memoria, mediante administración tópica.

La presente descripción también proporciona un método para tratar la inflamación de la piel, como se define en la presente memoria, en un mamífero, como se define en la presente memoria, cuyo método comprende administrar a la piel de dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que es un derivado de PUFA de fórmula (I) como se define en la presente memoria o una sal, o solvato del mismo farmacéuticamente aceptables.

La presente descripción también proporciona una composición farmacéutica que comprende un derivado de ácido graso poliinsaturado (PUFA) de fórmula (II),



II

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en donde

- -Alk- es $-(\text{CH}_2)_3\text{-[cis]CH=CH-CH}_2\text{-[cis]CH=CH-CH}_2\text{-[cis]CH=CH-}$; y R_1 se ha definido en la presente memoria;

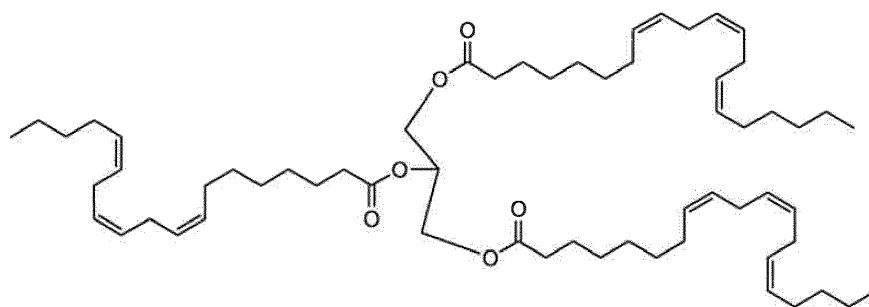
cuya composición es para su uso en el tratamiento de la inflamación de la piel en un mamífero, mediante administración tópica, y está sustancialmente libre de sales de litio y glucocorticoides.

Como apreciará el experto en la técnica, en este ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable del derivado de PUFA de fórmula (II) no es una sal de litio.

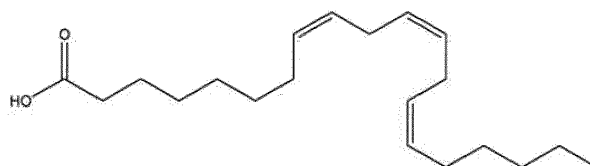
Típicamente, la composición farmacéutica que comprende un derivado de ácido graso poliinsaturado (PUFA) de fórmula (II) contiene el derivado de PUFA de fórmula (II) como único ingrediente activo.

Preferiblemente, la composición farmacéutica que comprende un derivado de ácido graso poliinsaturado (PUFA) de fórmula (II) consiste en el derivado de PUFA de fórmula (II) y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptables, como se define en la presente memoria.

Preferiblemente, el derivado de PUFA de fórmula (II) tiene la fórmula $\text{R}''(\text{C}=\text{O})\text{O-CH}_2\text{-CH}(\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}'')\text{-CH}_2\text{-O}(\text{C}=\text{O})\text{R}''$, en donde cada R'' es el mismo y es el grupo alifático del ácido dihomo-gamma-linolénico, es decir, R'' es $-(\text{CH}_2)_6\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH=CH-}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$, en donde todos los dobles enlaces $\text{C}=\text{C}$ tienen configuración *cis*. Por lo tanto, el derivado de PUFA de fórmula (II) es preferiblemente



En un ejemplo particularmente preferido, R_1 es un átomo de hidrógeno. En esta realización, el derivado PUFA de fórmula (II) es DGLA y está representado por la fórmula



La presente descripción también proporciona el uso de una composición farmacéutica que comprende un derivado de ácido graso poliinsaturado (PUFA) de fórmula (II) como se define en la presente memoria en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la inflamación de la piel, como se define en la presente memoria, en un mamífero, como se define en la presente memoria, mediante administración tópica, en donde la composición está sustancialmente libre de sales de litio y glucocorticoides.

La presente descripción también proporciona un método para tratar la inflamación de la piel, como se define en la presente memoria, en un mamífero, como se define en la presente memoria, cuyo método comprende administrar a la piel de dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un derivado de ácido graso poliinsaturado (PUFA) de fórmula (II) como se define en la presente memoria, en donde la composición está sustancialmente libre de sales de litio y glucocorticoides.

Ejemplos

Se realizaron análisis de inmunohistoquímica para medir el grado de expresión de las enzimas COX-2 en piel de oreja porcina *ex vivo*. La familia de enzimas COX-2 se ha relacionado fuertemente con la inflamación y se ha encontrado que está presente en mayores cantidades en el tejido inflamado. Por lo tanto, una disminución del nivel de COX-2 en la piel se corresponde con una reducción de inflamación de la piel.

Ejemplo 1

Orejas de cerdo recién extirpadas se sumergieron en el tampón helado de Hank para transportarlas desde el matadero al laboratorio. Al llegar, las orejas porcinas se lavaron primero con agua corriente y el espesor total la piel se liberó del cartílago subyacente mediante disección roma con un bisturí y se eliminaron los pelos con una cuchilla eléctrica. La piel se usó en el plazo de las 2 h posteriores al sacrificio. El grosor completo de la piel se cortó a aproximadamente 2 cm x 2 cm y se colocó en solución salina equilibrada de Hanks para mantener la viabilidad de la piel.

Se obtuvo una tira de piel de 2 mm utilizando un bisturí quirúrgico y a continuación se fijó la tira de piel utilizando una solución de formaldehído al 40%, se deshidrató y se fijó en cera fundida. Las secciones se cortaron utilizando un microtomo Shandon Finesse (Thermo Scientific, Waltham, MA, EE. UU.) hasta un grosor de 5 μ m y se colocaron en portaobjetos Micro Slide previamente limpiados de 2,5 cm x 7,5 cm x 1 mm. La sección de la piel se tiñó con diaminobencidina, que se une a las enzimas COX-2 y los portaobjetos se visualizaron en un microscopio óptico con función de captura de imágenes.

Las membranas de la piel se montaron en células de difusión de Franz utilizando tampón Hanks como fase receptora. Se utilizó agua como fase donadora. Después de 6 horas, se retiró la piel del aparato de células Franz, se eliminó el exceso de fase del donador y se limpió la piel con un pañuelo de papel limpio. A continuación, la zona de difusión se cortó en tiras de aproximadamente 2 mm utilizando un bisturí quirúrgico y a continuación las tiras de piel utilizando una solución de formaldehído al 40%, se deshidrató y se puso en cera fundida. Las secciones se cortaron utilizando un microtomo Shandon Finesse (Thermo Scientific, Waltham, MA, EE. UU.) hasta un grosor de 5 μ m y se colocaron en portaobjetos Micro Slide previamente limpiados de 2,5 cm x 7,5 cm x 1 mm. La sección de la piel se

tiñó con diaminobencidina, que se une a las enzimas COX-2, y los portaobjetos se visualizaron en un microscopio óptico con facilidad de captura de imágenes.

Los resultados de este experimento se muestran en la Figura 1. Una mancha oscura está presente en la muestra después de 0 horas y 6 horas, lo que indica la presencia continua de COX-2 en la piel. Esto indica que el agua no tiene actividad antiinflamatoria.

Ejemplo 2

Se realizó un experimento como se describe en el Ejemplo 1, excepto que la fase donadora comprendía ketoprofeno, un inhibidor conocido de COX-2, en aceite de pescado.

Los resultados de este experimento se muestran en la Figura 2. Después de seis horas, la cantidad de tinción oscura se ha reducido, lo que indica la penetración de ketoprofeno en la epidermis viable y la actividad contra la expresión de COX-2 en la piel.

Ejemplo 3

Se llevó a cabo un experimento como se describe en el Ejemplo 1, excepto que la fase donadora comprendía un compuesto representativo de la invención, DGLA.

Los resultados de este experimento se muestran en la Figura 3. Después de seis horas, la cantidad de tinción oscura se ha reducido, lo que indica la penetración de DGLA en la epidermis viable y la actividad contra la expresión de COX-2 en la piel.

Ejemplo 4

Se realizó un experimento como se describe en el Ejemplo 1, excepto que la fase donadora comprendía 15-HETrE.

Los resultados de este experimento se muestran en la Figura 4. Después de seis horas, la cantidad de tinción oscura se ha reducido, lo que indica la penetración de 15-HETrE en la epidermis viable y la actividad contra la expresión de COX-2 en la piel.

Ejemplo 5

Se realizó un experimento de Transferencia Western para determinar el efecto de DGLA y 15-HETrE aplicados tópicamente sobre la expresión de COX-2 en piel porcina. Se utilizó agua como control.

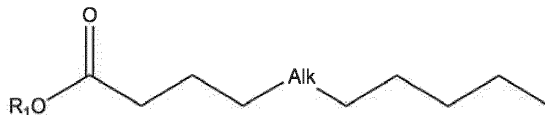
Membranas de la piel porcina (como se describe en el Ejemplo 1) se limpiaron suavemente con agua desionizada antes de ser homogeneizadas (Silverman, Chesham, Reino Unido) en un tampón de lisis RIPA [Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), NaCl 150 mM, PMSF 1 mM, EDTA 1 mM, 5 µg mL⁻¹ de aprotinina, 5 µg mL⁻¹ de leupeptina, Triton X-100 al 1%, desoxicolato de sodio al 1%, SDS al 0,1%]. Después de 15 minutos de incubación en hielo, los productos lisados se clarificaron por centrifugación a 14000 x g durante 2 x 15 minutos y el sobrenadante se almacenó a -80°C para el posterior análisis de proteínas.

Se separaron alícuotas de 30 µg de proteína total mediante SDS-PAGE, se transfirieron a membranas de nitrocelulosa utilizando la célula de transferencia electroforética Trans-Blot y se tiñeron brevemente con Ponceau S para verificar la transferencia efectiva. Las inmunotransferencias se incubaron durante 1 hora en una solución de bloqueo [solución salina tamponada con tris (TBS)-Tween 20 que contiene leche desnatada comercial en polvo al 5% (p/v) (Marvel) a temperatura ambiente. Después del lavado, la membrana se sondeó durante la noche a 4°C con anticuerpo contra COX-2 a 1:1000, 5-LOX a 1:1000 e iNOS a 1:500 en (solución de reactivo de bloqueo Western y azida de sodio 1:20 y 1:100, respectivamente, hasta volumen con TBS-tween). Las membranas se incubaron a continuación durante 1 h con anti-conejo conjugado con HRP a 1:10000. Para la β-actina, las membranas se sondearon con anti-actina y anti-ratón durante 1 hora cada una a temperatura ambiente a 1:10000. Después de 3x10 minutos de lavado en TBS-Tween, finalmente fueron expuestos a Dura Substrate recién preparado para quimioluminiscencia durante el tiempo apropiado antes de realizar la autorradiografía.

Los resultados de este experimento se muestran en la Figura 5. Se puede apreciar que se observa una reducción significativa en la expresión de COX-2 después de la dosificación con DGLA y 15-HETrE, con respecto al control.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la inflamación de la piel en un mamífero mediante administración tópica, que comprende un derivado de ácido graso poliinsaturado (PUFA), de fórmula (I),



I

o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en donde

- Alk- es

-(CH₂)₃-[*cis*]CH=CH-CH₂-[*cis*]CH=CH-CH₂-[*cis*]CH=CH-;

- R₁ es un átomo de hidrógeno; o

R₁ es un grupo alquilo C1-C6, alquenilo C2-C6, alquinilo C2-C6, arilo C6-C10, heteroarilo de 5 a 10 miembros, carbociclilo C3-C7 o heterociclilo de 5 a 10 miembros; o

R₁ es un grupo de fórmula -CH₂-CH(O₃)-CH₂-(OR₄), en donde R₃ y R₄ son cada uno independientemente átomos de hidrógeno o -(C=O)-R₆, en donde R₆ es un grupo alifático que tiene de 3 a 29 átomos de carbono;

o
R₁ es un grupo de fórmula -(CH₂OCH₂)_mOH, en donde m es un número entero de 1 a 200;

y en donde

- dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alifático son iguales o diferentes y están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y grupos alcoxi C1-C4, alquenil(C2-C4)oxi, haloalquilo C1-C4, haloalquenilo C2-C4, haloalcoxi C1-C4, haloalquenil(C2-C4)oxi, hidroxilo, -SR' y -NR'R" donde R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo C1-C2 no sustituido;

- dichos grupos arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo son iguales o diferentes y están cada uno no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes no sustituidos que son iguales o diferentes y se seleccionan entre átomos de halógeno y ciano, nitro, alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, alquenilo C2-C4, alquenil(C2-C4)oxi, haloalquilo C1-C4, haloalquenilo C2-C4, haloalcoxi C1-C4, haloalquenil(C2-C4)oxi, hidroxilo, hidroxialquilo C1-C4, -SR' y -NR'R" en donde cada R' y R" es igual o diferente y representa hidrógeno o alquilo C1-C4 no sustituido;

y en donde el derivado PUFA está en forma de un racemato, un estereoisómero o una mezcla de estereoisómeros, en donde el PUFA es el único ingrediente activo, en donde la inflamación de la piel es causada por dermatitis atópica, y en donde la cantidad de PUFA es de 1% en peso a 10% en peso de la composición farmacéutica.

2. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁ es un átomo de hidrógeno.

3. Una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el mamífero es un ser humano.

4. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se administra conjuntamente con un corticosteroide.

5. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que está en forma de gel, pomada, crema o loción.

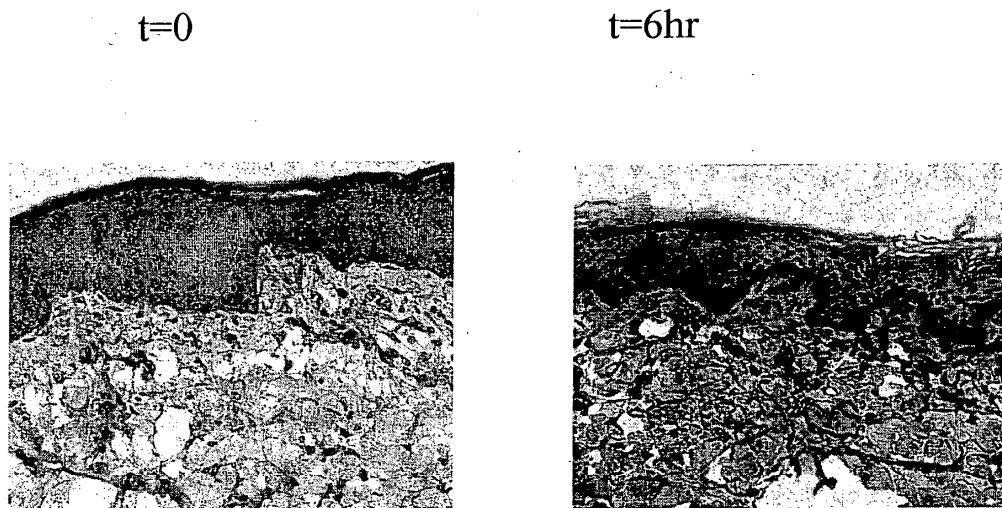


Figura 1

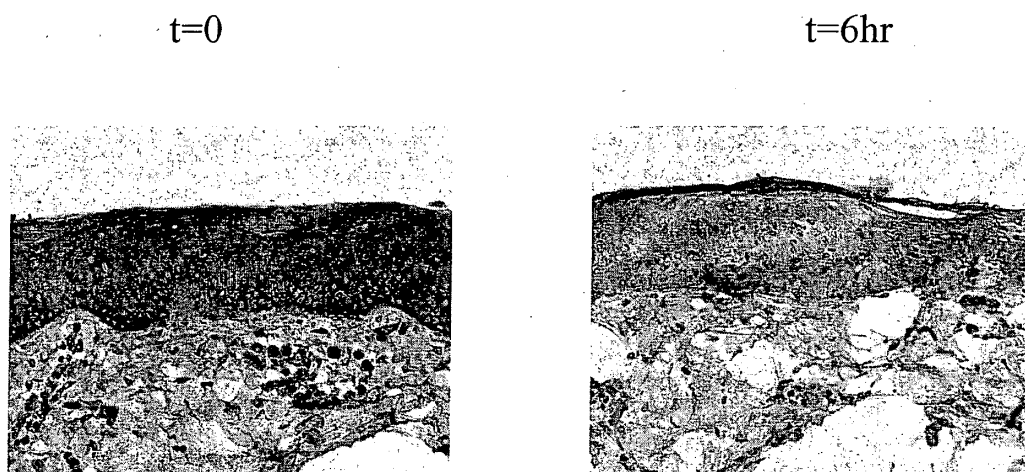


Figura 2

$t=0$

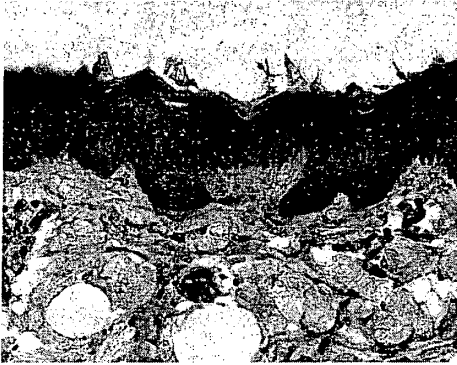


$t=6\text{hr}$



Figura 3

$t=0$



$t=6\text{hr}$

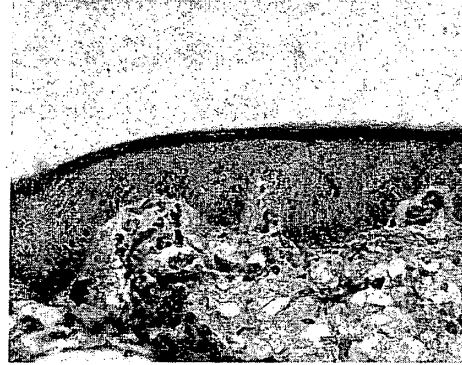


Figura 4

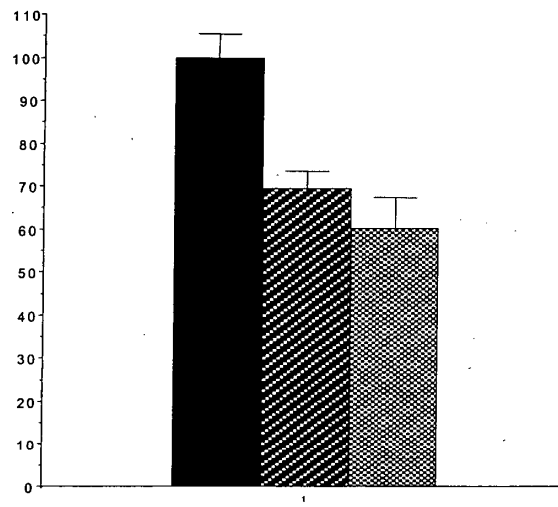


Figura 5